

---

## Patologia clinica

a cura di F. Menestrina, G. Monga

---

*Dai a Cesare quel che è di Cesare*

*Per errore il seguente preambolo non ha preceduto le linee guida pubblicate in Pathologica 89, 592-597, 1997. Me ne scuso molto con il professore Cesare Bordi.*

Vincenzo Eusebi

### Preambolo

L'elaborazione delle linee guida su argomenti di diagnostica istopatologica di pertinenza gastroenterologica, di cui iniziamo in questo fascicolo la pubblicazione, è stata decisa sulla base delle risultanze di un questionario inviato a tutti gli aderenti al GIPAD (Gruppo Italiano dei Patologi dell'Apparato Dirigente), formalmente costituitosi in occasione del 4° Congresso Nazionale della FISAPEC, tenutosi ad Abano Terme nell'ottobre 1995. Tale linee guida sono state elaborate da due aderenti scelti per specifica competenza nell'argomento, verificate dall'Editorial Board del GIPAD formato, oltre che da chi scrive, dai colleghi R. Fiocca, M. Rugge, L. Pollice, C. Capella, E. David, G. Franzin ed A. Fabiano ed infine discusse in occasione di riunioni plenarie del GIPAD.

Lo scopo di tale iniziativa è duplice: a) fornire a tutti i patologi italiani uno schema diagnostico che consenta una standardizzazione delle risposte, un più agevole confronto tra le diverse casistiche ed un più proficuo scambio con i colleghi clinici; b) fornire gli elementi minimi necessari ad una diagnostica specifica che possano servire di riferimento in tempi in cui controlli di qualità e maggior attenzione anche da parte dei pazienti ai livelli qualitativi della diagnostica in generale ed isto-patologica in particolare richiedono uno strumento atto allo scopo. Viene ovviamente lasciato alle scelte individuali di ciascun patologo ed ai suoi specifici rapporti scientifici e professionali con i clinici coinvolti l'eventuale arricchimento dei requisiti minimi proposti in questi documenti.

Cesare Bordi, Coordinatore Nazionale  
Gruppo Italiano dei Patologi dell'Apparato Dirigente (GIPAD)

## GIPAD

Gruppo Italiano dei Patologi dell'Apparato Dirigente

### La diagnosi morfologica delle epatiti croniche. Requisiti minimi del referto istopatologico

M. GUIDO, G. FAA\*

Cattedra di Istochimica e Immunoistochimica Patologica, Università di Padova, ULSS 15 Alta Padovana,  
Regione Veneto

\* Dipartimento di Citomorfologia, Divisione di Anatomia Patologica, Università di Cagliari

#### Introduzione

L'epatite cronica è una malattia caratterizzata da lesioni necrotiche ed infiammatorie del fegato, associate ad un grado variabile di fibrosi ed i cui segni clinici durano per un tempo superiore a sei mesi.

Tale definizione, che si riferisce ad un insieme eteroge-

neo di quadri clinico-patologici che riconoscono differenti meccanismi etio-patogenetici, non corrisponde in modo completo alla realtà della esperienza clinica. Infatti, il limite *convenzionale* dei sei mesi, pure operativamente utile, non sempre riflette la biologia del processo epatitico e può essere difficile da misurare. Basti pensare alle epatiti virali nelle quali è spesso impossibile identi-

Tab. I.

Classificazione etiopatogenetica delle epatiti croniche.

Epatiti da virus
HBV, HCV, HDV
Infezioni virali multiple
Epatite autoimmune
Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3
Epatite da tossici esogeni
Epatite criptogenetica

ficare il momento della infezione e/o l'inizio della sintomatologia. È inoltre importante ricordare che una epatite «cronica» autoimmune può (e dovrebbe) essere diagnosticata prima che siano trascorsi sei mesi dall'inizio della sintomatologia, per l'importanza di iniziare precocemente il trattamento. Infine, la definizione corrente di epatite cronica trascura la esistenza di una percentuale, non trascurabile, di casi nei quali la malattia è clinicamente asintomatica.

La prima classificazione morfologica delle epatiti croniche<sup>1</sup> è stata formalizzata in un contesto culturale nel quale poco o nulla si sapeva dei meccanismi etiopatogenetici delle epatiti. Essa distingueva due forme, *Epatite Cronica Persistente (ECP)* ed *Epatite Cronica Attiva (ECA)*, che si ritenevano associate ad una prognosi più (ECP) o meno (ECA) favorevole nel senso della possibile evoluzione cirrotica. Il marcatore morfologico delle forme attive era costituito dalla necrosi periportale (necrosi della lamina limitante; necrosi *piecemeal*). Studi successivi hanno dimostrato l'importanza del danno necrotico intraacinare ai fini della destrutturazione che conduce dalla epatite alla cirrosi. La prima classificazione è stata pertanto rivisitata<sup>2</sup> con l'introduzione di alcune varianti che tenevano conto dell'entità e del tipo di danno acinare: *l'Epatite Cronica Lobulare (ECL)* e *l'ECA con necrosi a ponte* e questa nuova formulazione ha costituito strumento di lavoro per quasi 20 anni.

In seguito alla identificazione di molti dei meccanismi etiopatogenetici delle epatiti croniche è risultato evidente che il dato morfologico *da solo* non costituisce fondamento del giudizio prognostico e che questo deve invece tenere in considerazione un insieme di fattori, morfologici e clinici. Paradigmatica in tal senso è l'epatite cronica da virus C che, pure caratterizzata nella maggioranza dei casi da lesioni epatitiche modeste (assenza o basso grado di necrosi periportale, lieve danno intraacinare) spesso etichettabili come ECP o ECL, dimostra una significativa tendenza alla evoluzione cirrotica.

Per tale ragione l'utilizzo delle categorie diagnostiche tradizionali è diventato inadeguato e ciò ha posto la necessità di riformulare una classificazione delle epatiti croniche che superi l'impostazione dualistica della ECP ed ECA (epatiti non cirrogene vs epatiti cirrogene)

È opinione condivisa<sup>3-5</sup> che, allo stato attuale delle conoscenze, una classificazione clinicamente utile delle epatiti croniche si possa fondare su un *criterio etiopatogenetico*, poiché questo costituisce il singolo fattore di maggiore peso nell'influenzare il quadro clinico, il decorso della malattia e la scelta della terapia. Nella Tabella I è riportata la classificazione attualmente più in uso.

#### Finalità dell'esame bioptico del fegato in corso di epatite cronica

Costituiscono finalità dell'esame bioptico del fegato in corso di epatite cronica:

- 1) La diagnosi di malattia epatitica, *ovvero* la conferma della ipotesi clinica di epatite cronica e la esclusione di altre malattie;
- 2) La graduazione e la stadiazione della epatite<sup>6</sup>, *ovvero* la valutazione della severità del danno epatitico. Sebbene l'inquadramento etio-patogenetico costituisca elemento centrale nella formulazione del giudizio prognostico, esso non fornisce nel singolo paziente indicazioni circa la gravità della malattia, sia in termini di estensione delle lesioni necrotico-infiammatorie (*grading* dell'epatite) che di valutazione della fase di evoluzione della malattia verso il suo possibile esito cirrotico (*staging* dell'epatite).
- 3) La diagnosi etiologica, *ovvero* la indicazione della compatibilità tra il quadro morfologico osservato e la ipotesi etiologica clinica e/o la formulazione di altre ipotesi etiologiche. Sebbene in un gran numero di casi i profili sierologici siano in grado di fornire attendibili indicazioni sulla etiologia del processo epatitico, pure è accettato che non esiste una concordanza piena tra il dato sierologico e quanto realmente accade nel fegato (Esempio: infezioni virali multiple, specie se in presenza di immunodepressione). La caratterizzazione etiologica e la definizione della entità del danno epatitico hanno rilevanza clinica ai fini della prognosi e del programma terapeutico. È stato infatti osservato che:
  - nella storia naturale delle epatiti croniche virali (indipendentemente dalla etiologia) vi è una tendenza maggiore alla evolutività in cirrosi in presenza di lesioni necrotico-flogistiche severe (la presenza di lesioni necro-infiammatorie minime non è tuttavia da considerare predittiva di assenza di evoluzione cirrotica a lungo termine).
  - nell'epatite cronica da HBV la risposta al trattamento con interferone è maggiore nelle forme con maggiore «attività» istologica;
  - nell'epatite cronica da HCV la risposta al trattamento con interferone è tanto minore quanto più elevato è il grado di fibrosi.
- 4) Il monitoraggio, a lungo termine, delle lesioni nei pazienti sottoposti a trattamento.

### Notizie cliniche

Quello che il clinico si attende dall'esame istologico è una diagnosi. Essa deve essere utile sia per le indicazioni terapeutiche che per i risvolti prognostici. Il giudizio diagnostico sarà tanto più adeguato quanto più ricco il corredo di informazioni clinico-laboratoristiche che accompagna la richiesta di esame istologico.

Può essere utile proporre al clinico l'utilizzo di una semplice scheda per la raccolta dei dati, che ha il vantaggio di funzionare come *check list*. La Tabella II ne fornisce un esempio.

Al fine di evitare una interpretazione «pregiudiziale», è opportuno che la lettura del preparato istologico venga effettuata inizialmente senza avere preso visione delle notizie cliniche relative al paziente, le quali devono tuttavia sempre essere tenute in considerazione prima della formulazione della diagnosi istologica<sup>7</sup>. Va infatti ricordato che una diagnosi istologica deve scaturire dalla integrazione (e validazione) del dato morfologico con il quadro clinico. Per tale ragione il confronto con il clinico costituisce momento irrinunciabile dell'itinerario diagnostico. In tale contesto vanno incoraggiate le conferenze clinico-patologiche, anche ai fini dell'aggiornamento reciproco.

### Campionamento

Il campionamento costituisce un limite costante dell'esame morfologico del fegato, considerando che una agobiopsia rappresenta circa 1/500.000 dell'intero organo. Ciò assume particolare rilievo in presenza di processi patologici, quali le epatiti croniche e la cirrosi, per la cui definizione diagnostica è richiesta la valutazione di più parametri istologici. In questi casi è generalmente considerato ottimale un campione bioptico ottenuto con ago tipo Menghini la cui lunghezza non sia inferiore a cm. 1,5 e che comprenda almeno 6 spazi portali<sup>8</sup>. Va ricordato che ai fini della valutazione della cirrosi, un campione è considerato inadeguato se costituito esclusivamente da tessuto sottocapsulare (1).

### L'esame morfologico nella pratica routinaria

#### 1. La Diagnosi di epatite

consiste nel riconoscimento dei *patterns* di lesioni elementari necrotico-flogistiche che caratterizzano il quadro epatitico.

Una estensiva descrizione di tali lesioni esula dagli scopi del presente scritto e per essa si rimanda ai trattati di anatomia patologica e alle pubblicazioni specialistiche<sup>9,10</sup>.

#### Tab. II.

Scheda per la raccolta dei dati clinici da inviare all'Unità Operativa di Anatomia patologica

Nome e Cognome ..... N. Cartella .....

Data di nascita .....

Precedenti biopsie: Data .....

Diagnosi .....

Sierologia:

Valori relativi all'epoca del campionamento bioptico:

ALT \_\_\_\_\_ AST \_\_\_\_\_ gGT \_\_\_\_\_ Fosf Alc \_\_\_\_\_ Ferritina \_\_\_\_\_ Alfa-feto-p. \_\_\_\_\_

Bilirubina \_\_\_\_\_ Ceruloplasmina \_\_\_\_\_ Antitripsina \_\_\_\_\_ Altro \_\_\_\_\_

Autoanticorpi: ANA \_\_\_\_\_ AMA \_\_\_\_\_ SMA \_\_\_\_\_ LKMA \_\_\_\_\_

Transaminasi alterate da:

Mesi: ..... Anni: ..... Persistentemente  Intermittentemente

Potus ..... Farmaci ..... Malattie associate .....

Virologia:

HBsAg ..... anti-HBs ..... HBe/anti-HBe ..... anti-HBc .....

HBV-DNA ..... anti-HDV ..... HDV-RNA ..... anti-HCV .....

HCV-RNA ..... HIV ..... CMV ..... Altro .....

Data del primo riscontro di epatopatia: .....

Evidenze (eco/endo) di ipertensione portale: .....

Diagnosi clinica: .....

Quesiti specifici per il/la patologo/a: .....

- a) lesioni portali (EE):
- infiltrato infiammatorio di vario grado, costituito prevalentemente da linfociti e plasmacellule talora strutturato in agglomerati «nodulari» o in veri e propri follicoli linfatici;
  - lesioni duttali;
- b) lesioni periportali (EE; Van Gieson o simili):
- necrosi periportale (necrosi della lamina limitante o necrosi piecemeal o epatite dell'interfaccia porto/periportale): infiammazione di cellule mononucleate localizzata all'interfaccia porto/periportale e associata ad una progressiva perdita degli epatociti della lamina limitante e ad un variabile grado di fibrosi;
  - neoduttulogenesi;
- c) lesioni intraacinari (EE, PAS, PAS-D, Perls):
- necrosi focale: necrosi di tipo litico (o apoptotico) di epatociti singoli o di piccoli gruppi di epatociti;
  - necrosi confluyente: necrosi di gruppi di epatociti adiacenti. Può assumere i caratteri della necrosi a ponte che connette strutture portali e/o vene centrali contigue;
  - altre lesioni: attivazione delle cellule di Kupffer, infiltrato infiammatorio intrasinusoidale, steatosi, siderosi possono associarsi al danno necrotico;
- d) fibrosi (Van Gieson o simili):
- un variabile grado di fibrosi portale e/o acinare è generalmente presente in corso di epatite cronica. La fibrosi può assumere i caratteri del setto attivo (esito di necrosi piecemeal che si estende nel parenchima acinare) o del setto passivo (derivato dal collasso di fibre reticoliniche preesistenti)
- e) rigenerazione (EE):
- presenza di epatociti binucleati;
  - presenza di filiere epatocitarie costituite da due o più epatociti;
  - formazione di rosette epatocitarie.

2. Il grado di «attività» della epatite (Grading)  
 Consiste nella valutazione della gravità (sinonimo: attività) delle lesioni infiammatorie (portali e acinari) e

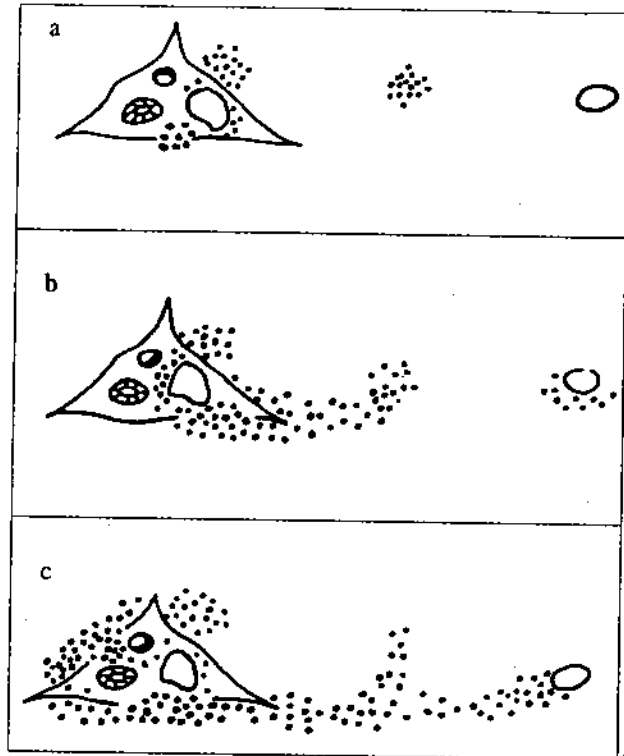


Fig. 1. Rappresentazione analogica di necrosi periportale e lobulare di grado lieve (a), moderato (b) e severo (c): a = APP 1 + AIL 1; b = APP 2+ AIL 2; c = APP 3 + AIL 3; APP = Attività periportale; AIL = Attività intralobulare.

Tab. III. Sistema per la definizione del grado di attività della epatite (modificata da Scheuer 1991)

Attività porto-periportale (APP)	Grado	Descrizione
Assente	0	
Solo infiammazione portale e/o epatite periportale lieve	1	reperito focale in alcuni spazi portali
Epatite periportale moderata	2	reperito focale in tutti gli spazi portali oppure interessamento diffuso del perimetro portale limitato ad alcuni spazi portali
Epatite periportale severa	3	interessamento diffuso del perimetro portale in tutti gli spazi portali
<b>Attività intralobulare (AIL)</b>		
Assente	0	
Solo infiammazione e/o necrosi o apoptosi lieve	1	almeno un focolaio necrotico-infiammatorio per lobulo
Necrosi focale moderata o severa	2	focolai necro-infiammatori multipli per lobulo o necrosi confluyente
Necrosi a ponte	3	solo ponti porto-centrali

della necrosi periportale ed acinare (focale e confluen-  
te)<sup>3 4 11-15</sup>, nella pratica routinaria la graduazione del  
danno epatitico può essere raggiunta attraverso una  
*adeguata descrizione* del quadro morfologico osservato.  
È opinione condivisa che l'utilizzo di dettagliati sistemi  
di score (2) dovrebbe essere riservato al perseguimento  
di finalità particolari (confronto tra biopsie epatiche pre  
e post terapia).

Il grado di attività va espresso in una valutazione conclusi-  
va: attività lieve, moderata, severa (sinonimi: G1; G2; G3).  
Il sistema di grading riportato nella Tabella III, costitu-  
isce un metodo adeguato ai fini di integrare la descrizio-  
ne del quadro morfologico in un giudizio sintetico del  
grado di attività della epatite:

**Epatite cronica con attività di grado lieve** (Fig. 1a):  
Flogosi portale di vario grado con necrosi periportale e/  
o intraacinare assente o di grado lieve = Epatite cronica  
grado 1 (G1);

**Epatite cronica con attività di grado moderato** (Fig. 1b):  
presenza di necrosi periportale di grado moderato; pre-  
senza di necrosi intraacinare di grado moderato o severo  
= Epatite cronica grado 2 (G2);

**Epatite cronica con attività di alto grado** (Fig. 1c):  
presenza di necrosi periportale severa e/o presenza di  
necrosi a ponte (3) = Epatite cronica grado 3 (G3);

Nei casi (non frequenti) nei quali l'entità del danno  
periportale e quella del danno acinare risultino di diffe-  
rente entità, il grado finale di attività del quadro in  
oggetto è definito utilizzando il grado della lesione più  
severa, come suggerito in Tabella IV<sup>16 17</sup>.

Tab. IV.

Sistema per la valutazione conclusiva del grado di attività della  
epatite (abbreviazioni in Figura 1).

DIAGNOSI CONCLUSIVA	
Epatite cronica con attività:	Combinazioni:
1 = lieve	APP 1 + AIL 1
	APP 1 + AIL 0
	APP 0 + AIL 1
2 = moderata	APP 2 + AIL 2
	APP 2 + AIL 0/1
	APP 0/1 + AIL 2
3 = severa	APP 3 + AIL 3
	APP 3 + AIL 0/1/2
	APP 0/1/2 + AIL 3

### 3. Lo stadio dell'epatite (Staging)

Consiste nel valutare istologicamente l'estensione della  
fibrosi<sup>3 4 11-15</sup> e la eventuale presenza di anomalie del-  
l'architettura acinare. Nella pratica è opportuno fornire  
una *adeguata descrizione* del tipo e della estensione  
della fibrosi, riservando a scopi speciali l'uso di più  
dettagliati sistemi di score.

Lo stadio è generalmente (non obbligatoriamente) cor-  
relato con la durata della malattia ed ha rilevanza pro-  
gnostica e terapeutica.

È indicato riassumere in un giudizio conclusivo, sinteti-  
co (che *non deve* sostituire la descrizione dettagliata  
delle lesioni fibrotiche) la valutazione della fibrosi. Il  
sistema proposto, la cui riproducibilità è stata dimostrata  
elevata, è quello riportato in Tabella V. In esso sono  
considerati 5 livelli che prevedono ai due estremi l'as-  
senza di fibrosi e la diagnosi di cirrosi (Stadio 0, 1, 2, 3  
e 4) (Figg. 2a, b, c, d).

Va ricordato che la diagnosi di cirrosi può essere difficile  
o impossibile da formulare in campioni di piccole di-  
mensioni o sottocapsulari. È opportuno e giustificato  
omettere la stadiazione della epatite tutte le volte che il  
campione biotico sia considerato inadeguato.

### 4. La diagnosi etiologica

L'esame morfologico contribuisce alla definizione della  
etiologia della epatite cronica attraverso:

- il riconoscimento di patterns di lesioni che frequente-  
mente si associano ad etiologia specifica.
- l'utilizzo di tecniche speciali (vedi oltre).

### Le tecniche di colorazione del campione

#### Le colorazioni standard:

- **Ematossilina-eosina**: è adeguata ai fini della descrizio-  
ne e graduazione delle lesioni elementari necrotico in-  
fiammatorie.

- **Colorazione per il collagene** (Van Gieson; Tricromica  
di Masson, Sirius red, Impregnazione argentea, ecc.): è  
indispensabile per una corretta valutazione della fibrosi  
ai fini della stadiazione.

- **PAS** dopo digestione con diastasi: è utile per la diagno-  
stica differenziale delle inclusioni intraepatocitarie

- **Colorazione per il ferro**: è utile tra l'altro per svelare  
accumuli di ferro misconosciuti. È utile in corso di  
epatite C poiché è stato dimostrato che la presenza di  
ferro nel tessuto epatico può correlare negativamente  
con la risposta alla terapia interferonica.

#### Le colorazioni speciali:

Sono scelte di volta in volta per scopi specifici e per  
risolvere quesiti di diagnostica differenziale.

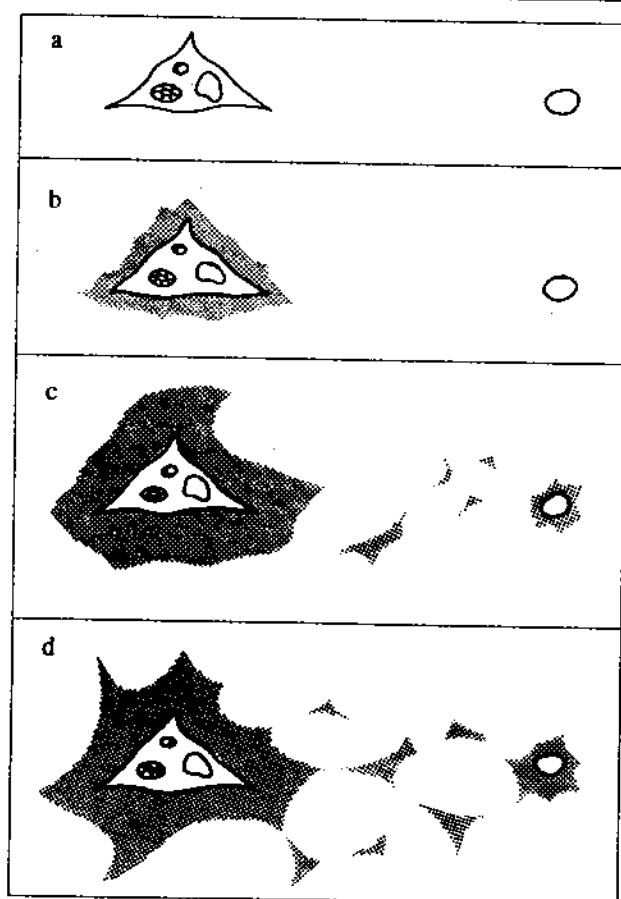
#### L'immunoistochimica:

Si tratta di una metodica disponibile presso tutti i  
laboratori di Anatomia Patologica e può essere utile per  
specificare l'etiologia della epatite cronica.

- **Identificazione di antigeni virali**: Nella infezione da  
HBV è *utile* la ricerca degli antigeni di superficie  
(HBsAg) e core (HBcAg) (fornisce informazione sullo  
stato della replicazione virale ed ha rilevanza ai fini della  
terapia). Nel referto diagnostico è consigliata la specifi-  
cazione della sede (membrana, citoplasma, nucleo del-

**Tab. V.**  
Sistema per la definizione dello stadio della epatite (Scheuer 1991)

STADIO	FIBROSI
0	Assente (Fig. 2a)
1	Portale (Fig 2b)
2	Periportale con o senza setti porto-portali. Architettura conservata (Fig 2c)
3	Settale, con distorsione dell'architettura, ma senza cirrosi evidente (Fig 2d)
4	Cirrosi (probabile o certa)



**Fig. 2.**  
Rappresentazione analogica di differenti gradi di fibrosi.  
a: spazio portale normale e adiacente vena epatica terminale (Stadio 0);  
b: fibrosi periportale (in grigio). Il contorno dello spazio portale originale risulta ingrandito per deposizione periportale di connettivo (Stadio 1);  
c: Spazio portale ingrandito per fibrosi porto-periportale con iniziale formazione di setti (attivi) connettivali che si incuneano nel parenchima. Presenza di fibrosi intraparenchimale e pericentrale (Stadio 2);  
d: Fibrosi porto-periportale con setti attivi che dissociano la struttura acinare parzialmente segregando aree «noduliformi» di parenchima (Stadio 3).

l'epatocita) e della estensione (es. -/+ / ++ / +++) della eventuale positività. La ricerca di antigeni di HDV, herpes e citomegalovirus è consigliata per confermare un sospetto diagnostico particolarmente in pazienti sierologicamente anti-HIV positivi.

- L'utilizzo di antisieri anti-alfa-1-antitripsina può essere utile per la diagnostica differenziale delle inclusioni intracitoplasmatiche.

- L'utilizzo delle citocheratine specifiche per i biliociti può essere utile per evidenziare la neoduttulogenesi o la assenza del dotto biliare principale nella diagnostica differenziale con malattie delle vie biliari intraepatiche.

### La diagnosi standard

Deve sempre comprendere:

1. *Esame macroscopico*: è obbligatorio riportare la lunghezza del campione in esame poiché questa è indicativa della adeguatezza dello stesso.

2. *Descrizione delle lesioni elementari* (4):

*Devono sempre essere descritte:*

- il tipo e la entità della flogosi portale;
- la entità della necrosi periportale, ove presente;
- la descrizione della necrosi intraacinare con specificazione del tipo di necrosi, della localizzazione in relazione alle zone acinari e della estensione. In presenza di necrosi a ponte, ne va specificato il tipo (porto-portale, porto-centrale);
- il tipo e la estensione delle lesioni fibrotiche.

*Costituiscono elementi diagnostici aggiuntivi* (5):

- presenza di follicoli linfatici;
- presenza di lesioni duttali;
- steatosi;
- accumulo di ferro;
- displasia epatocitaria.

3. *Diagnosi conclusiva*:

Deve comprendere a) una ipotesi etiologica, b) una indicazione riassuntiva del grado della attività necrotico-flogistica e dello stadio (vedi sopra)

### Esempio di refertazione

*Esame macroscopico*:

Campione agobiottico di fegato della lunghezza di cm 1,5

*Esame microscopico*:

Si tratta di un frammento di fegato ad architettura acinare riconoscibile. Gli spazi portali appaiono costantemente ingranditi per fibrosi porto-periportale e sono sede di infiltrato infiammatorio prevalentemente linfomonocitario, di grado variabile (lieve e moderata) e che talora è strutturato in forma di follicoli linfatici. È presente necrosi periportale di grado lieve, tipo necrosi piecemeal, solo in alcuni degli spazi portali. Il parenchima intraacinare mostra alcuni focolai di necrosi epatocitaria, corpi apoptici, lieve steatosi mediovescicolare priva di caratteri di

zonalità. La colorazione di Perls dimostra la presenza di lieve accumulo di ferro intraparenchimale.

#### Diagnosi (6):

Epatite cronica con aspetti istologici compatibili con etiologia C, con attività di grado lieve (grado 1) e con fibrosi porto-periportale (stadio 2).

#### Note

- (1) In tutte le situazioni in cui la organizzazione dei Servizi lo consente, può essere utile inviare il campione biotico fresco al fine di processare piccole porzioni dello stesso con metodi finalizzati ad esami speciali (es. congelamento rapido per determinazioni istochimiche o per PCR; fissazione adeguata per microscopia elettronica), ferma restando la priorità di salvaguardare l'integrità di un campione biotico che sia adeguato alla diagnosi morfologica.
- (2) Va ricordato che il primo sistema di score è stato proposto da Knodell et al. nel 1981. Il metodo di Knodell che ha costituito negli anni passati un utile e diffuso strumento di lavoro, è tuttavia gravato di alcune limitazioni concettuali che lo rendono oggi non più proponibile nella sua formulazione originaria. A tale proposito si confronti in particolare il riferimento bibliografico n. 8.
- (3) Si fa qui riferimento esclusivamente alla necrosi a ponte di tipo porto-centrale alla quale è attribuito un ruolo nella destrutturazione acinare in senso cirrotico differente rispetto agli altri tipi di necrosi a ponte.
- (4) È opportuno non omettere la descrizione dettagliata del quadro morfologico non solo per le informazioni che fornisce sulla gravità del quadro epatitico, ma anche perché non tutte le lesioni (che possono avere rilievo clinico) contribuiscono al giudizio sintetico conclusivo sul grado di attività e sullo stadio della epatite. Inoltre l'uso costante della descrizione microscopica può essere utile alla acquisizione di un vocabolario comune al/alla clinico/a ed al/alla anatomo-patologo/a, così da sperare in un superamento della «torre di Babele» che proverbialmente caratterizza la comunicazione tra gli stessi.
- (5) Tali elementi forniscono informazioni utili ai fini della caratterizzazione etiologica (es. follicoli linfatici e lesioni duttali nella epatite C), possono influenzare il follow-up (es. displasia epatocitaria) o influenzare la risposta alla terapia interferonica (es. accumulo di ferro nella epatite C).
- (6) In presenza di campione inadeguato è opportuno omettere il giudizio sintetico conclusivo sul grado e lo stadio della malattia, motivandone le ragioni. La descrizione microscopica si conferma utile in questi casi, poiché essa può ancora contenere informazioni clinicamente utili, consentendo in molti casi di evitare la ripetizione del prelievo biotico.

Il testo è stato revisionato da un panel comprendente i patologi Dario Batolo, Università di Messina, Francesco Callea, Ospedale di Brescia, Romano Colombari, Università di Verona, Ezio David, Università di Torino, Lucio Pollice, Università di Bari, Daniela Villari, Università di Messina, Giancarlo Zampi, Università di Firenze, ed i clinici Alfredo Alberti, Università di Padova, Nicola Caporaso, Università di Napoli, Antonio Craxi, Università di Palermo, Mario Rizzetto, Università di Torino.

#### Bibliografia

- <sup>1</sup> De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. *A Classification of chronic hepatitis*. Lancet 1968;ii:626-628.
- <sup>2</sup> Bianchi L, De Groote J, Desmet VJ, et al. *Acute and chronic hepatitis revisited*. Lancet 1977;ii:914-918.
- <sup>3</sup> Scheuer PJ. *Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment*. J Hepatol 1991;13:372-374.
- <sup>4</sup> Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. *Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging*. Hepatology 1994;19:1513-1520.
- <sup>5</sup> International Working Party Report. *Terminology of Chronic hepatitis*. Am J Gastroenterol 1995;90:181-189.
- <sup>6</sup> Rosai J, Ackerman LV. *The pathology of tumors*. CA Cancer J Clin 1979;29:66-77.
- <sup>7</sup> Desmet VJ. *What more can we ask from the pathologist?* J Hepatol 1996;S1(25) 25-29.
- <sup>8</sup> Thung SN, Shaffner F. *Liver biopsy*. In: Mc Sween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, eds. *Pathology of the liver*. Churchill Livingstone 1994;787.
- <sup>9</sup> Rugge M, Guido M. *Epatiti infettive*. In: Rugge M, Pollice L, eds. *Basi morfologiche della patologia epatica*. Firenze: USES 1988.
- <sup>10</sup> Bianchi L, Gudat F. *Chronic Hepatitis*. In: Mc Sween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, eds. *Pathology of the liver*. Churchill Livingstone 1994;349.
- <sup>11</sup> Knodell RG, Ishak KI, Black WC, et al. *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology 1981;1:431-435.
- <sup>12</sup> Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. *Histological Grading and staging of chronic hepatitis*. J Hepatol 1995;22:696-699.
- <sup>13</sup> Scheuer PJ. *Chronic hepatitis: what is activity and how should it be assessed?* Histopathology 1997;30:103-105.
- <sup>14</sup> Foschini MP, Sarti F, Dina RE, et al. *Standardized reporting of histological diagnoses for non-neoplastic liver conditions in needle biopsies*. Virchows Arch 1995;426:593-596.
- <sup>15</sup> Batts KB, Ludwig J. *Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting*. Am J Surg Pathol 1995;19:1409-1417.
- <sup>16</sup> Hytiroglou P, Thung SN, Gerber M. *Histological classification and quantitation of the severity of chronic hepatitis: Keep it simple!* Sem Liv Dis 1995;15:414-421.
- <sup>17</sup> Bedossa P, Poynard P and METAVIR Group. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C*. Hepatology 1996;24:289-293.