

## Einteilung der chronischen Hepatitis

J. DE GROOTE, Leuven; V. DESMET, Leuven; P. GEDIGK, Bonn;  
G. KORB, Marburg; H. POULSEN, Copenhagen; H. POPPER, New York;  
P. J. SCHEUER, London; M. SCHMID, Zürich; H. THALER, Wien;  
E. UEHLINGER, Zürich; W. WEPLER, Kassel

Eingegangen am 2. Oktober 1968

*Redaktionelle Vorbemerkung.* Die Untersuchung der Leber im Punktzylinder hat eine Fülle diagnostischer Probleme mit sich gebracht. Besonders schwierig ist die Beurteilung der verschiedenen Verlaufsformen der Hepatitis. Mit diesem diagnostischen Problem werden die Pathologen täglich konfrontiert. Die „European Association for the Study of the Liver“ hat deshalb ein gemischtes Komitee aus Pathologen und Hepatologen bestimmt, um für den Begriff der chronischen Hepatitis eine brauchbare morphologische Definition festzulegen. In einer zweitägigen Arbeitstagung im Juli 1968 in Zürich wurde in gemeinsamer Aussprache, unter Vorlage entsprechender histologischer Schnitte, die nachstehende Einteilung und Definition der chronischen Hepatitis ausgearbeitet. Die Redaktion von Virchows Archiv Abt. A hält es für wünschenswert, daß diese Definition allen Pathologen zur Kenntnis gebracht wird, um auf diesem schwierigen Gebiet die einheitliche Beurteilung zu fördern.

### Bericht der Kommission

Der Begriff der chronischen Hepatitis war lange Zeit unklar, weil er eine Vielfalt von klinischen Syndromen und pathologisch-anatomischen Veränderungen einschloß. Wir haben deshalb versucht, durch eine neue Einteilung der chronischen Hepatitis zur Klärung der bestehenden Probleme beizutragen. Diese Klassifizierung wurde erstmals bei der 2. Tagung der European Association for the Study of the Liver im September 1967 in Göteborg und später im Juli 1968 in Zürich erörtert.

Die Lebercirrhosen wurden dabei nicht berücksichtigt, obwohl sie nach unserem Dafürhalten in gewissem Sinne als chronische Hepatitiden angesehen werden können.

Unsere Einteilung beruht auf pathologisch-anatomischen Kriterien. Wir waren jedoch bemüht, soweit wie möglich auch klinische Gesichtspunkte mit zu berücksichtigen, da u. E. besonders auf dem Gebiet der Leberpathologie, Morphologie und Klinik nicht voneinander zu trennen sind. Die abschließende Diagnose muß daher stets die pathologisch-anatomischen und klinischen Befunde in gleicher Weise berücksichtigen. Aufgrund der pathologisch-anatomischen Erscheinungsbilder schlagen wir die Unterteilung der chronischen Hepatitis in zwei Hauptgruppen vor:

#### *1. Chronisch-persistierende Hepatitis (Abb. 1)*

Chronisch-entzündliche Infiltration, vorwiegend periportal, mit erhaltener Läppchen-Architektur und geringer oder fehlender Fibrose. Keine oder nur geringfügige Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-Nekrosen). Zeichen einer akuten Hepatitis können das Bild überlagern.

## 2. Chronisch-aggressive Hepatitis (Abb. 2 und 3)

Chronisch-entzündliche Infiltration der periportalen Felder mit Übergreifen auf die angrenzenden Läppchenbezirke, Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-Nekrosen) und Bildung intralobulärer Septen. Architektur der Läppchen gestört, jedoch ohne knotigen regenerativen Umbau. Zeichen einer akuten Hepatitis können zusätzlich vorhanden sein.

Die Aktivität des Krankheitsprozesses, welche in den Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-Nekrosen) und den entzündlichen Erscheinungen zum Ausdruck kommt, variiert von mäßig (2 A, Abb. 2) bis stark (2 B, Abb. 3).

## Diskussion

Wir halten diese Gruppen nicht für streng abgegrenzte Krankheitsbilder, sondern eher für besondere Reaktionssyndrome. Die Ätiologie der chronischen Hepatitis dürfte uneinheitlich sein. In einer Reihe von Fällen scheint eine Virus-Hepatitis der Krankheit vorauszugehen. Weder in der Gruppe 1 noch in der Gruppe 2 muß jedoch ein akutes Geschehen anamnestisch oder klinisch nachweisbar sein. Zwischen beiden Gruppen ist die Grenze nicht immer ganz scharf, zumal ohnehin jeder Einteilung biologischer Phänomene ein gewisser Zwang anhaftet. Die Unterscheidung zwischen der Gruppe 2 und der posthepatitischen Cirrhose ist aufgrund des histologischen Bildes allein ohne Kenntnis des laparoskopischen Befundes oft nur schwer möglich. Mitunter kann es im bioptischen Material auch schwierig oder sogar unmöglich sein, die chronisch-aggressive Hepatitis von der chronischen, nicht eitrigen, destruierenden Cholangitis, der „sog. primären biliären Cirrhose“, zu unterscheiden, zumal Mischformen vorzukommen scheinen. Trotzdem halten wir die Unterteilung in diese beiden Hauptgruppen für zweckmäßig. Nach unseren Erfahrungen ist die Prognose der chronisch-persistierenden Hepatitis in der Regel gut, während viele Fälle von chronisch-aggressiver Hepatitis unaufhaltsam in eine Cirrhose übergehen. Das gilt besonders für die Gruppe 2 B. Allerdings gibt es bisher kein sicheres morphologisches Kriterium, aus dem sich der Übergang in eine Cirrhose voraussagen ließe.

Bei unseren gemeinsamen Untersuchungen hat es sich erwiesen, daß die vorgeschlagene Unterteilung der chronischen Hepatitis brauchbar und reproduzierbar ist. Indessen bleiben gewisse Schwierigkeiten, da es dem Pathologen nicht immer möglich ist, aus dem einzelnen Schnitt eine verbindliche Diagnose zu stellen. Wie bei allen bioptischen Untersuchungen muß ohnehin stets in Betracht gezogen werden, daß das zur Untersuchung gelangte kleine Gewebstückchen mitunter nicht für das gesamte Organ repräsentativ ist.

Das morphologische Bild der chronisch-persistierenden Hepatitis geht klinisch mit geringfügigen, über Monate oder Jahre bestehenden Leberfunktionsstörungen

Abb. 1. Chronisch-persistierende Hepatitis, Leberbiopsie von einem 34 Jahre alten Mann, 8 Monate nach einer akuten Hepatitis. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 100fach

Fig. 1. Chronic persistent hepatitis. Liver biopsy from a 34-year-old man, 8 months after acute hepatitis. (Haematoxylin and eosin.  $\times 100$ )

Abb. 2. Chronisch-aggressive Hepatitis. Mäßige Aktivität, Leberbiopsie von einem 70jährigen Mann, 2 Jahre nach geringen Lebersymptomen. Hämatoxylin-Eosin; Vergr. 100fach

Fig. 2. Chronic aggressive hepatitis: activity moderate. Liver biopsy from a 70-year-old man, after 2 years of mild liver symptoms. (Haematoxylin and eosin.  $\times 125$ )

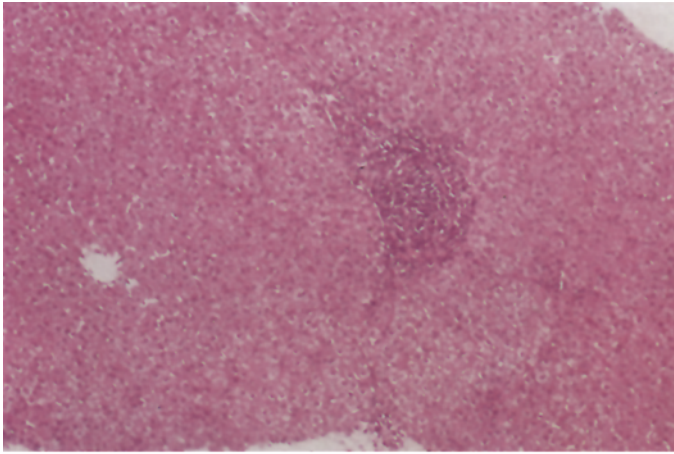


Abb. 1

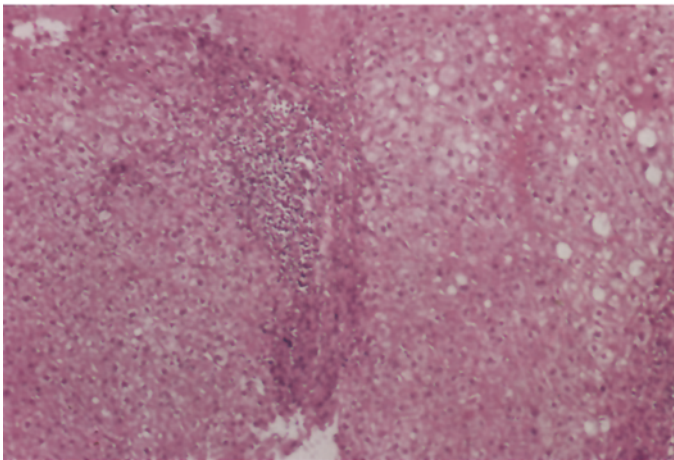


Abb. 2

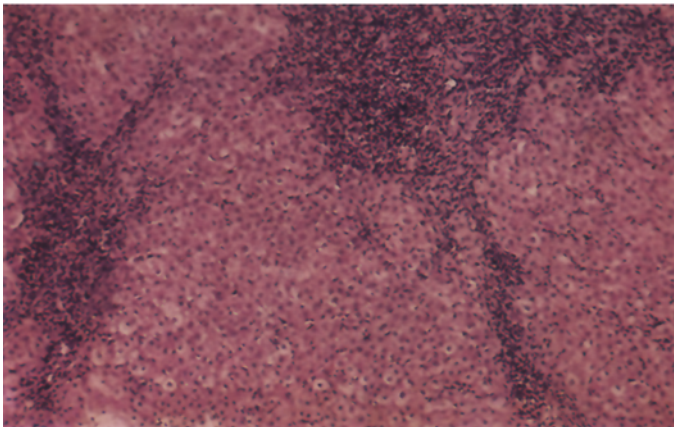


Abb. 3

Abb. 3. Chronisch-aggressive Hepatitis. Starke Aktivität, Leberbiopsie von einem 33jährigen Mann, klinisch und anamnestisch kein akutes Geschehen vorausgegangen. Hämatoxylin-Eosin; Vergr. 100fach

Fig. 3. Chronic aggressive hepatitis; activity severe. Liver biopsy from a 33-year-old man. There was no acute clinical episode. (Haematoxylin and eosin.  $\times 100$ )

und ohne die Zeichen von Krankheitsprozessen in anderen Organen einher. Es läßt sich nicht immer von einer unspezifisch-reaktiven Hepatitis sowie von einer regelrecht oder langsam abklingenden akuten Hepatitis unterscheiden. Besonders in diesen Fällen sind weitere klinische Befunde für die abschließende Diagnose „chronische persistierende Hepatitis“ erforderlich.

Die chronisch-aggressive Hepatitis kann in vereinzelten Fällen anamnestisch und klinisch als akutes ikterisches Krankheitsbild erscheinen, während bioptisch bereits ein chronischer Prozeß nachgewiesen wird.

Die Bezeichnungen „aktiv-chronische“ oder „lupoide Hepatitis“ sollten u. E. auf ein klinisches Syndrom beschränkt bleiben und sich nicht auf ein bestimmtes pathologisch-anatomisches Bild beziehen. Dieses klinische Syndrom geht häufig mit einer floriden, hochaktiven, chronisch-aggressiven Hepatitis einher, wie wir sie in der Gruppe 2 B definiert haben. Die Läppchenstruktur ist in weitem Umfang zerstört, Plasmazellen sind reichlich vorhanden, die Leberzellen sind geschwollen und in drüsenähnlichen Formationen oder Rosetten angeordnet. Aus zwei Gründen kann dieses pathologisch-anatomische Bild nicht als spezifisch angesehen werden: Erstens können derartige morphologische Befunde — wenn auch in geringerem Umfang — ohne das Vorliegen des klinischen Syndroms erhoben werden. Zweitens können Leberbiopsien bei einer klinisch „aktiv-chronischen“ Hepatitis eine Vielfalt von pathologischen Bildern zeigen, wobei nicht immer eine chronisch-aggressive Hepatitis besteht. Insbesondere wird häufig eine Cirrhose gefunden.

## A Classification of Chronic Hepatitis\*

The term chronic hepatitis covers a variety of conditions of widely differing clinical significance and pathological appearances. We have tried to clarify the subject by constructing a new classification, first discussed at the second meeting of the European Association for the Study of the Liver at Göteborg in September, 1967, and later in Zürich in July, 1968.

We have omitted the special entity of cirrhosis from the scheme, although we recognise that this can also be regarded as a chronic hepatitis.

The classification is based on pathological appearances, but we have tried to take clinical factors into consideration as far as possible. Diagnosis usually depends on both pathological and clinical findings.

### Classification

We propose the following categories, based on the overall appearances in a biopsy:

#### 1. *Chronic Persistent Hepatitis (Fig. 1)*

Chronic inflammatory infiltration, mostly portal, with preserved lobular architecture and little or no fibrosis. Piecemeal necrosis is absent or slight. Features of acute hepatitis may be superimposed.

#### 2. *Chronic Aggressive Hepatitis (Figs. 2 and 3)*

Chronic inflammatory infiltration involving portal tracts and extending into the parenchyma, with piecemeal necrosis and formation of intralobular septa.

\* Lancet 1968/II, 626 (No. 7568). DMW 1968, S. 2101. Presse méd. 1968, S. 2051.

Architecture is disturbed but there is no nodular regeneration. Features of acute hepatitis may be superimposed. Activity, as shown by piecemeal necrosis and inflammation, varies from moderate (2A) (Fig. 2) to severe (2B) (Fig. 3).

### Discussion

We regard these categories not as distinct diseases but rather as disease processes. They are almost certainly of varied aetiology. Viral hepatitis probably initiates the illness in some patients, but neither group 1 nor group 2 is necessarily preceded by a clinically recognisable acute episode. These are complicated biological phenomena, and the borderline between the groups is not sharp. In particular, it is often difficult to distinguish between group 2 and cirrhosis on histological grounds alone, and, as is always the case in liver biopsy work, the problem of sampling error must be borne in mind. Nevertheless, we regard the separation of cases into these two main groups as potentially useful. There is so far no morphological feature by which a transition to cirrhosis can be predicted, but it is our impression that the prognosis of chronic persistent hepatitis is generally good, whereas many cases of chronic aggressive hepatitis, particularly in group 2B, proceed to cirrhosis, and may do so even in the absence of jaundice.

The classification has proved to be practical and reproducible in our hands. Difficulties remain, and it is not always possible for the pathologist to make a precise diagnosis. In a liver biopsy it may be impossible to distinguish chronic aggressive hepatitis from chronic non-suppurative destructive cholangitis (primary biliary cirrhosis); indeed, mixed forms exist. Chronic persistent hepatitis, as seen in a patient with longstanding mild liver dysfunction and not associated with disease elsewhere in the body, may sometimes be indistinguishable from a non-specific reactive hepatitis, or a normally or slowly resolving acute hepatitis. In such cases especially, the clinician must supply the information on which a final diagnosis of chronic hepatitis is based. By contrast, there are cases of chronic aggressive hepatitis in which the history is of an acute episode of jaundice, but in which evidence of chronicity is supplied by the pathologist.

We feel that the term *active chronic* or *lupoid hepatitis* should be restricted to a clinical syndrome, and not applied to a single pathological picture. The clinical syndrome is often associated with a florid, highly active chronic aggressive hepatitis such as we have defined under group 2B. Lobular structure is to a large extent destroyed, plasma cells are numerous, and the liver cells are swollen and arranged in gland-like formations or rosettes. For two reasons these pathological findings cannot be considered as specific. First, they may be found, though usually to a much smaller extent, in the absence of the clinical syndrome. Second, liver biopsy in active chronic hepatitis may show a variety of pathological pictures, not all of them chronic aggressive hepatitis, and cirrhosis is often found to be present.

The meeting in Zürich was supported by F. H. Hoffman-La Roche & Co. AG, Basle. P. J. S. was in receipt of a Wellcome research travel grant.

Sonderdrucke erhältlich bei:

Professor Dr. E. UEHLINGER  
Pathologisches Institut der Universität  
CH-8006 Zürich (Schweiz), Schmelzbergstr. 12