

Presentación

La biopsia incisional para fines diagnósticos es un procedimiento electivo que tiene que ser cuidadosamente planeado. La forma más rápida de desprestigiar esta técnica es su práctica indiscriminada. De la ignorancia de su potencial puede derivarse que no se recurra a ella cuando es indispensable o por el contrario, que se realice cuando no es necesaria.

La utilidad de este procedimiento depende de dos factores. Por un lado, que el médico conozca las indicaciones y limitaciones del estudio; por el otro, que el patólogo sea capaz de interpretar correctamente las alteraciones tisulares. De la suma de estos dos procesos se deriva el diagnóstico y con ello la base fundamental y científica del tratamiento.

Cualquiera de los dos que falle, el paciente pierde.

Con el propósito de dar a conocer la utilidad de la biopsia en diferentes enfermedades pediátricas, los patólogos del Departamento de Patología del Instituto Nacional de

Pediatria han elaborado una serie de artículos sobre la biopsia diagnóstica en los niños

Se han seleccionado los temas que son los motivos de consulta pediátrica más frecuente.

En todos los capítulos se incluyen aspectos que interesan a los pediatras y especialistas pediátricos, como las indicaciones, contraindicaciones, los riesgos y las técnicas de la biopsia y también los que el patólogo debe conocer, como el manejo del tejido y la interpretación en general.

Esta serie, que se publicará en números sucesivos de la Revista Acta Pediátrica de México pretende unir al patólogo y al médico tratante para que entre ambos puedan ofrecer la mejor opción en el diagnóstico de las enfermedades de los niños.

El terreno para este encuentro es la biopsia.

Dra. Cecilia Ridaura-Sanz
Departamento de Patología. INP



La biopsia hepática

Dra. Cecilia Ridaura-Sanz

INTRODUCCIÓN

La biopsia hepática permite conocer el TIPO Y EXTENSION de alteraciones histopatológicas que, en conjunto con las manifestaciones clínicas, de laboratorio y de imagen, establecen las bases para el diagnóstico específico de diferentes padecimientos. La biopsia hepática también ha sido utilizada para conocer la evolución del daño, establecer el pronóstico y conocer la respuesta al tratamiento.

El uso de la biopsia para fines diagnósticos en bases morfológicas se inicia en los años treinta del siglo pasado. Los primeros instrumentos para obtener fragmentos de tejido a través de una punción, tales como la aguja de Vim-Silverman, fueron mejorados con la introducción de la aguja de Menghini, que permite obtener mayor cantidad de tejido, produce menos artificios, es más fácil de realizar y causa menos complicaciones. Algunos instrumentos más nuevos como la aguja "tru-cut" y la aguja de Jamshidi han mejorado todavía más esta técnica.

INDICACIONES

Desde la descripción original de Ehrlich en 1883, el papel de la biopsia hepática ha cambiado en la práctica médica. Inicialmente fue utilizada para determinar las reservas de glucógeno en pacientes diabéticos; posteriormente se practicó para el diagnóstico de hepatopatías de etiología desconocida. En la actualidad, las nuevas técnicas de ima-

gen y de laboratorio han desplazado a la biopsia hepática como método de diagnóstico y su uso frecuentemente está dirigido a definir el pronóstico y evaluar estrategias terapéuticas. Sin embargo, en los niños sigue siendo un método de apoyo diagnóstico para el clínico, ya que hay una mayor diversidad de hepatopatías con cuadro clínico similar, por lo que el diagnóstico solamente se establece a través del análisis de las alteraciones histológicas del hígado

Las principales indicaciones de la biopsia hepática en niños aparecen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Indicaciones de la biopsia hepática en niños

1. Síndrome colestásico
2. Hipertensión porta
3. Hepatomegalia no explicada
4. Sospecha de error congénito del metabolismo
5. Fiebre de origen desconocido
6. Extensión y grado de hepatitis crónica
7. Evaluación de trasplante hepático
8. Masas ocupativas
9. Eficacia del tratamiento en hepatopatías específicas
10. Evaluación del tipo y extensión de daño hepático por drogas.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones principales para realizar una biopsia hepática se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Contraindicaciones de la biopsia hepática

- Coagulopatías
- Plaquetas menos de 80,000
- TP <50%
- Tiempo de sangrado mayor de 5 minutos
- Paciente que no cuente con valoración por ultrasonido
- Ingestión reciente de "aines" (7 a 10 días previos)
- Colangitis
- Hemangiomas
- Ascitis

Departamento de Patología. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Cecilia Ridaura-Sanz. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel. 10 84 09 00
Recibido: mayo, 2008. Aceptado: junio, 2008.

Este artículo debe citarse como: Ridaura SC. La biopsia hepática. Acta Pediatr Mex 2008;29(4):216-26.
La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

COMPLICACIONES

Las complicaciones debidas a la biopsia hepática percutánea varían dependiendo de la técnica, de la edad del individuo, de las enfermedades acompañantes y de las condiciones hematológicas de cada paciente. Algunas, como el dolor, son de poca importancia, pero otras pueden ser más graves, como la hemorragia y el biliperitoneo. La hemorragia tanto local como intraperitoneal y el hematoma intrahepático son las más frecuentes (Cuadro 3). La mortalidad se ha calculado en 0.01%. La mayoría de los fallecimientos ocurre en pacientes con enfermedad sistémica y malas condiciones generales, como se refiere en un estudio retrospectivo de 68,000 biopsias percutáneas. En niños se recomienda el uso de sedación, ya que se disminuye la ansiedad del paciente y facilita la toma de la biopsia; al mismo tiempo, disminuye el riesgo de complicaciones. Sin embargo, hay que tener en cuenta la morbilidad relacionada con la sedación, particularmente en niños menores de tres meses.

Cuadro 3. Complicaciones de la biopsia hepática

Dolor	33%
Hemorragia intraperitoneal	0.16-0.32%
Peritonitis biliar	0.06-0.09%
Perforación de vesícula	0.117%
Perforación intestinal	0.044%
Sepsis o formación de abscesos	0.088%
Hematoma intrahepático	0.059%
Hemotórax o enfisema subcutáneo	0.014-0.35%
Ruptura de aguja de biopsia	0.059%
Muerte	0.12%

Para realizar el procedimiento se requiere el consentimiento informado firmado por el padre o tutor del paciente; que sea practicado por personal con experiencia. Todos los pacientes deberán contar con un ultrasonido y gammagrama de captación hepática previos a la biopsia.

TÉCNICAS

- 1) Percutánea con aguja especial:
 - a) succión: Menghini, Jamshidi Klatskin
 - b) sección: Vim Silverman, Tru-cut
- 2) Biopsia en cuña
 - a) Cielo abierto
 - b) Laparoscopia
- 3) Fórceps transyugular

Percutánea

Se realiza fuera de quirófano, con sedación y de acuerdo al sitio de punción se clasifica en:

- a) intercostal
- b) subcostal

Sigue siendo la técnica más usada y es el estándar en todos los programas de educación de especialistas en gastroenterología. Ofrece la ventaja de requerir una incisión pequeña; de que sólo necesita sedación; disminuyen el tiempo de estancia hospitalaria, el costo y el personal médico y paramédico.

Limitaciones: El tamaño de la muestra es de no más de 1 cm. Por lo general sólo se toman muestras del lóbulo derecho. Únicamente es representativa en lesiones difusas y generalizadas del hígado. En los últimos años se ha utilizado la biopsia guiada por ultrasonografía, lo cual supuestamente reduce los riesgos de complicaciones pero incrementa los costos y requiere la participación del radiólogo.

Biopsia en cuña

Consiste en obtener un fragmento triangular de tejido, generalmente del borde libre del hígado. La gran ventaja es que el tamaño de la muestra es mayor y permite estudiarla con varias técnicas. Sin embargo, las porciones subcapsulares del hígado al momento de la interpretación deben ignorarse, ya que pueden mostrar fibrosis y alteración de la arquitectura que no son indicadores de patología.

- a) **Biopsia a cielo abierto:** Llamada también transquirúrgica, se realiza durante una laparotomía exploradora ya sea al encontrar patología macroscópica o en el curso de un tratamiento (derivación porto sistémica en hipertensión porta). Tiene el inconveniente de presentar artificios por desecación y exudado de polimorfonucleares producido por la manipulación quirúrgica.
- b) **Laparoscópica:** Esta vía permite obtener un tejido de tamaño mayor; es útil cuando se sospecha una enfermedad metabólica para estudios auxiliares que requieren tejido fresco. Está indicada cuando se sospecha una lesión segmentaria y hay que tomar muestras de ambos lóbulos (cirrosis por mucoviscidosis, fibrosis hepática congénita, tumores subcapsulares) o bien cuando el diagnóstico requiere contar con un número mayor de espacios porta (síndrome de Alagille). Hay que tener en

cuenta que el bisturí armónico produce cavitación del tejido adyacente, lo que puede confundir la interpretación.

Transyugular

El primer procedimiento se describió en 1964. Este abordaje se prefiere en caso de que exista contraindicación para usar la vía percutánea (como coagulopatías o ascitis). Este método requiere un radiólogo "intervencionista"; la ventaja de este abordaje es que además se pueden medir las presiones portales. Sin embargo, el tamaño de la muestra suele ser aún más pequeño que el obtenido con la biopsia por punción

MANEJO DEL TEJIDO

Fijación. El fijador de rutina es formol al 10%. En algunos casos es preferible usar alcohol cuando se quiere conservar el glucógeno; sin embargo, si la fijación con formol es corta (menos de 4 horas) se puede lograr una buena conservación de los constituyentes normales del hígado sin las desventajas que tiene la fijación con alcohol, como la excesiva deshidratación y endurecimiento del tejido que dificulta el corte. En los casos en que se sospecha enfermedad metabólica es conveniente reservar fragmentos para procesar en fresco en congelación o análisis bioquímico y fijar en glutaraldehído y procesamiento ulterior para estudio con microscopio electrónico.

Tinción. Además de la tinción con hematoxilina y eosina, se recomienda utilizar las siguientes tinciones especiales para una adecuada interpretación.

- 1) *Tricrómico de Masson:* Permite definir la localización y cantidad de colágena tipo I, indispensable en el diagnóstico de hepatitis crónica; en fibrosis hepática congénita y en todos los tipos de cirrosis. Además de la tinción del estroma, el tricrómico de Masson exagera la coloración rojiza del hialino de Mallory y los cuerpos acidófilos.
- 2) *Ácido peryódico de Schiff.* (Con y sin digestión con diastasa). La tinción de PAS tiñe sustancias con grupos aldehídos terminales. Es positiva para glucógeno, mucoproteínas neutras y membrana basal de los conductos biliares. En condiciones anormales tiñe glicolípidos, fosfolípidos y algunos pigmentos lipídicos, tales como ceroides (lipofusquina). La digestión con diastasa elimina todo el material PAS positivo correspondiente a glucógeno

y persisten sustancias como el material anormal en la enfermedad de Gaucher, la de Niemann-Pick, mucopolisacaridosis, gangliosidosis, deficiencia de α -1-antitripsina, inclusiones de enfermedad de Lafora y otras.

- 3) *Reticulo.* La tinción para fibras reticulares (colágena tipo III) permite apreciar el patrón reticular normal del lobulillo y su distorsión en casos de colapso e hiperplasia epitelial en regeneración.
- 4) *Tinción de Perles para hierro.* Debe incluirse sistemáticamente, ya que en ocasiones el pigmento biliar y el pigmento férrico coexisten y es necesaria su identificación diferenciada. Muchas situaciones provocan depósito de hierro en los hepatocitos, en las células de Kupffer o en ambos, como ocurre cuando existe hemólisis, en hepatitis neonatal y en hemocromatosis primaria. En esta última el hierro se deposita de preferencia en los hepatocitos y en las células de los conductos biliares.
- 5) *Otras tinciones especiales*

En ocasiones es necesario documentar la presencia de grasa cuando ésta se encuentra en pequeñas gotas (micelar) y se confunde con otras enfermedades que causan vacuolación de la célula. En esos casos es necesario contar con tejido fresco para obtener cortes por congelación y teñirlos para grasas neutras (rojo oleoso o Sudan). Es particularmente importante en el síndrome de Reye y enfermedades mitocondriales.

Se requieren otras tinciones para identificar sustancias anormales como las que se presentan en enfermedades lisosomales, así como tinciones para agentes infecciosos en casos de abscesos o granulomas

Inmunohistoquímica. Se ha incorporado en los últimos años en el manejo del tejido hepático para fines diagnósticos. Es útil la citoqueratina 7 para identificar epitelio biliar y reacción ductular, por lo que se recomienda para facilitar la identificación de estas estructuras en casos de colestasis prolongada y síndrome de Alagille.

La actina de músculo liso identifica células estelares activadas.

En hepatopatías inflamatorias es conveniente caracterizar las poblaciones linfoides que participan en la lesión a través de anticuerpos monoclonales de las diferentes clases de células linfohematopoyéticas.

La histoquímica en tumores tiene las mismas indicaciones que en cualquier otra lesión neoplásica

Microscopia electrónica. Este recurso permite el análisis de alteraciones de organelos, tales como peroxisomas y mitocondrias, así como para la identificación de material anormal atesorado en hepatocitos, en células de Kupffer o en ambos.

INTERPRETACIÓN

Histología normal

La unidad anatómica del hígado es el lobulillo hepático clásico de Kiernan. Es una estructura hexagonal; en cada ángulo se encuentran los espacios porta y en la porción central la vena o vénula centrolobulillar (llamada también vénula hepática terminal o vénula eferente). La unidad funcional es el llamado acino de Rappaport basada en la circulación y de acuerdo a ello, el centro del lobulillo es el espacio porta y los límites periféricos se localizan entre dos venas centrales vecinas. El acino de Rappaport se ha dividido en tres zonas, la zona 1 es la más próxima al espacio porta; la zona 2 es la porción intermedia; la 3 es la que rodea a la vena central.

El espacio porta contiene conductos biliares, ramas de la vena porta y de la arteria hepática, linfáticos y filetes nerviosos. Estos elementos se encuentran inmersos en un estroma de tejido fibroso laxo y normalmente hay escasos linfocitos y macrófagos.

El parénquima hepático está constituido por láminas de hepatocitos dispuestas en hileras (dos en niños menores de 8 años). Las láminas hepáticas se anastomosan entre sí y son perpendiculares al espacio porta y radiadas hacia la vena central. Cada célula tiene tres superficies; la intercelular, la canalicular y la sinusoidal.

Árbol biliar intrahepático. La porción más periférica del árbol biliar se denomina canaliculo y está limitado por la membrana plasmática de dos o tres hepatocitos. Los canaliculos forman una red que constituye el sistema de drenaje biliar producto de la excreción de las células hepáticas. Los canaliculos se continúan con los colangiololes a nivel de la placa limitante periportal a través de una estructura llamada canal de Hering. Normalmente estas estructuras son muy escasas y poco aparentes. En los espacios porta los colangiololes desembocan en los conductos interlobulillares. Estos son los canales de menor calibre que se encuentran en los espacios porta acompañados por la arteria hepática y la vena porta. Miden de 15 a 100 micras de diámetro; tienen epitelio cúbico. En un espacio porta pueden observarse uno

o varios conductos interlobulillares al lado de la arteria del mismo tamaño. Los conductos interlobulillares se conectan a conductos más grandes llamados conductos interlobares, septales o trabeculares. La luz de los conductos septales mide más de 100 micras y el epitelio es columnar alto con núcleos basales.

Árbol vascular intrahepático. El hígado cuenta con una doble circulación: la vena porta y la arteria hepática. Las ramas interlobulillares de la vena porta miden 400 micras de diámetro y se ramifican en venas preterminales de menos de 280 micras y de éstas emergen venas colaterales (terminales) que miden de 20 a 30 micras. Las venas preterminales se identifican en espacios porta que al corte transversal tienen forma oval o circular y las venas terminales en los espacios porta más pequeños, de forma triangular. De las venas preterminales y terminales se originan las vénulas eferentes que atraviesan la placa limitante y desembocan en los sinusoides.

La distribución de la arteria hepática es semejante a la de la vena porta. Las ramas terminales irrigan las estructuras del espacio porta, el plexo peribiliar que irriga los conductos biliares y las arteriolas terminales que vierten la sangre directamente en los sinusoides.

Los sinusoides confluyen en la vena centrolobulillar. Su diámetro varía de 6 a 15 micras y su calibre puede aumentar hasta 30 veces. Los sinusoides carecen de membrana basal. El espacio de Disse se encuentra entre los hepatocitos y la pared sinusoidal y se comunica con el espacio de Mall, que se encuentra entre las láminas de hepatocitos en la periferia del lobulillo y el tejido fibroso portal. En padecimientos crónicos puede depositarse una membrana en el espacio de Disse que se conoce como "capilarización" y que es capaz de causar hipertensión portal. El sinusoides está revestido por células endoteliales con numerosas fenestraciones que comunican la luz vascular con el espacio de Disse y las células hepáticas. En el espacio de Disse se encuentran las células estelares o células de Ito. Contienen vacuolas de grasa; participan en la fibrogénesis y son almacenadoras de Vitamina A. Se pueden identificar con el microscopio electrónico y cuando están activadas se tiñen con actina de músculo liso. Las células de Kupffer son células fagocíticas que se encuentran en la luz del sinusoides, son de forma piramidal con múltiples prolongaciones que se introducen al espacio de Disse a través de las fenestraciones de las células endoteliales.

Las vénulas aferentes reciben la sangre del sinusoides; desembocan perpendicularmente en la vena sublobulillar. Las venas sublobulillares forman las venas interlobulillares y éstas, las ramas de las venas suprahepáticas.

Tanto la vénula porta como la vénula aferente carecen de capa muscular

Guía diagnóstica

El examen a poco aumento permite establecer el número de lobulillos que contiene la biopsia. Primero hay que contar el número de espacios porta completos y evaluar si se mantiene o no la arquitectura lobulillar. El número de espacios porta ideal para considerar la biopsia representativa, depende del propósito de la biopsia. En general se acepta que una biopsia adecuada tiene que contener al menos cinco espacios porta completos. Esta cifra arbitraria considera que en caso de que el daño no sea uniforme, la probabilidad de que aparezca en ese material es alta. Sin embargo, hay situaciones en las que se requiere examinar un número mayor de espacios porta, como sucede en hepatitis crónica, para evaluar actividad y cronicidad. En esos casos se considera que la muestra ideal contiene de 11 a 15 espacios porta. Por el contrario, cuando la patología a considerar afecta uniformemente a todos los componentes del lobulillo, como sucede en enfermedades metabólicas, el diagnóstico histológico de certeza puede establecerse en un fragmento que incluya un solo espacio porta.

En el examen de todos los espacios porta hay que tomar en cuenta el número, tamaño y características de sus componentes: conducto biliar, arteria y rama de vena porta. Por lo general hay uno de cada uno de estos componentes.

Conductos biliares: Son del tamaño de la arteria hepática. En algunos casos puede verse más de uno. Normalmente están situados en el centro. La proliferación de conductos muestra numerosos conductos situados en la unión con las láminas hepáticas. Se deben observar la pared en busca de irregularidades e infiltrado inflamatorio y datos de regeneración del epitelio. La luz debe estar libre y en condiciones patológicas puede tener elementos inflamatorios (colangitis) o bilis en forma de concreciones como sucede en obstrucción biliar y en mucoviscidosis.

Arteria hepática: En la atresia biliar pueden encontrarse irregularidades con trayecto tortuoso, engrosamiento de la media y fibrosis, tanto en la porción extrahepática como en las ramas portales. Es particularmente importante que

se consigne esta angiopatía en pacientes candidatos a trasplante hepático.

Vena porta. La esclerosis de la pared de la vena porta se presenta en etapas avanzadas de hipertensión porta idiopática.

Placa limitante. Es la interfase entre el espacio porta y las láminas hepáticas; debe ser continua. Se deben evaluar la presencia de fibrosis que se extiende fuera de los márgenes, así como la presencia de células inflamatorias y necrosis de los hepatocitos.

Proliferación ductular. Los colangiomas son las estructuras que unen los conductos biliares con los canalículos. No se ven en condiciones normales. La proliferación ductular ocurre en casos de colestasis y aparecen estructuras tubulares alargadas sin luz, positivas con citoqueratina.

Láminas hepáticas. Con la tinción de retículo se ha establecido la arquitectura de las láminas hepáticas. En el niño hasta los seis o siete años de edad, las placas hepáticas están constituidas por dos hileras de células. La distorsión de las láminas ocurre en casos de necrosis, congestión sinusoidal y desarreglos de los hepatocitos, como disposición pseudoacinar (orientación radiada de los hepatocitos alrededor de un canalículo en casos de colestasis); transformación de células gigantes e hiperplasia difusa o nodular. El examen de las células permite detectar necrosis de células aisladas (cuerpos apoptóticos); material anormal en el citoplasma; degeneración de Mallory; inclusiones virales; acúmulo de hierro y colestasis intracelular. Cuando la necrosis es zonal es importante consignar la localización: perilobulillar o de interfase (hepatitis crónica), medio zonal (tóxicos) centrolobulillar (choque, insuficiencia cardíaca) o panlobular (hepatitis con necrosis masiva o submasiva por virus o tóxicos).

Sinusoides y venas centrolobulillares. El examen detallado de los sinusoides permite hacer el diagnóstico de congestión, peliosis, hiperplasia de células de Kupffer, linfocitosis y trombos de fibrina. Los esteroides anabólicos y los anticonceptivos producen lesión de las células endoteliales y dilatación sinusoidal. El cloruro de vinilo y los arsenicales provocan proliferación de células endoteliales.

Las células estelares o células de Ito no se ven en los cortes habituales con hematoxilina y eosina, salvo en la hipervitaminosis A, donde aparecen como células espumosas. Aunque pueden detectarse por métodos histoquímicos, la mejor forma de visualizarlas cuando están activas es

por inmunohistoquímica con actina de músculo liso. Las células activadas se encuentran aumentadas en número, con morfología estrellada en todos los casos en que hay fibrosis hepática.

Las venas centrolobulillares pueden presentar datos de oclusión como se ve en la enfermedad veno-oclusiva.

Evaluación de la inflamación. El hígado contiene una población nativa de linfocitos localizados sobre todo alrededor de los espacios porta y diseminados en el lobulillo. Es una población heterogénea en la que predominan linfocitos T y NK. Secretan citocinas y forman parte del sistema inmunológico. Debe tenerse en cuenta esta situación para no interpretar la presencia de células linfoides como un dato de inflamación. Cuando se toman biopsias hepáticas en cuña a cielo abierto, es frecuente encontrar grupos de células linfoides debajo de la cápsula, que no tienen significado patológico. También hay que tener en cuenta que en las biopsias abiertas pueden encontrarse numerosos polimorfonucleares como una respuesta inespecífica al trauma durante una laparotomía.

El número de linfocitos y macrófagos puede verse elevado en personas viejas.

La presencia de células plasmáticas y eosinófilos, sea en el espacio porta o en el seno del lobulillo sugiere un proceso inflamatorio.

Evaluación de la fibrosis. El hígado contiene escaso tejido conectivo. La cápsula de Glisson está constituida por una capa densa de colágena y fibras elásticas que emiten proyecciones hacia el parénquima y producen cierta distorsión que no debe interpretarse como fibrosis. El espacio porta contiene una cantidad variable de estroma laxo bien delimitado del parénquima vecino. La presencia de un exceso de tejido fibroso o en localización anormal, es un dato patológico de mucha importancia; se presenta como un proceso cicatricial en varias condiciones: infecciosas, autoinmunes, tóxicas, metabólicas, vasculares, etc.

La identificación zonal de la fibrosis tiene importancia para el diagnóstico. La fibrosis en el centro del lobulillo perivenular es característica de la intoxicación alcohólica y de la congestión pasiva crónica. La fibrosis portal se ve en la hepatitis crónica y en las alteraciones biliares. La fibrosis en el lobulillo es indicativa de necrosis lobular. La cirrosis hepática se caracteriza por la presencia de bandas de fibrosis que establecen puentes (porto-central, centro-central o porto-portal) o reemplazan lóbulos adyacentes. En esta disposición, la fibrosis puede circundar nódulos

de parénquima hepático. Estos nódulos varían en tamaño y no necesariamente muestran datos de regeneración. Los verdaderos nódulos de regeneración ocurren solamente en fases avanzadas de la enfermedad. Por otro lado, la regeneración difusa del parénquima es casi simultánea con la necrosis.

Últimamente se han empezado a utilizar biomarcadores para evaluar el grado de fibrosis hepática por métodos no invasivos. Hay varias clases de biomarcadores séricos: los que miden directamente el recambio de la matriz extracelular (colágenas, laminina, ácido hialurónico, metaloproteinasas, citocinas, etc.) y los indirectos que evalúan alteraciones de la función hepática. Entre éstos, los más usados son los que miden varios componentes como el FibroTest (α -2-macroglobulina, haptoglobina, ALT, GGT, bilirrubina total y apolipoproteína). Tienen la ventaja de que pueden realizarse tanto en pacientes con riesgo, como en grandes poblaciones como pruebas de tamizaje. Son aceptadas tanto por los pacientes como por los médicos. Se han utilizado en diversas patologías tales como hepatitis crónica B y C, esteatohepatitis no alcohólica y otras. Su sensibilidad y especificidad son aceptables y aunque no sustituyen a la biopsia, sí permiten una mejor selección de los pacientes que la requieran. En niños hay pocos estudios con estos biomarcadores por lo cual su utilidad no ha sido validada hasta el momento.

Síndrome colestásico prolongado

La indicación más frecuente de la biopsia es en el diagnóstico de la colestasis prolongada del recién nacido. Hay muchas enfermedades que pueden cursar con colestasis en la etapa neonatal. Desde el punto de vista práctico, lo urgente es saber si se trata de obstrucción anatómica de las vías biliares susceptible de ser corregida quirúrgicamente o si es una colestasis intrahepática que requiere tratamiento médico.

La biopsia hepática está indicada en todo recién nacido con ictericia prolongada por más de dos semanas con aumento de la bilirrubina directa, una vez que se ha descartado por ultrasonido y un gammagrama hepático que se trate de un quiste del colédoco.

Hepatitis neonatal vs atresia de vías biliares. A pesar de que hay muchas enfermedades que causan colestasis prolongada en el recién nacido, más del 70% de los casos se deben a hepatitis neonatal y atresia de vías biliares.

La hepatitis neonatal es un término genérico que se aplica a enfermedades de diversa etiopatogenia ya sea infecciosa, metabólica o idiopática cuando no se conoce la etiología. El pronóstico varía según la causa. La mayoría remite espontáneamente en el curso de cuatro a seis semanas; otras persisten con diversas alteraciones y otras más progresan hacia un proceso obstructivo de vías biliares tanto extra como intrahepático (colangiopatía atresiante o esclerosante) o hacia una cirrosis hepática. Algunos de estos casos son errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares.

La atresia de vías biliares es la obstrucción total o parcial de cualquier segmento o de la totalidad de las vías biliares. Hay dos formas, la embrionaria que es rara y se asocia a malformaciones como síndrome de asplenia y la perinatal que se considera enfermedad adquirida necrótica inflamatoria de diversas etiologías. Lo importante del diagnóstico temprano de esta anomalía es que la restauración del flujo biliar puede evitar la progresión ineludible hacia la cirrosis biliar si persiste la obstrucción. Las múltiples técnicas de derivación enterohepática han demostrado su utilidad.

El papel del patólogo en esta situación es definir, en la biopsia percutánea, si hay datos de obstrucción biliar o no. (Cuadro 4)

Escasez de conductos biliares: La cantidad de conductos biliares en espacios porta periféricos varía con la edad gestacional. En prematuros menores de 38 semanas solamente el 40% de los espacios porta contienen conductos biliares. En recién nacidos a término y a partir de ese momento, la mayoría de los espacios porta tiene un conducto biliar del tamaño de la arteria y ocasionalmente hay espacios porta sin conductos biliares, de tal suerte que la relación CB/EP es menor de 1 (0.9 para la mayoría de los autores).

Para establecer el diagnóstico de escasez de conductos interlobares es necesario contar con un número suficiente de espacios porta, que varía de 10 a 20; el diagnóstico se basa cuando más de la mitad de ellos carece de conductos biliares (relación CB/EO <0.5). Las causas de escasez de conductos biliares son numerosas y pueden dividirse en dos grandes grupos: sindrómica y no-sindrómica. La escasez de conductos biliares sindrómica o síndrome de Alagille es una enfermedad sistémica con herencia autosómica dominante. El gen defectuoso (JAG1) se encuentra en el cromosoma 20p12. El síndrome completo incluye colestasis, alteraciones cardiovasculares estructurales (la mayoría con estenosis pulmonar), facies característica, anormalidades vertebrales y anormalidades oculares (embriotoxon posterior). Aunque la descripción original de Alagille consideraba la escasez de conductos biliares como característica absoluta, la patología hepática puede ser muy variable, ya que en los primeros meses de edad el número relativo de conductos es normal y a medida que avanza la ramificación y desarrollo de los espacios biliares periféricos la falta de conductos biliares es más evidente. En ocasiones hay fibrosis, inflamación y proliferación de conductos biliares, lo que simula las alteraciones de la obstrucción biliar; también puede haber transformación de células gigantes, colestasis intralobular y hematopoyesis extramedular como en la hepatitis neonatal. Por todo lo anterior el diagnóstico del síndrome de Alagille no debe establecerse en base a las alteraciones hepáticas, las cuales pueden ser inespecíficas; se requiere el examen de numerosos espacios porta (idealmente biopsias en cuña de ambos lóbulos) y en ocasiones biopsias seriadas en diferentes etapas de la evolución de la enfermedad y siempre en consonancia con la información clínica.

Cuadro 4. Biopsia hepática en colestasis prolongada neonatal. Criterios de diagnóstico diferencial

Alteración	Hepatitis neonatal	Atresia de vías biliares
Proliferación de conductos biliares interlobares	No focal e irregular	Si universal
Proliferación de colangiolo (ductular)	Focal en casos de colestasis prolongada	Si universal
Trombos biliares en conductos	No	Si
Edema y fibrosis portal	Variables, tardía e irregular	Constante, temprana progresiva y universal
Hematopoyesis	Si	Si
Celulas Gigantes	Si	Si
Alteración de la arquitectura lobulillar	Si	No
		Tardía: cirrosis biliar

La forma no-sindromática de la escasez de conductos biliares se asocia a enfermedades metabólicas, infecciosas, inflamatorias, enfermedad de injerto contra huésped y secundarias a drogas. En la mayoría de los casos la escasez de conductos se acompaña de alteraciones de otro tipo que permiten el diagnóstico. Hay casos en los que es la única alteración y puede ser por defecto de la excreción de ácidos biliares o formas incompletas de síndrome de Alagille.

Hipertensión porta

La biopsia hepática en la hipertensión porta permite el diagnóstico de causas intrahepáticas y sugiere el diagnóstico en hipertensión posthepática y prehepática.

Las causas más frecuentes de hipertensión porta intrahepática son la fibrosis hepática congénita y la cirrosis hepática. Los datos histológicos que permiten el diagnóstico diferencial se señalan en el cuadro 4.

La hipertensión porta posthepática se caracteriza por alteraciones en las venas centrolobulillares y en los sinusoides centrales. En casos de congestión pasiva crónica puede haber necrosis centrolobulillar que generalmente se acompaña de hemosiderosis y que progresa a fibrosis central. La presencia de trombos en el territorio de las venas afluentes de la suprahepática sugiere síndrome de Budd Chiari. La oclusión de las venas centrolobulillares se encuentra en la enfermedad veno-oclusiva de la infancia.

Hepatomegalia

Muchas enfermedades cursan con hepatomegalia acompañada o no de alteración de las pruebas funcionales hepáticas. Esta situación suele ser transitoria y se relaciona con una enfermedad sistémica o causada por medicamentos. Cuando la hepatomegalia persiste o progresa y las pruebas serológicas para hepatitis crónica son negativas, está indicada la biopsia hepática para fines diagnósticos. La mayoría corresponde a cirrosis hepática subclínica, enfermedades metabólicas por depósito anormal de sustancias y casos de esteatohepatitis no alcohólica (NASH siglas en inglés). Esta entidad es cada vez más frecuente por el incremento de la obesidad en niños. En la actualidad no existe ningún examen de laboratorio o de imagen que permita distinguir la NASH de otras enfermedades. Aunque el ultrasonido hepático es un excelente auxiliar diagnóstico, sólo detecta los casos con afección de más del 33% del hígado; no puede distinguir la esteatohepatitis

no alcohólica, de la alcohólica y de la simple esteatosis. Asimismo, el examen histológico es el estándar de oro para definir el grado de fibrosis y evaluar la respuesta al tratamiento de medicamentos como antioxidantes, antifibrosantes e hipoglucemiantes.

Un grupo importante de errores congénitos del metabolismo se expresa por alteraciones funcionales hepáticas, hepatomegalia e ictericia. Las cirrosis metabólicas son una causa importante de insuficiencia hepática en la edad pediátrica. El hígado tiene células epiteliales (hepatocitos) y células del sistema histiocítico macrofágico (células de Kupffer) por lo que el examen del parénquima hepático es muy valioso para detectar enfermedades por atesoramiento.

La biopsia hepática en los errores congénitos del metabolismo suele efectuarse en dos diferentes situaciones. Una, la menos frecuente, es realizar una biopsia electiva intencionada para corroborar el diagnóstico específico de una enfermedad metabólica, por ejemplo cuando hay el antecedente de un familiar afectado o el cuadro clínico es característico y no existe confirmación bioquímica. El propósito en esos casos es para consejo genético, detección de portadores o interés académico e investigación de caso clínico. La otra situación es para el diagnóstico de hepatopatía de causa desconocida. Las enfermedades metabólicas producen diferentes patrones de daño hepático.

En el cuadro 4 se señala el grado de certeza diagnóstica en bases morfológicas.

La indicación de la biopsia en la glucogenosis es tanto para el diagnóstico morfológico como bioquímico. Las alteraciones hepáticas en la enfermedad de POMPE (glucogenosis tipo II), en la amilopectinosis (glucogenosis IV) y en la glucogenosis tipo III son patognomónicas. Las glucogenosis I y V dan alteraciones muy sugestivas (cuadro 5).

Antes de considerar la biopsia hepática por sospecha de una enfermedad metabólica, hay que recurrir a métodos menos invasivos y útiles como el examen de sangre periférica o el aspirado de médula ósea. Estos métodos permiten diagnosticar la enfermedad de Gaucher, la de Niemann Pick y la GM1 gangliosidosis.

En la enfermedad metabólica con depósito anormal de sustancias es importante identificar la naturaleza del material atesorado, lo que se logra con técnicas de tinción especiales y estudio con microscopio electrónico.

Cuadro 5. Hepatopatías metabólicas por categoría diagnóstica

<i>Certeza</i>	<i>Sugestiva</i>	<i>No diagnóstica</i>
Deficiencia de α -1-antitripsina. Enfermedad de Gaucher. Enfermedad de Niemann Pick. POMPE (glucogenosis II). Amilopectinosis (glucogenosis IV). Enfermedad de Wolman. Cistinosis. Gangliosidosis GM1.	Galactosemia. Tirosinemia. Fructosinemia. Glucogenosis I y III. Hemocromatosis. Cirrosis Infantil India. Alteración de ácidos biliares. Alteración de ácidos grasos.	Alteraciones del ciclo de la urea. Acidemias orgánicas. Alteraciones de aminoácidos.

Fiebre de origen desconocido

Cuando se ha agotado la búsqueda intencionada por serología, cultivos y examen inmunológico de agentes infecciosos, la biopsia hepática ha demostrado ser útil para diagnosticar enfermedades como tuberculosis miliar, histoplasmosis, hepatitis granulomatosa y neoplasias (infiltración leucemia/linfoma).

Hepatitis crónica

Una gran diversidad de enfermedades puede ocasionar el cuadro clínico de hepatitis crónica en niños, que se caracteriza por alteración continua de las enzimas hepáticas (aminotransferasa) durante más de tres meses. Las causas más comunes de hepatitis crónica son hepatitis virales y hepatitis autoinmune. El diagnóstico se establece en bases clínicas y serológicas tanto para marcadores autoinmunes

como para marcadores virales. Las indicaciones de la biopsia en hepatitis crónicas son:

- 1) Apoyo diagnóstico en casos de marcadores virales e inmunológicos negativos.
- 2) Evaluación de la gravedad del daño en casos de hepatitis crónica viral o autoinmune.
- 3) Eficacia del tratamiento.

Histológicamente la hepatitis crónica se define como una enfermedad necrótico-inflamatoria de intensidad variable que no se relaciona a colestasis crónica y en la que no hay indicadores de alteración toxicometabólica (esteatohepatitis, hialino de Mallory, cirrosis biliar primaria y otros) (Cuadro 6).

La lesión hepática se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocitario en los espacios porta con extensión al parénquima vecino (hepatitis de interfase con necrosis

Cuadro 6. Diagnóstico diferencial de hepatitis crónica en niños

<i>Diagnóstico</i>	<i>Datos histológicos sugestivos</i>
Hepatitis B	Hepatocitos con citoplasma en vidrio esmerilado
Hepatitis C	Foliculos linfoides, esteatosis, daño a conductos biliares
Epstein-Barr	Infiltrado linfocitario sinusoidal Linfocitos atípicos
Autoinmune	Numerosas células plasmáticas Acentuada actividad necrótica inflamatoria portal y lobulillar
Colangitis esclerosante	Proliferación ductular Colangitis Fibrosis periductal concéntrica
Hepatitis por drogas	Colestasis Necrosis centrolobulillar Numerosos eosinófilos Granulomas
Enfermedad de Wilson	Esteatosis Núcleos con glucógeno hialino de Mallory
Def. alfa-1-antitripsina	Glóbulos intracitoplasmáticos PAS+ resistentes a diastasa
Linfohistiocitosis hemofagocítica	Infiltrado histiocítico con eritrofagocitosis

focal de la placa limitante o necrosis lobulillar focal o en puente). Hay grados variables de fibrosis: puede estar confinada a espacios porta o extenderse al lobulillo.

Se han propuesto diversos sistemas para la evaluación objetiva del grado de actividad y de cronicidad de la hepatitis crónica. Ninguno ha sido universalmente aceptado ya sea por su complejidad y poca reproducibilidad, o porque carecen de significado clínico. El mejor sistema es aquel que satisface las necesidades de cada centro de trabajo, aunque tenga un valor relativo y sólo sea aplicable a una población específica. Esta estrategia permite, por ejemplo, la evaluación comparativa de biopsias control para evaluar la progresión de la enfermedad y su respuesta al tratamiento; en ese sentido, los sistemas simplificados como el propuesto por Hytiroglou son útiles y fáciles de usar. Nosotros lo hemos aplicado satisfactoriamente en la evaluación de hepatitis autoinmune comparando las biopsias iniciales con las biopsias a los seis meses de tratamiento; sin embargo se recomienda la lectura crítica de otros sistemas utilizados en centros especializados para adaptarlos al propósito específico que se persigue (Cuadro 7).

La biopsia en el trasplante hepático

El trasplante hepático es un recurso terapéutico para enfermedades del hígado consideradas incurables por otros métodos. El examen histológico de este órgano es fundamental en todas las etapas del manejo de un paciente sometido a este procedimiento. Las indicaciones de la biopsia se refieren tanto al donador como al receptor. En el donador es necesario que se documente la normalidad del órgano, no solamente funcional sino también la histológica. La esteatosis es un hallazgo frecuente en candidatos donadores, lo cual en muchos centros es una contraindicación para el trasplante, particularmente

cuando es macrovesicular. A esta alteración se le atribuye corta duración de la vida del trasplante, la alteración de las pruebas funcionales postrasplante y la presencia de gotas de grasa en sinusoides con formaciones quísticas (lipopeliosis). Otra alteración que puede encontrarse histológicamente es la hemosiderosis, que puede persistir por años aunque no tenga repercusiones importantes en el receptor. También se toma biopsia del hígado donado inmediatamente después de reperusión (tiempo cero) para tener una imagen basal e interpretar las biopsias subsecuentes, así como para documentar el estado del injerto y su posible impacto en la evolución posterior.

La indicación más frecuente de la biopsia percutánea en hígado trasplantado es para el diagnóstico de la disfunción del injerto. Las alteraciones histológicas son consideradas el "estándar de oro" para el diagnóstico de rechazo, así como para investigar la presencia de otras alteraciones debidas a problemas vasculares o de las vías biliares.

Lesiones nodulares

La biopsia de lesiones nodulares del hígado en los niños se realiza generalmente por técnica de biopsia abierta o guiada por ultrasonido o por peritoneoscopia. Sin embargo, dado que la inmensa mayoría de estas lesiones son tumores malignos como hepatoblastoma o hepatocarcinoma, se recomiendan métodos no invasivos ante el peligro potencial de ruptura y diseminación del tumor. El apoyo de los estudios de imagen y de marcadores séricos tales como alfa feto proteína permiten un diagnóstico bastante certero de la lesión. En la mayoría de los centros pediátricos se recomienda la extirpación completa de la masa y si el tumor es irreseccable o múltiple, se prefiere la biopsia por aspiración con aguja delgada para definir la estirpe histológica e iniciar la quimioterapia neoadyuvante.

Cuadro 7. Hepatitis crónica

<i>Grado de actividad necroticoinflamatoria</i>	<i>Grado de fibrosis/cirrosis</i>
0. Sin actividad	0 No fibrosis
1. Leve necrosis de la placa limitante y actividad lobular focal	1. Leve: Fibrosis portal sin extensión lobular
2. Moderada necrosis de la placa limitante y necrosis lobular focal	2. Moderada: Septos fibrosos hacia el lobulillo sin formar puentes
3. Acentuada necrosis de interfase con necrosis lobular en puente	3. Acentuada: Fibrosis en puente (porto-portal o porto-central) sin nódulos
	4. Cirrosis: Fibrosis rodeando nódulos de hepatocitos

Puede agruparse en dos categorías; Actividad leve (1-2) Actividad acentuada (3) Fibrosis leve (1-2) Fibrosis acentuada (3-4).

Tomado y modificado de: Hytiroglou P, Thung S, Gerber M. Histological Classification and Quantitation of the Severity of Chronic Hepatitis: Keep it simple! Seminars in Liver disease 1995;15:414-20.

Evaluación de terapias específicas y daño por drogas

Ya se señaló la utilidad de la biopsia hepática como parte del seguimiento de las hepatopatías crónicas para evaluar la respuesta al tratamiento, ya sea con interferón o con inmunosupresores y frecuentemente es el indicador utilizado para decidir si se continúa o no con la terapia específica.

Muchos agentes terapéuticos causan reacciones adversas con daño hepático de diferente naturaleza y magnitud. En la mayoría de los casos, cuando este tipo de reacción se conoce, el monitoreo de la función hepática seguido de la suspensión del medicamento, es la práctica habitual y no se recurre a la biopsia hepática. El estudio histológico sólo se indica cuando la alteración funcional persiste y se sospecha que puede ser de otra etiología. Cuando se trata de un medicamento poco conocido o en fase experimental, la biopsia se realiza como parte de un protocolo de estudio y su utilidad en relación de riesgo-beneficio y los aspectos éticos deben considerarse en cada caso en especial. Aunque el procedimiento tiene baja mortalidad y pocas complicaciones, no se realiza sistemáticamente y requiere consentimiento informado.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Séller SA, Pitman M.B. Morphological diagnostic procedures (liver biopsy). En: Pathology of the Liver. MacSween, Burt, Portmann, Ishak, Scheuer, Anthony (editors) 4a Ed. Churchill Livingstone 2002;pp943-60.
- Ridaura Sanz C, Varela Beltrán J. Hepatopatías en la infancia: Frecuencia de padecimientos diagnosticados en 790 biopsias hepáticas. *Patología (Méx.)* 1982;22:133.
- Azzam R. Safety of percutaneous liver biopsy in infants less than three months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:639-643.
- Sheela H, Seela S, Cadwell C, Boyer JL. Liver biopsy evolving role in the new millennium. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:603-10.
- Karim BA, Rahman MM. Safety of blind liver biopsy. *Indian J Pediatr* 2004;71:899-901.
- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477-81.
- Poynard T, Ratzu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:543-8.
- Finn LS, Knisely AS. Recommendations for handling of pediatric liver biopsy specimens. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1998;15:300-5.
- Aguirre Garcia J, Valencia Mayoral P. Estructura normal del hígado. *Rev Gastroenterol Mex* 1988;53:133-42.
- Caballero-Mendoza E, Ridaura-Sanz C, Angeles-Angeles A. La célula estelar hepática (célula de Ito). *Patología (Méx)* 1999;37:307-14.
- Ridaura Sanz C, Navarro Castilla E. Papel de la biopsia hepática en el diagnóstico de colestasis prolongada en lactantes. *Rev Inv Clin* 1992;44:193-202.
- Kahn E. Biliary atresia revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:109-24.
- Calva Rodríguez R, Ridaura Sanz C. Hipertensión porta en niños. Correlación clinicopatológica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1985;43:622-30.
- Masahiko O, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Seminar in Liver Disease* 2002;22:59-71.
- Ridaura Sanz C. The pathologist approach to the diagnosis of metabolic disease. *Path Red Pract* 1994;190:1109-22.
- Ridaura Sanz C. La biopsia en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo con acúmulo anormal de sustancias. *Patología (Méx)* 1993;31:119-21.
- Jevon GP, Dimmick JE. Histopathologic approach to metabolic liver disease. Part 1. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:179-99.
- Jevon GP, Dimmick JE. Histopathologic approach to metabolic liver disease. Part 2. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:261-9.
- Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:149-59.
- Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;28:525-31.
- Ratzu V, Massard J, Charlotte F et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibrotest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006;6:6-18.
- Jones KD, Ferrell LD. Interpretation of biopsy findings in the transplant liver. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1998;15:306-17.
- Hytiroglou P, Theise ND. Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1998;15:285-99.