

Utilidad de la biopsia hepática en el diagnóstico etiológico de las alteraciones de la analítica hepática de causa incierta

Irina Salueña^a, Luis Ortega^b, María J. Devesa^a, Gustavo López-Alonso^a, Carlos Taxonera^a, Manuel Díaz-Rubio^a y José M. Ladero^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Se discute la eficacia diagnóstica de la biopsia hepática (BH) y su influencia sobre la decisión terapéutica en sujetos con alteración persistente de la bioquímica hepática de causa desconocida.

MÉTODOS: Revisión de los 1.135 protocolos de BH realizadas desde el 1 de enero de 1999 hasta el 31 de enero de 2007. Se descartaron los casos con sospecha etiológica firme, y se seleccionó a 112 pacientes con elevación persistente de las transaminasas (103 casos), aislada de gammaglutamil-transpeptidasa (7 casos) e hiperferritinemia (2 casos).

RESULTADOS: Diagnósticos más frecuentes: normal (grupo 1, 35 casos), cambios mínimos (grupo 2, 15 casos), esteatosis simple (grupo 3, 23 casos), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (grupo 4, 17 casos) y hepatitis crónica (grupo 5, 8 casos). Tres pacientes tenían tuberculosis y otros, 11 diagnósticos. La ferritina fue el único parámetro más bajo en el grupo 1 frente a los grupos 2 ($p = 0,038$), 3 ($p = 0,023$) y 4 ($p < 0,001$). Las transaminasas carecen de valor discriminativo salvo para la hepatitis crónica ($p = 0,008$). La fosfatasa alcalina ($p = 0,003$) era más baja en la EHNA que en el grupo con biopsia normal. Los triglicéridos estaban elevados en la esteatosis simple ($p = 0,009$) y en la EHNA ($p = 0,008$).

La ecografía reveló la presencia de esteatosis en 28 de los 40 pacientes con infiltración grasa (especificidad de 0,94 y sensibilidad de 0,70).

CONCLUSIONES: La BH sólo modificó la actitud terapéutica en los 3 pacientes con tuberculosis. La BH confirma el diagnóstico ecográfico de infiltración grasa y diferencia esteatosis simple de EHNA, pero no modifica la actitud terapéutica. La mayoría de los sujetos con ecografía normal no tienen alteraciones significativas en la BH, cuya indicación debe ser individualizada.

UTILITY OF LIVER BIOPSY IN THE ETIOLOGIC DIAGNOSIS OF BIOCHEMICAL LIVER ABNORMALITIES OF UNKNOWN CAUSE

INTRODUCTION: To establish the diagnostic usefulness of liver biopsy (LB) and its influence on the therapeutic approach in patients with persistent abnormal liver tests of unknown cause.

METHODS: The 1135 LB performed between January 1999 and January 2007 were retrospectively evaluated. Patients with a strongly suspected diagnosis were excluded. One hundred and twelve patients with chronic elevation of aminotransferases (103 patients), gamma-glutamyltransferase (GGT) (7 patients) and ferritin (2 patients) were included in the analysis.

RESULTS: The most common diagnoses were normal liver (35 patients, group 1), minimal changes (15 patients, group 2), bland steatosis (23 patients, group 3), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (17 patients, group 4), and chronic hepatitis (eight patients, group 5). Three patients had tuberculosis of the liver and the remaining 11 had other diagnoses. Ferritinemia was the only parameter significantly lower in group 1 than in groups 2 ($p = 0,038$), 3 ($p = 0,023$), and 4 ($p < 0,001$). Transaminase levels lacked discriminatory value except in chronic hepatitis ($p = 0,008$). Alkaline phosphatase levels ($p = 0,003$) were lower in group 4 than in group 1. Triglyceride levels were higher in group 3 ($p = 0,009$) and group 4 ($p = 0,008$) than in group 1. Ultrasonography detected steatosis in 28 of the 40 patients with fatty liver (specificity = 0,94; sensitivity = 0,70).

CONCLUSIONS: LB modified the therapeutic approach only in the three patients with hepatic tuberculosis. LB confirmed ultrasonographic findings of steatosis and differentiated bland steatosis from NASH, but did not influence the therapeutic approach. Most patients with normal findings on ultrasonography had normal or near-normal biopsies. The indication for LB should be individualized.

Correspondencia: Dr. J.M. Ladero.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos.
 Martín Lagos, s/n. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid. España.
 Correo electrónico: jladero.hcsc@salud.madrid.org

Recibido el 4-12-2006; aceptado para su publicación el 27-2-2007.

INTRODUCCIÓN

La realización de analíticas periódicas de control, y probablemente el cambio en los hábitos alimentarios en la población occidental, han tenido como consecuencia

la detección de un número cada vez mayor de sujetos asintomáticos que presentan cifras altas de aminotransferasas durante períodos prolongados¹. Arbitriamente, se considera que una elevación confirmada de las transaminasas mantenida durante 6 meses debe considerarse crónica² y poner en marcha un estudio dirigido a esclarecer su origen. Aproximadamente en el 10% de estos casos no se detecta ninguna causa de hepatopatía tras realizar todas las pruebas adecuadas, excepto una biopsia hepática. La biopsia hepática es el patrón de referencia diagnóstico de las enfermedades hepáticas, pero este procedimiento no está exento de riesgo y su práctica en estas circunstancias es controvertida^{3,4}.

El espectro etiopatogénico de la patología hepática muestra diferencias geográficas importantes. En España apenas se dispone de bibliografía que haya valorado la utilidad de la biopsia hepática en el diagnóstico y la selección del tratamiento de sujetos con alteración prolongada de la analítica hepática de causa no identificada.

Presentamos los resultados de un análisis retrospectivo dirigido a esclarecer la utilidad de la biopsia hepática en pacientes con alteraciones persistentes de la analítica hepática de causa no filiada.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han revisado todas las solicitudes de biopsia hepática realizadas en nuestro servicio desde el 1 de enero de 1999 hasta el 31 de enero de 2007. Se descartaron a priori todos los casos en los que finalmente la biopsia hepática no se realizó o se obtuvo material insuficiente, y todos los casos en que la información facilitada por el médico solicitante indicaba una causa probable o cierta de afectación hepática: hepatitis crónica viral, abuso de etanol, uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos en las semanas o meses previos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en cualquier estadio, hemocromatosis genética, enfermedad de Wilson, déficit de α-1 antitripsina, hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlados y hemopatías malignas. En cuanto a los casos con sospecha de autoinmunidad, se excluyeron los que presentaban una elevación de anticuerpos antifibra lisa, anti-LKM o antimitocondriales, pero no los casos con elevación aislada de anticuerpos antinucleares sin otros criterios de lupus eritematoso. Se excluyeron las biopsias realizadas a mujeres embarazadas por sospecha de hepatopatía intrínseca de la gestación y las de pacientes con signos evidentes de hepatopatía crónica o alteraciones ecográficas indicativas de hipertensión portal, ascitis o infiltración tumoral difusa del hígado. La historia clínica de los pacientes no excluidos se revisó para confirmar o descartar la ausencia de todos estos factores de exclusión, y además se recogieron los datos disponibles sobre procesos asociados, especialmente la diabetes mellitus.

TABLA I. Resultados histológicos y ultrasonográficos

Resultado histológico	Número de casos	Ecografía		
		Normal	Esteatosis	Hepatopatía crónica
Normal	35	34	1	0
Cambios mínimos	15	12	1	2
Esteatosis simple	23	10	13	0
EHNA	17	1	15	1
Hepatitis crónica	8	5	1	2
Tuberculosis	3	2	0	1
Granulomas	3	3	0	0
Siderosis aislada	5	4	1	0
Cirrosis	1	0	0	1
CEP	1	1	0	0
Proliferación ductal	1	1	0	0
Total	112	73	32	7

CEP: colangitis esclerosante primaria; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

En los pacientes seleccionados se recogieron los datos demográficos, los resultados de las determinaciones analíticas inmediatamente anteriores a la práctica de la biopsia (con una diferencia máxima de 3 meses) y los resultados de la ecografía hepática y de otras pruebas de imagen que pudieran haberse realizado.

La biopsia hepática se realizó con la técnica habitual, bajo control ecográfico y utilizando aguja tru-cut de 18 G. Todas las biopsias fueron informadas por el mismo anatomopatólogo, que disponía de los resultados clínicos y analíticos proporcionados por el médico solicitante de la biopsia en el impreso de petición. Los casos diagnosticados de hepatitis crónica se clasificaron de acuerdo con la puntuación del índice de actividad histológica propuesto por Knodell et al⁵, y los casos diagnosticados de enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa (EHNAG) de acuerdo con el sistema de puntuación propuesto por Brunt et al⁶.

Los datos fueron introducidos en una base de datos Excel® y analizados con el paquete estadístico SPSS de los Centers for Disease Control, versión 11.5. Las variables continuas se analizaron con el test de Kolmogorov-Smirnov, y se utilizó el test de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney, según se ajustaran o no a la normalidad, respectivamente. Las variables categóricas se compararon con la prueba de Mantel-Haenszel o el test exacto de Fisher, de forma adecuada. La hipótesis nula se rechazó si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el período señalado, en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos se realizó un total de 1.135 biopsias hepáticas percutáneas; 112 pacientes reunían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión en el estudio; 68 pacientes eran varones y 44 mujeres, con una media de edad de $42,1 \pm 14,8$ frente a $48,1 \pm 14,4$ años, respectivamente ($p = 0,029$). El tiempo transcurrido desde la detección inicial de la alteración analítica que finalmente motivó la biopsia y la práctica de ésta fue de $31,2 \pm 35,8$ meses (rango, 6-174; mediana, 16). La causa más frecuente de solicitud de la biopsia era la elevación persistente de las transaminasas (103 casos); en 7 de los 9 casos restantes la justificación de la biopsia fue la elevación aislada de la gammaglutamil-transpeptidasa (GGT), y en los otros 2 una hiperferritinemia sostenida por encima de 800 ng/ml. Uno de estos 2 pacientes tenía un genotipo HFE normal y en el otro no se disponía de esta determinación.

En la tabla I se muestra la frecuencia de los diagnósticos histológicos y los patrones del estudio ultrasonográfico. El diagnóstico histológico de «cambios mínimos» es el utilizado habitualmente para clasificar las biopsias que, sin ser completamente normales, muestran alteraciones muy leves, habitualmente mínimos focos aislados de infiltración linfocitaria lobulillar o portal. En cuanto a la clasificación de los hallazgos ecográficos, se han establecido 3 categorías de patrón ecográfico hepático: normal, compatible con esteatosis difusa hepática (sonolucencia aumentada) y compatible con alteración difusa crónica (disecogenicidad).

Se detectó positividad aislada (título $> 1:40$) de anticuerpos antinucleares en 5 casos (2 cambios mínimos, 2 esteatosis simple, 1 esteatohepatitis no alcohólica [EHNA]). Se disponía de determinación de anticuerpos antirreticulina en 80 casos, que fueron positivos sólo en uno. A esta paciente se le realizaron 2 biopsias duodenales, que resultaron normales, y la biopsia hepática se consideró normal. Cinco pacientes estaban diagnosticados de diabetes mellitus, uno de ellos presentó una biopsia normal y los otros 4 una esteatosis simple. Tres pacientes, con biopsia normal,

TABLA II. Valores bioquímicos en los diferentes grupos histológicos

Parámetro ^a (unidades) [intervalo normal]	Grupo (número de casos)								
	Biopsia normal (35)	Cambios mínimos (15)	U ^b	Esteatosis simple (23)	U	EHNA (17)	U	Hepatitis crónica (8)	U
ALT (U/l) [5-40]	110 ± 84	91 ± 47	NS	160 ± 149	NS	108 ± 73	NS	206 ± 256	NS
AST (U/l) [5-40]	68 ± 61	67 ± 60	NS	89 ± 100	NS	61 ± 29	NS	158 ± 135	0,008
GGT (U/l) [7-50]	209 ± 154	198 ± 144	NS	202 ± 186	NS	151 ± 143	NS	206 ± 155	NS
Fosfatasa alcalina (U/l) [60-300]	284 ± 193	226 ± 119	NS	228 ± 111	NS	164 ± 58	0,007	252 ± 123	NS
Colesterol (mg/dl) [140-200]	222 ± 47	198 ± 43	NS	229 ± 40	NS	226 ± 45	NS	213 ± 59	NS
Triglicéridos (mg/dl) [45-180]	106 ± 48	104 ± 37	NS	163 ± 116	0,009	152 ± 94	0,008	98 ± 52	NS
Ferritina (ng/ml) [50-300]	104 ± 89	208 ± 171	0,038	239 ± 243	0,023	390 ± 343	< 0,001	142 ± 79	NS

ALT: alalina-aminotransferasa; AST: aspartato-transaminasa; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa; NS: no significativo.

^aTodos los valores se expresan como media ± desviación estándar.

^bU de Mann-Whitney frente a grupo con biopsia normal en todas las comparaciones.

cambios mínimos y esteatosis simple, respectivamente, habían sido diagnosticadas anteriormente de hipotiroidismo autoinmunitario, pero estaban controladas y con cifras normales de tiroxina (T_4) y tirotropina (TSH) desde al menos un año antes de realizada la biopsia hepática.

En la tabla II se muestran los datos analíticos de los 5 grupos histológicos con más de 5 casos. Las comparaciones estadísticas se han realizado frente al grupo de sujetos con biopsia normal. Aunque los valores se expresan como media ± desviación estándar, no se ajustan a la distribución normal, por lo que en todas las comparaciones se ha empleado la U de Mann-Whitney.

El único parámetro que muestra diferencias significativas entre el grupo con biopsia normal y el grupo con cambios mínimos es la ferritinemia, que es significativamente más alta en el segundo ($p = 0,038$), y en el resto de los parámetros muestra una tendencia no significativa a presentar valores más bajos en el grupo de cambios mínimos.

Tampoco se detectaron diferencias significativas en las cifras de aminotransferasas, GGT, fosfatasa alcalina y colesterol total entre el grupo con biopsia normal y el grupo con esteatosis simple (23 casos). Se produjo un aumento significativo de la cifra de triglicéridos ($p = 0,009$) y de ferritina plasmática ($p = 0,023$) en el grupo de esteatosis. En el grupo de sujetos con EHNA (17 casos) tampoco se detectaron diferencias significativas de las aminotransferasas frente al grupo con biopsia normal. Sin embargo, se detectaron valores significativamente más bajos de fosfatasa alcalina ($p = 0,003$). Lo mismo que en la esteatosis simple, también se detectó una elevación significativa de los triglicéridos ($p = 0,008$) y la ferritina ($p < 0,001$) respecto al grupo con biopsia normal.

En los 40 pacientes con biopsia diagnóstica de EHNAG se ha realizado un análisis comparativo de los parámetros bioquímicos entre los casos con esteatosis simple y los casos con EHNA (tabla III). No se han detectado diferencias significativas, aunque la edad y el tiempo de evolución tienden a ser mayores en el grupo de EHNA, en el que predominan los varones.

Dentro también del grupo de EHNAG se analizaron las alteraciones bioquímicas en relación con el grado de es-

teatosis, que es un hallazgo obligado en ambas formas del proceso (esteatosis simple y EHNA). La esteatosis fue leve en 22 casos y moderada-grave en 18. Las únicas diferencias significativas entre estos 2 subgrupos se detectaron con las cifras de alalina-aminotransferasa (ALT) (94 ± 57 U/l frente a 192 ± 161 U/l, respectivamente; $p = 0,011$), el cociente aspartato-transaminasa (AST)/ALT ($0,81 \pm 0,51$ frente a $0,51 \pm 0,23$, respectivamente; $p = 0,018$) y de fosfatasa alcalina (230 ± 97 U/l frente a 164 ± 84 U/l, respectivamente; $p = 0,009$). Se detectó un depósito de hierro en la biopsia en 6 casos (mínimo en 5 y moderado en uno).

El análisis específico de los 17 casos de EHNA en cuanto a inflamación (grado 1, 11 casos; grado 2, 6 casos; grado 3, 0 casos) y de fibrosis (grado 0, un caso; grado 1, 12 casos; grado 2, 3 casos; grado 3, un caso) no es informativo, por el pequeño número de casos en los grupos 2 y 3 de cada rasgo histológico.

Con el fin de valorar la correlación entre el patrón eco-gráfico y la presencia de grasa en el hígado, se ha comparado el grupo constituido por los enfermos con EHNAG

TABLA III. Análisis comparativo entre las formas clínicas de EHNAG

Variable ^a	Grupo (número de casos)		
	Esteatosis simple (23)	EHNA (17)	Significación estadística ^b
Varones/mujeres	13/10	14/3	0,167 ^c
Edad (años)	40 ± 16	47 ± 12	0,055
Tiempo de evolución (meses)	19 ± 18	33 ± 42	0,242
AST (U/l)	89 ± 100	61 ± 29	0,588
ALT (U/l)	160 ± 149	108 ± 73	0,533
AST/ALT	0,62 ± 0,32	0,75 ± 0,55	0,570
GGT (U/l)	202 ± 186	151 ± 143	0,315
Fosfatasa alcalina (U/l)	228 ± 111	164 ± 58	0,113
Colesterol (mg/dl)	229 ± 40	226 ± 45	0,829
Triglicéridos (mg/dl)	163 ± 116	152 ± 94	0,705
Ferritina (ng/ml)	239 ± 243	390 ± 343	0,080

ALT: alalina-aminotransferasa; AST: aspartato-transaminasa; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; EHNAG: enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa.

^aTodos los valores se expresan como media ± desviación estándar.

^bU de Mann-Whitney, salvo χ^2 .

con todos los demás casos (tabla I). La especificidad y la sensibilidad de la ecografía abdominal para el diagnóstico de EHNAG son de 0,94 y 0,70, respectivamente, y los valores predictivos positivo y negativo de 0,87 y 0,85, respectivamente. Cabe destacar que 10 de los 12 falsos negativos, de la ecografía en los pacientes con EHNAG se dieron en sujetos con esteatosis simple (sensibilidad de 0,56), por lo que la sensibilidad de esta exploración para detectar esteatosis en los pacientes con EHNA aumenta de manera equivalente (0,87). Además, también en el grupo de pacientes con EHNAG la ferritina es significativamente más baja en los sujetos con ecografía normal que en los que muestran un patrón de esteatosis (159 ± 219 frente a 355 ± 315 ; $p = 0,004$).

No se detectaron diferencias significativas entre el grupo con biopsia normal y el de hepatitis crónica, salvo una cifra significativamente mayor de AST en el segundo ($p = 0,030$).

DISCUSIÓN

La indicación de biopsia hepática con finalidad diagnóstica en pacientes con alteraciones persistentes de la bioquímica hepática de origen no identificado es discutible. Por un lado, la biopsia hepática es un procedimiento cruento, no libre de complicaciones y con una mortalidad mínima, pero no nula. Además, la muestra obtenida no siempre es representativa del conjunto del órgano, incluso en hepatopatías difusas, en las que la alteración hepática no tiene por qué ser homogénea. La principal justificación para su práctica es que puede proporcionar información que modifique la actitud terapéutica de forma relevante. En nuestro estudio esta circunstancia se dio sólo en los 3 pacientes en quienes la biopsia fue diagnóstica de tuberculosis hepática, que no se había sospechado en el estudio previo y en la que no había ningún trastorno subyacente que la facilitara. Hay que señalar que 2 de estos 3 casos se registraron en un período de 8 meses (entre noviembre de 1999 y agosto de 2000), y el otro corresponde a una paciente peruana que llevaba menos de 2 años en España y presentaba un cuadro de poliserositis que hizo sospechar una collagenosis.

Cinco de los 8 casos diagnosticados de hepatitis crónica mostraban un grado de actividad inflamatoria muy escaso, con fibrosis mínima o nula de acuerdo con el índice de actividad histológica de Knodell et al⁵. Los otros 3 casos y el diagnosticado de cirrosis sí mostraban una hepatopatía avanzada, pero el conocimiento de esta circunstancia no modificó la actitud terapéutica, ya que el origen de su hepatopatía siguió siendo desconocido.

Los 3 casos clasificados como «granulomas hepáticos» mostraban un único granuloma en el espécimen histológico, sin caseosis central ni presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, y podrían haber sido incluidos en el grupo de «cambios mínimos», lo que no hubiera modificado los resultados estadísticos de forma apreciable.

En este estudio, el grupo de pacientes con biopsia hepática normal es del 31,2%, lo que unido al grupo de sujetos

con cambios mínimos inespecíficos (13,4%) y a los 3 pacientes (2,7%) con un único granuloma inespecífico en una biopsia por lo demás normal, supone casi la mitad (47,3%) de los sujetos incluidos. Esta proporción es superior a la detectada en otros estudios similares realizados en países anglosajones^{2,7-9} y en Francia^{10,11}. La distinción entre la biopsia normal y los cambios mínimos que hemos realizado en nuestro estudio tiene importancia, puesto que en el segundo grupo la ferritinemia es significativamente más alta, la única diferencia en los parámetros analíticos estudiados. Este hallazgo confirma el papel de la ferritina como reactante de fase aguda, que se eleva precozmente en la afectación inflamatoria hepática.

Cuarenta pacientes (35,7%) tenían una EHNAG, ya fuera esteatosis simple (23 casos) o EHNA a (17 casos). Esta proporción es inferior a la detectada por otros autores^{2,7-11}. La interpretación de los resultados del único estudio realizado en España¹² está dificultada porque los autores incluyeron pacientes con un consumo diario de alcohol de hasta 80 g/día; en este estudio se detectó positividad para los virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC) en el 27% de los pacientes, a pesar de que todos eran HbsAg y anti-VHC negativos; estos sujetos presentaban con mayor frecuencia hepatitis crónica o cirrosis.

Comentaremos, en primer lugar nuestros hallazgos en el conjunto de pacientes con EHNAG. Las cifras de transaminasas y GGT no tienen capacidad para diferenciar los casos con EHNAG de aquellos con biopsia normal y/o con cambios mínimos, dato que coincide con estudios previos^{2,7-11}. En la EHNAG hemos detectado una relación inversa entre la fosfatasa alcalina y el grado de esteatosis en la biopsia. También tiene interés el hallazgo de que la cifra de ALT es mayor en sujetos con esteatosis moderada o grave que en los que sólo muestran esteatosis leve, y ello con independencia de que haya inflamación o no. Esto explica nuestro hallazgo de que el cociente AST/ALT es significativamente mayor en los sujetos con esteatosis leve que en los que tienen esteatosis moderada-grave, aunque en ningún caso este cociente supera la unidad, como corresponde a la EHNAG⁷.

En la EHNA, pero no en la esteatosis simple, hemos detectado cifras significativamente más bajas de fosfatasa alcalina en relación con el grupo que presentó una biopsia normal, dato que no había sido comunicado en anteriores estudios que analizaron esta cuestión^{10,13} y que debe considerarse como preliminar, aunque reduce notablemente el valor diagnóstico de esta determinación en relación con esta enfermedad.

No hay datos con capacidad discriminativa entre la esteatosis simple y la EHNA, aunque la tendencia al predominio masculino, a una evolución más prolongada y a una tasa menor de fosfatasa alcalina en la EHNA alcanzaría probablemente significación estadística con un tamaño muestral mayor. Un estudio previo realizado en España, que incluyó a 43 pacientes con EHNAG, no detectó diferencias con significación estadística en los parámetros analizados entre ambas formas del trastorno¹³.

Es un hecho bien conocido que la ferritinemia es un reactante de fase aguda y que la EHNAG es causa frecuente

de cifras moderadamente elevadas de ferritinemia, sin que por ello se produzca una sobrecarga de hierro. Nuestro estudio confirma este dato. En conjunto, el aumento de ferritina puede ser útil para sospechar EHNAG, pero menos que el resultado de la ecografía. Los sujetos con EHNAG y ecografía normal presentan cifras significativamente más bajas de ferritina que los que tienen un patrón ecográfico de esteatosis.

Recientemente, se ha llamado la atención sobre la frecuencia relativamente elevada de enfermedad celíaca silente, u oligosintomática, en sujetos adultos en España¹⁴ y se ha incluido dentro de las causas de hipertransaminasemia no explicada¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, en nuestro estudio sólo un paciente, de los 80 en los que se disponía de anticuerpos antirreticulina, mostró un resultado positivo, pero la enfermedad celíaca se descartó tras realizar 2 biopsias duodenales en momentos diferentes, que resultaron normales, así como la biopsia hepática.

La inclusión en el análisis de 6 pacientes con positividad para anticuerpos antinucleares puede ser discutible, ya que en éstos había una sospecha previa de hepatitis autoinmunitaria. Sin embargo, los anticuerpos antifibra lisa y anti-LKM eran negativos en todos los casos, no había otros criterios de autoinmunidad (las inmunoglobulinas eran normales) y, de hecho, ninguno de estos pacientes tenía hepatitis crónica.

Uno de nuestros casos presentaba hallazgos histológicos similares a los recientemente descritos, como una hiperplasia idiopática aislada de conductillos biliares¹⁸. El perfil bioquímico de este paciente mostraba cifras moderadamente elevadas de transaminasas, fosfatasa alcalina en el límite máximo de la normalidad y GGT mucho más elevada (617 U/ml) que en los reseñados en el citado estudio. Este paciente normalizó por completo sus alteraciones analíticas tras iniciar tratamiento con ácido ursodeoxicólico. Por el contrario, no hemos detectado ningún caso clasificable como ductopenia idiopática del adulto, un síndrome de reciente descripción que cursa también con una elevación discreta de las transaminasas y un notorio aumento de la GGT¹⁹.

En conclusión, la ecografía es muy específica para el diagnóstico de EHNAG, moderadamente sensible para el diagnóstico de esteatosis simple y muy sensible para el diagnóstico de EHNA, pero no discrimina entre esteatosis simple y EHNA. Por tanto, la indicación de biopsia hepática en pacientes con patrón de esteatosis en la ecografía debe valorarse teniendo en cuenta que hasta el momento no hay tratamientos específicamente dirigidos a la inflamación y la fibrosis, y que esta última está también presente en un porcentaje significativo de sujetos con esteatosis no alcohólica sin componente inflamatorio actual. Nuestros resultados no avalan la recomendación de reservar la biopsia para pacientes con transaminasas por encima del doble de lo normal²⁰, ya que no hay relación entre el grado de incremento y la presencia de alteraciones histológicas relevantes; además, se sabe que la EHNAG puede aparecer en sujetos con transaminasas normales²¹.

En cuanto a los pacientes con ecografía normal, la biopsia mostrará en la mayoría de los casos normalidad histológica o cambios mínimos inespecíficos, y en menor proporción esteatosis simple, por lo que su utilidad fundamental es tranquilizar al paciente, aunque no puede descartarse que en algunos casos tenga repercusiones terapéuticas muy importantes, al detectar enfermedades graves susceptibles de tratamiento eficaz.

En conjunto, nuestros resultados no avalan la práctica sistemática de la biopsia hepática en pacientes con alteraciones de la bioquímica hepática de origen no filiado.

AGRADECIMIENTOS

Los autores están sinceramente agradecidos a Amparo Ros, Isabel Salas e Isabel Sánchez, por su ayuda en los aspectos administrativos y de enfermería de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Iannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:76-82.
- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkhel M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3010-4.
- Strassburg CP, Manns MP. Liver biopsy techniques. En: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, editors. *Hepatology, a textbook of liver diseases*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 195-203.
- Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver function tests? An old question revisited. *J Hepatol*. 2001;35:290-4.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1:431-5.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2467-74.
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1018-22.
- Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. 2001;35:195-9.
- Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med*. 1989;111:473-8.
- De Ledinghen V, Combes M, Trouet H, et al. Should a liver biopsy be done in patients with subclinical chronically elevated transaminases? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:879-83.
- De Lédinghen V, Ratiu V, Causse X, et al. Diagnostic and predictive factors on significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol*. 2006;45:592-9.
- Berasain C, Betés M, Panizo A, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasemia of unknown aetiology. *Gut*. 2000;47:429-35.
- Piñol V, Bessa X, Bruguera M, Rodés J. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. Análisis comparativo. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23:57-61.
- Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:398-402.
- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology*. 1999;29:654-7.
- Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1-6.

17. Pazo M, Abdulkader I, Otero-Anton E, Tome S, Villamil I, González-Quintela A. Alteraciones hepáticas en la enfermedad celiaca del adulto. Caracterización clínico-patológica y evolución. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:383-9.
18. Sonzogni A, Collredo G, Fabris L, et al. Isolated bile ductular hyperplasia in patients with persistently abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2004;40:592-8.
19. Rivera PA, Solera M, Martínez N, et al. Paciente con ductopenia idiopática del adulto. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:433-4.
20. Cuadrado A, Crespo J. Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:484-500.
21. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37:1286-92.