

# La punción aspirativa con aguja fina en el diagnóstico de las lesiones focales hepáticas

MANEL SOLÉ

Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

## Puntos clave

● La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es la técnica de elección para el diagnóstico anatomopatológico de las lesiones focales hepáticas.

● Las complicaciones hemorrágicas y la diseminación tumoral son raras y se asocian al uso de agujas de calibre grueso.

● La PAAF permite combinar el diagnóstico citológico y el histológico cuando se obtiene material para bloque celular.

● En las metástasis hepáticas, una información adecuada y un uso racional de la inmunocitoquímica compensa la limitación de material para la resolución de los problemas clínicos.

● El diagnóstico del carcinoma hepatocelular inicial mediante PAAF es difícil y debe encuadrarse en equipos multidisciplinarios expertos.

El descubrimiento de un nódulo hepático es un problema frecuente en clínica. El diagnóstico diferencial suele ser amplio e incluye lesiones benignas y malignas, y su diferenciación y posterior caracterización son necesarios para guiar el tratamiento adecuado. Aunque el progreso de las técnicas de diagnóstico por la imagen es prometedor, el diagnóstico anatomopatológico sigue siendo imprescindible. Cuando se aplica correctamente, la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) puede ser la forma más segura, eficaz, precisa y rentable para establecer el diagnóstico correcto de las lesiones ocupantes de espacio en el hígado. Se practica frecuentemente de forma ambulatoria, pero en pacientes ingresados un diagnóstico rápido por PAAF permite ahorrar pruebas y procedimientos invasivos, así como reducir la estancia hospitalaria.

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La PAAF es la primera técnica de elección para el diagnóstico de la mayoría de las lesiones ocupantes de espacio en el hígado. La sensibilidad y especificidad de la técnica en centros experimentados es superior al 90%<sup>1</sup>, aunque puede ser inferior en lesiones inflamatorias o pseudotumorales y en neoplasias mesenquimales. La localización de las lesiones condiciona la vía de acceso, pero también la rentabilidad diagnóstica. Hay que extremar la precaución cuando exista la posibilidad de que la lesión sea un angioma, sobre todo en pacientes con alteraciones de la coagulación. Así, las únicas contraindicaciones absolutas de la PAAF serían la diátesis hemorrágica irresoluble y la falta de una vía de acceso segura. Aunque la punción y el drenaje de quistes hidatídicos se realiza frecuentemente de forma segura<sup>2,3</sup>, la posibilidad teórica de una reacción anafiláctica debe tenerse en cuenta. En general, las complicaciones son raras; el riesgo de hemorragia aumenta cuando se usan agujas gruesas<sup>4</sup>; igualmente, usando agujas finas (22G o más delgadas), la diseminación en el trayecto de la aguja es excepcional<sup>5</sup>.

Una aplicación de la PAAF que merece especial atención es en la detección temprana de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis. La caracterización de pequeños nódulos detectados por ecografía es difícil debido a la naturaleza bien diferenciada de los tumores en fase inicial, en los que las claves diagnósticas pueden hallarse localizadas en sólo una parte del nódulo<sup>6</sup>. Los movimientos multidireccionales de la aguja bajo control ecográfico permiten asegurar no sólo que se obtiene muestra de la lesión, sino también de áreas distintas del nódulo. La posibilidad de combinar estudio citológico y microhistológico de bloques celulares a partir de una única maniobra invasiva ofrece un mayor número de criterios diagnósticos en casos especialmente difíciles<sup>7</sup>.

A la hora de optar por una técnica diagnóstica, la experiencia del equipo es un argumento importante. Aún hoy, la escasez de citopatólogos expertos es la principal desventaja de esta técnica respecto a la biopsia. Pero la habilidad para obtener material adecuado también debe tenerse en cuenta en los profesionales que realizan las tomas, fundamentalmente radiólogos. Nuestra experiencia demuestra que un equipo experimentado puede obtener muestras adecuadas para el diagnóstico en más del 95% de las punciones hepáticas.

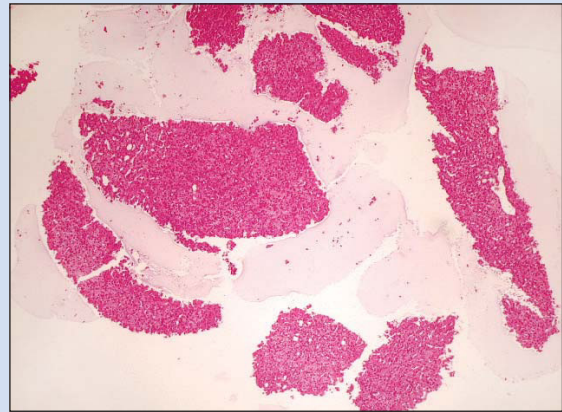
## OBTENCIÓN Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

La mayor parte de las punciones hepáticas se obtienen por vía percutánea bajo control ecográfico, que permite localizar y realizar punciones en lesiones muy pequeñas con relativa rapidez. Aunque la tomografía computarizada (TC) tiene ventajas por la mejor definición de los nódulos pequeños y sus relaciones, es una tecnología más cara y consume más tiempo. Más recientemente, la ecoendoscopia ha resultado útil para lesiones de difícil acceso por otros métodos, sea por su localización o por su relación con estructuras vasculares<sup>8,9</sup>.

Las mejores muestras citológicas se obtienen con agujas delgadas, de entre 22G y 25G. La consistencia del hígado permite obtener fragmentos tisulares con agujas más gruesas, pero por regla general las muestras con agujas gruesas son más hemáticas y de peor calidad. La mayor parte de las complicaciones descritas en punción hepática se deben al uso de agujas de 20G o más gruesas<sup>5</sup>.

Lamentablemente, no existe un procedimiento estándar de procesamiento de las muestras que se aplique a todos los laboratorios de citología. Los métodos de fijación y tinción pueden variar y es preciso conocer la metodología del laboratorio al que se van a enviar las muestras. Los consejos que se aportan a continuación son genéricos y contemplan varias opciones en función de las preferencias de la mayoría de los laboratorios.

El método de estudio de la PAAF es, preferentemente, citológico. Por lo tanto, las muestras, que suelen ser más o menos hemáticas, se extienden sobre portaobjetos para su ulterior tinción. La técnica de extensión debe procurar preparaciones uniformes y debe evitar maniobras que puedan aplastar el material. Cuando existen coágulos o pequeños fragmentos que no se desintegran con una presión suave, es preferible recuperarlos con unas pinzas o aguja y separarlos para la realización de bloque celular, como se verá más adelante. Cuando



*Figura 1. Bloque celular obtenido por punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de hepatocarcinoma bien diferenciado. El material suele ser más abundante que el que se puede obtener con una aguja de corte.*

se obtiene líquido de una lesión quística debe remitirse al laboratorio sin más manipulaciones. En algunos casos el aspecto macroscópico es orientativo: por ejemplo, una muestra de aspecto purulento permite reservar material para el estudio microbiológico. Conviene no obviar el estudio citológico en estos casos; la apariencia purulenta a veces traduce muestras tumorales muy celulares o necróticas.

Una forma de asegurar la mejor opción en el procesamiento de las muestras es la evaluación inmediata por parte del citopatólogo. Mediante una tinción rápida no sólo es posible garantizar que se obtiene material diagnóstico, sino además orientarlo de manera que parte del material puede preservarse de forma óptima para estudios específicos. Esta opción no está disponible en la mayoría de los centros de forma sistemática, pero puede utilizarse en casos seleccionados.

Hay laboratorios que trabajan exclusivamente con tinciones del tipo May-Gründwald Giemsa o similares, que utilizan extensiones sin fijar, las cuales se dejan secar al aire una vez obtenidas. La fijación de las extensiones permite preservar mejor el material y trabajar con tinciones como la de Papanicolaou o hematoxilina-eosina. La fijación debe ser inmediata, sumergiendo los portaobjetos en alcohol de 96°, o con alguno de los nebulizadores citológicos comerciales, siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante.

Una vez realizadas las extensiones, conviene lavar la aguja para intentar recuperar el material que pudiera quedar, que puede ser muy valioso. El producto del lavado puede ser centrifugado y extendido o usar el sedimento para realizar un bloque celular. Esta técnica consiste en incluir el material celular en un bloque de parafina y procesarlo como una biopsia. En las lesiones hepatocelulares suelen obtenerse pequeños fragmentos tisulares que permiten un diagnóstico histopatológico (fig. 1). En cualquier caso, se pueden realizar secciones seriadas para aplicar técnicas inmunohistoquímicas.

Recientemente se han desarrollado varios sistemas de citología en medio líquido que facilitan la labor del radiólogo, ya que toda la muestra es depositada en un vial con el fijador

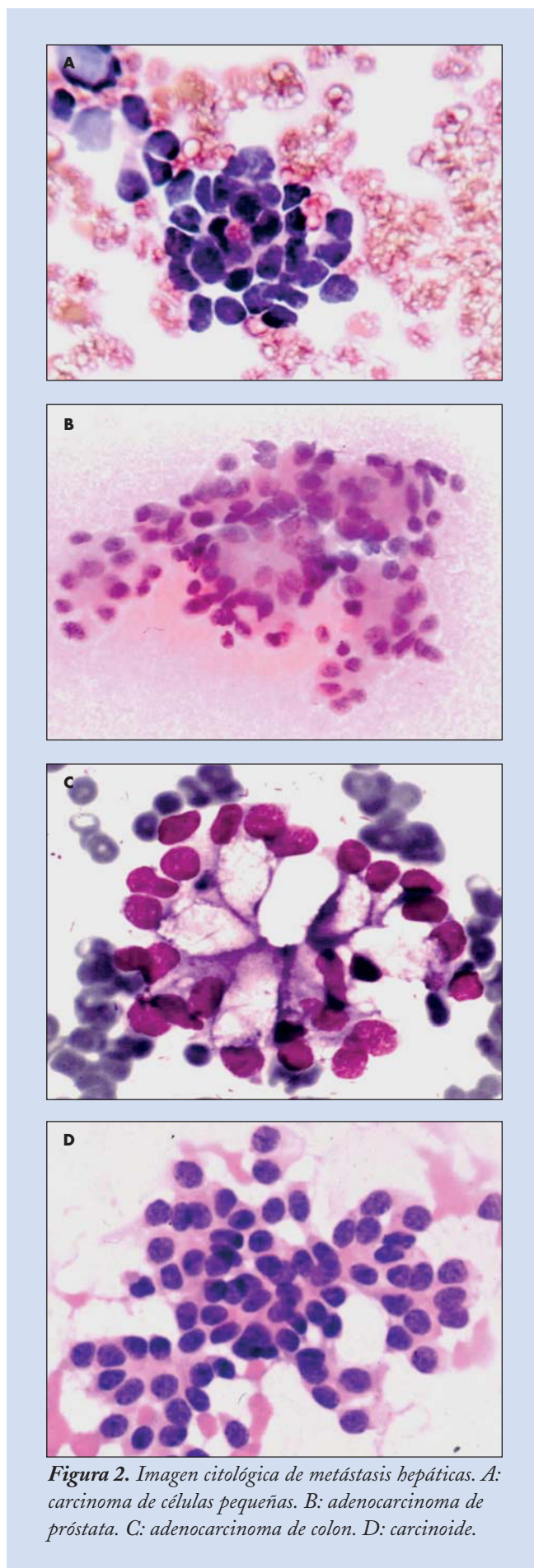
adecuado. El material así conservado es apto para todo tipo de estudios complementarios, pero no existe todavía suficiente experiencia en punción hepática con este método para que pueda sustituir el procedimiento convencional para el estudio morfológico<sup>10</sup>.

## ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

Como cualquier otro procedimiento anatomopatológico, las posibilidades de obtener información a partir de una muestra de PAAF dependen, en un primer término, del manejo que se haga de la muestra en el momento de obtenerla. Material citológico obtenido de diversas fuentes permite realizar técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas, microscopía electrónica, citogenética, genómica o proteómica. En el caso concreto de la punción hepática, las muestras suelen ser generosas y, si el laboratorio cuenta con los recursos adecuados, las posibilidades diagnósticas son amplias. Sin embargo, se puede obtener información adecuada con tecnología mínima si se usa una estrategia adecuada orientada a los problemas clínicos y correlacionando todos los datos clínicos, de imagen, analíticos y patológicos.

Las preguntas que el clínico se hace ante una lesión focal hepática no son las mismas si el paciente tiene una enfermedad inflamatoria o neoplásica conocida que si no la tiene, si el paciente tienen cirrosis o no, si la lesión es única o múltiple, si hay elevación o no de marcadores tumorales en suero y si el estado del paciente permite una intervención terapéutica más o menos agresiva. A modo de ejemplo, la tabla 1 demuestra la variedad de lesiones hepatocelulares que pueden presentarse como nódulos según el paciente presente cirrosis o no<sup>11</sup>. Así, mientras que en el paciente con cirrosis la pregunta se limitaría a si la lesión es o no un hepatocarcinoma, en el que no la presenta hay una variedad de lesiones con opciones terapéuticas distintas. Si introdujéramos en la lista las lesiones inflamatorias o infecciosas, las neoplasias primarias no hepatocelulares y las metástasis, es fácil entender cómo una adecuada información puede permitir al citopatólogo descartar un gran número de posibilidades y gestionar el material para dar respuesta a un número limitado de preguntas.

La enfermedad metastásica es la primera fuente de PAAF hepática en los países occidentales<sup>1</sup>. El hígado es receptor de metástasis de neoplasias de cualquier estirpe. Cuando existe un tumor primario conocido o una alta sospecha, la estrategia diagnóstica se orienta a la confirmación o exclusión. El estudio morfológico, siempre que sea posible comparando con las características morfológicas del tumor primario, resuelve el problema en la mayoría de las ocasiones<sup>12</sup> (fig. 2). Existen cada vez más marcadores con alta especificidad de origen de las neoplasias, que pueden utilizarse en muestras limitadas. Como puede verse en la tabla 2, uno o dos marcadores son suficientes para los tipos de cáncer más frecuentes; por lo tanto, con una única preparación citológica, que puede ser la misma que se ha utilizado para el examen morfológico, es posible resolver el problema. En caso de neoplasias de origen desconocido, el uso de paneles inmunocitoquímicos amplios<sup>13,14</sup> puede estar limitado por el material de que se dispone. La decisión de usar uno u otro marcador inmunocitoquímico la definirá la morfología. Sin embargo, la mayor parte de las



metástasis hepáticas son adenocarcinomas y, con algunas excepciones, el aspecto morfológico es similar en todos ellos. El uso de combinaciones de rentabilidad diagnóstica alta, como las citoqueratinas 7 y 2<sup>15</sup> (fig. 3), o la priorización de marcadores orientados a identificar neoplasias susceptibles de tratamientos diferenciados (tabla 2) son estrategias de gran utilidad práctica.

**Tabla 1.** Terminología de las lesiones nodulares hepatocelulares

Hígado no cirrótico	Hígado cirrótico
Adenoma hepatocelular	Nódulo de regeneración grande
Hiperplasia nodular focal	Cambio graso focal
Hiperplasia nodular regenerativa	Nódulo displásico de bajo grado
Transformación nodular parcial	Nódulo displásico de alto grado
Hiperplasia compensadora	Carcinoma hepatocelular
Cambio graso focal	
Carcinoma hepatocelular	

**Tabla 2.** Selección de marcadores para orientar el origen de las metástasis hepáticas en muestras limitadas

Neoplasias metastatizantes más frecuentes	Marcador	Neoplasias diseminadas que pueden beneficiarse de un tratamiento específico	Marcador
Pulmón	TTF-1	Melanoma	Melan A
Mama	GCDFP	Linfoma	CD45
Colon	CK7/CK20	Carcinoma neuroendocrino	CrA, Syn
Páncreas	CK7/CK20	Seminoma	PLAP
		Tumor germinal no seminoma	α-FP β-HCG
		Próstata	PSA

α-FP: alfafetoproteína; CK: citoqueratina; CrA: cromogranina A; GCDFP: proteína del líquido de la enfermedad fibroquística; HCG: gonadotropina coriónica humana; PLAP: fosfatasa alcalina placentaria; PSA: antígeno prostático específico; Syn: sinaptosina; TTF: factor de transcripción tiroideo.

**Tabla 3.** Criterios mínimos para el diagnóstico de hepatocarcinoma inicial

	No concluyente*	Sospechoso**	CHC
<b>Histológicos</b>	Aspecto clonal	Aumento de densidad de núcleos. Eosinofilia y/o cambio graso citoplasmático. Incremento de CD34	Patrón acinar o macrotrabecular. Atipia nuclear. Invasión
<b>Citológicos</b>	Aspecto clonal	Hepatocitos pequeños. Eosinofilia y/o cambio graso citoplasmático	Disposición irregular. Capilares. Trabéculas endotelizadas. Atipia nuclear

\*Corresponde al diagnóstico diferencial Nódulo de regeneración/Nódulo displásico de bajo grado. \*\*Corresponde al diagnóstico diferencial Nódulo displásico de alto grado/CHC.

La aparición de tratamientos dirigidos específicamente a determinantes celulares que pueden detectarse mediante técnicas inmunocitoquímicas puede hacer variar la estrategia diagnóstica ante determinadas neoplasias. Desde hace tiempo, los receptores de estrógenos y progesterona y el Her2/Neu forman parte de las determinaciones habituales en cualquier metástasis de origen desconocido en mujeres. En linfomas, la expresión de CD20 tiene prioridad sobre otros marcadores. Lo mismo ocurre con tumores mesenquimales, en los que se dará preferencia a la expresión de c-kit sobre otros marcadores de estirpe.

En pacientes con cirrosis, la primera posibilidad es que el nódulo sea un carcinoma hepatocelular. En tumores avanzados, la combinación de los datos clínicos con las técnicas de imagen y los marcadores tumorales pueden hacer innecesaria la punción<sup>16</sup>. Los criterios citológicos para el diagnóstico de los carcinomas hepatocelulares convencionales están bien establecidos<sup>17</sup>. El reto es la caracterización de los nódulos pequeños que se detectan en controles ecográficos de pacientes asintomáticos. No se sabe exactamente cuál es, desde el punto de vista biológico, la frontera entre las lesiones precursoras y el carcinoma hepatocelular inicial, por lo que es imposible establecer una adecuada correlación con la morfología<sup>18,19</sup>. Por ahora es inevitable que algunos de estos nódulos se diagnostiquen de forma ambigua o no concluyente. Como hemos comentado, la combinación de extensiones citológicas y bloque celular permite sumar criterios diagnósticos y aumentar la rentabilidad. Nosotros hemos propuesto un esquema terminológico simple basado en datos citohistológicos para orientar la actitud clínica ante este tipo de situaciones<sup>20</sup> (tabla 3). Esta información debe manejarse conjuntamente con los datos clínicos y radiológicos en el contexto de un equipo experimentado. Un diagnóstico no concluyente (sospechoso) puede ser justificación suficiente para tratar un nódulo con una técnica bien tolerada, como la inyección intratumoral de alcohol, pero no para una resección quirúrgica o trasplante. En estas lesiones indeterminadas, en las que la rentabilidad diagnóstica es más dudosa, surge una nueva indicación de la PAAF: obtener material de forma poco agresiva para aplicar técnicas, probablemente moleculares, que nos permitan avanzar en el conocimiento del proceso de transformación maligna.

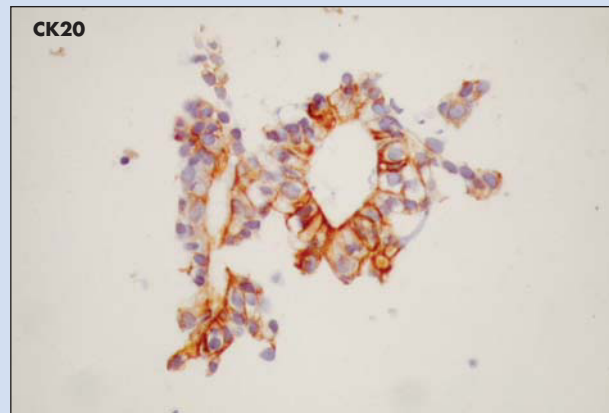
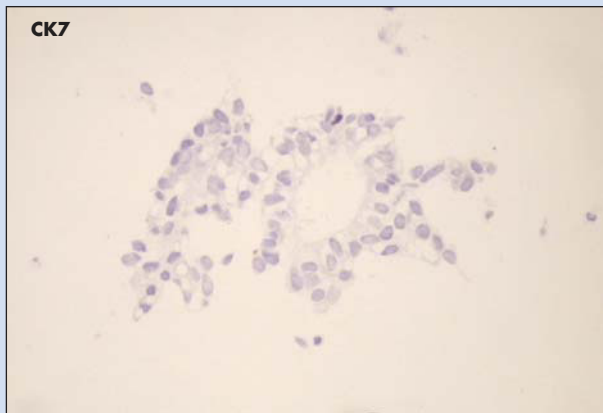


Figura 3. Inmunohistoquímica sobre bloque celular. Patrón CK7-/CK20+ característico del adenocarcinoma colorrectal.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

- Orell SR, Sterrett GF, Walters MN-I, Whitaker D. Manual and atlas of fine needle aspiration cytology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992.
- Das DK, Bhambhani S, Pant CS. Ultrasound guided fine-needle aspiration cytology: diagnosis of hydatid disease of the abdomen and thorax. *Diagn Cytopathol.* 1995;12:173-6.
- Hira PR, Shweiki H, Lindberg LG, Shaheen Y, Francis I, Leven H, et al. Diagnosis of cystic hydatid disease: role of aspiration cytology. *Lancet.* 1988;2:655-7.
- Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Review. Radiology.* 1991;178:253-8.
- Roussel F, Dalion J, Benozio M. The risk of tumoral seeding after needle biopsies. *Acta Cytol.* 1989;33:936-9.
- Kojiro M. Pathological evolution of early hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2002;62 Supl 1:43-7.
- Sangalli G, Livraghi T, Giordano F. Fine needle biopsy of hepatocellular carcinoma: improvement in diagnosis by microhistology. *Gastroenterology.* 1989;96:524-6.
- TenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, Van Enkevort C, Giovannini M, Erickson RA, et al. EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc.* 2002;55: 859-62.
- DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, Ciaccia D, Imperiale T, Chappo J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1976-81.
- Michael CW, Hunter B. Interpretation of fine-needle aspirates processed by the ThinPrep technique: cytologic artifacts and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 2000;23:6-13.
- International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology.* 1995;22:983-93.
- Pisharodi LR, Lavoie R, Bedrossian CW. Differential diagnostic dilemmas in malignant fine-needle aspirates of liver: a practical approach to final diagnosis. *Diagn Cytopathol.* 1995;12:364-70.
- DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17:184-93.
- Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, Cagle PT. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:12-9.
- Tot T, Samii S. The clinical relevance of cytokeratin phenotyping in needle biopsy of liver metastasis. *APMIS.* 2003;111:1075-82.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol.* 2001;35:421-30.
- Solé M, Calvet X, Cuberes T, Maderuelo F, Bruix J, Bru C, et al. Value and limitations of cytologic criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol.* 1993;37:309-16.
- Quaglia A, Bhattacharjya S, Dhillon AP. Limitations of the histopathological diagnosis and prognostic assessment of hepatocellular carcinoma. *Histopathology.* 2001;38:167-74.
- Kojiro M. Premalignant lesions of hepatocellular carcinoma: pathologic viewpoint. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:535-41.
- Solé M. Diagnóstico diferencial citohistológico de las lesiones premalignas y el carcinoma hepatocelular. *Gastroenterología practica* 2003;12:13-8.