

La biopsia en el diagnóstico de la enfermedad pediátrica

Biopsia de tubo digestivo alto

Dr. Eduardo Lopez-Corella, Dra. Cecilia Ridaura-Sanz

El examen del tubo digestivo alto, esófago, estómago y primeras porciones de duodeno es una valiosa adquisición reciente para el patólogo. Antes del desarrollo de la tecnología de fibra óptica, se practicaban esofagoscopias y gastroscopias con instrumentos rígidos, cuyo uso era traumático, limitado y de poca utilidad en la obtención satisfactoria de muestras de tejido para su análisis.

La aparición de endoscopios flexibles cambió en forma radical el panorama y en la actualidad las biopsias endoscópicas de tubo digestivo alto forman parte del material que el patólogo recibe sistemáticamente. Esta tecnología abrió un mundo insólito, desconocido en la práctica hasta ese momento ya que el examen de mucosa esofágica, gástrica y duodenal en material de autopsias y aun en piezas quirúrgicas tiene serias limitaciones. La histología de esta región que aprendían los médicos e incluso los anatopatólogos se basaba en ilustraciones, habitualmente de tejidos animales, que aparecían en los libros de histología.

A diferencia de lo que sucede con la biopsia de bronquio, la endoscopia de tubo digestivo alto, intestino delgado y de colon, es un procedimiento diagnóstico más que terapéutico y habitualmente se acompaña de toma de biopsia. Por ser un procedimiento bien tolerado y poco traumático, esencialmente exento de complicaciones, se ha convertido en un recurso de uso frecuente para documentar o para descartar diversos estados patológicos.

Departamento de Patología
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Cecilia Ridaura-Sanz. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco, México, DF. 04530.

Recibido: marzo, 2010. Aceptado: abril, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Corella E, Ridaura-Sanz C. Biopsia de tubo digestivo alto. Acta Pediatr Mex 2010;31(3):133-142.

INDICACIONES

Las indicaciones para efectuar una endoscopia del tubo digestivo alto con toma de biopsia en un paciente pediátrico, pueden ser muy diversas pero las más importantes se realizan en cinco situaciones:

Niño con disfagia/obstrucción esofágica.

Niño con reflujo gástroesofágico.

Niño con dolor abdominal atribuible al segmento gastroduodenal.

Niño con mala absorción, diarrea prolongada, diarrea intratable.

Niño inmunosuprimido

UTILIDAD

Niño con disfagia/obstrucción esofágica. La obstrucción esofágica puede obedecer a muchas causas y la endoscopia suele resolver el diagnóstico en la mayoría de ellas. Las obstrucciones en el esófago medio o alto hacen pensar en la presencia de tejidos ectópicos, en quistes o en lesiones por malformaciones. En estos casos la endoscopia puede vislumbrar compresiones extrínsecas que obligan a realizar estudios para documentar una masa mediastinal o un anillo vascular. También puede identificar una fistula traqueoesofágica pequeña que hubiera pasado inadvertida en la exploración clínica.

La obstrucción por un proceso cicatricial habitualmente tiene el antecedente de ingestión de un cáustico, aunque este hallazgo puede ser inesperado. Las obstrucciones en el esófago distal orientan hacia complicaciones de un reflujo gástroesofágico prolongado, hacia problemas de inervación y anormalidades del sistema nervioso entérico como la acalasia o a anomalías como remanentes traqueales en el esófago distal.

Niño con reflujo gástroesofágico. El reflujo gástroesofágico es un padecimiento de expresión clínica compleja que puede producir síntomas obvios y fácilmente diagnosticables o bien puede dar lugar a cuadros oscuros,

que a veces se confunden con problemas neurológicos o psiquiátricos, sobre todo en niños pequeños que no pueden expresar sus síntomas.

La biopsia no puede demostrar el reflujo gastroesofágico, pero es la manera de documentar el efecto de éste en los tejidos, su evolución y el efecto del tratamiento.

Paciente con dolor abdominal atribuible al tubo digestivo alto. En este caso, la endoscopia puede revelar un proceso inflamatorio que puede afectar el estómago, el duodeno o ambos. En este contexto, una biopsia negativa o no diagnóstica orienta la estrategia diagnóstica hacia otros niveles del tubo digestivo o hacia problemas extraintestinales.

El complejo diarrea/mala absorción es la indicación por excelencia de la biopsia intestinal. Tres situaciones clínicas suelen conducir a una biopsia. a) Diarrea grave e intratable, habitualmente en el niño pequeño, recién nacido o lactante menor. b) Diarrea prolongada, no autolimitada como la mayoría de las diarreas osmóticas o infecciosas, habitualmente acompañada de un síndrome de mala absorción. c) Un estado de mala absorción como síntoma predominante con un componente diarreico que puede ser poco aparente. Es importante recordar que la diarrea a menudo es una enfermedad del intestino delgado en su totalidad, duodeno, yeyuno e íleon, y que la biopsia endoscópica de intestino delgado sólo puede obtenerse una parte del primero de estos componentes. Sin embargo, numerosos estudios han afirmado que el segmento que podemos explorar es representativo del resto inaccesible y esto ha determinado la preeminencia de la biopsia endoscópica sobre la antigua biopsia ciega con cápsula de Crosby o sus variantes, que si bien explora los segmentos oscuros del intestino delgado, es un procedimiento peligroso, molesto y tardado, que no aporta beneficios en comparación con la biopsia endoscópica del duodeno, que con el equipo actual puede acercarse al ángulo de Treitz.

Niño inmunosuprimido. Este es un paciente gravemente enfermo y paucisintomático en quien diversos microorganismos pueden actuar como oportunistas y afectar tanto la región esófago gástrica, como causar diarreas de difícil manejo. Un algo grado de sospecha puede conducir a practicar una endoscopía alta y a identificar el efecto de crecimiento de bacterias, hongos, levaduras o virus en esta región; el diagnóstico temprano y oportuno puede controlar un cuadro que, tardíamente, no podría controlarse. La biopsia también puede ser útil para el diagnóstico de

injerto contra huésped en niños inmunosuprimidos que han sido sometidos a trasplantes de medula ósea

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de la biopsia endoscópica son las de la endoscopía en sí, y la toma propiamente de tejido para su examen no suele conllevar complicación adicional.

TÉCNICA

La técnica de la endoscopía es propiamente un asunto del endoscopista pero hay renglones puntuales de interés, tanto para el pediatra que solicita el estudio como para el patólogo que recibe el tejido.

La técnica de la endoscopia de tubo digestivo alto implica la visualización directa de la región y esta observación, para el endoscopista con experiencia, es de gran precisión. Las complicaciones son raras y es más bien el temor del endoscopista novel a producir una perforación, lo que conduce a tomar una biopsia superficial que puede no ser informativa.

En la actualidad la mayoría de los fragmentos son obtenidos con fórceps en lugar de cápsulas de succión. Las ventajas de este procedimiento son la visualización directa de la luz digestiva y la obtención de múltiples fragmentos de diferentes sitios. Las desventajas son que la muestra es muy superficial y difícil de orientar. Habitualmente el patólogo recibe fragmentos identificados por separado, de esófago medio y distal, de estómago, que suele incluir cuerpo y antrum, y de duodeno, de preferencia de la porción distal, donde la arquitectura vellosa está mejor preservada y no hay cambios inflamatorios inespecíficos.

MANEJO DEL TEJIDO

Las preguntas que se plantean respecto al tejido obtenido por endoscopia alta de tubo digestivo suelen ser concretas y habitualmente no requieren técnicas especiales en el manejo inicial del tejido; en la práctica clínica habitual no se requiere ni se recurre a microscopía electrónica ni a inmunofluorescencia. Si se toman cultivos, esto queda a cargo del endoscopista y en una muestra aparte. El tejido suele fijarse de inmediato en formol después de la toma. Sin embargo, en casos de sospecha de enfermedad de inclusión microvellosa en diarrea intratable desde el

nacimiento, es indispensable el estudio con microscopio electrónico para identificar el material amorfó en el interior de los enterocitos y la ausencia o distorsión de las microvellosidades.

Además de la tinción de HE, frecuentemente se usan otras tres tinciones y en algunos laboratorios se aplican sistemáticamente. En esófago, la necesidad es identificar levaduras de tipo *Candida* para lo cual la tinción de PAS es de gran ayuda. En adultos, el diagnóstico que se sospecha y no debe pasar inadvertido es el esófago de Barrett, en cuyo caso es esencial la tinción de PAS/Azul alciano que tinge diferencialmente las mucinas neutras (magenta) del estómago y las mucinas ácidas (azul) de la metaplasia intestinal. En la biopsia gástrica la tinción de PAS/AA también es útil para precisar, con la identificación de mucinas ácidas, la presencia de metaplasia intestinal. La tercera tinción que se usa con frecuencia en este material es una tinción para *Helicobacter pylori*. Tres tinciones se usan para este efecto: la de Warthin Starry, la de Giemsa adaptada para tejidos y la de Genta. En nuestra opinión la de Giemsa es la más rápida, barata y fácil de interpretar.

INTERPRETACION

El material que se recibe obtenido por biopsia endoscópicas del tubo digestivo alto consiste en fragmentos de mucosa de esófago, estómago y duodeno.

Es conveniente conocer las características normales de la mucosa de estos órganos así como la interpretación diagnóstica de las principales patologías.

Esófago

Histología normal. La pared esofágica está constituida por la mucosa, la submucosa y la muscular; no tiene serosa.

La mucosa tiene tres capas: el epitelio, la lámina propia y la muscularis mucosae. El epitelio es plano estratificado con una región basal de dos o tres hileras de células poligonales de núcleo grande que se continúa con la porción intermedia de células de citoplasma abundante y claro con alto contenido en glucógeno. A medida que se acercan a la superficie luminal, las células adquieren orientación paralela, están aplanas y las más superficiales carecen de núcleo. No hay estrato granuloso ni queratinización. En el espesor del epitelio pueden encontrarse ocasionales linfocitos CD3+ que al situarse entre las células epiteliales tienen el núcleo deformado ondulado. No hay polimorfo-

nucleares en condiciones normales. También puede haber células presentadoras de antígenos (células de Langerhans que se tiñen con S100), melanocitos y células neuroendocrinas. En el extremo distal del esófago hay una zona anatómica conocida por los endoscopistas como línea Z donde ocurre la transición del epitelio plano estratificado a epitelio mucinoso foveolar del estómago. La línea Z es de contornos aserrados y en ocasiones es difícil definir la zona de transición, que es muy importante para establecer el diagnóstico de esófago de Barrett (véase más adelante).

El epitelio descansa sobre una lámina propia de tejido conectivo laxo, que es ondulante y emite proyecciones hacia el epitelio dando un contorno ondulado. Las proyecciones de la lámina propia o papillas alcanzan una distancia aproximadamente de la mitad del espesor total del epitelio. Es importante tener en cuenta esta medida ya que la hiperplasia de la capa basal se manifiesta por elongación de las papillas que llegan más allá del límite señalado. Las papillas contienen vasos de poco calibre, de paredes delgadas, linfáticos, escasos linfocitos T cooperadores, algunos linfocitos B y ocasionales folículos linfoides. No hay polimorfonucleares. Debajo de la lámina propia hay una capa de fibras musculares (la muscular de la mucosa o *muscularis mucosae*) de espesor variable que habitualmente no se observa en las biopsias endoscópicas.

Esofagitis péptica. La patología del reflujo es la más frecuente de las enfermedades esofágicas que llegan a la biopsia tanto en niños como en adultos. Los marcadores histológicos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se encuentran en el cuadro 1. En casos más avanzados pueden encontrarse alteraciones asociadas:

Ulceración. Cuando existe ulceración hay que estar alerta a que no haya una complicación adicional como infección por herpes o *Cándida*.

Esófago de Barrett. La metaplasia glandular con epitelio de tipo intestinal que incluye células caliciformes y producción de mucinas ácidas, teñidas de azul con PAS/AA sustenta el diagnóstico de esófago de Barrett. Un epitelio glandular sin cambios de metaplasia intestinal puede deberse a un proceso de metaplasia, pero también tratarse de una biopsia tomada de un sitio bajo o de una hernia hiatal. La identificación de esófago de Barrett es de importancia capital en la evolución de la esofagitis péptica del adulto. A pesar de la elevada frecuencia de esofagitis péptica en el niño, la evolución hacia esófago de Barrett es excepcional a esta edad.

Esofagitis eosinofílica. Clínicamente puede dar sintomatología de reflujo gastroesofágico, pero la pHmetría es normal y no hay mejoría con tratamiento antirreflujo. Otras manifestaciones presentes en estos niños son intolerancia a los alimentos y retraso en el crecimiento. Histológicamente se caracteriza por la presencia de eosinófilos en el espesor de la mucosa, al menos 15 o 20 por campo de alto poder. Datos adicionales pueden ser la formación de bandas superficiales o microabscesos eosinofílicos, degranulación de los eosinófilos y fibrosis e inflamación de la lámina propia. Debido a que la esofagitis eosinofílica frecuentemente acompaña a otras manifestaciones de atopias (rinitis, eczema, asma, eosinofilia en sangre periférica etc.) se considera que tiene etiología alérgica y responde al tratamiento con esteroides y medidas dietéticas. Siempre es útil contar con biopsias de estómago y duodeno para diagnosticar gastroenteritis eosinofílica. La esofagitis alérgica puede asociarse a enfermedad por reflujo y compartir algunos datos histológicos como hiperplasia de la capa basal.

Otras causas de esofagitis. Se encuentran señaladas en el cuadro 2. En el individuo inmunosuprimido es frecuente la lesión esofágica. La más frecuente es la esofagitis por agentes infecciosos, particularmente *Candida* y *herpes*. Otros estados de inmunodeficiencia pueden mostrar alteraciones en el esófago como sucede con la enfermedad granulomatosa crónica. La afección esofágica por enfermedad de Crohn es de difícil diagnóstico, ya que la lesión puede ser inespecífica con infiltrado linfocitario intraepitelial acentuado. Cuando la muestra incluye submucosa

Cuadro 1. Cambios histológicos en el esófago en ERGE

Cambios epiteliales

- Engrosamiento de la mucosa
- Hiperplasia de la basal
- Espóngiosis de la basal
- Células balonoides

Inflamación intraepitelial

- Eosinófilos
- Neutrófilos
- Linfocitos

Lámina propia

- Elongación de las papilas
- Aumento en el número de papilas
- Dilatación vascular

Tomado de: Dahms BB. Reflux esophagitis and sequelae in infants and children. En: Dahms BB, Qualman SJ. Perspectives in Pediatric Pathology. Basel Switzerland Karger; 1997.p.14-34.

Cuadro 2. Causas de esofagitis en niños

Reflujo gastroesofágico

Alergia

Infecciones:

- Herpes simple
- Citomegalovirus
- Varicela/Zoster
- Sarampión
- Virus del papiloma
- Candida
- Aspergillus
- Mucor

Ingestión de cáusticos

Enfermedad de Crohn

Radiación

Enfermedad de injerto contra huésped

Enfermedad granulomatosa crónica

Enfermedades vesículo-ampollosas de las mucosas

Eritema multiforme

Epidermolisis bulosa

Pénfigo

Otras

(que no es lo habitual) pueden encontrarse granulomas sin caseosis, característicos de esta enfermedad. La enfermedad de injerto contra huésped ocasiona una esofagitis aguda descamativa con deshilachamiento del epitelio y la presencia de cuerpos apoptósicos (queratinocitos retráidos, de citoplasma eosinófilo denso y núcleo picnótico), linfocitos intraepiteliales y linfocitos perivasculares en lámina propia y submucosa.

Estómago

Histología normal. La pared gástrica está constituida por cuatro capas: La mucosa, la submucosa, la muscular y la serosa. La mucosa a su vez está constituida por el epitelio superficial (foveolar), el profundo (glandular), la lámina propia y la muscular de la mucosa (*muscularis mucosae*). Las biopsias endoscópicas obtienen únicamente mucosa.

Las características del epitelio varían en distintas regiones del estómago. La mucosa del cardias y del antró son similares aunque esta última es más gruesa. La porción superficial abarca la mitad del espesor y está constituida por invaginaciones tubulares llamadas foveolas o fosetas, revestidas por una hilera de células columnares con abundante moco neutro que se tiñe con PAS y es negativa o débilmente positiva con mucicarmín. Sin embargo, en el niño pequeño puede haber mucina ácida sin que signifique metaplasia intestinal. La porción profunda o glandular está formada por glándulas en disposición acinar, helicoidales y ramificadas, revestidas por un epitelio cúbico de células

mucosecretoras. En la porción glandular del antro hay células neuroendocrinas. Es importante señalar que en el cardias puede haber ectopias de mucosa intestinal y tejido pancreático así como un mayor número de células inflamatorias en la lámina propia.

En el fondo y en el cuerpo del estómago, la porción superficial es delgada; ocupa aproximadamente 25% del espesor; las foveolas están más espaciadas y se continúan con la porción glandular o profunda llamada también oxíntica. Esta última está constituida por glándulas rectas, adosadas entre sí y se dividen en tres segmentos: el istmo, el cuello y la base. El istmo es el segmento más superficial y contiene células parietales (oxifílicas), muy llamativas, fácilmente identificables por su gran tamaño, forma triangular y citoplasma intensamente eosinófilo. Estas células producen ácido clorhídrico, factor intrínseco, TGF-alfa y catepsinas. El cuello tiene células mucosas poco aparentes con H y E (pero fácilmente identificables con PAS), células parietales y células principales. Es el segmento con mayor índice de proliferación revelado por su alta positividad con Ki-67; tiene células indiferenciadas que pueden dar lugar a células mucosas, parietales o principales. Las células principales son columnares, con núcleo basal y citoplasma granular. Son las productoras de lipasa y pepsinógeno. En la base hay células parietales y células principales.

La lámina propia del estómago está formada por una red de fibras reticulares, fibroblastos, escasa colágena, vasos sanguíneos y algunas fibras de músculo liso. Normalmente hay escasos linfocitos y células plasmáticas. No hay polimorfonucleares ni folículos linfoides.

Gastritis crónica. En general el estómago tiene poco tejido linfoide y en el adulto normal, la lámina propia está ocupada en forma completa por elementos glandulares. En el niño la lámina propia es un poco más laxa con algunos linfocitos dispersos.

Cambios reactivos que no conforman un diagnóstico de gastritis crónica son: expansión de la lámina propia con edema, hiperemia y discreto aumento en los linfocitos. El diagnóstico microscópico de gastritis requiere que haya un aumento significativo, (decisión ciertamente subjetiva), en el número de linfocitos, la aparición de células plasmáticas, y como dato de actividad, la presencia de neutrófilos o eosinófilos. En estos casos, se trata de una gastritis crónica activa y es preciso buscar *Helicobacter pylori*, bacteria que actualmente se considera el agente causal de la mayoría de

las gastritis. Cuando hay *Helicobacter* la inflamación casi siempre tiene un carácter de activa, es decir, incluye leucocitos polimorfonucleares que suelen infiltrar el epitelio de las criptas. La presencia de *Helicobacter* se acompaña de una vigorosa respuesta inflamatoria que además de la actividad, se expresa con evidencia de respuesta inmune que puede incluir la formación de nódulos de linfocitos en la lámina propia que a menudo forman verdaderos folículos con centros germinales, es decir, la gastritis folicular.

La gastritis crónica sin datos de actividad, si el infiltrado mononuclear no se acompaña de leucocitos polimorfonucleares, es de interpretación más compleja. Puede tratarse de una desactivación del proceso agudo como resultado de tratamiento. Las sales de bismuto, v.gr. *Peptobismol*, reducen dramáticamente la población de *Helicobacter* y esto puede acompañarse de desaparición o disminución marcada del componente inflamatorio agudo. La presencia de infiltrado mononuclear sin evidencia de participación infecciosa debe hacer pensar en procesos autoinmunes, reflujo biliar y otros.

El cuadro 3 muestra una clasificación etiopatogénica de las gastritis que pueden verse en la edad pediátrica; en el cuadro 4 se expone el sistema de Sidney modificado para la evaluación de las alteraciones gástricas que se asocian a la infección por *Helicobacter pylori* (HP).

Duodeno

Histología normal. La mucosa duodenal está constituida por el epitelio, la lámina propia y la muscular de la mucosa. Una biopsia ideal debe estar bien orientada con cortes perpendiculares a la superficie luminal y contener la muscular de la mucosa, que impide que la arquitectura de las vellosidades se distorsione.

Por su proximidad con el píloro, el duodeno, tiene varias características histológicas que lo distinguen del resto del intestino delgado. Por eso es importante que el endoscopista señale si las muestras son proximales o del duodeno distal. En la unión gastroduodenal se puede encontrar epitelio tipo antral o foveolar PAS positivo, que es idéntico al del estómago. Este epitelio de tipo antral se extiende aproximadamente 1 o 2 milímetros del duodeno proximal y se continúa con un epitelio transicional en el que en la misma vellosidad se encuentra epitelio con células de absorción y células caliciformes que se tiñen con Azul Alciano. Aproximadamente a 3 o 5 milímetros del píloro se encuentra el epitelio de tipo intestinal caracterizado

Cuadro 3. Clasificación morfológica y etiopatogénica de las gastritis

Diagnóstico histopatológico	Etiología	Hallazgos histológicos
Gastritis aguda supurativa	HP, estreptococo y otras bacterias	Inflamación aguda con polimorfonucleares.
Gastropatía erosiva aguda	Medicamentos antiinflamatorios, Stress	Erosiones de la mucosa. Poca inflamación,
Gastritis crónica activa	HP, autoimmune	daño epitelial, inflamación linfocitaria, folículos linfoides.
Gastritis linfocítica	Enfermedad celiaca	Inflamación crónica con linfocitos intraepiteliales.
Gastritis granulomatosa	Enfermedad de Crohn Enfermedad granulomatosa crónica	Inflamación crónica focal. Granulomas epiteloides.
Gastritis eosinofílica	Alergia, parásitos	Numerosos eosinófilos intraepiteliales y en lámina propia.
Gastropatía crónica reactiva	Drogas, reflujo biliar, radiación, quimioterapia	Hiperplasia foveolar, ectasia. Edema, extensión muscular, atípicas. Poca inflamación.
Gastropatía congestiva	Hipertensión portal	Ectasia vascular. Hiperplasia foveolar.
Gastropatía hipertrófica	CMV, HP, Menetrier, carcinoma, linfoma	Hiperplasia foveolar masiva (Menetrier). Infiltración neoplásica. Presencia de HP o CMV.

Modificado de Carpenter H, Talley N. Gastroscopy is incomplete without biopsy. Clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology*. 1995;108:917-24.

Cuadro 4. Definiciones y gradación en el sistema Sidney

Alteración	Definición	Grado
Inflamación crónica	Aumento de linfocitos y células plasmáticas en lámina propia	Leve: (+) Moderado: (++) Acentuado: (+++)
Actividad	Infiltración por polimorfonucleares en lámina propia, glándulas o epitelio superficial	Leve: <1/3 de glándulas y epitelio superficial afectado Moderado: 1/3 a 2/3 Acentuado: > 2/3
Atrofia	Pérdida de glándulas especializadas	Leve Moderada Severa
Metaplasia intestinal	Metaplasia intestinal del epitelio	Leve: <1/3 del epitelio Moderado: 1/3 a 2/3 Acentuada: > 2/3
H pylori	Densidad de microorganismos en la superficie epitelial	Leve: Ocasionales en >1/3 de la superficie Moderada: Grados intermedios Acentuada: Numerosos bacilos en grupos o cubriendo >2/3 de la superficie

Modificado de: Dixon M, Genta R, Yardley J, Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sidney System. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-81.

por vellosidades y criptas. Las vellosidades son proyecciones intraluminales; las criptas son invaginaciones que parten de la base de la vellosidad hasta el contacto con la muscular de la mucosa. La relación entre la altura de la vellosidad y la profundidad de las criptas en niños es de 2:1 o 3:1 y esta relación varía en diferentes poblaciones dependiendo de la raza y de las condiciones ambientales. En países pobres las vellosidades son un poco más cortas

y anchas que las de niños de países industrializados. Las vellosidades están constituidas por la lámina propia y un revestimiento epitelial de una sola capa de células de diferentes tipos. Las más numerosas son las células de absorción o enterocitos. Estas células son columnares, con núcleo basal y citoplasma eosinófilo. La superficie apical tiene el borde “en cepillo”, que se distingue por ser intensamente eosinofílico y se tiñe con PAS. Están

constituido por microvellosidades y el glicocalix. Estas estructuras se visualizan con el microscopio electrónico. Entremezcladas con los enterocitos están las células caliciformes que tienen una vacuola apical y núcleo basal. Contienen mucina ácida y mucina neutra. En la tinción de PAS/Azul Alciano estas células se tiñen de azul púrpura. Ocasionalmente pueden encontrarse algunos linfocitos entre las células epiteliales, que no deben considerarse como dato anormal si no exceden de 1 por cada 5 o 6 células epiteliales aunque pueden ser un poco más numerosos en países subdesarrollados.

Las criptas tienen células menos diferenciadas y son el origen de las demás. Pueden encontrarse en este sitio células endocrinas (identificadas con impregnaciones argénticas o con inmunohistoquímica) y células de Paneth de forma triangular y citoplasma granular eosinófilo.

La lámina propia es el tallo de las vellosidades y está formada por tejido conectivo laxo con vasos sanguíneos y linfáticos, fibras nerviosas y algunas fibras de músculo liso. Contiene además una mezcla de células plasmáticas, linfocitos T (CD4+) eosinófilos, histiocitos y algunas células cebadas.

Una de las características del duodeno es la presencia de glándulas de Brunner. Son colecciones tubuloalveolares de células cuboides de citoplasma claro que contienen mucina neutra PAS positiva y resistente a la digestión con diastasa. Estas glándulas están situadas preferentemente en la submucosa aunque una fracción importante de ellas se encuentra por arriba de la muscular de la mucosa en contacto con las criptas. Las glándulas de Brunner están más concentradas en la región de la unión gastroduodenal y su número se reduce en regiones más distales.

Interpretación de la biopsia duodenal

El patólogo que aborda la interpretación de la biopsia de duodeno se enfrenta a tres posibilidades. 1. Que la biopsia sea normal o casi normal. 2. Que sea una biopsia anormal con un abanico de posibilidades diagnósticas. 3. Que sea una biopsia que genere un diagnóstico específico.

Los pasos en el proceso diagnóstico son:

1. Biopsia negativa. Inicialmente se determina si la biopsia puede interpretarse. Esto significa que la estructura de las vellosidades esté conservada y que los componentes del resto de la mucosa se encuentran dentro de lo normal. Aunque abundan las indicaciones sobre el manejo del tejido para

optimizar su orientación al momento de hacer los cortes histológicos, la mucosa duodenal, como sucede con la mucosa de otros niveles del tubo digestivo, se pliega sobre sí misma en el momento de caer en el fijador, y casi siempre se tienen porciones de tejido que exhiben una arquitectura evaluable de la superficie mucosa. Esa es una razón más para incluir el mayor número de secciones en las preparaciones histológicas. Si en el examen general del tejido hay varias vellosidades con morfología aceptable, se puede dictaminar sobre la normalidad o el grado de distorsión o atrofia o que se encuentra en la superficie de la mucosa.

2. El siguiente paso es examinar las características del epitelio superficial, que normalmente está constituido por células de absorción y células caliciformes. Las alteraciones morfológicas del epitelio, que pueden o no estar asociadas a atrofia de las vellosidades, pueden ser indicadores diagnósticos. La vacuolación acentuada del epitelio superficial puede ser indicativo de trastornos en el manejo de lípidos como sustrato de un cuadro diarreico. Las alteraciones de aspecto displásico en las células epiteliales, habitualmente asociadas a la atrofia avanzada de las vellosidades puede reflejar alteraciones en la histogénesis de la mucosa que subyacen cuadros de diarrea intratable, usualmente neonatal.
3. El siguiente paso es examinar la lámina propia. La población normal de la lámina propia es linfoplasmocitaria y esta sólo se considera anormal cuando su densidad y volumen es tal, que deforma la silueta de las vellosidades. La población normal incluye también eosinófilos, en una proporción que depende de diversos factores externos. No debe haber leucocitos polimorfonucleares, lo que reflejaría un fenómeno inflamatorio. Es difícil definir numéricamente la población normal de eosinófilos, pero si es obvia e inusitadamente numerosa, si se agrupa y si infiltra el epitelio superficial o el de las criptas, indica que no es normal. Un indicador de que la población linfocitaria de la lámina propia se comporta anormalmente es el hecho de que infiltre el epitelio, superficial o el de las criptas. Un exceso de linfocitos en el epitelio superficial indica anormalidad y obliga al análisis semiológico. La presencia de histiocitos prominentes en la

- lámina propia sugiere una enfermedad metabólica con acumulación de substancias anormales. Las alteraciones en otros elementos normales de la lámina propia, como vasos y linfáticos, orientan a diagnósticos específicos. La dilatación anormal de vasos linfáticos, es decir, la linfangiectasia, es causa de cuadros diarreicos con pérdida de proteínas
4. El último paso es identificar elementos extraños a la histología normal: Microorganismos sobre la superficie o en el seno del tejido, o poblaciones celulares anormales, que habitualmente ocupan la lámina propia. Los histiocitos pueden reflejar una histiocitosis de células de Langerhans; los miofibroblastos, una miofibromatosis. Una población linfoide anormal puede reflejar un proceso linfoproliferativo. Excepcionalmente en niños, una proliferación atípica de aspecto epitelial puede reflejar un carcinoma o una neoplasia maligna de otra naturaleza.

Con este análisis se tiene los componentes que configuran el razonamiento diagnóstico: atrofia, inflamación, anormalidades estructurales en el desarrollo y elementos exógenos. La integración de estos hallazgos se establece con base en la nosología conocida de esta región.

Biopsia negativa o con cambios reactivos leves. A diferencia del significado, relativamente directo, de la biopsia negativa o casi negativa en la patología del esófago o del estómago, en el paciente con el cuadro diarrea crónica/mala absorción conduce a un amplio abanico de posibilidades. Tanto el patólogo como el clínico deben evitar el error de sobrevalorar cambios mínimos y no significativos que pueden desorientar radicalmente el análisis diagnóstico. Un dictamen de biopsia normal o casi normal en un paciente con diarrea crónica, especialmente en un niño pequeño, orienta a un nutrido grupo de enfermedades genéticas/metabólicas que no tienen un cuadro histológico específico o diagnóstico. Ejemplos de estas entidades se listan en el cuadro 5.

Biopsia anormal inespecífica, con inflamación y atrofia de vellosidades. En la mayoría de estos casos, la biopsia de intestino delgado aporta información que, correlacionadas con el cuadro clínico, permite realizar diagnósticos de gran precisión. A continuación se listan y comentan las entidades que caen en este renglón.

1. Enfermedad celiaca. (Enteropatía por gluten). La enfermedad celiaca es una situación de reacción inmunológica a la gliadina, fracción protéica del gluten, componente

Cuadro 5. La biopsia intestinal normal o casi normal. Algunos ejemplos

Enfermedades de carbohidratos

Deficiencia de disacáridas. Deficiencias específicas de transporte y absorción.

Defectos en transporte de aminoacidos

Enfermedad de Hartnup. Intolerancia a la proteína lisinúrica.

Defectos en el transporte de electrólitos y metales

Diarrea congénita Na⁺/Cl⁻.

Malabsorción de zinc/acrodermatitis enteropatética.

Malabsorción de cobre/Enfermedad de Menkes.

Defectos en transporte de componentes vitamínicos

Deficiencia de transcobalamina II.

Deficiencia de Cobalamina C.

Defectos de absorción por patología extraintestinal

Fibrosis quística (Mucoviscidosis)

Insuficiencia pancreática con defecto de absorción de ácidos biliares.

Modificado de Russo, Ruchelli, Piccoli.

de algunos granos como trigo, centeno, cebada y avena. Esta respuesta inmune se expresa inicialmente por una infiltración linfocítica del epitelio intestinal, seguida de una proliferación de la población inmunocompetente de la mucosa con expansión de la lámina propia y borramiento de la estructura de las vellosidades. Los cambios son muy característicos de esta enfermedad aunque no totalmente específicos. Por otra parte, los estadios iniciales del daño tisular, así como las fases de recuperación, cuando cesa la exposición a gluten, producen cuadros histopatológicos inespecíficos. La determinación serológica de anticuerpos IgA antiendométriales (EMA) y de anticuerpos antitransglutamidasa componentes (anti-tTG) es altamente específica pero la conducta actual precisa tanto de la información serológica como de la histológica antes de comprometer al paciente a una restricción permanente de exposición a gluten. En nuestro país, donde la dieta depende en gran parte del maíz, la restricción de gluten en la dieta puede no ser un obstáculo mayor en el adulto, pero si lo es en el paciente pediátrico, con una mayor interacción cotidiana con productos de trigo.

2. Enteropatías alérgicas. Una variedad de condiciones producen cuadros diarreicos que tienen una base de hipersensibilidad con alteración de alguna de las ramas efectoras de la respuesta inmune. Incluyen las propiamente alérgicas, dependientes de una respuesta inmune tipo I mediada por IgE, que suelen coincidir con un componente de eosinófilos en la respuesta inflamatoria.

Incluyen otras entidades de intolerancia a determinados componentes de la dieta, como proteínas de leche de vaca, proteína de soya y otras. Estas pueden estar mediadas por otra rama de la respuesta inmune, habitualmente la inmunidad celular.

Estas entidades son de difícil diagnóstico histopatológico. Cuando hay una eosinofilia evidente, con agrupamiento y con infiltración del epitelio, se puede establecer el diagnóstico de enteropatía eosinofílica. La biopsia endoscópica está limitada en estas condiciones, ya que no explora los infiltrados en la pared intestinal que dan más certeza al diagnóstico. Adicionalmente, muchos cuadros de alergia a componentes de la dieta, seguramente no mediados por respuesta de tipo I, cursan sin eosinofilia y el análisis morfológico sólo revela inflamación focal y atrofia irregular de la mucosa.

3. Enteropatías autoinmunes. Hay cuadros poco frecuentes, habitualmente en niños pequeños con diarrea rebelde al tratamiento; tienen anticuerpos circulantes antienterocitos, y en la histopatología exhiben marcada atrofia vellosa y cambios reparativos en el epitelio. Hay destrucción de criptas y aumento de apoptosis. A menudo se acompañan de enfermedad extraintestinal con manifestaciones autoinmunes en otros órganos.

4. Enteritis en la diarrea infecciosa. La mayoría de las diarreas infecciosas son enfermedades autolimitadas y no requieren biopsia intestinal. La prolongación inusitada del cuadro diarreico sugiere padecimiento en los que la biopsia contribuye al diagnóstico integral. En este párrafo nos referimos a los casos en los que la biopsia no visualiza el agente causal. En la persistencia de la infección enteral, o en la enteropatía postinfección viral grave, la biopsia intestinal puede mostrar cambios de inflamación, atrofia y recuperación en diferentes combinaciones y que en ocasiones puede semejar estrechamente los cambios de la enfermedad celiaca. De allí la necesidad de concurrencia de las tres vertientes, clínica, serológica y anatomo-patológica para establecer con certeza el diagnóstico de enfermedad celiaca. En los casos de enteritis infecciosa, la infiltración linfocitaria del epitelio superficial no suele ser tan prominente como en la enfermedad celiaca.

5. Enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad inflamatoria intestinal puede afectar infrecuentemente, el intestino delgado en sus segmentos proximales e incluso, en forma excepcional, extenderse al estómago y al esófago. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos afecta el

colon y la porción terminal del intestino delgado y cabe, por ende, en el dominio de la biopsia de tubo digestivo bajo, donde se trata con detalle.

6. Biopsia con cambios histológicos diagnósticos.

1. Alteraciones estructurales en la morfogénesis de los enterocitos. Una variedad de alteraciones en la diferenciación de los enterocitos suele asociarse a cuadros de diarrea intratable, habitualmente en niños pequeños. Las dos entidades paradigmáticas de este grupo son la **Enfermedad de inclusión de microvellosidades** y la **Displasia de enterocitos** (“tufted enteropathy”).

En la Enfermedad de inclusión de microvellosidades, hay un trastorno en la formación del borde “en cepillo” del enterocito de tal suerte que se quedan en el citoplasma apical componentes de las microvellosidades que no alcanzan su ubicación superficial. La definición de la enfermedad requiere el examen de ultraestructura, pero en muchos casos, el patólogo alertado a esta posibilidad puede sospecharla al observar ausencia del borde “en cepillo” en los enterocitos teñidos con PAS. Se han descritos variantes y formas incompletas, v.gr. sin las inclusiones apicales, que parecen representar parte de un aspecto de defectos en la morfogénesis más que entidades separadas.

La **Displasia enterocítica** o “tufted enteropathy” muestra marcada atrofia de las vellosidades y formaciones micronodulares de los enterocitos, redondeados y sin la morfología columnar, y que se desprenden fácilmente de su tallo estromal.

Ambas parecer ser enfermedades muy raras pero quizás lo sean menos si se aborda esta posibilidad diagnóstica en un niño pequeño con diarrea grave.

2. Alteraciones en el transporte de lípidos. Hay un grupo de enfermedades que afectan el transporte de lípidos en el enterocito, lo que causa vacuolación del citoplasma de estas células. En la abetalipoproteinemia y en la hipolipoproteinemia las células que recubren las vellosidades muestran pequeñas gotas de lípidos situadas por arriba del núcleo. No se identifica grasa extracelular y las vellosidades conservan su forma y tamaño. Con microscopio electrónico se identifican vacuolas de diferente tamaño que no están limitadas por membranas. En la enfermedad de Andersen hay retención de quilomicrones en la célula intestinal lo que conduce a un acúmulo de grasa intracelular. A diferencia de la abetalipoproteinemia, las vacuolas son más uniformes y algunas están limitadas por membranas. Hay que distinguir estas alteraciones de

las enfermedades caracterizadas por cúmulos de grasa en el interior de macrófagos situados en la lámina propia (enfermedad de Wolman y enfermedad de Tangier) y que serán tratadas en la sección de la biopsia en los errores congénitos del metabolismo. La abetalipoproteinemia, la hipolipoproteinemia y la enfermedad por retención de quilomicrones (enfermedad de Anderson) se caracterizan por una marcada vacuolación por lípidos en los enterocitos del epitelio superficial.

3. Identificación de agentes infecciosos causales. La identificación de inclusiones virales, característicamente citomegalovirus, pero también, con menos certeza adenovirus, pueden orientar al diagnóstico etiológico de un cuadro diarreico. Los parásitos que deben buscarse en la biopsia de duodeno incluyen *Giardia* y *Cryptosporidium*; este último puede sugerir que hay un estado de inmunodeficiencia.

4. Alteraciones que sugieren fuertemente una etiología definida. Una gran retención de moco en las glándulas intestinales obliga a descartar mucoviscidosis.

Los infiltrados eosinofílicos abundantes orientan a una enteropatía eosinofílica. La ausencia o una marcada disminución de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia orientan a un estado de inmunodeficiencia.

La dilatación prominente de linfáticos en las vellosidades apunta a una linfangiectasia congénita.

LECTURAS RECOMENDADAS

GENERALES

1. Russo P, Ruchelli E, Piccoli DA (Editores) *Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. Springer; 2004.
2. Gillett P, Hassall E. Pediatric gastrointestinal mucosal biopsy. Special considerations in children. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2000;10(4):669-712.
3. Furuta GT, Forbes D, Boey C, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:234-8.
4. Flores L, Villa.lobos D, Rodriguez R, López KC y cols. Endoscopia digestiva superior en pediatría. *Colombia Med* 2005;(supl1):42-51.

ESOFAGO

1. Dahms BB. Reflux esophagitis and sequelae in infants and children. In: Dahms BB, Qualman SJ. *Perspectives in Pediatric Pathology*. Basel Switzerland Karger; 1997. p. 14-34
2. Furuta GT. Clinicopathologic features of esophagitis in children. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2001;11(4):683-715.
3. Dellow ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from

4. Lai AL, Gergis S, Liang Y, et al. Diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a 5-year retrospective review in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:63-70.
5. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716-21.

ESTOMAGO

1. Carpenter H, Talley N. Gastroscopy is incomplete without biopsy Clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology*. 1995;108:917-24.
2. Dixon M, Genta R, Yardley J, Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sidney System. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-81.
3. Hassall E. Getting to grips with gastric pathology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(Suppl 1):S46-50.
4. Glickman JN, Antonioli DA. Gastritis. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 2001;11:717-40.
5. Torres J. Aspectos epidemiológicos y clínicos de la infección por *Helicobacter pylori* en niños. *Rev Gastroenterol Mex*. 2000;65(Suppl 2):13-9.
6. Coelho LG, Leon-Barua R, Quigley EM. Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2688-91.
7. Chelimsky G, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection in children: update. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:460-2.

DUODENO

1. Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:397-9.
2. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol*. 2009;16(9):78.
3. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner AM. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:207-12.
4. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Società Italiana di Gastroenterologica, Epatologia, e Nutrizione Pediatrica. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:618-22.
5. Sinelnikov I, Sion-Vardy N, Shaco-Levy R. C-kit (CD117) immunostain is useful for the diagnosis of *Giardia lamblia* in duodenal biopsies. *Hum Pathol*. 2009;40:323-5.
6. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, Singh K. Assessment of the diagnostic value of duodenal bulb histology in patients with celiac disease, using multiple biopsy sites. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:307-11.
7. Puzanova M, Rudzinski E, Shirkey KC, et al. Sex, psychosocial factors, and reported symptoms influence referral for esophagogastroduodenoscopy and biopsy results in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:54-60.
8. Ching YA, Modi BP, Jaksic T, Duggan C. High diagnostic yield of gastrointestinal endoscopy in children with intestinal failure. *J Pediatr Surg*. 2008;43:906-10.