

La biopsia en el diagnóstico de la enfermedad pediátrica

Biopsia cerebral en patología no quirúrgica

Dra. Cecilia Ridaura-Sanz

El estudio histológico de lesiones cerebrales reseca- das con fines terapéuticos es una práctica habitual y de rutina cuya utilidad es indiscutible.

La situación es distinta cuando se trata de la toma de un fragmento de tejido cerebral con fines diagnósticos. En ese caso es necesario tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. El procedimiento se lleva a cabo en un tejido incapaz de regenerar y por lo tanto siempre va a producir daño permanente
2. La decisión de realizar una biopsia cerebral diagnóstica debe ser compartida por el grupo médico tratante para valorar el riesgo-beneficio en cada caso, teniendo en cuenta la presencia de enfermedades concomitantes, la edad del paciente, la naturaleza de la enfermedad bajo sospecha, la posibilidad de tratamiento etc.
3. Como con todo procedimiento invasivo, es necesario contar con la autorización por escrito del familiar.
4. Con las nuevas técnicas diagnósticas de neuroimagen, neurofisiología, bioquímica y genética, son pocas las enfermedades que requieren este estudio.

A pesar de esto último, aún existen situaciones en las que la biopsia cerebral tiene un valor indiscutible, ya que es el único método que aporta la información necesaria para decidir la conducta terapéutica.

Además de su utilidad diagnóstica, el estudio de las alteraciones histológicas ha contribuido al conocimiento de la naturaleza de las enfermedades neurológicas y en muchas de ellas sigue siendo el “estándar de referencia” para su identificación. Es por eso que hay que insistir hasta donde sea posible, en la necesidad de un diagnóstico preciso en enfermedades neurológicas crónicas y progresivas de etiopatogenia desconocida. Esto no se logra únicamente a través de la biopsia; el estudio postmortem de pacientes que fallecen con enfermedad neurológica sin diagnóstico debe ser una práctica obligatoria.

Una vez decidido que las condiciones del paciente lo permiten y que se cuente con el consentimiento informado, la biopsia cerebral diagnóstica debe reunir las siguientes condiciones:

1. La enfermedad que se sospecha afecta exclusivamente el sistema nervioso central.
2. Se cuenta con todos los estudios clínicos, de laboratorio y gabinete adecuados que justifican la decisión.
3. Se han agotado todos los demás recursos diagnósticos disponibles.
4. Se requiere un diagnóstico preciso para consejo genético en padres jóvenes que desean más hijos.
5. Que la información obtenida permita decidir el tratamiento o establecer el pronóstico.

INDICACIONES

La biopsia cerebral en patología no quirúrgica es un procedimiento electivo con fines únicamente diagnósticos. Las indicaciones de este estudio se han modificado en los últimos años con la aparición de nuevas técnicas. Por ejemplo, en la encefalitis herpética, hasta hace unos cuantos años se requería el diagnóstico histológico por biopsia para justificar el tratamiento antiviral. Actualmente la identificación del virus por PCR en líquido cefalorraquídeo da una positividad diagnóstica del 90% y el tratamiento empírico de este tipo de lesiones ya es

Departamento de patología. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Cecilia Ridaura-Sanz. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. CP 04530, México, DF. Tel: 1084-0900.
Recibido: mayo, 2008. Aceptado: enero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ridaura SC. Biopsia cerebral en patología no quirúrgica. Acta Pediatr Mex 2009;30(2):118-23.

aceptado en la práctica médica. Por otro lado, cada vez se tiene más experiencia con instrumentos poco invasivos como la biopsia estereotáxica, con técnicas cada día más perfeccionadas que proporcionan una buena muestra de tejido, y pueden explorarse diferentes sitios del encéfalo con mínima morbilidad y nula mortalidad.

En pediatría las principales indicaciones son:

1. Lesiones focales intracraneanas
2. Encefalopatías crónicas y progresivas.

Lesiones focales intracraneanas

La documentación histológica de las masas ocupativas para determinar la estirpe tumoral y distinguirla de masas no neoplásicas es fundamental para implementar la conducta terapéutica. La mayoría de las lesiones focales en los niños son neoplásicas, aunque hay procesos infecciosos como la toxoplasmosis, la tuberculosis y otros que pueden producir lesiones seudotumorales.

Las técnicas actuales de imagen, como la tomografía axial con contraste, la resonancia magnética y la tomografías de emisión de positrones son altamente sensibles y específicas para definir la naturaleza de la lesión por lo que la decisión preoperatoria por lo general va encaminada a la extirpación completa de la lesión con fines terapéuticos y para el análisis histológico de la biopsia excisional.

La biopsia para fines diagnósticos en lesiones tumorales está indicada en lesiones multifocales, en lesiones no resecables ya sea por su tamaño o por su localización y en aquellos en donde los estudios de imagen no son concluyentes. Ejemplos de estas situaciones son el glioma del puente o tallo cerebral y lesiones focales múltiples con sospecha de infección, vasculitis, tumores metastáticos y linfoma. Esto es particularmente importante en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que suelen tener complicaciones neurológicas, sea por la acción directa del virus de la inmunodeficiencia humana, por alteraciones vasculares, por neoplasias o por infecciones oportunistas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la encefalitis por citomegalovirus o herpes, las micosis profundas, la toxoplasmosis, etc.

Encefalopatías crónicas y progresivas

Otra indicación importante es en alteraciones difusas del sistema nervioso central con manifestaciones clínicas de deterioro neurológico progresivo ya sea agudo o crónico,

particularmente de curso demencial. Muchas de las enfermedades neurodegenerativas y de los errores congénitos del metabolismo caen dentro de esta categoría. En la mayoría de los errores congénitos del metabolismo la biopsia cerebral no está indicada, ya que además de la determinación enzimática y bioquímica del trastorno específico, existen métodos alternos de análisis morfológico como la biopsia rectal para estudio de las neuronas de los plexos mientéricos, la biopsia de nervio periférico y el estudio con microscopía electrónica de la biopsia de piel o de la conjuntiva. El otro grupo importante de enfermedades progresivas es el de las leucodistrofias, en las que la biopsia cerebral puede ser un excelente recurso diagnóstico

LIMITACIONES, CONTRAINDICACIONES Y COMPLICACIONES

Las limitaciones y contraindicaciones están implícitas en el procedimiento mismo el cual, debe de reunir ciertos requisitos para que éticamente sea aceptable y su resultado beneficie al paciente y a los familiares para consejo genético.

Complicaciones

Dependen de la técnica empleada. En caso de la biopsia abierta, las complicaciones son las que se esperan en una craneotomía como la hemorragia, el edema postoperatorio y la infección. Estas complicaciones son raras ya que la biopsia se realiza a través de un pequeño orificio y el trauma es mínimo. En un análisis de 90 biopsias consecutivas de pacientes con demencia el 11% desarrolló alguna de esas complicaciones, que fueron resueltas satisfactoriamente sin secuelas y sin tener un efecto en la evolución de la enfermedad de base. En otra serie de 50 casos de craneotomía para biopsia cerebral no tumoral, no se registró ninguna complicación. En el caso de la biopsia estereotáxica se ha referido una mortalidad entre 0 y el 2.4% en series grandes, debido a hemorragia intratumoral. La morbilidad inmediata varía entre 0 y 10% y la morbilidad permanente de 0 a 6.5%

TÉCNICAS

Biopsia abierta

Es la técnica de elección en alteraciones corticales difusas de curso crónico y progresivo demencial. La obtención

de tejido se logra a través de un trépano de 2 a 3 cm. El propósito es la obtención de un fragmento de la corteza cerebral. El sitio de elección es la porción rostral de la primera circunvolución frontal del hemisferio no dominante. Sin embargo, en ocasiones la información derivada de estudios como la resonancia magnética pueden orientar hacia aquellas regiones accesibles y con mayor alteración. Este procedimiento proporciona material adecuado en la mayoría de las ocasiones para establecer un diagnóstico específico. La sensibilidad y especificidad del método no ha sido evaluada en forma adecuada, ya que la mayoría de los informes publicados se refieren a análisis retrospectivos con muchas variables no controladas. La eficacia del método depende de las indicaciones de la biopsia, la selección de la población y las técnicas de estudio empleadas. En la mayoría de las series se relata que la biopsia fue útil en alrededor del 80% de los casos y el 40% de ellos con diagnósticos específicos. En la serie de 50 casos de biopsias cerebrales no tumorales se refiere que en 34% de los casos no se encontraron alteraciones o sólo mostraron cambios inespecíficos y en 6% de los casos la muestra no fue valorable. En 90 casos de biopsia en pacientes adultos con demencia, la biopsia fue diagnóstica en 53% de los pacientes y en 11% la información obtenida determinó el tratamiento

La biopsia estereotáxica

Se refiere a un sistema de navegar a cualquier punto dentro del cerebro con la ayuda de técnicas auxiliares. Estas técnicas son de varios tipos: con computadora, con marcos craneanos que proveen puntos de referencia; las guiadas con imagen y las guiadas por ultrasonido. Hay mucho escrito acerca de las ventajas de una u otra. Este es un procedimiento rutinario en la mayoría de los centros hospitalarios de alta especialidad para el diagnóstico de lesiones focales tumorales que no son accesibles a la biopsia abierta y no son resecables. La ventaja del sistema es que permite obtener tejido con mínima exposición y disrupción de las estructuras intracraneales. Aunque la principal indicación de esta técnica es en lesiones focales y masas ocupativas, hay que recordar que las primeras biopsias estereotáxicas fueron usadas para el tratamiento de enfermedad de Parkinson. La utilidad diagnóstica también varía dependiendo de la indicación y se refiere entre el 1 al 11% principalmente en lesiones focales.

MANEJO DEL TEJIDO

Es aconsejable la planeación previa del procedimiento con la participación de neurólogo, neurocirujano, radiólogo y patólogo para decidir el sitio y la técnica de biopsia lo cual depende de la información derivada de los estudios de imagen. Las lesiones localizadas no resecables se obtienen habitualmente con biopsia estereotáxica si se cuenta con el equipo necesario. Las lesiones difusas y generalizadas que afectan la sustancia gris, la sustancia blanca o ambas, son indicación de biopsia abierta.

Cuando se utiliza la técnica estereotáxica en lesiones focales no resecables se recomienda el monitoreo transoperatorio ya sea con squash o con cortes por congelación para determinar si el tejido resecado es valorable para fines diagnósticos. En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico está encaminado a decidir si es o no una lesión neoplásica y la estirpe histológica del tumor.

En casos de biopsia abierta se debe obtener un fragmento de tejido que incluya sustancia gris y sustancia blanca, no seccionado, para permitir su orientación adecuada y enviar al laboratorio de patología en condiciones estériles.

El tejido obtenido es muy valioso y debe manejarse para óptima información con el concurso de estudios histopatológicos, moleculares, virológicos etc. Por lo anterior se recomienda procesarlo para microscopía de luz, y microscopía electrónica y reservar tejido fresco congelado a $< 70^{\circ}\text{C}$ para análisis molecular.

Fijación

El fijador convencional es formalina neutra amortiguada al 10%. Para microscopía electrónica los fragmentos son inmersos en solución de glutaraldehído al 3% con buffer de fosfatos

Tinciones

Las que deben utilizarse de rutina para una evaluación completa de la lesión están señaladas en el cuadro 1. Dependiendo del diagnóstico se podrán utilizar técnicas especiales para la identificación de agentes infecciosos, inclusiones virales etc.

Inmunohistoquímica

Las más útiles en lesiones difusas son: PAGF (proteína ácido gliofibrilar) para teñir filamentos intermedios de los

Cuadro 1. Técnicas histológicas recomendadas

<i>Técnica</i>	<i>Propósito</i>	<i>Comentarios</i>
Hematoxilina y Eosina (parafina o congelado)	Análisis histológico de rutina	Orienta hacia el diagnóstico histológico. No permite apreciar las estructuras celulares como axones, dendritas, prolongaciones gliales y citoplasma de la glia.
Tinción de Nissl Cresil violeta o azul de toluidina (parafina y congelado)	Cuerpos de las neuronas	Tiñe ácidos nucleicos en núcleo y citoplasma.
Bielschosky MGM	Axones, dendritas neurofibrillas (degeneración neuroaxonal neurofibrilar)	Técnicas laboriosas y caras que pueden sustituirse por inmunohistoquímica.
Luxol Fast Blue (parafina)	Mielina	Tiñe la mielina de azul. Útil en detectar desmielinización. También tiñe cuerpos de Rosenthal y eritrocitos.
Ácido peryódico de Schiff (parafina)	Material anormal acumulado Cuerpos amiláceos	Puede usarse como contraste en el LFB.
Sudan o Rojo oleoso (Congelado)	Mielina degenerada (material sudanofílico)	La presencia de material sudanofílico en áreas de desmielinización significa que hay catabolismo de la mielina (enfermedades mielinoclásticas).

prolongaciones gliales. Neurofilamentos, Proteína S100 y Cromogranina.

En caso de tumores y procesos inflamatorios se usan las técnicas indicadas por el examen histológico de rutina para identificar la histogénesis en los primeros y la posible etiología infecciosa en los segundos.

Microscopia electrónica

La información derivada del análisis ultraestructural del tejido nervioso central es muy escasa. La mayoría de las lesiones focales ya sean neoplásicas o inflamatorias pueden diagnosticarse con técnicas de microscopia de luz. La utilidad de la microscopía electrónica está limitada como apoyo en el diagnóstico de enfermedades metabólicas con depósito anormal de metabolitos; en leucodistrofias espongiformes, en lipofuchinosis y en algunos casos de leucodistrofias de reciente identificación como en la enfermedad de sustancia blanca evanescente, en la cual son características las alteraciones ultraestructurales de la oligodendroglia.

INTERPRETACIÓN

Leucodistrofias

Comprende un grupo heterogéneo de padecimientos caracterizados por desarrollo anormal de la sustancia blanca cerebral. El término dismielinizante se utiliza para indicar que la mielina formada es anormal casi siempre debido a un defecto genético ya sea lisosomal

o de peroxisomas. Esta característica las distingue de la leucoencefalopatías mielinoclásticas, en las que ocurre una destrucción de la mielina normalmente producida tal como se ve en lesiones hipóxico/isquémicas, infecciones virales, toxinas, alteraciones nutricionales o en la esclerosis múltiple.

Las leucodistrofias se han clasificado en cuatro tipos: dismielinizante, hipomielinizantes; espongiforme y mixta. En el cuadro 2 se señalan las enfermedades que pertenecen a cada uno de estos grupos.

Todas estas enfermedades muestran disminución de la tinción de Luxol Fast Blue en la sustancia blanca, pérdida de oligodendrocitos y disminución marcada de axones, pero conservación de la estructura en los restantes; macrófagos de citoplasma vacuolado con restos de mielina fagocitados y proliferación astrocítica con esclerosis en las fases avanzadas. A diferencia de las enfermedades con destrucción de la mielina (mielinoclásticas) no hay inflamación excepto en la adrenoleucodistrofia. Las fibras U están conservadas en la mayoría de las leucodistrofias y tienden a ser lesiones bilaterales y simétricas que afectan cerebro y cerebelo. Las excepciones son: la enfermedad de Canavan y la de Pelizaeus Merzbacher. En la enfermedad de Canavan se afectan las fibras U y se respeta la cápsula interna; en la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher hay áreas de mielinización perivascular dando un patrón de mielinización irregular. Además de las alteraciones histológicas comunes a todas las leucodistrofias, hay marcadores morfológicos tanto con microscopia de luz como

Cuadro 2. Leucodistrofias

<i>Dismielinizantes</i>	<i>Hipomielinizantes</i>	<i>Espongiformes</i>	<i>Mixta</i>
Adrenoleucodistrofia	Pelizaeus_Merzbacher	Enf de Canavan	Ataxia Infantil con hipomielinización difusa del sistema nervioso central (CACH) y enfermedad de sustancia blanca evanescente (VWM).
Enf. de Krabbe	Enf de Alexander	Leucodistrofia espongiforme del adulto	Síndrome de Aicardi Goutierres.
Leucodistrofia metacromática		Megalencefalia vacuolar con quistes subcorticales	Síndrome de Cockayne.
Leucodistrofia sudanofílica		Enf de Canavan VonBogaert-Bertrand	
Leucodistrofia neuroaxonal			

Tomado y modificado de Powers J. Definition, pathology and classification of leukodystrophies
J Child Neurol 2003;18:578-9.

ultraestructurales que definen entidades específicas y que se muestran en el cuadro 3.

Algunas de las leucodistrofias señaladas pueden diagnosticarse con biopsia de nervio o biopsia de conjuntiva, por lo que la biopsia cerebral debe reservarse para casos en que el estudio de otros tejidos no haya sido concluyente. Tres tipos de leucodistrofia afectan exclusivamente el sistema nervioso central: Enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan y enfermedad de Pelizaeus Merzbacher.

Enfermedad de Alexander

Es un padecimiento raro, generalmente esporádico e incurable del sistema nervioso central. La forma infantil ocurre antes de los dos años y se caracteriza por megalencefalia, deterioro neurológico progresivo, convulsiones, debilidad muscular y ocasionalmente hidrocefalia. La forma juvenil se presenta de los cuatro años a la adolescencia, no hay

megalencefalia, y predominan signos bulbares, espasticidad y ataxia. Se han descrito casos en la edad adulta y otros que son hallazgos de autopsia. La tomografía axial computada y la resonancia magnética muestran afección de la sustancia blanca con reforzamiento de contraste en regiones frontales, periventricular, núcleo caudado y tálamo. Aunque ya se sabe que hay una alteración genética en la mutación de la proteína ácida gliofibrilar, el diagnóstico específico se basa en las alteraciones histopatológicas, por lo que la biopsia cerebral es indispensable.

En el tejido obtenido por biopsia se identifica una gran cantidad de fibras de Rosenthal que son acúmulos de material eosinófilo que se tiñen intensamente de rojo con el Tricrómico de Masson y son positivos a inmunohistoquímica para proteína acidagliofibrilar. Estas fibras se encuentran distribuidas difusamente pero se concentran en las regiones subpiales, periventriculares y alrededor de los vasos.

Cuadro 3. Características morfológicas especiales de las leucodistrofias

<i>Enfermedad</i>	<i>Morfología</i>
Adrenoleucodistrofia	Linfocitos y macrófagos vacuolados con estrías en el citoplasma.
Leucodistrofia metacromática	Material anormal en los macrófagos que muestra metacromasia; con azul de toluidina se tiñe de rosa y con cresyl violeta de color café.
Enfermedad de Krabbe	Macrófagos grandes multinucleados de citoplasma abundante "Células globoides" Con microscopio electrónico se ven estructuras tubulares delgadas.
Leucodistrofia sudanofílica	Macrófagos vacuolados con ésteres de colesterol.
Enfermedad de Alexander	Fibras de Rosenthal.
Enfermedad de Canavan	Degeneración esponjosa de la mielina.
Enfermedad de Pelizeus Merzbacher	Patrón en parches con conservación parcial de la mielina alrededor de los vasos.

Enfermedad de Canavan

Es un padecimiento autosómico recesivo causado por deficiencia de la enzima aspartoacilasa. Afecta predominantemente población judía. La forma más severa es la infantil que se inicia en los primeros meses de vida con macrocefalia, pobre fijación visual, dificultad al alimentarse, succión débil y sin control cefálico y convulsiones. La resonancia magnética con espectroscopia es el método diagnóstico de elección ya que puede demostrar marcada elevación de N-acetilaspártato. La resonancia magnética muestra lesiones de desmielinización simétricas y se afectan las fibras U. Cuando no existe el recurso de diagnóstico bioquímico, la biopsia cerebral está justificada para un adecuado consejo genético, ya que es una enfermedad incurable. La histología se caracteriza por la presencia de vacuolización de la sustancia blanca, más acentuada en la unión córtico-subcortical, con ausencia de mielina. Con microscopia electrónica se aprecia que las vacuolas son debidas a la separación de las láminas de mielina.

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Es un padecimiento hereditario ligado al cromosoma X por mutación del gen que codifica para la proteína proteolipídica de la mielina. Histológicamente hay pérdida de la mielina con preservación de pequeñas islas alrededor de los vasos. Esta imagen histológica se correlaciona con la imagen de la resonancia magnética que le da el aspecto tigroide característico. Hay varias expresiones clínicas, desde la connatal que es la más grave; la forma clásica,

que se presenta en los primeros meses de vida con deterioro psicomotor progresivo, signos piramidales ataxia y estridor laríngeo y la forma tardía que se caracteriza por ataxia y paraparesia espástica.

REFERENCIAS

1. Warren JD, Schott JM, Fox NC, Thom M, Revesz T, Holton JL, Scaravilli F, Thomas DG, Plant GT, Rudge P, Rossor M. Brain biopsy in dementia. *Brain* 2005;128:2016-25.
2. Martin-Berra JC, Arabzal AI, Freijo MM Huete C, Cortina C. Biopsias cerebrales no tumorales Análisis de 50 casos. *Rev Neurol* 2002;34:306-9.
3. Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Gupta D, Singh M, Mahapatra AK. Comparative analysis of diagnostic accuracy of different brain biopsy procedures. *Neurol India* 2006;54:394-8.
4. Ulm AJ, Bova FJ; Friedman WA Stereotactic biopsy aided by a computer graphics workstation Experience with 200 consecutive cases. *Surg Neurol* 2001;56:366-72.
5. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, et al The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg* 2007;106:72-5.
6. Whittle IR, Leen C. Brain biopsy in Aids patients: what are the indications? *Br J Neurosurg* 1998;12:301-4.
7. Gildenberg P, Gathe J Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000;30:491-9.
8. Maria BL, Deidrick KM, Moser H, Naidu S. Leukodystrophies: Pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies and future research directions. *J Child Neurol* 2003;18:578-88.
9. Wong K, Armrmstrong R, Gyure KA, y cols. Foamy cells with oligodendroglial phenotype in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination syndrome. *Acta Neuropathol* 2000;100:635-46.
10. Johnson AB, Brenner M. Alexander's disease: clinical, pathologic and genetic features. *J Child Neurol* 2003;18:625-32.