

# Biopsia: ¿siempre es diagnóstica? ¿Qué datos no deben faltar en un informe?

**Autores** Teresa Gledhill 

**Afiliación** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Dr. José María Vargas de Caracas. Venezuela.  
Correo electrónico: [teresa.gledhill@gmail.com](mailto:teresa.gledhill@gmail.com) ORCID: [0000-0001-7403-6653](https://orcid.org/0000-0001-7403-6653)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2018; 72(4):109-112.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

**Fecha de recepción:** 05-11-2018

**Fecha de revisión:** 23-11-2018

**Fecha de Aprobación:** 14-12-2018

## Resumen

El examen histológico de biopsias endoscópicas y especímenes quirúrgicos constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico de Enfermedad Inflamatorio Intestinal (EII), en particular para diferenciar Colitis Ulcerativa (CU) de Enfermedad de Crohn (EC), y de otras colitis no asociadas con EII. El informe anatomopatológico debe incluir todos los parámetros histológicos concluyentes o sospechosos de EII, con especial énfasis en la actividad de la enfermedad debido a su repercusión clínico-terapéutica. En la CU deben describirse los cambios estructurales, parámetros inflamatorios asociados o no con actividad, otros parámetros como ulceraciones, erosiones, depleción mucinosa y metaplasia de células de Paneth, gradación de la actividad histológica, y presencia o no de displasia. En la EC, el informe debe señalar la presencia o no de lesiones mucosas tempranas, granulomas, inflamación crónica focal, irregularidad críptica discontinua, criptitis focal, alteraciones en el íleon, actividad de la enfermedad y displasia. En ocasiones no es posible lograr un diagnóstico preciso entre CU y EC, empleándose el término de Colitis Indeterminada o EII no clasificable. Los síntomas de la EII y varias de sus lesiones morfológicas son inespecíficas, por lo que el diagnóstico diferencial puede resultar muy amplio. Por ende, la utilidad de la biopsia como herramienta diagnóstica de EII y la calidad del informe anatomopatológico dependerán de una adecuada comunicación con el resto del equipo multidisciplinario involucrado en el manejo y tratamiento del paciente.

**Palabras clave:** enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, informe anatomopatológico.

## IS A BIOPSY ALWAYS DIAGNOSTIC? WHAT DATA SHOULD BE INCLUDED IN THE PATHOLOGY REPORT?

### Summary

The histological examination of endoscopic biopsies and surgical specimens represents an important tool in the diagnoses of Inflammatory Bowel Disease (IBD), particularly to distinguish Ulcerative Colitis (UC) from Crohns Disease (CD), and from other colitis not associated with IBD. The pathology report must include all the histological features conclusive or suspicious for IBD, with special emphasis on disease activity due to its clinical-therapeutic implications. The following issues must be described in UC: structural changes, inflammatory features related or not to activity, other inflammatory features like ulcerations, erosions, loss of mucin, Paneth cell metaplasia, histological scoring indices, and presence or absence of dysplasia. The pathology report in CD must include presence or absence of early mucosal injuries, granulomas, focal chronic inflammation, discontinuous crypt irregularity, focal cryptitis, ileal injuries, disease activity, and dysplasia. Occasionally, it is not possible to distinguish UC from CD, allowing the use of the term Indeterminate Colitis or Non Classifiable IBD. Symptoms of IBD and some of its morphological changes might be non specific, reason why the differential diagnoses are quite broad. The use of biopsy as a diagnostic tool for IBD, and the quality of the pathology report depend on an adequate communication with the rest of the multidisciplinary team involved in the management and treatment of patients.

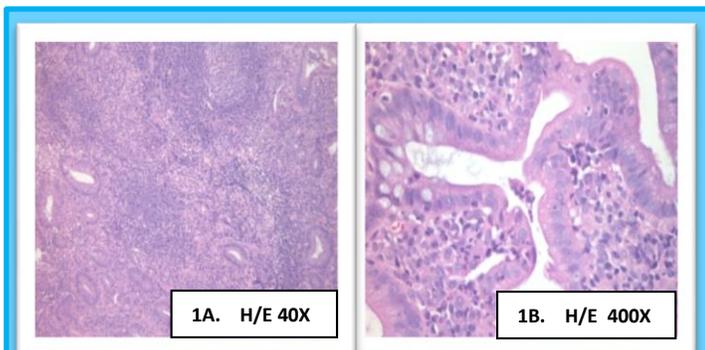
**Key words:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohns disease, pathology report.

## Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología inmunoinflamatoria crónica caracterizada por una respuesta inmunológica recurrente que lesiona la mucosa del aparato gastrointestinal. Está constituida por tres entidades clínicas independientes: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerativa (CU) y la colitis indeterminada que se caracterizan por presentar inflamación a diferentes niveles del aparato digestivo con manifestaciones clínicas heterogéneas, un curso crónico y una etiopatogenia desconocida.<sup>1,2,3</sup>

El diagnóstico de EII requiere la participación de un equipo multidisciplinario de especialistas (por ejemplo, gastroenterólogos, patólogos y radiólogos), capaces de correlacionar la información de la historia clínica, examen físico y laboratorio, con los hallazgos endoscópicos, histológicos y radiológicos. El examen histológico de biopsias endoscópicas y especímenes quirúrgicos constituye por ende, una herramienta fundamental para el diagnóstico de EII, en particular para diferenciar CU de EC, y de otras colitis no asociadas con EII.<sup>1,2,4,5,6</sup>

Un diagnóstico idóneo de EII requiere la realización de una ileocolonoscopía con toma de 2 biopsias procedentes de 5 áreas del colon, así como recto e íleon terminal. En pacientes con colitis fulminante, deben tomarse por lo menos, dos muestras procedentes de un área del colon. Las muestras deben fijarse inmediatamente en formol tamponado, colocarse en recipientes separados, debidamente rotulados, y acompañarse de información clínica pertinente. Los especímenes quirúrgicos deben fotografiarse y evaluarse de manera ordenada y sistemática. El informe anatomopatológico debe incluir todos los parámetros histológicos concluyentes o sospechosos de EII, con especial énfasis en la actividad de la enfermedad debido a su repercusión clínico-terapéutica.<sup>1,7,8</sup>



**Figura 1.** Colitis ulcerosa: **A.** Visión panorámica de la distorsión arquitectural y el infiltrado inflamatorio mononuclear difuso en la mucosa colónica. H/E 40X. **B.** Detalle de la depleción mucinosa en el epitelio glandular y abscesos crípticos intraluminales. H/E 400X.

El examen macroscópico de un espécimen de resección quirúrgica por EII evidencia un proceso inflamatorio continuo, que inicia en el recto y se extiende en sentido proximal. Resulta importante reconocer patrones macroscópicos inusuales (periapendicitis, recto indemne y backwash ileitis) para evitar una subclasificación errónea de la entidad.<sup>1,5,6</sup>

Los principales parámetros histológicos diagnósticos de CU incluyen: distorsión difusa de la arquitectura de las criptas, e infiltrado inflamatorio transmucosal difuso con plasmocitosis basal, asociado o no con actividad polimorfonuclear responsable de criptitis y abscesos crípticos (Figuras 1A y B).

La plasmocitosis basal constituye el parámetro histológico de mayor valor predictivo para el diagnóstico de CU en etapas iniciales de la enfermedad. En esta etapa, la ausencia de distorsión arquitectural e infiltrado inflamatorio difuso no descarta CU, y amerita biopsia control a las 6 semanas. A pesar que la enfermedad crónica cursa con inflamación y distorsión arquitectural, pueden observarse hallazgos inusuales como mucosa sana, inflamación discontinua y recto indemne, que generan confusión diagnóstica con EC.<sup>1,5,6,7,8</sup>

La enfermedad inactiva o quiescente muestra cambios asociados a daño arquitectural y regeneración, con ausencia de plasmocitosis basal e inflamación transmucosal. Sin embargo, la reaparición de estos parámetros, así como actividad polimorfonuclear neutrófila y eosinófila, abscesos crípticos, depleción mucinosa y daño del epitelio superficial, permite predecir recidiva clínica de la enfermedad. Por otro lado, el tratamiento puede modificar el patrón de distribución clásico de la inflamación.<sup>1,5,6,7,8,9,10,11</sup>

La curación de la inflamación mucosal es considerada como un parámetro de resolución de la CU. De allí que las biopsias permiten diferenciar enfermedad quiescente, inactiva y grados variables de actividad. Existen diversos sistemas de gradación destinados a establecer la actividad de la enfermedad, que tienen valor en el manejo y respuesta terapéutica de los pacientes. También se ha asociado la actividad de la enfermedad con la progresión a displasia y cáncer colorrectal.<sup>1,11,12,13</sup>

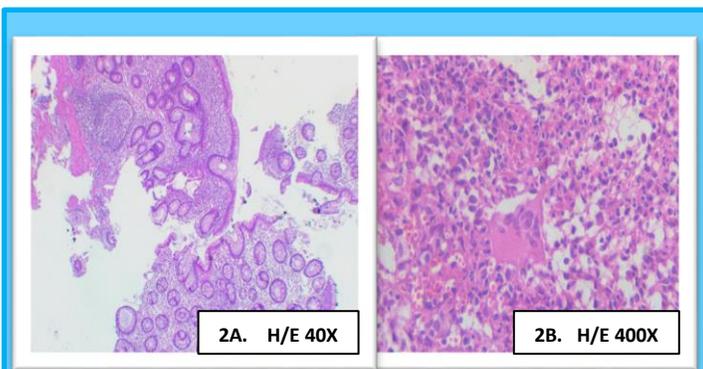
La displasia (neoplasia intraepitelial) representa el mejor y más confiable marcador de riesgo de padecer cáncer colorrectal en pacientes con CU. Se desarrolla en áreas con inflamación crónica y puede dividirse en cuatro categorías morfológicas: negativo, indefinido, positivo para displasia de bajo y alto grado. La categoría Negativo para displasia incluye mucosa normal, colitis inactiva o activa y la categoría Indefinido para displasia incluye probablemente negativo (inflamatorio) o probablemente positivo (displasia). La displasia de bajo grado cursa con pseudoestratificación limitada a la mitad inferior del epitelio, y la displasia de alto grado muestra pseudoestratificación hasta el borde luminal, pleomorfismo nuclear y complejidad glandular. Se recomienda como pesquisa, tomar cuatro biopsias por cada 10 cm de mucosa colónica más cualquier lesión atípica visible. Adicionalmente, deben diferenciarse las lesiones tipo adenoma de las displasias asociadas a colitis, empleando criterios clínico-

morfológicos, tales como: edad, extensión de la enfermedad, actividad, duración de la enfermedad, presencia de lesiones planas asociadas, infiltrado inflamatorio mononuclear en la lámina propia, combinación de glándulas benignas y displásicas en la superficie de la lesión.<sup>1,14</sup>

Por todo lo anterior, el informe anatomopatológico en CU debe incluir: cambios estructurales, parámetros inflamatorios asociados o no con actividad, otros parámetros como ulceraciones, erosiones, depleción mucinosa y metaplasia de células de Paneth, gradación de la actividad histológica, y presencia o no de displasia. El diagnóstico puede ser concluyente o no para EII, y de alguna de sus variantes, dependiendo de la presencia o no de los parámetros descritos.<sup>1,15,16</sup>

La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tubo digestivo de forma segmentaria, y compromete principalmente el colon derecho. 50% de los pacientes cursan con proctitis y 25% con enfermedad perianal. Las aftas, las úlceras profundas, lineales y confluentes, las fístulas y fisuras constituyen hallazgos frecuentes.<sup>1,5,6,7,8</sup>

Los hallazgos que permiten establecer el diagnóstico histológico de EC en una biopsia endoscópica incluyen irregularidad criptica discontinua y focal, inflamación crónica focal y transmural, y presencia de granulomas epitelioides, no caseificantes. También pueden observarse agregados linfoides, serositis, inflamación aguda focal (criptitis), hiperplasia neuronal, hipertrofia de la muscular y metaplasia de glándulas pilóricas. Para la mayoría de los expertos, la presencia de granulomas aunado a otro hallazgo microscópico (inflamación o distorsión arquitectural focal) establece el diagnóstico de EC (Figuras 2A y B). En casos difíciles, la evaluación de muestras esofágicas, gástricas o duodenales en busca de granulomas o inflamación focal puede esclarecer el diagnóstico.<sup>1,5,6,7,8</sup>



**Figura 2.** Enfermedad de Crohn: **A.** Visión panorámica de la mucosa colónica con distorsión arquitectural e infiltrado inflamatorio mononuclear focal, y aislados cúmulos linfoides. H/E 40X. **B.** Detalle de un granuloma constituido por células epitelioides, células gigantes multinucleadas e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. No se observa necrosis caseosa. H/E 400X.

A pesar de los criterios histológicos descritos que permiten diferenciar las dos variantes de EII, diversos grupos internacionales de patólogos gastroenterólogos expertos manifiestan dificultades para identificar CU y EC, probablemente relacionadas con muestreo incompleto de la mucosa colónica, desconocimiento de parámetros histológicos inusuales, limitación diagnóstica de las biopsias endoscópicas versus los especímenes de resección quirúrgica.<sup>1,5,6,7,8</sup>

Con respecto a la asociación de EC y malignidad, el riesgo a padecer cáncer colorrectal y adenocarcinoma del intestino delgado es elevado en estos pacientes. Los principales factores de riesgo incluyen edad, duración y extensión de la enfermedad. A pesar que no se ha establecido un número idóneo de muestras para la pesquisa de displasia, se sugiere la toma de 6 a 10 biopsias a intervalos de 10 cm, a lo largo del colon.<sup>1,5,6,7,8,14</sup>

A diferencia de la CU, en la enfermedad de Crohn no se describe habitualmente la actividad de la enfermedad. La razón de ello obedece a la naturaleza discontinua de la enfermedad que induce errores de muestreo. En ocasiones sólo se observa compromiso del ileon o por el contrario, sólo se toman muestras de áreas aisladas de la mucosa colorrectal. La información disponible sobre la histología y actividad de la EC es limitada. Diversos estudios clínicos han demostrado que el tratamiento puede alterar la imagen histológica, promoviendo curación y normalización de la mucosa. Sin embargo, no existe un consenso entre los clínicos sobre el uso de la microscopía como herramienta para determinar la actividad de la enfermedad. Entre los resultados de diversas series destaca la presencia de daño epitelial asociado a infiltración polimorfonuclear como hallazgos de mal pronóstico, y por el contrario, infiltración linfocítica y eosinofílica en la lámina propia, atrofia de criptas, y ausencia de infiltración linfocítica en el epitelio como parámetros relacionados con enfermedad no complicada.<sup>1,17</sup>

En resumen, el informe anatomopatológico de la EC debe incluir: presencia o no de lesiones mucosas tempranas, granulomas, inflamación crónica focal, irregularidad criptica discontinua, criptitis focal, alteraciones en el ileon, actividad de la enfermedad y displasia.<sup>1,15,16</sup>

En el 5 a 15% de los casos de EII no es posible lograr un diagnóstico preciso entre colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. En los especímenes quirúrgicos se emplea el término de Colitis Indeterminada y en las biopsias endoscópicas, se le conoce como EII no clasificable. Entre las razones que llevan a este diagnóstico destacan: colitis fulminante (fisuras, inflamación transmural, sin lesión rectal en CU), diagnóstico no concluyente endoscópico- radiológico- patológico, características superpuestas de ambas enfermedades, variaciones interobservador en el análisis de las biopsias, desconocimiento de las variantes inusuales de CU y EC (CU con recto indemne, fisuras superficiales, granulomas, compromiso de colon derecho en colitis de colon izquierdo, compromiso apendicular, backwash ileitis, farmacoterapia prolongada; EC con compromiso mucoso difuso), no utilizar criterios estrictos para Crohn (inflamación transmural, granulomas, ulceraciones profundas, compromiso ileal, enfermedad segmentaria), presencia de enfermedad

secundaria (colitis pseudomembranosa, colitis infecciosa, colitis isquémica, alta incidencia de pouchitis). Por lo general, la colitis indeterminada toma el curso definitivo hacia una u otra enfermedad, en su evolución a largo plazo.<sup>1,5,6,18</sup>

Los síntomas de la EII y varias de sus lesiones morfológicas son inespecíficas, por lo cual, el diagnóstico diferencial resulta muy amplio. La realización de una historia clínica detallada y exploraciones esenciales para la acertada toma de decisiones como la endoscopia, histopatología e inmunohistoquímica, pruebas inmunológicas y estudios imagenológicos cumple un rol fundamental en la diferenciación de la EII de otras causas de ileitis (AINES, Yersinia, tuberculosis, linfoma, enfermedad de Behçet), colitis (agentes bacterianos, parasitarios, virales, AINES, isquemia, radiaciones), y proctitis (radiaciones, Herpes, Neisseria, Chlamydia, linfogranuloma).<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

En conclusión, el diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal requiere una correlación estrecha entre los hallazgos morfológicos, clínicos, paraclínicos, endoscópicos e imagenológicos. Los hallazgos morfológicos, en ocasiones, corresponden a lesiones básicas, no patognomónicas, observables en otras enfermedades. El diagnóstico histopatológico es sumamente importante para definir la conducta terapéutica, el pronóstico y el seguimiento del paciente. Además, la biopsia de la mucosa rectocolónica en EII permite detectar o excluir otras enfermedades colónicas, identificar o confirmar colitis, separar colitis aguda y crónica, distinguir entre CU y EC, determinar la extensión y severidad de la enfermedad, y detectar displasia y carcinoma.<sup>1,5,6,16</sup>

Finalmente, la utilidad de la biopsia como herramienta diagnóstica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la calidad del informe anatómo-patológico dependerán de una adecuada comunicación con el resto del equipo multidisciplinario involucrado en el manejo y tratamiento del paciente.<sup>1,15,16</sup>

## Clasificación

ÁREA: gastroenterología.

TIPO: revisión.

TEMA: Biopsia, enfermedad inflamatoria intestinal.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o privado.

## Referencias

- Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827-51.
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 2009; 361: 2066-78.
- Veitia G, Pernalet B, Salazar S, Machado I, Soto J, Añez M, et al. Guía práctica clínica venezolana sobre enfermedad inflamatoria intestinal. *Gen* 2013.
- Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003; 16 (4): 347-58.
- Gramlich T, Petras RE. Pathology of inflammatory bowel disease. *Sem Ped Surg* 2007; 16: 154-163.
- Ludeman L, Shepherd NA. Problem areas in the pathology of chronic inflammatory bowel disease. *Current Diag Pathol* 2006; 12: 248-60.
- Choi EYK, Appleman HD. Chronic colitis in biopsy samples. Is it inflammatory bowel disease or something else. *Surgical Pathology* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2017.07.005>
- Talbot I, Price A, Salto-Tellez M. Biopsy pathology in colorectal disease. New York: Oxford University Press Inc, 2007.
- Lampinen M, Rönblom A, Amin K, Kristjansson G, Rorsman F, Sangfelt P, Säfsten B, et al. Eosinophil granulocytes are activated during the remission phase of ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 1714-20.
- Frieri G, Galletti B, Di Ruscio M, Tittoni R, Cappanolo A, Serva D, et al. The prognostic value of histology in ulcerative colitis in clinical remission with mesalazine. *Ther Adv Gastroenterol* 2017; 10 (10): 749-59.
- Pai RK, Geboes K. Disease activity and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a new role for histopathology? *Virchows Archiv*. 2017. doi: 10.1007/s00428-017-2156-5.
- Bryant RV, Winer S, Travis SPL, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is complete remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Chrons Colitis* 2014; 8: 1582-97.
- Park S, Tsion A, Gentry M, Laine L. Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2016. doi: 10.1038/ajg.2016.418.
- Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European evidence based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015. doi : 10.1093/ecco-jcc/jjv141.
- Cornaggia M, Leutner M, Mescoli C, Sturniolo GC, Gullota R. Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43S: S293-03.
- Geboes K, Nemolato S, Leo M, Faa G, editors. Colitis. A practical approach to colon biopsy interpretation. New York: Springer, 2014.
- Novak G, Parker CE, Pai RK, Mac Donald J, Feagan BJ, Sandborn WJ, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohns disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017; 7 (7). doi: 10.1002/14651858.CD012351.pub2.
- Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1233-44.