
XI CURS DE POSTGRAU S.C.D.

Dijous, 26 de gener de 2006

- 15,50 **XI Curs de Postgrau de la Societat Catalana de Digestologia**
Patrocinat per **Schering Plough**
Exploracions diagnòstiques en gastroenterologia i hepatologia
Directora: LLUÏSA GUARNER AGUILAR. Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.
- 16,00 **Utilitat de l'ecoendoscòpia i punció aspirativa guiada per ecoendoscòpia en el diagnòstic i maneig dels tumors subepitelials del tub digestiu.**
ÀNGELS GINÉS GIBERT. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.
- 16,20 **Monometria gastrointestinal: indicacions i interpretació de la tècnica.**
ANNA ACCARINO GARAVENTA. Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.
- 16,40 **Biòpsia hepàtica i alternatives**
ISABEL CIRERA LORENZO. Hospital Universitari del Mar de Barcelona.
- 17,00 **Histologia virtual**
MARIA PELLISÉ URQUIZA. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.
- 17,20 Descans - cafè - visita expositors
- 18,10 **Estudi morfològic i funcional del pàncrees per ressonància**
JOSEP MARIA MONILL SERRA. Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.
- 18,30 **Colonografia per tomografia computeritzada (CTC)**
ANNA DARNELL MARTÍN. Hospital Parc Taulí de Sabadell.
- 18,50 **Diagnosi per la imatge de les metàstasis hepàtiques**
CARLES VALLS DURAN. Hospital Universitari de Bellvitge de l'Hospitalet de Llobregat.
- 19,10 Discussió.

Utilitat de l'ecoendoscòpia i punció aspirativa guiada per ecoendoscòpia en el diagnòstic i maneig dels tumors subepiteliais del tub digestiu

Àngels Ginés

Unitat d'Endoscòpia Digestiva. Servei de Gastroenterologia. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona.

Introducció

Els tumors subepiteliais del tub digestiu (mal anomenats "tumors submucosos") representen en moltes ocasions un problema en la pràctica clínica, especialment en el cas de pacients asimptomàtics en qui la decisió terapèutica pot ser difícil. En realitat, el primer problema que se sol plantejar és el del diagnòstic diferencial entre tumor subepitelial i compressió extrínseca, sovint impossible per l'endoscòpia convencional. En segon lloc, el diagnòstic del tipus de tumor és també un repte i, finalment, el maneig terapèutic que depèn òbviament de tot el que acabem d'esmentar.

Avui dia se sap que una gran part dels tumors subepiteliais del tub digestiu són tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST), especialment els situats a l'estómac. Aquests són tumors mesenquimals originats en les cèl·lules musculars llises de la paret i que clàssicament es diagnosticaven de liomiomes, liomiosarcomes o liomioblastomes. Actualment els GIST es defineixen com una proliferació de cèl·lules intersticials de Cajal que són les reguladores de la motilitat digestiva. Aquests tumors expressen la proteïna *c-kit* (CD117), un receptor de membrana amb activitat tirosina-cinasa^{1,3}, i també CD34 en un 90% i >70% de casos respectivament. Aquesta característica facilita enormement el diagnòstic ja que els tumors subepiteliais diferents dels GIST tenen característiques immunocitoquímiques diferents: els tumors actina positius tenen diferenciació muscular mentre que els S-100 positius la tenen neural. També existeixen tumors sense cap tipus concret de diferenciació⁴.

Un concepte molt important a retenir és que els criteris histopatològics de malignitat dels GISTs són diferents dels dels tumors epiteliais. En aquest cas el diagnòstic de malignitat es fa si es compleixen un grup de criteris: >5 mitosis per 50 camps de gran augment, format del tumor >5 cm, pleomorfisme nuclear, invasió de la mucosa, ulceració i existència de necrosi tumoral⁵. D'aquests, els més importants per predir malignitat i també supervivència són els dos primers⁶. Malgrat tot, cal recordar que s'ha descrit l'aparició de metàstasi a distància de GISTs teòricament benignes⁷⁻⁹.

Epidemiologia dels GISTs

Els GISTs són els tumors mesenquimals més freqüents del tracte digestiu. Representen entre un 20% i un 30% dels sarcomes, però la seva incidència real no es

coneix a causa del seu curs clínic llarg i asimptomàtic en la majoria de casos¹. La seva localització més freqüent és l'estómac (60-70%), budell prim (25-30%), còlon i recte (5%) i esòfag (<2%)¹⁰. Aquests tumors poden originar-se en la submucosa, la muscular pròpia o la subserosa i també primàriament en l'oment, el mesenteri i el retroperitoni. En un petit percentatge de casos poden trobar-se formant part de la Síndrome de Carney o de la neurofibromatosis tipus I^{11,12}.

Identificar els GISTs pot ser crucial ja que disposem d'un inhibidor de la tirosina-cinasa (Imatinib) que s'està emprant amb resultats prometedors¹³.

Característiques clíniques

La majoria de GISTs són probablement asimptomàtics durant bona part de la seva història natural. El 10-30% d'aquests tumors es descobreixen en el curs d'una endoscòpia convencional feta per un altre motiu. Els símptomes depenen de la mida i la localització del tumor, però els més comuns són: hemorràgia (20-50%), dolor abdominal (40-50%) o massa palpable (25-40%). Si se situen en el budell prim poden provocar obstrucció intestinal. Els GISTs malignes metastatitzen a fetge, peritoni, pulmó i ossos; en canvi, la disseminació limfàtica és infreqüent.

El tractament estàndard dels GISTs és la cirurgia. La supervivència als 5 anys varia, entre les diferents sèries publicades, entre un 35 % i 65%¹⁴.

Ecoendoscòpia i GISTs

És ben conegut que l'ecoendoscòpia o ultrasonografia endoscòpica (USE) és la millor tècnica per a l'estudi de les lesions subepiteliais del tub digestiu així com per a distingir entre tumor subepitelial i compressió extrínseca¹⁵⁻¹⁷. La USE permet avaluar les característiques morfològiques de la lesió (sòlida o quística, marges, mida, ecogenicitat, etc), així com la capa on s'origina, cosa que permet aproximar-se a la seva naturalesa. Els GISTs s'originen típicament de la *muscularis* pròpia, però poden desenvolupar-se també en la *muscularis mucosae* o la submucosa i solen ser menys hipoecogènics que els liomiomes de l'esòfag.

Alguns autors han intentat trobar característiques diferencials per USE entre els GISTs i els altres tumors mesenquimals del tracte digestiu. En aquest sentit, els GISTs són més sovint quístics, ulcerats i de mida >4 cms que els tumors *c-kit* negatiu i solen localitzar-se a l'estó-

mac¹⁸. D'altra banda, una mida tumoral >4 cms i l'existència de marges extraluminals irregulars, i de focus ecogènics i zones quístiques en l'interior del tumor, són factors pronòstics independents de malignitat¹⁹. Així, la probabilitat de malignitat quan estan presents dues o tres d'aquestes característiques és del 80-100%, en comparació amb una probabilitat del 0-11% quan totes tres estan absents. En un estudi prospectiu multicèntric¹⁷, la sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius positiu i negatiu de la USE per al diagnòstic de malignitat dels GISTs utilitzant criteris molt similars als abans descrits, van ser de 86%, 80%, 100% i 100% respectivament. En un altre estudi s'obtingueren resultats molt similars²⁰ en demostrar que la combinació de dues o tres de les següents característiques ecogràfiques: marges extraluminals irregulars, àrees quístiques intratumorals i presència d'adenopaties amb patró morfològic de malignitat, tenen un valor predictiu positiu per malignitat del 100%. És interessant remarcar que 3 dels 6 criteris histològics de malignitat en els GISTs (mida tumoral, invasió de la mucosa i ulceració) es poden explorar per USE. A més, les àrees de necrosis que constitueixen un altre criteri de malignitat, solen correspondre a les zones quístiques intratumorals detectades per USE. En conseqüència, dels criteris histopatològics de malignitat dels GISTs, només l'activitat mitòtica i el pleomorfisme cel·lular escapen òbviament a la USE. Per tant, a banda del diagnòstic diferencial entre tumor subepitelial i compressió extrínseca i de l'aproximació a la naturalesa del tumor, la USE és una eina molt important en la predicció de malignitat i, per això mateix, esdevé fonamental en la decisió terapèutica, la qual cosa és especialment útil en els pacients asimptomàtics.

Punció aspirativa guiada per USE (USE-PAAF) en els GISTs

És ben conegut que la citologia és menys útil per al diagnòstic d'aquestes tumoracions que en moltes altres situacions clíniques^{21,22}, i que el diagnòstic de GIST es basa en l'estudi immunohistoquímic. D'altra banda, està ben demostrat que l'anàlisi immunohistoquímica (*c-kit*, CD34 i *Ki-67*) és possible en les mostres obtingudes per USE-PAAF a partir del bloc cel·lular així obtingut²³⁻²⁵. Des del punt de vista pràctic s'ha de recordar que per poder portar a terme un estudi immunocitoquímic complet, cal disposar d'un bloc cel·lular i per això és aconsellable practicar 1-2 passes addicionals a fi d'assegurar una mostra suficient. Malgrat tot, en un dels estudis abans esmentats les mostres obtingudes per USE-PAAF van ser insuficients en un 38% dels casos¹⁸. Atès que la majoria d'estudis existents en la literatura sobre el tema s'han portat a terme amb agulles de 22G, alguns autors proposen la utilització d'agulles de major diàmetre o d'agulla de trucut, però fins a l'actualitat no existeixen estudis comparatius sobre el tema.

D'altra banda, és conegut també que la citologia sovint no permet estudiar correctament alguns dels crite-

ris microscòpics de malignitat (activitat mitòtica, pleomorfisme nuclear o necrosi tumoral) d'aquests tumors²⁵, motiu pel qual es requereix un bloc cel·lular tal com s'ha comentat abans. Aquest fet és el responsable dels falsos negatius (fins a un 10% segons les series) de la USE-PAAF en el diagnòstic de malignitat dels GISTs²³. Aquesta limitació pot solventar-se mitjançant la determinació de *Ki-67*, un índex d'activitat mitòtica i proliferació cel·lular que, combinat amb la citologia, ha demostrat una sensibilitat i una especificitat del 100% per al diagnòstic de malignitat dels GISTs^{23,26}. Finalment, l'anàlisi genètica de les mutacions del *c-kit* que ha demostrat tenir valor predictiu de la resposta al tractament mèdic, també es pot portar a terme a partir de les mostres obtingudes per USE-PAAF (25,27). Encara que no hi ha estudis prospectius que hagin avaluat la incidència de complicacions de la USE-PAAF en aquesta indicació, ja que els casos descrits són anecdòtics²⁸⁻²⁹.

Quan és necessària la PAAF en els tumors subepiteliais del tub digestiu?

La resposta a aquesta pregunta és controvertida. Fins al moment actual no hi ha cap estudi que hagi investigat l'impacte de la USE-PAAF en el maneig dels pacients amb GISTs, per tant, la postura lògica seria practicar la PAAF quan el resultat de la citologia pugui canviar el maneig terapèutic del pacient. En primer lloc, s'ha de tenir en compte el context clínic del malalt: és molt més probable que un tumor subepitelial sigui una metastasi en un pacient amb l'antecedent de neoplàsia que sense. Per tant, tot i que no hi ha estudis que ho hagin demostrat, la USE-PAAF estaria indicada en els pacients amb història de neoplàsia. D'altra banda, en els pacients asimptomàtics amb tumors sense signes ecogràfics de malignitat, que constitueixen el grup de malalts en qui la decisió terapèutica és més difícil, la determinació de *c-kit* o *Ki-67* a partir de la mostra obtinguda per USE-PAAF podria ajudar a la decisió terapèutica. Finalment, la USE-PAAF estaria també indicada en aquells tumors amb característiques ecogràfiques atípiques o en casos de discordança entre l'aspecte ecogràfic del tumor i les manifestacions clíniques del pacient.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30:1213-20.
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.
3. Miettinen M, Majidi J, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Canc*. 2002;38(Suppl 5):S39-51.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchow Arch*. 2001;438:1-12.
5. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*. 1995;103:41-7.

6. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human Pathol.* 2002;33:478-83.
7. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer.* 1985;56:2242-50.
8. Ranchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. A pathologic analysis of 100 cases. *Cancer.* 1977;39:255-62.
9. Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appelman HD, Goldblum JR. Gastric stromal tumors: A clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviours. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:705-14.
10. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg.* 1991;214:569-574.
11. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary condroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): Natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:543-52.
12. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol.* 1984;15:229-32.
13. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344:1052-6.
14. PJ Roberts, B Eisenberg. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Canc.* 2002;38 (Suppl 5):S37-8.
15. Rösch T. Endoscopic ultrasonography : state of the art 1995, part 1. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995;5:475-691.
16. Nesje LB, Laerum OD, Svanes K, Odegaard S. Subepithelial masses of the gastrointestinal tract evaluated by endoscopic ultrasonography. *Eur J Ultrasound.* 2002;15:45-54.
17. Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, et al for the German EUS Club. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2002;7:856-62.
18. Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:469-474.
19. Chak A, Canto MI, Rösch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:468-73.
20. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors. *Gut* 2000;46:88-92.
21. Wiersema MJ, Vilamnn P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology.* 1997;112:1087-95.
22. Williams DR, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Verse A, Webb J, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single center experience. *Gut.* 1999;44:720-6.
23. Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;55: 37-43.
24. Gu M, Ghafari S, Nguyen PT, Lin F. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol.* 2001;25:343-50.
25. Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey L, Faigel D, Heinrich MC. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer Cytopathol.* 2001;93:269-75.
26. Okubo K, Yamao K, Nakamura T, Tajika M, Sawaki A, Hara K, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *J Gastroenterol.* 2004 Aug;39(8):747-53.
27. Li SQ, O'Leary TJ, Sobin LH, Erozan YS, Rosenthal DL, Przygodzki RM. Analysis of KIT mutation and protein expression in fine needle aspirates of gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Acta cytol.* 2000;44:981-6.
28. O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hamel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:470-4.
29. Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N, Roberts S, Wildi S, Hawes RH, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy.* 2004; 36:397-401.

Manometria gastrointestinal: indicacions i interpretació de la tècnica

Anna Accarino

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona..

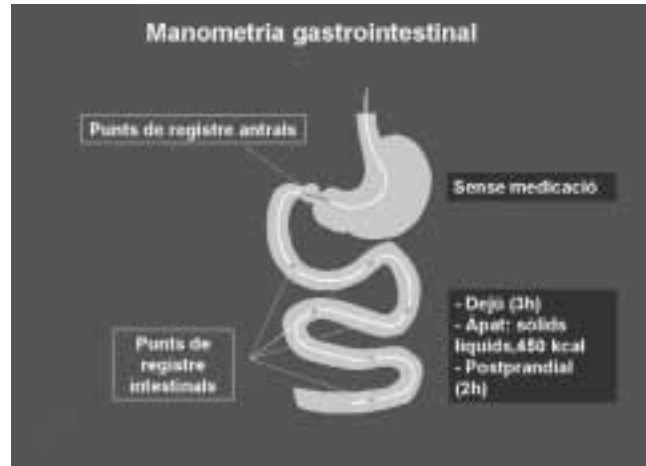
Introducció

Els pacients amb trastorns motors de l'intestí prim es caracteritzen per presentar un ampli espectre de símptomes abdominals que van des de les crisis oclusives de repetició fins als quadres de dolor/distensió abdominal crònics i recurrents en absència d'una altra patologia que els justifiqui. Així, mentre el primer grup és molt característic d'una alteració motora de l'intestí prim i el seu diagnòstic pot intuir-se només amb criteris clínics, en el segon cas la gran prevalença d'aquests símptomes en fa molt més difícil la seva identificació. La manometria gastrointestinal és la tècnica de què disposem en l'actualitat que permet distingir els pacients amb trastorns motors intestinals dels que pateixen trastorns sensitius.

Regulació de la motilitat gastrointestinal:

L'activitat motora i el trànsit intestinal són el resultat d'un delicat equilibri entre diversos mecanismes de control:

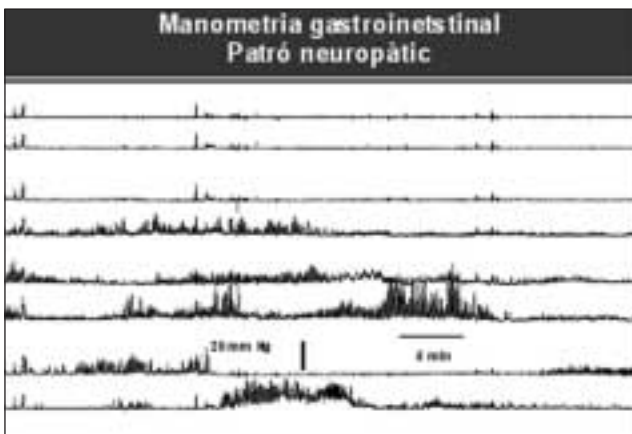
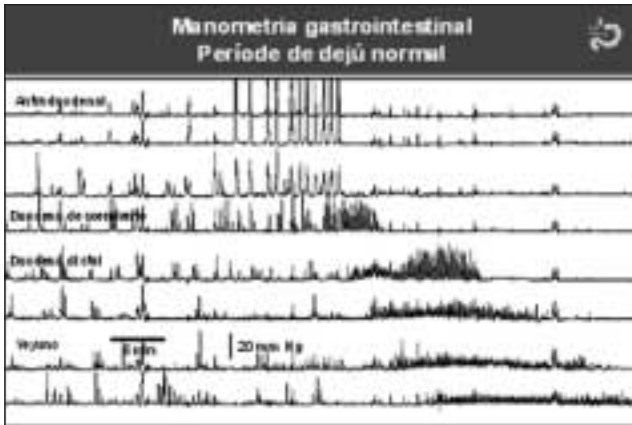
1. El **sistema nerviós central**, a través de l'àrea denominada "xarxa central neural autònoma", que es connecta a través de
2. les neurones aferents i eferents del sistema simpàtic i parasimpàtic (**sistema nerviós autònom**), amb el
3. sistema nerviós intrínsec (**sistema nerviós entèric**). El SNE és un sistema nerviós format per gairebé 100 milions de neurones i organitzat en dos plexes ganglionats: el plexe mientèric d'Auerbach i el plexe submucós de Meissner. Estan localitzats entre les capes musculars longitudinal i circular i la *muscularis mucosae* de la paret intestinal, i s'estenen al llarg de tota la paret del tub digestiu. Tots dos plexes són constituïts per:
 - a. **cèl·lules glials**, la funció de les quals és modular la resposta inflammatòria intestinal
 - b. **cèl·lules intersticials de Cajal**, que són cèl·lules no neurals que actuen de marcapassos i són les responsables de la motilitat excitatòria elèctrica i rítmica de les cèl·lules musculars gastrointestinals. Aquestes cèl·lules també modulen la comunicació entre la porció muscular i la nerviosa
 - c. **cèl·lules neurals** organitzades en ganglis que inclouen neurones aferents intrínseques, interneurons i motoneurons, i actuen a través de



4. **amines i neurotransmissors** excitatoris i inhibitoris que poden actuar a través del torrent circulatori o en el lloc d'alliberament, com acetilcolina, substància P, neuropèptid Y, serotonina, òxid nítric, etc.
5. capacitat contràctil de la **musculatura llisa intestinal**

Manometria gastrointestinal

La manometria gastrointestinal és la tècnica que permet estudiar la motilitat gastrointestinal. Es du a terme mitjançant una sonda de vuit canals amb obertures a diferents nivells. La sonda s'introdueix per via oral i es col·loca correctament sota control radiològic de manera que els punts de registre proximals es localitzen a la zona antropilòrica, i els punts de registre més distals es localitzen al llarg del duodè i el jejú proximal. Aquesta sonda es connecta a un sistema de perfusió de baixa compliança i d'aquí a un polígraf. La manometria permet estudiar l'activitat contràctil gastrointestinal durant un període de dejú (3 hores) i en el període postprandial (2 hores). Durant el dejú, l'activitat contràctil és cíclica i es denomina "complex motor interdigestiu" (CMI). La componen tres fases ben diferenciades entre si (Fase I, II i III), les quals se succeeixen al llarg del tub digestiu des de l'esòfag fins a l'ili terminal. Després de la ingesta, el CMI s'interromp i apareix el període postprandial, que es caracteritza per presentar una contractilitat intensa a fi de triturar i mesclar els aliments per facilitar-ne l'absorció, i té una duració variable segons la quantitat i la composició de l'aliment. En finalitzar el període postprandial, torna a aparèixer el complex motor interdigestiu.



Hi ha tres tipus de anormalitats que poden detectar-se mitjançant la manometria gastrointestinal:

1. **Alteració motora de tipus miopàtic:** es produeix quan hi ha una afectació de les capes musculars longitudinal i/o circular de la paret intestinal. Es tradueix en una motilitat conservada en dejú i període postprandial, però amb amplitud disminuïda per deteriorament de la capacitat contràctil.

2. **Alteració de tipus neuropàtic:** es produeix quan hi ha una alteració de qualsevol dels punts del sistema nerviós que regula la motilitat intestinal des del SNC fins al SNE. Es tradueix per una motilitat de contractilitat conservada però de patró desorganitzat i desestructurat.

3. **Patró ritme minut:** és un patró relativament inespecífic però, quan apareix en el període postprandial, s'interpreta com un patró de lluita en presència d'una alteració mecànica que hagi pogut passar desapercebuda.

La manometria intestinal ens proporciona dos tipus d'informació:

- L'existència d'un trastorn motor.
- Si el trastorn motor és de tipus miopàtic o neuropàtic.

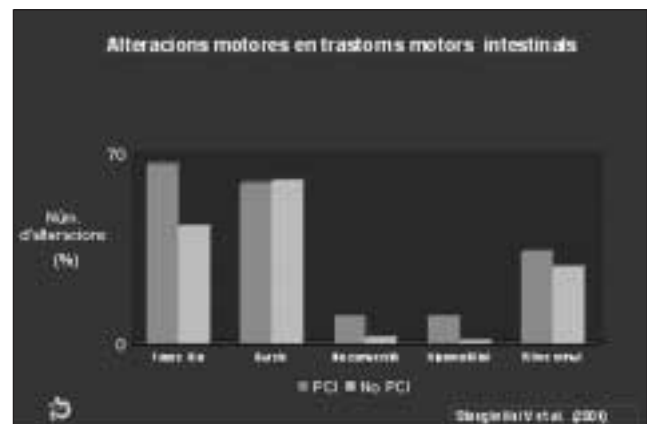
En el darrer cas, caldrà aclarir amb unes altres proves clíniques el nivell en què es troba l'alteració (SNC, SA, SNE) i si el trastorn motor és primari o secundari a un procés sistèmic.

Pseudoobstrucció crònica intestinal

Mitjançant l'ús de la manometria gastrointestinal s'han pogut descriure les alteracions motores que apareixen en els pacients amb pseudoobstrucció crònica intestinal (PCI). La PCI és una síndrome clínica caracteritzada per episodis recorrents de crisis oclusives en absència d'una patologia mecànica que els justifiqui. És una patologia greu i de mal pronòstic. Les alteracions motores en aquests pacients es van descriure per primera vegada el 1987, quan s'estudiava un grup de pacients diagnosticats per criteris clínics de PCI. D'aleshores ençà, aquestes anormalitats han estat considerades criteris diagnòstics de neuropatia i miopatia intestinal. Recentment, s'ha tornat a estudiar un grup de diagnosticats de PCI per criteris clínics, i s'ha confirmat que tots ells presentaven alteracions motores intestinals i que algunes podien tenir factor pronòstic.

Altres trastorns motors greus de l'intestí prim

L'increment de l'ús de la manometria intestinal en la valoració clínica de pacients amb símptomes abdominals sense cap altra patologia demostrable, ha posat de manifest que els trastorns motors intestinals apareixen en un espectre ampli però poc definit de pacient. Així, la PCI, que és la patologia motora intestinal més ben descrita i probablement la més greu d'aquest grup, només seria un subgrup d'aquests trastorns. Darrerament s'ha suggerit l'ús del terme "dismotilitat entèrica" per descriure un grup de pacients amb símptomes abdominals no oclusius (a diferència de la PCI) i que presenten alteracions motores idèntiques a les anteriorment descrites. El problema dels diagnòstics basats en els símptomes és que un espectre similar de símptomes es pot trobar en diferents patologies. Així que els quadres de distensió abdominal, amb o sense alteracions en l'hàbit deposicional, que caracteritzen la síndrome de l'intestí irritable també apareixen en els quadres de dismotilitat entèrica i fins i tot en algunes formes de PCI. L'experiència clínica suggereix que els pacients amb aquest tipus de símptomes s'hauria de subdividir en els següents grups, en funció de l'alteració motora subjacent i la gravetat clínica:



1. **Pseudoobstrucció crònica intestinal:** alteració crònica caracteritzada per crisis oclusives recurrents en absència de patologia oclusiva demostrable per les tècniques d'imatge convencionals. Va acompanyada de manera constant per una alteració motora intestinal de tipus miopàtic o neuropàtic i pot aparèixer en el context d'una malaltia general (malalties sistèmiques, neurològiques o metabòliques) o de manera aïllada (PCI idiopàtica). La PCI té una morbi-mortalitat alta, es requereixen ingressos hospitalaris repetits, control per especialistes en aquest tipus de patologies i suport nutricional amb nutrició enteral o parenteral
2. **Dismotilitat entèrica:** Pacients amb símptomes abdominals crònics i recurrents, no oclusius, tipus dolor o distensió amb o sense alteració de l'hàbit deposicional (prèvia exclusió d'un altre tipus de patologies) que van acompanyades d'alteracions motores intestinals similars a les del grup anterior. L'evolució d'aquest grup no es coneix gaire bé, i en l'actualitat es desconeix si el pronòstic serà similar al de les PCI o es mantindran estables al llarg del temps.
3. **Síndrome de l'intestí irritable:** pacients amb símptomes abdominals crònics i recurrents tipus dolor/distensió amb o sense alteració de l'hàbit deposicional però sense anomalia motora evidenciable, i que es deuen a alteracions sensitives, al·lèrgies o intoleràncies alimentàries, etc. El pronòstic és bo.

Indicacions de la manometria gastrointestinal

Les indicacions de la manometria gastrointestinal són:

1. Pacients que compleixen criteris clínics de PCI per demostrar l'existència del trastorn motor i si és de tipus miopàtic o neuropàtic
2. Pacients amb símptomes digestius tipus dolor/distensió amb o sense un altre tipus de símptomes digestius sense una altra causa evidenciable
3. Pacients amb una malaltia sistèmica, neurològica o metabòlica que freqüentment s'associa a la presència d'un trastorn motor i que presenta símptomes abdominals crònics
4. Pacient amb trastorn motor localitzat (tipus gastroparèsia o inèrcia colònica), l'extensió del qual cal conèixer sobretot abans de plantejar-ne un tractament quirúrgic.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *New Eng J Med*. 1996;1106-1115.
2. Camilleri M, Bharucha AE. Gastrointestinal dysfunction in neurologic disease. *Seminars in Neurology*. 1996;16:203-215.
3. Camilleri M. Autonomic regulation of gastrointestinal motility. A: Low PA, ed: *Clinical autonomic disorders: Evaluation and management*. Boston: Little, Brown. 1992:125-132.
4. Frank JW, Sarr MG, Camilleri M. Use of gastroduodenal manometry to differentiate mechanical and functional intestinal obstruction: an analysis of clinical outcome. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:339-344.
5. Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada J-R. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric findings. *Gut*. 1987;28:5-12.
6. Malagelada J-R, Stanghellini V. Manometric evaluation of functional upper gut symptoms. *Gastroenterology*. 1985;88:1223-1231.
7. Stanghellini V, Cogliandro F, De Giorgio R, Barbara G, Morselli-Labate AM, Cogliandro L, Corinaldesi R. Natural History of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single centre study. *Clin gastroenterology and hepatology*. 2005;3:449-458.
8. Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara L. Pseudo-obstruction syndromes. *Bailliers Clin Gastroenterol* 1988;2:225-254.
9. Wingate D, Hongo M, Kellow J, Lindberg G, Smout A. Disorders of gastrointestinal motility: towards a new classification. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2002;17:S1-S4.
10. Cogliandro R, Stanghellini V, Cogliandro L, Guidi M, Bini L, Barbara G, De Giorgio R, Morselli-Labate AM, Corinaldesi R. Small bowel manometric findings in different forms of severe digestive syndromes. *Gut* 2004.

Biòpsia hepàtica i alternatives

Isabel Cirera

Secció d'Hepatologia. Servei d'Àpares Digestiu. Hospital del Mar. Barcelona.

Introducció

La biòpsia hepàtica ha estat considerada la prova més específica per valorar la naturalesa i la severitat de les malalties hepàtiques. A la Taula 1 i 2, respectivament, es mostren les indicacions i contraindicacions de la biòpsia hepàtica que han estat establertes recentment¹.

Determinar la presència i la severitat de la fibrosi en el fetge mitjançant biòpsia, pot ser d'una gran importància per indicar tractaments, valorar-ne la resposta, establir un pronòstic o identificar el risc potencial de desenvolupar complicacions en pacients amb malalties cròniques del fetge. Tanmateix, la seva indicació per part del metge acostuma a tenir una acceptació escassa per part dels pacients, ja que es tracta d'una exploració invasiva, molesta i no exempta de complicacions que poden requerir hospitalització en l'1-5% dels pacients. A més, s'ha associat a una mortalitat que oscil·la entre 1 de cada 10.000 pacients i 1 de cada 12.000 biòpsies¹.

La limitació més gran de la biòpsia hepàtica és la possibilitat de l'error de mostra i la variabilitat interobservador. El teixit que s'obté mitjançant biòpsia hepàtica percutània representa solament la 1/50.000 part de la massa total de l'òrgan, cosa que explica fàcilment que hi pugui haver un error de mostra en tractar-se de malalties difuses que poden afectar l'òrgan de manera no homogènia. De fet, en estudis que han comparat la biòpsia hepàtica percutània amb l'obtinguda durant una laparoscòpia, s'ha arribat a no diagnosticar correctament la presència de cirrosi hepàtica establerta entre el 10 i el 30% de casos². La forma més freqüent d'error acostuma a ser per infraestimació de la lesió, i és més freqüent en pacients amb cirrosi hepàtica macronodular. Generalment s'accepta que una biòpsia és adequada quan mesura més de 16 mm de longitud i conté més de cinc espais porta^{1,3}. És evident que l'error de mostra pot disminuir si s'augmenta el nombre de biòpsies i la seva mida. Obtenint un major nombre de biòpsies es pot millorar el rendiment diagnòstic de cirrosi del 80% en la biòpsia única, al 100% en analitzar tres mostres diferents⁴, tot i que la coincidència diagnòstica en les tres mostres procedents del mateix pacient pot arribar a ser observada solament en el 50% dels casos⁵. Aquesta variabilitat entre mostres és més evident si són biòpsies procedents dels dos lòbuls. En un estudi recent amb biòpsies dels dos lòbuls hepàtics obtingudes per laparoscòpia⁶, el 14% dels pacients que tenien cirrosi en un dels lòbuls presentaven graus menors de fibrosi en l'altre lòbul. A més, en aquest mateix estudi es va poder comprovar una diferència d'un grau o més en el grau

d'inflamació o en l'estadi de fibrosi en el 33% dels pacients.

L'altra manera de millorar el rendiment diagnòstic de la biòpsia hepàtica és augmentant la seva mida. Dos estudis recents han suggerit que amb biòpsies de mida superior a 20 o més mm de longitud es pot realitzar una avaluació més exacta del grau d'inflamació i de l'estadi de fibrosi en el 75% dels casos^{7,8}. A més, amb biòpsies de mida inferior es tendeix a diagnosticar estadis menys evolucionats de la malaltia⁷. Això no obstant, obtenir biòpsies de mida superior a 25 mm és difícil d'aconseguir, fins i tot en centres amb una gran experiència. En un estudi recent de Poynard i col.⁹, de 537 biòpsies solament el 14% haurien tingut la mida adequada de més de 25 mm. En tot cas, plantejar un major nombre de biòpsies simultànies o intentar aconseguir biòpsies de gran format podria constituir més un inconvenient que un avantatge ja que podria augmentar la morbimortalitat o fer encara més limitada la seva acceptació per part del pacient.

A més de la qualitat de la biòpsia hepàtica, l'experiència del patòleg és crucial per a una correcta avaluació del grau d'inflamació i de l'estadi de fibrosi de la malaltia hepàtica. La utilització de sistemes de classificació com l'índex de Metavir o d'Ishak en la valoració dels pacients amb hepatitis crònica C, ha ajudat a millorar la variabilitat interobservador la qual, tot i així, pot arribar a ser del 20%⁶. El grau de coincidència diagnòstica és inversament proporcional al nombre de categories que inclouen, de manera que el grau de reproduïbilitat inter i intraobservador és excel·lent per estadificar el grau de fibrosi, i una mica inferior per quantificar el grau d'inflamació. De fet, un estudi recent suggereix que el grau d'experiència del patòleg influeix més en el grau de coincidència diagnòstica que les característiques de la biòpsia¹⁰.

En un intent de quantificar la fibrosi hepàtica, s'han utilitzat tècniques de quantificació digital per calcular l'àrea de la biòpsia formada per teixit fibròtic. Aquests mètodes són probablement més precisos per definir la proporció de teixit hepàtic format per matriu extracel·lular, que no els mètodes histològics semiquantitatius com l'índex de Metavir o el d'Ishak, que també tenen en compte alteracions del parènquima i de l'arquitectura hepàtica. No obstant això, la correlació entre l'anàlisi morfològica i els sistemes semiquantitatius no ha estat sempre gaire elevada, especialment en la discriminació dels estadis inicials de fibrosi, o en els estadis més avançats on, a més del grau de fibrosi es tenen en

compte altres canvis estructurals^{11,12}. Tot i que l'anàlisi morfològica continua tenint la limitació de l'error de mostra de la biòpsia hepàtica, podria ser d'una gran utilitat per avaluar la progressió o regressió de la fibrosi d'una manera més precisa després d'un tractament¹³.

Independentment de les limitacions de la biòpsia hepàtica, juga també un paper molt important en el diagnòstic de les malalties hepàtiques en què definir el grau de fibrosi no és tan rellevant, com és el cas de l'hepatitis crònica C. La biòpsia hepàtica pot proporcionar un diagnòstic precís en aproximadament el 90% dels casos en què existeix una alteració analítica sense causa aparent¹⁴. És essencial en el diagnòstic de les alteracions hepàtiques que presenten els pacients trasplantats, així com per diferenciar una esteatosi hepàtica d'una esteatohepatitis no alcohòlica en pacients amb malaltia grassa del fetge. A més, la biòpsia hepàtica facilita el diagnòstic de malalties sistèmiques que afecten el fetge, com ara la sarcoïdosi, el limfoma o l'amiloïdosi.

Ara bé, és en la població de pacients amb hepatitis crònica C on la utilitat de la biòpsia hepàtica és actualment tema de controvèrsia i on, atesa l'elevada població que representen, es plantegen buscar mètodes alternatius que permetin discriminar pacients amb malaltia poc evolucionada (Metavir F0-F1), que podrien ser seguits regularment per confirmar la manca de progressió de la fibrosi, i pacients amb fibrosi significativa tributaris de tractament (Metavir F2-F4).

En els darrers anys s'han proposat una sèrie de mètodes no invasius per determinar el grau de fibrosi com són els marcadors bioquímics sols o combinats amb diferents fórmules matemàtiques i les noves tècniques d'imatge¹⁵.

Marcadors sèrics de fibrosi hepàtica

El marcador ideal per avaluar el grau de fibrosi hepàtica seria aquell que pogués predir de manera precisa la presència o absència de fibrosi significativa, fos específic del fetge i no estigués influït pel funcionalisme hepàtic, renal o del sistema reticuloendotelial. Hauria de ser assequible, fàcilment reproduïble amb una baixa variabilitat entre diferents laboratoris i fàcil de realitzar. A més de determinar l'estadi de fibrosi existent, també hauria de reflectir el balanç dinàmic en el dipòsit i la degradació de la matriu extracel·lular hepàtica i poder ser aplicable en malalties hepàtiques de diferent etiologia¹⁶.

Els marcadors bioquímics es poden categoritzar en dos grans grups: directes i indirectes. Els marcadors indirectes, com poden ser el recompte de plaquetes, els nivells de transaminases o el temps de protrombina, són aquells que reflecteixen alteració de la funció hepàtica i que es correlaciona amb més o menys intensitat amb el grau de fibrosi. Els marcadors directes serien aquells que resultarien de la síntesi o degradació de la matriu extracel·lular, considerant-los com a marcadors que reflecteixen fibrosi hepàtica.

Marcadors indirectes de fibrosi hepàtica

El quocient AST/ALT (AAR) > 1 , tot i que té una baixa sensibilitat (56-77%), és altament específic (90-100%) per predir l'existència de cirrosi, encara que és escassament útil per determinar graus menys avançats de fibrosi¹⁷. Recentment, Giannini i col.¹⁸, combinant el quocient AST/ALT i un recompte de plaquetes inferior a 130.000, van demostrar una major eficàcia amb un valor predictiu positiu (VPP) del 97% i un valor predictiu negatiu (VPN) del 86%, observant, a més, un augment progressiu del quocient en pacients amb malaltia hepàtica més evolucionada valorada amb la puntuació de Child-Pugh. Després d'un any de seguiment, un quocient AST/ALT superior a 1,6 va ser un factor predictiu independent de mortalitat comparable al Child-Pugh o a l'índex MELD.

L'índex de Pohl¹⁹ és la combinació del quocient AST/ALT i el nombre de plaquetes. Un quocient AST/ALT superior a 1 i un recompte de plaquetes inferior a $150.000 \times 10^9/L$ pot identificar pacients amb fibrosi avançada a cirrosi amb un VPP del 93%, un VPN del 85% però amb una sensibilitat només del 40%. En pacients amb un quocient AST/ALT < 1 i recompte de plaquetes $> 150.000/mm^3$, aquests paràmetres no poden predir l'estadi de fibrosi.

L'índex de Forns²⁰ utilitza una combinació de l'edat amb 3 variables de laboratori fàcils d'obtenir en la pràctica clínica com el recompte de plaquetes, els nivells de colesterol i la gammaglutamiltranspeptidasa. Aplicant la fórmula matemàtica, una puntuació inferior a 4,2 exclou amb una gran precisió l'existència d'una fibrosi avançada amb un VPN del 96%, i es pot obviar la realització de la biòpsia hepàtica en un terç dels pacients. A més, aquest índex ha estat validat en altres estudis posteriors confirmant que una puntuació inferior a 4,2 té un VPN del 89%, sent d'una gran utilitat per identificar pacients amb fibrosi poc avançada²¹. Tanmateix, al voltant del 50% dels pacients amb hepatitis crònica C no poden ser classificats amb l'índex de Forns.

El Fibrotest²², a més de l'edat i el sexe, inclou la determinació de marcadors rutinaris com la bilirubina, gammaglutamiltranspeptidasa i ALT, juntament amb altres no habituals en la pràctica clínica diària i que poden fer la seva aplicabilitat més limitada, com l'apolipoproteïna A1, haptoglobina i alfa2-macroglobulina. Aquests paràmetres combinats en una fórmula matemàtica de fa poc disponible a Internet (<http://www.biopredictive.com>) ofereixen, a l'igual de l'índex de Forns, una alta fiabilitat per excloure fibrosi significativa. Amb tot, en estudis procedents del mateix grup comercialitzats per Fibrotest, aquest semblava que tenia més capacitat per discriminar pacients amb fibrosi avançada que l'índex de Forns, amb un valor predictiu positiu del 90 i el 77% respectivament²³. En estudis posteriors realitzats per autors independents, aquests resultats no han estat tan significatius²⁴. De fet, el 21% dels pacients amb fibrosi significativa per Fibrotest tenien solament canvis mínims en la biòpsia hepàtica, i el

18% dels pacients dels quals no se sospitava fibrosi significativa presentaven fibrosi avançada.

La combinació del Fibrotest amb els nivells d'ALT, conegut com Actitest, podria identificar de forma més precisa pacients amb estadis més avançats de fibrosi i un major grau d'activitat necroinflamatòria³. Ambdós tests han estat validats en altres grups de pacients amb hepatitis crònica B⁵ i coinfectats pel VIH²⁶, i s'ha suggerit que podrien ser d'utilitat en el seguiment de la resposta histològica al tractament en pacients amb hepatitis crònica C³ i B²⁷.

L'APRI (*AST to platelet ratio index*) és el quocient entre dos paràmetres rutinaris en el seguiment de pacients amb hepatitis crònica com són els nivells d'AST i de plaquetes. La progressió de la fibrosi hepàtica s'associa a una disminució de la depuració de l'AST pels hepatòcits, i a un dèficit de trombopoetina el qual, associat a l'aparició d'hipertensió portal amb segrestament esplènic, es tradueix en una trombopènia. Wai i col.²⁸ van utilitzar dos valors de tall diferents per excloure o predir fibrosi significativa ($<0,5/\leq 1,5$), cosa que va permetre diagnosticar realment o excloure l'existència de fibrosi significativa en aproximadament el 50% de pacients, i el diagnòstic de cirrosi en el 81%. Un estudi recent demostra que l'índex APRI és significativament superior que el quocient ALT/AST com a predictor de fibrosi significativa²⁹. En aquest estudi, l'existència de fibrosi significativa amb un APRI $>1,5$ només va poder ser diagnosticada en el 24% dels pacients, i l'existència de cirrosi va poder ser exclosa en el 80%.

D'un estudi prospectiu recent on s'han inclòs 176 pacients amb hepatitis crònica C i s'han analitzat 35 variables clíniques i demogràfiques, s'ha derivat un índex de fibrosi, FPI (*fibrosis probability index*) que combina en una fórmula matemàtica l'edat, els nivells d'AST i de colesterol, i factors que s'han associat a una major progressió de fibrosi com el consum d'alcohol o la resistència a la insulina (HOMA-IR)³⁰. El FPI va ser validat posteriorment en una cohort de 126 pacients. La sensibilitat d'aquest índex basat en aquests cinc factors predictius de fibrosi va ser del 96%, amb un VPN del 93% tenint en compte un valor de tall $\geq 0,2$. Dels 83 pacients amb fibrosi significativa, 80 van ser correctament identificats i hi va haver tres falsos negatius. Amb valors $\geq 0,8$ va tenir una especificitat del 94% i un VPP del 87%, cosa per la qual podria ser útil per identificar pacients amb fibrosi significativa ($F > 2$). Utilitzant aquest nivell de tall, la biòpsia hepàtica podria haver estat innecessària en 82 dels 87 pacients amb fibrosi poc significativa. Això no obstant, els resultats d'aquest estudi han de ser validats en el futur.

Recentment ha estat publicat un model predictiu de cirrosi, derivat de l'estudi de tractament antiviral a llarg termini en pacients amb hepatitis crònica C no-respondors a interferó (*HALT-C: The hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial*)³¹. Aquest estudi inclou dades procedents de 1.141 pacients amb hepatitis crònica C dels quals 429 són cirròtics. La combinació del recompte de plaquetes, la relació AST/ALT i el temps de protrombina (INR) en una fórmula accessible a la pàgina

web (<http://www.haltc-trial.org>), va tenir una àrea sota la corba del 0.81. Un nivell de tall $< 0,2$ que exclou l'existència de cirrosi hauria classificat de forma inadequada solament el 8% dels pacients cirròtics, mentre que un valor $>0,5$ que confirma la presència de cirrosi, hauria classificat de forma incorrecta el 15% dels pacients sense cirrosi. Els autors conclouen que la utilització d'aquest índex podria evitar la biòpsia hepàtica en el 50% dels pacients amb hepatitis C. Tanmateix, els resultats d'aquest estudi hauran de ser validats per altres grups. La utilitat d'aquest model seria poder identificar pacients susceptibles de seguiment estricte amb prevenció de l'aparició d'hepatocarcinoma o desenvolupament de varices.

La limitació més gran de tots els marcadors que hem esmentat és que no aconsegueixen classificar en una determinada categoria un percentatge significatiu de pacients (59%). Això s'explicaria perquè cap dels paràmetres que s'inclouen en la seva determinació mesuren fibrosi sinó que, probablement, el que fan és només reflectir les alteracions en el funcionalisme hepàtic com a conseqüència de la progressió de la malaltia. La seva utilitat principal seria distingir fibrosi avançada de no-fibrosi.

Marcadors directes de fibrosi hepàtica

Han estat múltiples els estudis on s'han avaluat marcadors directes potencials de fibrosi, incloent-hi productes de la síntesi i la degradació del col·lagen, enzims que participen en la biosíntesi o degradació de la matriu extracel·lular, glicoproteïnes i glicosaminoglicans¹⁵.

El millor marcador que reflecteix la concentració de la matriu extracel·lular és l'àcid hialurònic, validat en molts estudis però no disponible comercialment. Les seves concentracions es correlacionen amb el grau de cirrosi en pacients amb hepatitis C³². Nivells inferiors a 60 μL exclouen pacients amb cirrosi i amb fibrosi significativa, amb un valor predictiu del 99 i 93% respectivament, tot i que té una precisió escassa per diagnosticar fibrosi (VPP del 30%). Per tant, nivells baixos d'àcid hialurònic podrien identificar pacients amb fibrosi inicial i evitar la necessitat de biòpsia en aquest subgrup.

Actualment hi ha alguns índexs que combinen alguns d'aquests marcadors, entre ells destaquem el Fibrospect, l'índex ELF i l'índex Shasta.

El Fibrospect combina marcadors en sèrum que reflecteixen canvis en la matriu extracel·lular hepàtica, com l'àcid hialurònic i l'inhibidor tissular de la metal·loproteïnasa (TIMP)-1, i marcadors que reflecteixen funció hepàtica com l'alfa-2-macroglobulina. Té una utilitat similar als marcadors indirectes per diferenciar estadis F0/1 de F2 a F4, amb l'avantatge que disminueixen al 30% el nombre de pacients que no podrien ser classificats²¹.

L'índex ELF (*European Liver Fibrosis Group*) inclou la combinació de l'edat amb l'àcid hialurònic, el propètid aminoterminal del procol·lagen III i el TIMP-1³³. L'elecció d'aquests tres marcadors va ser el resultat de l'anàlisi de 9 marcadors de fibrosi en 1.021 pacients amb malaltia hepàtica de diferent etiologia. Amb els tres mar-

cadors i l'edat es va desenvolupar un algoritme que permet diferenciar pacients amb fibrosi poc significativa, d'aquells amb fibrosi avançada identificats amb l'índex de Scheuer, amb una eficàcia similar a l'aconseguida per índexs de més fàcil obtenció. A més, tal com passa amb els índexs que inclouen marcadors indirectes, la seva major eficàcia és en els extrems de fibrosi. El més interessant d'aquest índex és que també ha estat utilitzat en pacients amb hepatopatia crònica d'etiologia diferent a la infecció pel virus de l'hepatitis C.

Recentment Kelleher et al³⁴ han publicat un índex que inclou l'àcid hialurònic, AST i albúmina (índex Shasta) obtingut a partir d'una cohort de 95 pacients coinfectats pel virus de l'hepatitis C i el VIH. De la mateixa manera que els altres marcadors, classifica de forma correcta els extrems de l'espectre de fibrosi (42% dels pacients), quedant la resta de forma indeterminada. La seva eficàcia va ser comparable a l'aconseguida per altres índexs d'obtenció més fàcil com el Fibrotest o l'APRI.

En definitiva, la majoria dels marcadors sèrics disponibles no pretenen aconseguir un diagnòstic exacte de la malaltia hepàtica com ho pot fer la biòpsia, sinó donar alguna indicació de l'existència o no d'una fibrosi avançada, cosa per la qual la informació que podem obtenir dels marcadors pot ser equivalent a la que ens ofereix la biòpsia per decidir o no la indicació de tractament. Probablement, el millor test seria aquell capaç d'identificar pacients en els quals hi ha progressió de la fibrosi tot i que la malaltia hepàtica estigui compensada. I probablement hauria d'incloure marcadors que estiguin relacionats directament amb la fibrogènesi, com ara fragments de proteïnes procedents de la matriu extracel·lular hepàtica.

Mètodes radiològics

La utilitat de la radiologia per valorar la fibrosi hepàtica ha estat limitada a la identificació de pacients amb cirrosi i les seves complicacions, ja que cap dels mètodes disponibles no permet identificar estadis inicials de fibrosi. Els estudis que han utilitzat tomografia axial computada (TAC), ultrasonografia (US) i ressonància magnètica nuclear (RMN) han identificat com a marcadors fiables de cirrosi la disminució de la mida del lòbul hepàtic dret, juntament amb un augment relatiu de la mida del lòbul esquerre i del lòbul caudat^{35,36}. El mesurament del quocient entre el diàmetre transvers del lòbul caudat i del lòbul hepàtic dret, pot diagnosticar correctament l'existència d'una cirrosi amb una precisió del 94%, una sensibilitat del 84%, i una especificitat del 100%³⁷. Variacions en les ones de pols del flux sanguini portal valorat per ecografia Doppler poden predir l'existència de cirrosi amb una gran precisió, especialment quan l'exploració és realitzada per un radiòleg expert en ultrasonografia hepàtica³⁸.

L'últim avenç tecnològic en la valoració de la fibrosi és el Fibroscan. Aquest sistema consisteix en una sonda que inclou un transductor d'US muntat a l'eix d'un vibrador que emet una ona de baixes freqüència i ampli-

tud cap al teixit. La velocitat d'aquesta ona, en passar a través del fetge, es relaciona directament amb l'elasticitat del teixit hepàtic. Com menys elàstic sigui, més gran serà la velocitat de propagació. El Fibroscan mesura l'elasticitat d'un cilindre hepàtic d'aproximadament 1 cm de diàmetre i 2 cm de longitud, és a dir unes dimensions cent vegades més grans que el d'una biòpsia percutània, per la qual cosa seria més representatiu de la totalitat del parènquima hepàtic.

Ziol i col³⁹ van valorar l'elastografia en 327 pacients amb hepatitis C demostrant que és una tècnica adequada per detectar fibrosi significativa o cirrosi. Un valor de tall de 8,7 kPa pot ser útil per identificar pacients amb estadis de fibrosi \geq a 2 que podrien ser tractats sense necessitat de biòpsia prèvia. Dels 101 pacients que van tenir una rigidesa superior o igual a 8,7 kPa, solament 9 tenien un F1 en la biòpsia i cap d'ells no era F0. Per tant, es podria haver evitat la biòpsia en el 42% dels pacients inclosos. Un estudi recent ha combinat la utilització del Fibroscan amb el Fibrotest amb resultats semblants⁴⁰. Tanmateix, quan els resultats de Fibroscan i Fibrotest són coincidents en el mateix pacient, la biòpsia hepàtica confirma els resultats en el 84% dels casos per a $F \geq 2$, en el 95% per a $F \geq 3$, i en el 94% dels casos per a $F \geq 4$. L'avantatge de l'elastografia és que, diferentment dels marcadors sèrics, els paràmetres que quantifica no estan influïts per processos extrahepàtics. La seva limitació és que no pot ser utilitzada en pacients amb ascitis perihepàtica, amb obesitat o amb espais intercostals estrets que no permeten un contacte adequat amb el transductor. Finalment, l'elevat cost econòmic d'adquisició de l'equip també pot constituir una certa limitació que es pot veure compensada amb un suposat baix cost de manteniment.

En resum, la biòpsia hepàtica és necessària en el diagnòstic de les malalties hepàtiques l'origen de les quals no ha pogut ser identificat amb els estudis clínics, virològics i serològics de què disposem. Malgrat les seves limitacions, continua sent el patró de referència per valorar l'estadi de fibrosi en pacients amb hepatitis crònica B i C. Els marcadors no invasius tenen una doble limitació en la seva capacitat per valorar l'estadi de fibrosi en ser comparats amb un patró de referència que té les seves pròpies limitacions, com és la biòpsia hepàtica, i en no poder classificar correctament la totalitat dels pacients com els que presenten graus intermedis de fibrosi. Probablement la combinació de marcadors sèrics amb tècniques radiològiques com el fibroscan, permeti augmentar el nombre de pacients en els quals la biòpsia hepàtica podria ser innecessària amb major precisió. Finalment, és important assenyalar que a mesura que augmenta l'eficàcia del tractament antiviral de l'hepatitis C, pot resultar més innecessària la pràctica d'una biòpsia hepàtica. D'aquesta manera, diferents grups de consens recomanen no realitzar biòpsia abans del tractament en pacients joves amb genotips 2 i 3 en els quals s'obtenen taxes de guarició properes al 90%.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S, Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:7:495-500.
- Pagliari L, Rinaldi F, Craxi A, Di Piazza S, Filippazzo G, Gatto G et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci*. 1983;28:39-43
- Poynard T, McHutchinson J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology*. 2003;38:481-492.
- Abdi W, Millan C, Mazey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med*. 1979;139:667-669.
- Maharaj B, Maharaj PJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D et al. Sampling variability and its influence on the diagnosis yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet*. 1986;1:523-525.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infections. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-2618.
- Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39:239-244.
- Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-1457.
- Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S et al. *Clinical Chemistry*. 2004; 8:1344-1355.
- Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:257-264.
- Zaitoun AM, Al Mardini H, Awad S et al. Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol*. 2001;54:461-465.
- O'Brien MJ, Keating NM, Elderiny S et al. An assessment of digital image analysis to measure fibrosis in liver biopsy specimens of patients with chronic hepatitis C. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:712-718.
- Lazzarini AL, Levine RA, Ploutz-Snyder RJ, Sanderson SO. Advances in digital quantification technique enhance discrimination between mild and advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver International*. 2005;25:1142-1149.
- Hultcrantz R, Gabrielsson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med*. 1993;233:7-1.
- Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: A concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160-1174.
- Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003;38(Suppl):S38-S53.
- Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids: Use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2328-2332.
- Giannini E, Rizzo D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:218-224.
- Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:3142-3146.
- Forns X, Ampurdanés S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-992.
- Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2004;41:935-942.
- Imbert-Bismut F, Ratzin V, Laurence Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001;357:1069-1075.
- Thabut D, Simon M, Myers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F et al. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;37:1220
- Rossi E, Adams L, Prins A et al. Validation of Fibro Test biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem*. 2003;49:450-454.
- Myers RP, Tainturier MH, Ratzin V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39:222-230.
- Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2003;17:1-5.
- Poynard T, Zoulim F, Ratzin V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P et al. Longitudinal assessment of histology surrogate marker (Fibro Test-Acti Test) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1970-1980.
- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-526.
- Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C et al. Comparison and validation of simple noninvasive test for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:1376-1382.
- Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, Lin R et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*. 2004;39:1239-1247.
- Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results of the HALT-C cohort. *Hepatology*. 2005;42:282-292.
- McHutchinson JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus interferon study group. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:945-951.
- Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127:1704-1713.
- Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index. *J Hepatol*. 2005;43:78-84.
- Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: A radiological and pathological analysis. *Radiology*. 1980;135:273-283.
- Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy Jy et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30:472-478.
- Hess CF, Schmiedl U, Koelbel G et al. Diagnosis of liver cirrhosis with US: Receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology*. 1989;171:349-351.
- Schneider ARJ, Teuber G, Kriener S, Caspary WF. Noninvasive assessment of liver steatosis, fibrosis and inflammation in chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2005;25:1150-1155.
- Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48-54.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-350.

TAULA 1. Indicacions de la biòpsia hepàtica.

- Diagnòstic i estadiatge de la malaltia hepàtica alcohòlica, l'esteatohepatitis no alcohòlica i l'hepatitis autoimmune
- Valoració de la severitat de l'hepatitis crònica B i C
- Diagnòstic d'hemocromatosi en el pacient índex i familiars, amb quantificació del ferro hepàtic
- Diagnòstic de la malaltia de Wilson amb quantificació del coure hepàtic
- Avaluació de malalties colestàtiques: CBP i CEP
- Diagnòstic de les alteracions dels paràmetres analítics hepàtics amb estudi etiològic negatiu
- Avaluació del dany hepàtic per fàrmacs
- Diagnòstic d'una lesió hepàtica ocupant d'espai
- Avaluació de l'empelt d'un trasplantament hepàtic o del donant abans del trasplantament
- Estudi de febre d'origen desconegut amb cultiu de teixit hepàtic

TAULA 2. Contraindicacions de la biòpsia hepàtica percutània.

CONTRAINDICACIONS ABSOLUTES

- Falta de cooperació per part del pacient
- Temps de protrombina >3-5 seg superior al normal
- Recompte de plaquetes < 50000 /mm³
- Temps de sagnia prolongat (>10 min)
- No disponibilitat d'hemoderivats
- Consum d'antiinflamatoris no esteroïdals en els 7-10 dies previs
- Sospita d'hemangioma o tumor vascular
- Sospita de quist hidatídic
- Impossibilitat d'identificar un lloc adequat per a la biòpsia mitjançant US o percussió

Histologia virtual

Maria Pellisé

Servei de Gastroenterologia. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques.
Hospital Clínic. Barcelona.

Introducció

L'endoscòpia de llum blanca és actualment el mètode principal per obtenir imatges d'àrees àmplies del tracte gastrointestinal. No obstant això, aquesta tècnica està limitada per l'observació de la llum visible reflectida pel teixit i, com a conseqüència, tan sols representa un dels possibles mètodes d'analitzar el teixit *in vivo*. Els avenços recents en fibra òptica, fonts de llum, detectors i biologia molecular han facilitat el desenvolupament de noves tecnologies que han de permetre millorar de forma substancial la capacitat de visualitzar i avaluar l'epiteli humà *in vivo*.¹ Aquests mètodes anomenats de forma col·lectiva "biòpsia òptica" o "histologia virtual" són tècniques d'anàlisi de teixit no destructives, *in situ* i instantànies. Els objectius de la "biòpsia òptica" en el tracte gastrointestinal són: 1) dirigir les biòpsies sobre la mucosa pre-maligna, 2) fer el diagnòstic d'extensió i severitat del càncer, i 3) reduir el risc de les biòpsies físiques.

Tots els mètodes d'imatge òptica es basen en la captació dels fotons rebotats per la mucosa. L'endoscòpia convencional observa la llum reflectida per la mucosa amb ones situades en la franja visible (400-700 nm). Això no obstant, l'espectre lluminós és més ampli i es poden utilitzar ones que s'estenen des de l'ultraviolat fins a l'infraroig proper per obtenir imatges endoscòpiques. Com que cada color té una longitud d'ona diferent, penetra dins del teixit fins a un gruix determinat i, per tant, aporta una informació diferent.

Tot i que s'han desenvolupat moltes tècniques existeixen encara molt poques evidències d'aplicacions clíniques. L'objectiu d'aquesta ponència és revisar les tècniques emergents, les seves bases i les seves aplicacions.

Noves tècniques endoscòpiques

Les diferents tècniques d'histologia virtual es poden agrupar en dues categories. Per una banda existeixen les *tècniques de mapatge* que aconsegueixen visualitzar una superfície àmplia de mucosa (1 cm²) i diferenciar-hi àrees amb patró mucós diferent i susceptibles de ser biopsiades. Aquestes tècniques són útils per millorar el rendiment de les biòpsies però, en canvi, no són capaces de donar una informació suficientment precisa que permeti obviar-les. D'altra banda, estan les *tècniques de contacte* que permeten obtenir una informació química i morfològica detallada, però en una àrea màxima d'1 mm². A la taula 1 s'enumeren totes les tècniques existents fins a la data i a continuació es fa un breu comentari de les més rellevants.

1) Cromoendoscòpia i magnificació

La cromoendoscòpia amb endoscòpia de magnificació és una tècnica desenvolupada en els països asiàtics que ha estat la pionera conceptual de les tècniques de "biòpsia òptica". Les seves aplicacions clíniques per a la detecció i la caracterització dels càncers precoços esofagògàstrics i pòlips colònics són ben conegudes²⁻⁴ i representen actualment el punt de referència a l'hora de testar les tecnologies emergents.

2) Fluorescència

La fluorescència ha estat una de les propietats de la llum més emprades en biomedicina. La irradiació de la llum amb una longitud d'ona específica comporta l'excitació dels fluorofors endògens o exògens fent que els electrons passin a un estat d'energia superior. La posterior relaxació dels electrons induïx l'emissió de la típica llum fluorescent.

Existeixen dos tipus de fluorescència: l'autofluorescència i la fluorescència exògena. Els canvis metabòlics secundaris a la inflamació, la isquèmia i la displàsia provoquen canvis en l'estat oxidatiu i metabòlic de les cèl·lules i això comporta un canvi en l'autofluorescència del teixit. D'altra banda, per la fluorescència exògena, la substància més emprada en el terreny del diagnòstic és l'àcid 5-aminolevulànic (5-ALA). Aquesta substància es transforma a nivell intracel·lular en una substància fotoactiva endògena que és la protoporfirina IX (PPIX). Les cèl·lules neoplàstiques presenten una reducció en l'activitat ferroquelatasa que comporta un cúmul de PPIX i, per tant, una major fluorescència a l'estímul de llum ultraviolada.

La fluorescència s'utilitza com a tècnica de mapatge mitjançant endoscòpis connectats a una font de llum blanca o blava i a espectròmetres que reinterpreten el senyal. Es pot obtenir la imatge convencional i la de fluorescència durant el mateix procediment mitjançant un canvi en la font de llum i en l'equip de captació del senyal.

Les indicacions més rellevants de la fluorescència són la detecció de displàsia en l'esòfag de Barrett,^{5,6} la detecció de càncer gàstric precoç en pacients de risc⁷ i el seguiment dels pacients amb afectació colònica per malaltia inflamatòria intestinal de llarga evolució.⁸ Tanmateix, una limitació important d'aquesta tècnica és que té dificultats per diferenciar els processos inflamatoris dels neoplàstics ja que l'autofluorescència es troba alterada en ambdues situacions.

3) NBI

Aquest sistema consisteix en la utilització d'uns filtres de color vermell-verd-blau els quals, col·locats enfront de la làmpada de llum blanca convencional, donen una llum de banda estreta en lloc de l'habitual llum blanca de banda ampla. D'aquesta manera, tenint en compte que cada tipus de llum té una longitud d'ona diferent i per tant una penetració tissular diferent, s'aconsegueix contrastar de forma evident la xarxa capil·lar superficial. Aquesta nova imatge permet destacar les lesions planes i determinar les seves característiques en funció del tipus de xarxa capil·lar de manera molt similar a la cromoendoscòpia. Aquest sistema està comercialitzat per Olympus des de fa uns mesos i va acoblat a un sistema d'alta definició de manera que, canviant tan sols un interruptor, es pot passar de la llum blanca convencional al NBI amb alta definició.

Fins a la data els pocs treballs publicats en forma d'originals demostren que el NBI és útil per a la detecció d'E. Barrett⁹, per a la detecció i l'estudi de les neoplàsies precoces esofàgiques i gàstriques^{10,11} i per a l'estudi dels pòlips colònics¹².

4) Confocal laser endomicroscopy

La microscòpia confocal probablement representa una de les més dramàtiques demostracions dels avenços en endoscòpia. Consisteix en l'obtenció d'un tall òptic de mostra cel·lular o de teixit gruixut, utilitzant marcadors fluorescents capaços d'identificar receptors específics de la cèl·lula. S'utilitza un raig làser ultraviolat molt fi i paral·lel que provoca fluorescència just en un punt acon-

seguint seccions de 150 µm amb major resolució que el microscopi òptic. A més, no és necessari fer seccions fines per la qual cosa no s'ha de manipular el material i, en conseqüència, es poden fer exàmens *in vivo*. Actualment existeix un videoendoscopi convencional que en el seu extrem distal porta acoblat un microscopi confocal (col·laboració entre Pentax –Japó– i Optiscan –Aústria). Amb aquest endoscopi es poden obtenir *in vivo* imatges amb detalls de les estructures cel·lulars molt similars als de la histologia convencional. Kiesslich et al.¹³ han demostrat que es pot predir la presència de canvis neoplàstics en les lesions de còlon amb un rendiment del 99,2%, així com detectar infecció per *H. pylori in vivo*¹⁴.

Les seves limitacions són que requereix l'ús de marcadors fluorescents que sovint són tòxics cel·lulars, i que es requereixen mitjans informàtics avançats per poder manipular la immensa quantitat d'imatges obtingudes.

Conclusions

La histologia virtual representa un canvi conceptual revolucionari de l'endoscòpia convencional. Tot i que la majoria de tecnologies encara estan en una fase experimental i tan sols estan a l'abast d'alguns centres, en els últims anys s'estan fent grans avenços perquè en un futur proper puguin arribar a la capçalera del pacient. Caldrà veure quines seran realment les seves aplicacions i els seus avantatges sobre les tècniques actuals i quines noves portes ens obriran en el diagnòstic precoç i en el tractament de les lesions del tub digestiu.

TAULA 1. Noves tècniques d'histologia virtual

Tècniques de mapatge	Tècniques de contacte
Cromoendoscòpia Narrow Band Imaging (NBI) Fluorescence endoscopy	Diffuse reflectance spectroscopy (DRS) Fluorescence spectroscopy (LIFS) Light scattering spectroscopy (LSS) Tri-modal spectroscopy (TMS) Time-resolved spectroscopy Ramam spectroscopy Optical coherence tomography (OCT) Confocal microscopy

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Wang T, Van Dam J. Optical biopsy: a new frontier in endoscopic detection and diagnosis. *Clinical Gastroenterology and hepatology* 2004;2:744-753.
- Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2003 Jan;52(1):24-7.
- Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, Nafe B, Jung M, Galle PR, Neurath MF. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):880-8.
- Axelrad AM, Fleischer DE, Geller AJ, Nguyen CC, Lewis JH, Al-Kawas FH, Avigan MI, Montgomery EA, Benjamin SB. High-resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colon polyps: implications for colon cancer screening. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1253-8.
- Haringsma J, Tytgat GN, Yano H, Iishi H, Tatsuta M, Ogihara T, Watanabe H, Sato N, Marcon N, Wilson BC, Cline RW. Autofluorescence endoscopy: feasibility of detection of GI neoplasms unapparent to white light endoscopy with an evolving technology. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(6):642-50.
- Endlicher E, Knuechel R, Hauser T, Szeimies RM, Scholmerich J, Messmann H. Endoscopic fluorescence detection of low and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. *Gut*. 2001;48(3):314-9.
- Mayinger B, Jordan M, Horbach T, Horner P, Gerlach C, Mueller S, Hohenberger W, Hahn EG. Evaluation of *in vivo* endoscopic autofluorescence spectroscopy in gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2004 Feb;59(2):191-8.
- Messmann H, Endlicher E, Freunek G, Rummele P, Scholmerich J, Knuechel R. Fluorescence endoscopy for the detection of low and high grade dysplasia in ulcerative colitis using syste-

- mic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. *Gut*. 2003 Jul;52(7):1003-7.
9. Hamamoto Y, Endo T, Nosho K, Arimura Y, Sato M, Imai K. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*. 2004;39(1):14-20.
 10. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(2):288-95.
 11. Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology. *Endoscopy* 2004;36:1080-1084.
 12. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto m, Koze T, Tajiri H, Yoshida S. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004;36:1094-1098.
 13. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, Polglase A, McLaren W, Janell D, Thomas S, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology*. 2004 Sep;127(3):706-13.
 14. Kiesslich R, Goetz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Maeurer MJ, Thomas S, Strand D, Galle PR, Neurath MF. Diagnosing Helicobacter pylori in vivo by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005;128:2119-23.

Estudi morfològic i funcional del pàncrees per ressonància

Josep Maria Monill

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducció

La Resonància Magnètica (RM) pancreatografia pot constituir una tècnica alternativa a la CREP en alguns casos, amb la demostració de diferents patologies (obstrucció del conducte, pancreatitis crònica avançada, litiasi intraductal), o bé variants anatòmiques normals. Tanmateix, en absència de dilatació, només és possible observar la totalitat del conducte pancreàtic en un 60-65% de casos, i la seva porció distal en el 45-55%. Aquesta dificultat en la valoració dels conductes pancreàtics no dilatats origina que els valors de sensibilitat en el diagnòstic de les estenosis siguin baixos, i que no s'observin en la major part dels pacients els conductes pancreàtics secundaris.

L'administració exògena de secretina estimula la secreció de líquid i bicarbonat pel pàncrees exocrí i d'aquesta manera s'incrementa el volum de líquid a l'interior del conducte pancreàtic. En els casos de normalitat existeix un augment de la pressió a l'interior del conducte pancreàtic principal fins 1 minut després de la injecció de la secretina i una recuperació completa als valors basals als 5 minuts. Amb la distensió del conducte pancreàtic és possible una valoració precisa de les variants anatòmiques normals (pàncrees divisum i bifurcació bilio-pancreàtica), així com de les alteracions morfològiques ductals. Aquesta tècnica permet igualment realitzar una valoració indirecta de la funció exocrina pancreàtica mitjançant un estudi dinàmic de la repleció duodenal, tal i com han establert diversos treballs en el grup de pacients amb pancreatitis crònica.

L'objectiu d'aquesta exposició és mostrar la tècnica de la RM pancreatografia i les seves aplicacions clíniques en diferents patologies pancreàtiques.

Tècnica

L'exploració es realitza després de 8 hores de dejuni. Utilitzem un equip de 1,5 T (Gyrosan Intera; Philips Medical Systems) amb una bobina de superfície (Synergy body array coil; Philips Medical Systems).

Es realitza un estudi dinàmic amb seccions coronals consecutives utilitzant la seqüència single-shot turbo spin-echo T2. Després de l'administració de la secretina (Sekretolin; Hoeschst, Germany) a una dosi d'1 unitat clínica per quilogram de pes, es repeteix l'adquisició de la secció coronal òptima cada 30 segons durant 10 minuts.

Amb la finalitat d'eliminar el senyal del líquid intestinal, s'administren 200 ml de contrast oral negatiu, 5 minuts abans de l'inici de l'estudi dinàmic.

Analitzem els següents paràmetres:

- Increment en el diàmetre del conducte pancreàtic principal i corba de diàmetre/temps.
- Presència de conductes pancreàtics secundaris i irregularitat de contorns.
- Detecció de l'efecte hidrogràfic del parènquima pancreàtic (repleció acinar).
- Temps d'inici de la repleció duodenal i valoració semiquantitativa del grau de repleció duodenal (10 minuts després de l'administració de la secretina).

Pacients normals

Els canvis observats després de l'administració de la secretina en els individus normals queden reflectits a la Figura 1. En la major part dels pacients s'observa un augment progressiu en el diàmetre del conducte pancreàtic fins als 2-3 minuts. A partir d'aquest moment, i coincidint amb l'inici de la repleció del duodè, hi ha una recuperació del diàmetre del conducte pancreàtic als valors basals. Als 10 minuts el diàmetre del conducte és igual a l'inicial. La repleció duodenal normal, valorada als 10 minuts, supera la segona porció duodenal.

FIGURA 1. Pàncrees normal. S'observa una màxima dilatació del conducte pancreàtic als 3 minuts amb recuperació del diàmetre basal als 10 minuts. La màxima repleció duodenal és també als 10 minuts i en els pacients normals és superior a la segona porció duodenal.

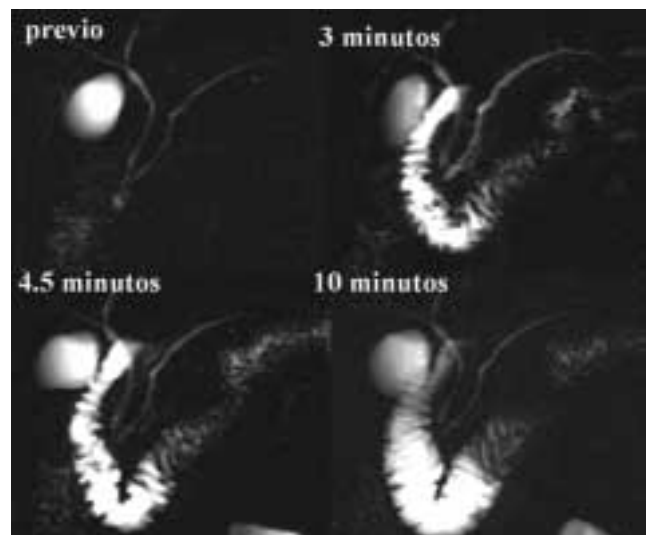
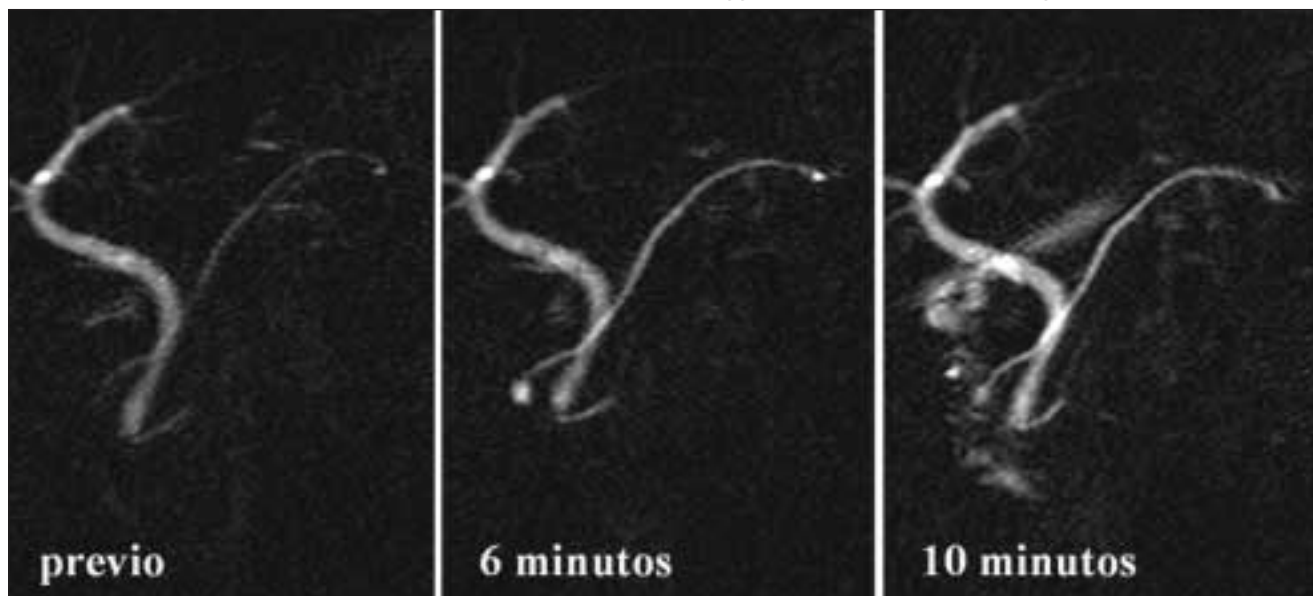


FIGURA 2. Pàncrees divisum i santorinicele. Dilatació persistent del conducte pancreàtic dorsal, amb lesió quística en papil·la menor i retard en l'inici de la repleció duodenal. Aquestes troballes suggereixen obstrucció del drenatge pancreàtic



En els pacients sense patologia pancreàtica millorem la visualització del conducte pancreàtic en el 70% de casos. Observem correctament el conducte pancreàtic en la regió de la cua, i els conductes pancreàtics accessoris en el 95% i 45% de pacients respectivament. Detectem igualment un major percentatge de variants anatòmiques normals (el diagnòstic de pàncrees divisum augmenta del 7% al 14%).

Indicacions clíniques

Les indicacions clíniques de la tècnica es podrien resumir en aquests 4 grups de patologies.

1) Pancreatitis aguda recidivant d'etiologia no filiada / Dolor epigàstric recurrent i/o elevació d'enzims pancreàtics

- Pàncrees divisum amb obstrucció en la papil·la menor.
- Estenosi de la papil·la de Vater / Disfunció esfínter Oddi.
- Tumor mucinós papil·lar intraductal (TMPI).
- Pàncrees anular.

2) Pancreatitis crònica

3) Estadiatge de pancreatitis aguda

4) Valoració postcirurgia pancreàtica

1) Pancreatitis aguda recurrent. Obstrucció del drenatge pancreàtic

- a) Pàncrees divisum amb obstrucció en la papil·la menor.
- b) Estenosi papil·la Vater / Disfunció esfínter Oddi.

RM amb injecció de secretina

- Dilatació persistent del conducte de Wirsung (10').
- Retard en l'inici de la repleció duodenal.
- Santorinicele en pàncrees divisum (augment en el diagnòstic de 20% a 50%).
- Permeabilitat conservada de la llum de la papil·la en la disfunció de l'esfínter d'Oddi.

1) Pancreatitis aguda recurrent. Tumor mucinós papil·lar intraductal

RM amb injecció de secretina

- Dilatació quística segmentària (procès uncinat).
- Defectes de repleció intraquístics/nodularitat mural.
- Comunicació entre la lesió i el conducte pancreàtic.
- Morfologia/dinàmica del conducte de Wirsung i repleció duodenal normals (Diagnòstic dif. amb pancreatitis crònica).

2) Pancreatitis crònica

- a) Diagnòstic de pancreatitis crònica inicial
- b) Valoració i seguiment de complicacions
- c) Valoració de la funció exocrina

a) Diagnòstic de pancreatitis crònica inicial

RM amb injecció de secretina

- Dilatació de conductes secundaris a cos o cua (augment en el diagnòstic de 4% a 63%)
- Alteració de la morfologia del conducte pancreàtic *millora en la visualització del conducte a cua del pàncrees (60% a 90%)*
- Repleció acinar del parènquima

Diagnòstic de PC inicial: sensibilitat de 90 %

- a) Diagnòstic pancreatitis crònica inicial. Repleció acinar Augment progressiu en la intensitat de senyal del parènquima pancreàtic periductal

Etiologia:

- Augment de la pressió intracanalicular
- Disminució de l'elasticitat del parènquima

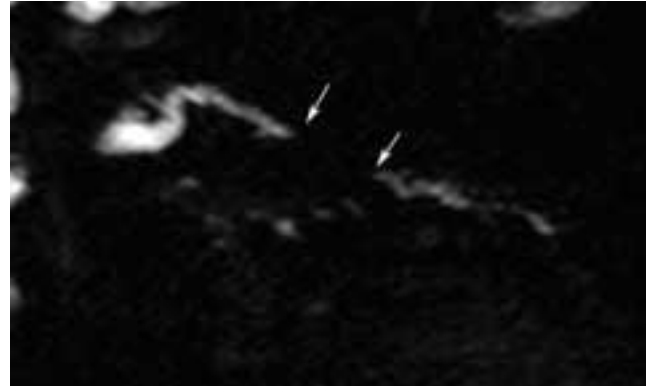
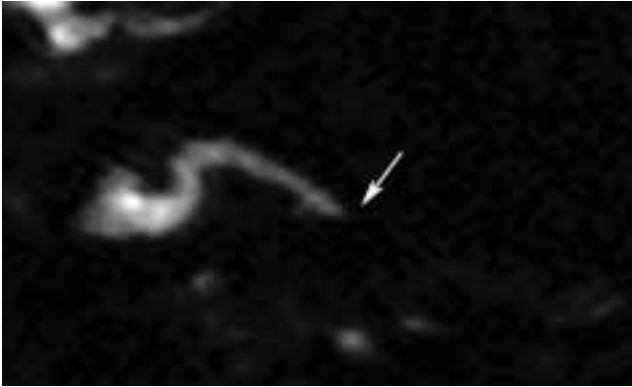
Signe específic de pancreatitis crònica inicial.

b) Valoració i seguiment de complicacions

Estenosi

Alts valors de sensibilitat (disminució de falsos positius).

FIGURA 3. Pancreatitis crònica. Estenosi ductal. En l'estudi basal únicament s'observa la porció proximal del conducte de Wirsung. No és possible una valoració del conducte pancreàtic distal (Figura superior). Després de la injecció de secretina (3 minuts) s'observa una distensió del conducte pancreàtic distal amb signes de pancreatitis crònica. Es visualitza una absència de distensió d'una part del conducte, corresponent a una estenosi segmentària



Valoració precisa de la longitud de l'estenosi.
diferència de longitud > 10 mm en 25% de pacients.
 Valoració funcional del grau d'estenosi.

Litiasi intraductal

Augment de la sensibilitat

Seguiment funcional d'esfinterotomia, stent o derivació digestiva

c) Valoració de la funció exocrina. O. Cappeliez et al. *Radiology* 2000; 215: 358-364

Anàlisi comparativa entre el grau de repleció duodenal (RM) i els paràmetres bioquímics determinats mitjançant el test intraductal amb estimulació de secretina.

- Els paràmetres bioquímics indicatius de la funció exocrina pancreàtica estan significativament disminuïts en els pacients amb grau 1 de repleció duodenal en la RM.
- La concentració màxima de bicarbonat es correlaciona de manera independent amb tots els graus de repleció duodenal en la RM.
- La disminució de la repleció duodenal en la RM presenta uns valors de sensibilitat i especificitat de 72% i 87% en la predicció de la disminució de la funció exocrina pancreàtica.

3) Estadiatge de la pancreatitis aguda

Diagnòstic de ruptura del conducte pancreàtic

- Diàmetre de la ruptura
- Localització
- Valoració de conducte pancreàtic proximal

Variació en el tractament amb col·locació de pròtesi?

4) Valoració postcirurgia pancreàtica

Valoració funcional del pàncrees residual

Alts valors de sensibilitat i especificitat en la valoració de la disfunció exocrina

Sensibilitat 92%, especificitat 71, valor predictiu positiu 85%, valor predictiu negatiu, 83%

Valoració morfològica del conducte pancreàtic

Millora en la qualitat d'imatge (60% de pacients)

Diagnòstic d'estenosi

- disminució de falsos positius
- augment de la sensibilitat

Valoració directa de la permeabilitat de l'anastomosi quirúrgica

Visualització directa de l'anastomosi pancreatojejunal en 70% de pacients.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Matos C, Metens T, Deviere J, et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology*. 1997;203:435-441.
2. Nicaise N, Pellet O, Metens T, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur Radiol*. 1998;8:16-22.
3. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, et al. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology*. 2000;214:849-855.
4. Cappeliez O, Delhay M, Deviere J, et al. Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology*. 2000;215:358-364.
5. Czako L, Endes J, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Evaluation of pancreatic exocrine function by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pancreas*. 2001;23:323-32.
6. Hellerhoff KJ, Helmberger H 3rd, Rosch T, Settles MR, Link TM, Rummeny EJ. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *AJR*. 2002;179:121-122.
7. Manfredi R, Lucidi V, Gui B, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. *Radiology*. 2002;224:675-682.
8. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Nakajo M. Pancreatic duct: morphologic evaluation with MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology*. 2002;222:674-680.
9. Monill J, Pernas J, Clavero J, Farre A, Morales A, González M et al. Pancreatic duct after pancreatoduodenectomy: morphologic and functional evaluation with secretin-stimulated MR pancreatography. *Am J Roentgenol*. 2004;183:1267-1274.

Colonografia per Tomografia Computada

Anna Darnell, Toni Malet, Jordi Puig, Maite Veintemillas, Julio Martín i Antoni Malet

Radiologia abdominal. UDIAT CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell.

Introducció

La colonografia per tomografia computada (TC) és un mètode d'imatge no invasiu, ràpid i sensible per detectar i avaluar lesions clínicament importants al còlon.

Es descriu per primera vegada l'any 1994 per Vining¹ com una tècnica radiogràfica en què, a partir d'imatges de pocs mm de gruix d'un pneumocòlon, es poden obtenir reconstruccions d'alta resolució en dues i tres dimensions. Des de l'any 94 fins ara una important millora en el *hardware* i el *software* han permès obtenir imatges de millor qualitat, de forma més ràpida i utilitzant menys radiació.

En ser una tècnica molt recent i en constant evolució, encara no està consolidada i alguns aspectes no estan encara prou establerts. Per una banda, hi ha certa confusió sobre la terminologia utilitzada i s'usen termes diferents com Colonoscòpia virtual, TC Colonografia, Colonografia TC, TC Colografia o TC Pneumocòlon, els quals es refereixen a la mateixa tècnica. Els termes Colonografia TC o TC Colonografia semblen els més apropiats actualment. S'intenta evitar el terme Colonoscòpia virtual ja que es refereix només a una de les formes de veure el còlon per TC i pot entrar en conflicte amb la colonoscòpia òptica. Per una altra banda, recentment s'han publicat diferents estudis amb resultats dispars sobre la sensibilitat de la tècnica per detectar pòlips colorectals. Últimament s'han fet esforços per intentar unificar criteris sobre com realitzar, interpretar i informar la TC Colonografia i recentment s'ha publicat el resultat d'un treball de consens entre experts en el tema².

Requisits tècnics

Per realitzar la tècnica de forma adequada cal disposar d'equips de TC multidetectors que ens permetin estudiar grans volums de dades amb una col·limació al voltant del mil·límetre, per poder realitzar reconstruccions del còlon en dues i tres dimensions (2D i 3D). L'adquisició d'aquest volum de dades s'ha de poder fer en pocs segons (una apnea), per obtenir imatges amb una bona resolució espacial que ens permetin detectar lesions de petita mida (5 mm). És imprescindible també disposar d'un *software* específic pel postprocessament de les imatges.

Preparació del pacient

L'objectiu de la preparació del pacient és obtenir un còlon ben preparat i distès per poder detectar fàcilment les lesions clínicament importants (càncers i pòlips de

mida significativa) i minimitzar el nombre de falsos positius.

Actualment la majoria d'investigadors creuen que la millor manera per interpretar les imatges és mitjançant un còlon el més net i sec possible². Hi ha diverses preparacions comercialitzades per netejar el còlon, mitjançant catàrtics que contenen fosfosoda, citrat de magnesi o polietilenglicol. La preparació amb polietilenglicol s'ha vist que deixa molt residu líquid al còlon, fet que fa preferible la preparació amb fosfosoda per a la TC Colonografia. Cal tenir en compte que aquesta última preparació està contraindicada en pacients amb insuficiència renal o cardíaca i/o alteracions electrolítiques.

Tot i que el fet de tenir el còlon net facilita la detecció de lesions i redueix el nombre de falsos positius, la preparació causa un important desconfort del pacient (nàusees i vòmits, dolor còlic, alteració rutina diària, alteració del ritme de la son...) i no sempre s'aconsegueix tenir el còlon completament net. És per aquest motiu que alguns investigadors estudien la possibilitat de realitzar la TC Colonografia sense catàrtics i amb marcatge fecal^{3,4}. Es tracta d'administrar una dieta pobra en residus els dies abans de la prova, juntament amb petites dosis de bari o iode (Gastrografin®), de manera que el material de contrast hiperdens s'incorpora al material fecal i això permet diferenciar-lo dels pòlips. S'està treballant també en el desenvolupament de programes d'ordinador que detecten el material hiperdens incorporat a la femta i l'eliminen de la imatge, deixant només la mucosa del còlon i els defectes de replació atribuïbles a pòlips o neoplàsies colorectals⁵.

Tècnica d'exploració

1) Distensió del còlon

Per a una bona visualització del còlon és necessari que estigui ben distès. És important explicar el procediment al pacient de manera clara. El pacient es col·loca en decúbit lateral esquerre i introduïm un petit catèter rectal a través del qual administrem aire ambiental o CO₂. Com que el CO₂ s'absorbeix ràpidament a través del còlon el pacient presenta menys molèsties després de l'exploració; l'inconvenient és que es necessita un sistema d'administració per al CO₂ que és car. L'administració d'espasmolítics (Glucagon, Buscapina®) no és clar que millori la qualitat de l'exploració i actualment no s'aconsella el seu ús de forma rutinària².

2) Adquisició de les imatges

Un cop insuflat aire o CO₂ en el còlon, s'adquireixen les imatges dues vegades, una amb el pacient en decúbit supí i l'altra en decúbit pron. El fet d'adquirir les imat-

ges en supí i en pron duplica la radiació que el pacient rep però és essencial per aconseguir una bona distensió de tot el còlon, la redistribució del líquid residual i és necessari per diferenciar entre els pòlips i les restes fecals que es mouen en canviar de posició.

La duració de tot el procediment (insuflació i adquisició de les imatges) és d'uns 10-15 minuts.

Per minimitzar la radiació que rep el pacient s'utilitzen protocols de baixa dosi (120 Kv / 30-50 mAs); dosi que seria similar a la que rep el pacient quan es fa un ènema opac amb doble contrast i inferior a la que rep en fer-se una TC abdominal.

Per a la valoració del còlon no és necessària l'administració de contrast ev i aquest només s'administra en pacients simptomàtics per avaluar la resta de l'abdomen, per exemple en pacients amb càncer estenosant de sigma en què es pretén estudiar la resta del còlon no visualitzat amb la colonoscòpia òptica a la vegada que s'estadia el pacient.

Complicacions

L'única complicació descrita és la perforació del còlon durant la insuflació d'aire o CO₂. Hi ha dos casos publicats de perforació post TC Colonografia: un en una dona de 81 anys amb colitis ulcerosa i l'altre en una persona de 74 anys amb una neoplàsia estenosant a la unió rectosigmoide^{6,7}. Un grup d'investigadors van presentar els resultats d'un estudi realitzat en 3 centres d'Israel valorant 7180 procediments en què hi havia 3 perforacions (0,04 %) (RSNA 2004). Malgrat que la possibilitat de perforació existeix, la TC Colonografia es considera una prova segura, donant per fet que s'ha de ser curós a l'hora d'insuflar el còlon.

Postprocessament i interpretació de les imatges

1) Postprocessament

Un cop s'han adquirit les dades del volum a estudiar s'han de processar i interpretar. Per això és molt important disposar d'un *software* específic que ens permeti realitzar reconstruccions 2D i 3D. Es poden obtenir reconstruccions multiplanars (2D) (Figura 1) que ens permeten tenir una visió axial, coronal o sagital seqüencial de tot el còlon. Per altra banda, podem tenir una visió 3D (Figura 2) del còlon mitjançant *software* que ens permet una visió endoluminal (colonoscòpia virtual) o una visió volumètrica de superfície.

Actualment, la avaluació òptima del còlon es fa mitjançant la interpretació conjunta de les reconstruccions 2D i 3D de les imatges en supí i pron.

S'està treballant també en programes de detecció de lesions per ordinador, que ajudarien a la detecció de les lesions, però aquest punt està encara en fase d'investigació.

2) Interpretació

Les reconstruccions 2D i 3D ens permeten identificar les lesions rectocòliques, i bàsicament el que busquem són càncers i pòlips; trobem també freqüentment divertícles, malaltia inflamatòria i lesions extracolòniques a la resta de la cavitat abdominal.

El reconeixement de les lesions neoplàsiques (Figura 3), tant lesions estenosants com masses irregulars, és fàcil. Els pòlips de mida superior als 6 mm també són fàcilment detectables (Figura 4), el problema està a diferenciar les lesions polipoides de les restes fecals. Hi ha tres criteris que ajuden a aquesta diferenciació⁸. En primer lloc la presència de gas o àrees d'alta atenuació a

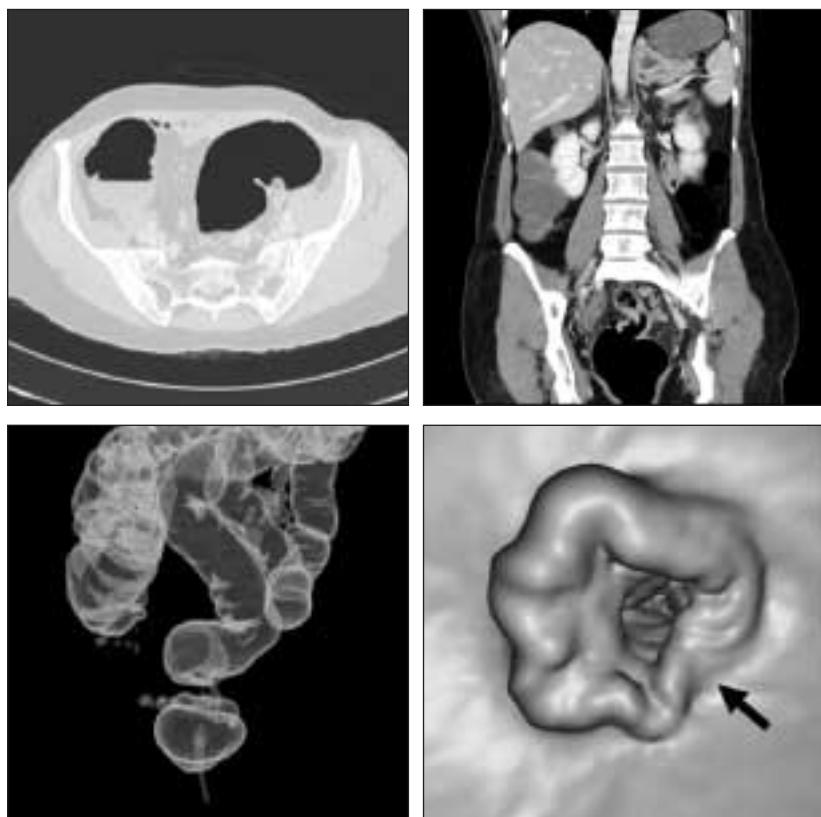


FIGURA 1. 2D. Reconstruccions multiplanars axial i coronal.

FIGURA 2. 3D. Reconstruccions volumètriques de superfície i visió endoluminal (colonoscòpia virtual).

FIGURA 3. Neoplàsia estenosant de recte

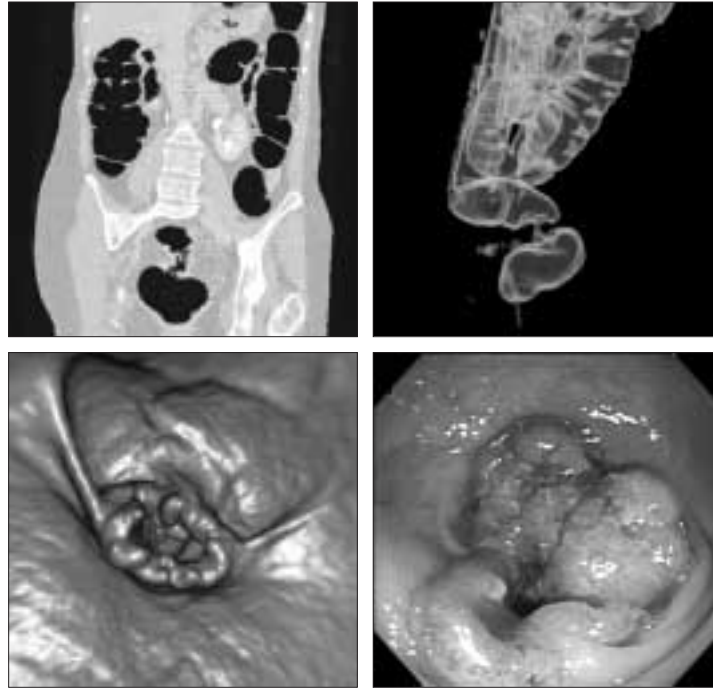
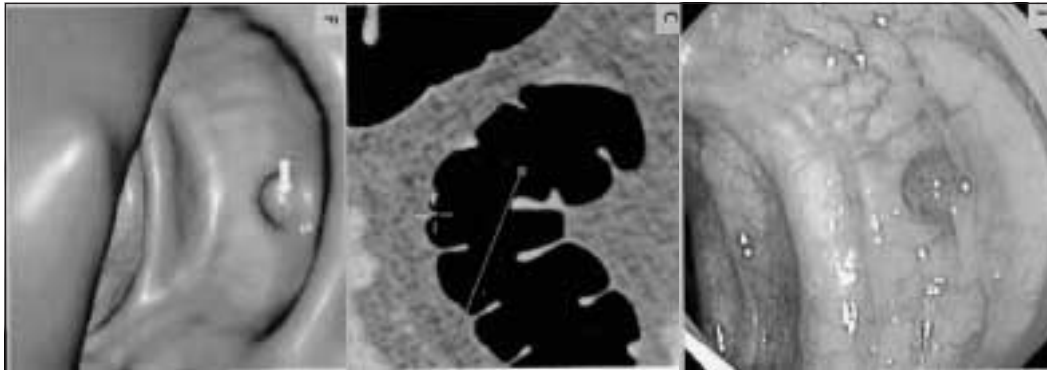


FIGURA 4. Polip colorectal



l'interior de la lesió suggereixen restes fecals, ja que els pòlips són homogenis. El segon criteri és la morfologia de les imatges. Els pòlips tenen els marges rodons o lobulats i llisos; si una imatge presenta marges geomètrics o irregulars, gairebé sempre correspon a restes fecals. I el tercer criteri és la mobilitat. Les restes fecals es mouen en canviar la posició del pacient (supí i pron) mentre que els pòlips mantenen la mateixa posició. Cal tenir en compte, però, que els pòlips pedunculats o sèsils també poden canviar de posició. Un dels principals inconvenients de la TC Colonografia és la seva baixa sensibilitat per detectar els adenomes plans.

A part de les lesions de còlon i recte freqüentment es veuen troballes extracolòniques, cosa que té una vessant positiva i una de negativa. Per una banda la TC Colonografia pot demostrar malaltia maligna asimptomàtica o condicions greus que necessiten de tractament quirúrgic (p.e. aneurismes d'aorta), i per tant reduir la morbimortalitat, o per altra banda pot revelar

múltiples troballes sense importància, augmentant el cost a causa de les exploracions diagnòstiques addicionals i augmentant la morbimortalitat.

Com en la majoria de tècniques d'imatge, hi ha un corba d'aprenentatge per a la interpretació de la TC Colonografia. En un estudi fet per Spizini amb 99 pacients es veu com la sensibilitat de la TC Colonografia augmenta del 31,8 % per als primers 25 casos interpretats, al 91,6 % per als últims casos interpretats⁹.

Resultats

Quan es valoren els resultats de les diferents sèries publicades sobre la TC Colonografia ens trobem amb uns resultats dispars^{1,4,10-19}. Els estudis inicials que comparaven la CT colonografia amb la colonoscòpia òptica per a la detecció de càncers i pòlips colorectals presentaven resultats molt prometedors^{1,10-11}. Un estudi publicat l'any 99¹² demostrava una sensibilitat de la TC Colonografia del 100% per a la detecció de càncer

colorectal, del 91% per a pòlips de més de 10 mm i del 82% per a pòlips de 6 a 9 mm. Estudis més recents no reproduïen aquests resultats i mentre la sensibilitat de la TC Colonografia per a la detecció de càncer colorectal és alta en totes les sèries publicades i està al voltant del 95%¹³, les diferències sorgeixen quan es valora la sensibilitat i l'especificitat de la tècnica per a la detecció de pòlips¹⁴⁻¹⁸. Una metaanàlisi publicada l'any 2005¹⁹ que analitza 33 estudis clínics publicats (6.393 pacients) i avalua els resultats de la TC colonografia per a la detecció de pòlips comparat amb la colonoscòpia òptica o la cirurgia, dona els següents resultats: per pòlips de mida <6 mm, 6-9 mm i >9 mm la sensibilitat és del 48%, 70% i 85 % respectivament i l'especificitat del 92%, 93% i 97%. Aquest estudi conclou que la TC colonografia és altament específica per a la detecció de pòlips, però amb una sensibilitat molt variable que disminueix quan s'avaluen pòlips de mida inferior als 6 mm.

El fet de ser una tècnica recent i en evolució, les diferències en els equips utilitzats i els grups de pacients estudiats, la falta de protocol·lització de la tècnica, el diferent grau d'expertesa dels lectors i el pas de la recerca a la pràctica clínica, expliquen en part aquests resultats dispersos i en general s'està d'acord que fa falta una homogeneïtzació de la tècnica i més estudis de cara a poder establir quins són els resultats reals de la TC Colonografia.

Indicacions

Actualment la TC Colonografia és un mètode d'imatge creïble per a la detecció de lesions colorectals i s'ha de considerar com una alternativa a altres mètodes de cribratge (sang oculta en femta, ènema opac amb doble contrast, sigmoidoscòpia...) en pacients als quals no és possible realitzar –o refusen– una colonoscòpia òptica.

Les indicacions actuals acceptades per a la pràctica diària són: 1) pacients amb colonoscòpia incompleta, 2) estudi del còlon proximal en pacients amb càncer colorectal estenosant i 3) pacients amb contraindicació/refús a la colonoscòpia òptica⁸.

Una de les possibles indicacions de la TC Colonografia és el cribratge del càncer colorectal en la població general, i és un tema de debat actual. Si s'aconsegueix estandarditzar la tècnica de la TC Colonografia sense catàrtics i amb protocols de baixa dosi de radiació, és probable que aquesta tècnica en el futur tingui un paper destacat en el cribratge del càncer colorectal, però abans s'han de solventar alguns problemes relacionats amb la implementació de la tècnica.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Vinning DJ, Gelfand DW, Bechtold RE et al. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality [Abstract]. *AM J Roentgenol.* 1994;162 (suppl): S104.
2. Barish MA, Soto JA, Ferrucci JT. Consensus on current clinical practice of virtual colonoscopy. *AJR.* 2005;184:786-792.
3. Callstrom MR, Johnson CD, Fletcher JG et al. CT colonography without cathartic preparation: feasibility study. *Radiology.* 2001;219(3):693-698.
4. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1300-1311.
5. Zalis ME, Hahn PF. Digital subtraction bowel cleansing in CT colonography. *Am J Roentgenol.* 2002;176:646-648.
6. Kamar M, Portnoy O, Bar-Dayyan A et al. Actual colonic perforation in virtual colonoscopy: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1242-1244.
7. Coady-Fariborzian L, Angel LP, Procaccino JA. Perforated colon secondary to virtual colonoscopy: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:124-149.
8. Macari M, Bini EJ. CT Colonography: Where Have We Been and Where Are We Going? *Radiology.* 2005;237(3):819-833.
9. Spinzi G, Belloni G, Martegani A. Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):394-400.
10. Hara Ak, Johnson CD, Reed JE et al. Colorectal polyp detection with CT Colonography: two-versus three-dimensional techniques. *Radiology.* 1996;200:49-54.
11. Dachman AH, Lieberman J, Osnis RB et al. CT Colonography with three-dimensional problem solving for detection of colonic polyps. *Am J Roentgenol.* 1998;171:989-995.
12. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC et al. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med.* 1999;341:1496-1503.
13. Halligan S, Altman D, Taylor S et al. CT Colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology.* 2005;237:893-904.
14. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2191-2200.
15. Pineau BC, Paskett ED, Chen GJ et al. Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps. *Gastroenterology.* 2003;25:304-310.
16. Johnson CD, Harnsen WS, Wilson LA et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology.* 2003;25(2):311-319.
17. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA.* 2004;291(14):713-719.
18. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet.* 2005;365:305-311.
19. Mulholland BP, Veerapalan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med.* 2005;142:635-650.

Diagnosi per la imatge de les metàstasis hepàtiques

Carlos Valls

Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Les metàstasis són els tumors hepàtics malignes més freqüents i en el context de pacients amb neoplàsia coneguda, la majoria de lesions hepàtiques seran metastàtiques. Generalment les metàstasis són lesions hipovasculares que apareixen hipodenses respecte al parènquima hepàtic, però la seva semiologia pot ser molt variable en funció de la seva vascularització i del tipus de protocol d'injecció de contrast. El diagnòstic de les metàstasis hepàtiques és crucial ja que aquesta troballa té importants implicacions pronòstiques i terapèutiques. Moltes vegades no existeixen dades clíniques ni analítiques que suggereixin disseminació metastàtica i les exploracions radiològiques juguen un paper essencial en el diagnòstic. Si bé la detecció de les metàstasis hepàtiques és un problema important en totes les neoplàsies abdominals, en el cas del carcinoma colorectal (CCR) això és encara més important. En efecte, el fetge és la localització més freqüent de metàstasis de CCR. A més a més, segons sèries quirúrgiques recents, la resecció de les metàstasis hepàtiques en el CCR és una opció terapèutica eficaç en un percentatge important de pacients amb supervivències

als 5 anys que oscil·len entre el 20 i el 40%. D'altra banda, durant els últims anys s'ha produït una autèntica explosió de noves tècniques de diagnòstic per la imatge com els ultrasons (US), la tomografia computada multi-detector (TCMD), la ressonància magnètica (RM) i la tomografia per emissió de positrons (TEP). No obstant això, no existeix un consens clar sobre quina és la tècnica òptima per a la detecció i l'estadificació de les metàstasis hepàtiques. Existeixen diferents tècniques d'imatge que poden utilitzar-se en el diagnòstic de les metàstasis hepàtiques, encara que les tècniques més comunament utilitzades són l'ecografia, la TC i la RM. En la nostra experiència, la TC helicoidal amb talls fins i dosis altes de contrast és la tècnica d'elecció en aquest context i permet una correcta detecció i caracterització de les lesions en gairebé el 80% dels casos. La RM també és una tècnica excel·lent encara que, per raons de cost i de disponibilitat, s'ha de reservar als pacients amb al·lèrgia al contrast iodat, esteatosi hepàtica important o bé per resoldre els dubtes diagnòstics després de l'exploració per TC.