

INDICACIONES DE LA BIOPSIA HEPÁTICA Y CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA OBTENIDA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL PATÓLOGO.

Dr. C. BIENVENIDO GRA ORAMAS

La interpretación de una lámina histológica requiere de conocimientos y de tiempo suficiente para observar las alteraciones histopatológicas; en los siguientes párrafos se reflexiona sobre la forma en que se realiza un diagnóstico, lo cual es imprescindible para una muestra de hígado.

La Anatomía Patológica por definición es mayormente interpretativa y de pericia o maña subjetiva, su objetivo es hacer un correcto y completo diagnóstico, de manera que sea entendible y útil para el médico que indica el estudio anatomopatológico. El patólogo logra hacer su diagnóstico, mediante observación e inferencia del objeto de estudio, que permite la descripción de una lesión o su clasificación diagnóstica, lo que realiza en dos fases, la primera o fase cognitiva y la segunda o fase comunicativa.

La fase cognitiva es un proceso de observación, percepción, atención, memoria, experiencia más utilización de datos clínicos del paciente para elaborar una hipótesis diagnóstica. En la fase comunicativa se describen los hallazgos anatómicos o el diagnóstico, de forma amplia y comprensible, por el médico de asistencia.

Paso de la fase cognitiva a la comunicativa:

El patólogo ve (observa), una lámina (fragmento de la realidad), el patólogo observa (infiere) produce una impresión diagnóstica (expresión simbólica de la realidad), el patólogo (interpreta) produce un diagnóstico a través de un acto de comprensión.

El error en la Anatomía Patológica: se produce por insuficiencias, equivocaciones o descuidos y puede tener un efecto en la terapéutica y puede alterar el curso de la enfermedad. El error en la fase preanalítica, se debe a insuficiencia de la muestra recibida, defectos en la fijación, inclusión, procesamiento, corte, coloración o en el pase (incumplimiento en normas de estudio). El error en la fase analítica o de diagnóstico es por un diagnóstico equivocado en la clasificación de la lesión, un diagnóstico insuficiente o exagerado en la extensión y severidad de la lesión, querer hacer un diagnóstico sobre alteraciones histopatológicas insuficientes para diagnosticar una enfermedad o no dedicarle el tiempo necesario a la observación de la lámina;

La biopsia hepática como método diagnóstico de las alteraciones morfológicas hepáticas, ha sido utilizada desde finales del siglo XIX (1), al principio como ayuda de la evaluación de disfunciones hepáticas, hasta constituir una piedra angular en el diagnóstico, evolución y conducta de las enfermedades hepáticas (2). Los avances de la tecnología médica en las pruebas serológicas más sensitivas de tipo bioquímicas, inmunológicas y genéticas y en técnicas de imaginología, utilizadas en la evaluación de enfermedades hepáticas, junto al avance de la terapéutica, han influenciado grandemente en el diagnóstico y categorización de las enfermedades hepáticas, como consecuencia de ello las indicaciones de la biopsia hepática han cambiado (3,4).

Las indicaciones de la toma de muestras de tejido hepático, han evolucionado desde hace 200 años, no solo con el desarrollo de diferentes tecnologías diagnósticas y una comprensión mejor de los mecanismos de las enfermedades hepáticas, o de la relación de los resultados enzimáticos,

virológicos y genéticos con las alteraciones fisiopatológicas y estructurales de los hepatocitos; sino también con la creación de nuevos instrumentos y métodos para obtener fragmentos del tejido hepático más representativos y con menos riesgos para el paciente.

La utilización de diferentes instrumentos para puncionar la glándula hepática, se documenta desde el principio del siglo XIX por los médicos del ejército de Napoleón Bonaparte y posteriormente en la evacuación de quistes y abscesos hepáticos, no siendo hasta 1883 que Paul Erlich utiliza un trocar de aspiración para el estudio de dos pacientes diabéticos con el fin de detectar glucógeno en células hepáticas. A partir del siglo XX, se utiliza la biopsia hepática con fines diagnósticos, antes de 1958 de forma limitada por las características de los trocates y complicaciones de la toma de la muestra, hasta la creación por Menghini de un nuevo tipo de trocar, que ha permitido la expansión del uso de la biopsia hepática (1,5). Se presenta a manera de resumen el siguiente cuadro:

CUADRO 1: BREVE RELACIÓN DE TOMAS DE MUESTRAS

BREVE HISTORIA

PUNCION HEPATICA: ASPIRACION DE QUISTES POR SUCCION.

CRONICAS DE LAS GUERRAS NAPOLEONICAS EN EGIPTO.

1856- CLINICAL RESEARCHES ON DISEASES OF INDIA.(MOREHEAD)

1872- DIEULAFOY. ASPIRACION DE QUISTES HIDATIDICOS.

1895- LUCATELLO. ASPIRACION DE UN ABSCESO HEPATICO.

BIOPSIA HEPATICA.

1883- ERLICH. DETERMINACION DE GLUCOGENO HEPATICO (ASP).

1907- SCHUPFER. DIAGNOSTICO DE CIRROSIS (ASP).

1923- BINGEL. DIAGNOSTICO DE ENF. HEPATICAS (ASP) (100).

1926- OLIVET. DIAGNOSTICO DE ENF. HEPATICAS (ASP) (240).

1938- TROCAR VIN SILVERMAN (CORTE).

1939- IVERSEN. DIAGNOSTICO DE ENF. HEPATICAS (PUNCH BIOPSY) (160).

1958- TROCAR DE MENGhini (ASP).

1959- TROCAR DE KLASTKIN (MODIFICACION DEL MENGhini).

DECADA DE 1980, TRU-CUT, MANUAL O AUTOMATICO (CORTE).

La realización o no de una biopsia hepática, necesita por el médico de asistencia, de un análisis profundo de qué espera del resultado de la biopsia en beneficio de su paciente, existiendo una gran diversidad de opiniones entre hepatólogos bien informados, de cuando una biopsia es esencial, cuando deseable y cuando innecesaria; al decidir la realización o no de una biopsia hepática, es necesario evaluar si el beneficio esperado excede al riesgo asociado al procedimiento.

La indicación de la realización de una biopsia hepática, ha sido analizada en numerosas reuniones científicas o congresos, en diferentes asociaciones médicas para el estudio del hígado y en publicaciones desde hace 20 años, algunas de las cuales con títulos muy sugestivos del problema, por medio de preguntas en su título (Biopsia o no Biopsia, Perkins) (6), (Preguntas y

Respuestas, Van Leeiwan) (7), (Biopsia en 2005, cuando y como, Siegel) (8), (Biopsia, a quién, donde, cuando, como, por qué, Friedman) (9), (Biopsia, cuando, como, a quienes, donde, Mc Gill) (10), (Por qué, a quién y como biopsia) (11).

Diferentes publicaciones presentan sus criterios para el uso de la biopsia hepática en la actualidad, ya sea en forma de guías o proposiciones de las indicaciones, con análisis de diferentes temas, como la asociación o no con los resultados de las enzimas hepáticas, lo referente a las complicaciones y contraindicaciones de la biopsia y su utilidad o no al comparar sus resultados con métodos bioquímicos o imaginológicos para el diagnóstico de la fibrosis, que es el mayor problema actual en discusión (3,12-25).

En los siguientes cuadros se presentan en forma resumida las indicaciones.

CUADRO 2: INDICACIONES DE LA BIOPSIA HEPÁTICA (8).

INDICACIONES BIOPSIA HEPATICA

SIEGEL MD. 2005

Estadamiento y Gradación de lesiones.

- * Hepatitis B o C. Valor predictivo de evolución de la enfermedad y respuesta al tto.
- * Hemocromatosis
- * Cirrosis en incremento de riesgo de carcinoma hepatocelular.
- * Enf. por depósito de grasa: para distinguir esteatohepatitis no alcohólica de esteatosis y excluir otras patologías existentes.

Diagnóstico

- * Test de función anormales de múltiples etiologías:
Ej. Esteatohepatitis no alcohólica con anticuerpos antinucleares elevados o resultados anormales de Fe, o coinfección con HIV
Hepatitis C con test anormales de función en pacientes con tratamiento de fármacos hepatotóxicos.
- * Sospecha de daño por nuevos fármacos o múltiples medicamentos, o fármacos sin conocida hepatotoxicidad.
- * Estudios anormales de Fe, con tests genéticos negativos de hemocromatosis.

CUADRO 3: INDICACIONES DE LA BIOPSIA HEPÁTICA (18).

INDICACIONES BIOPSIA

HEPATICA. SHEELA H. 2005.

1. Diagnóstico, gradación y estadio de enf. hepática alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria.
2. Evaluación pretratamiento de gradación y estadio hepatitis crónica C.
3. Diagnóstico de masas hepáticas, detectadas por imagenología.
4. Fiebre de origen desconocido o en pacientes inmunodeprimidos con hepatomegalia o enzimas hepáticas elevadas.
5. Evaluación en pretransplante en donantes vivos.
6. Evaluación en post-transplantados con tests hepáticos anormales (rechazo vs. etiología infecciosa)
7. Evaluación de enzimas elevadas de forma persistente, después de resultados virológicos y de autoinmunidad negativos.
8. Evaluación de toxicidad por fármacos (quimioterapia, methotrexate)
9. Hepatomegalia o esplenomegalia sin causa.
10. Diagnóstico final de enfermedades metabólicas o mitocondriales hepáticas como enfermedad de Wilson, hemocromatosis o enfermedad de Gaucher.
11. Enfermedad veno-oclusiva, con biopsia transyugular.
12. Protocolos clínicos y de investigación.

De las publicaciones más completas y actuales, tenemos la de los criterios de la Asociación Americana de Enfermedades Hepáticas (AALD), en su publicación titulada Position Paper: Liver Biopsy (2), realizada por tres hepatólogos, un patólogo y un radiólogo, de la que se presenta los siguientes cuadros.

CUADRO 4: INDICACIONES DE LA BIOPSIA HEPÁTICA (2).

INDICACIONES DE BIOPSIA

HEPATICA ROCKEY DC. 2009

DIAGNOSTICO:

ENFERMEDADES HEPATICAS DIFUSAS PARENQUIMATOSAS.
TESTS SEROLOGICOS ANORMALES DE ETIOLOGIA DESCONOCIDA.
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDOS.
ANORMALIDADES FOCALES O DIFUSAS POR IMAGENOLOGIA.

PRONOSTICO:

ESTADIAMIENTO DE ENF. HEPATICAS DIFUSAS PARENQUIMATOSAS DE CAUSA CONOCIDA.

CONDUCTA:

DESARROLLO DE PLANES DE TRATAMIENTO BASADOS EN LA HISTOLOGIA.

CUADRO 5: USOS DE LA BIOPSIA HEPÁTICA (según enfermedades).

• BIOPSIA EN LA PRACTICA CLINICA.

AASLD POSITION PAPER . Rockey DC. 2009

ENFERMEDAD	DIAGNOSTICO	ESTADIO	PRONOSTICO	CONDUCTA
HEPATITIS B	-	++++	++	++
HEPATITIS C	-	++++	++	+++
HEMOCROMATOSIS	+	++++	++	+
WILSON	++	+++	+	-
HEP. AUTOINMUNE	+++	++++	++	++++
CBP (AMA- S. Sobre...)	++	++++	+++	++
CEP (Cond. Pequeños)	++	+	+	+
ENF. ALCOHOLICA	+	+++	+	+
ENF. DEPOSITO GRASA	+++	+++	+	+
NEOPLASIAS	++	-	-	-
LESION FOCAL	++	-	-	++
HIG. INFILTRADO	++++	++	+	++
FARMACOS	++	+	+	+
FALLO AGUDO	++	-	+	++
TRANSPLANTE	++++	+++	++	+++

En el cuadro 5, se observa que la mayor indicación o de más valor en su calificación en cruces, se refiere al estadio o valoración de la fibrosis de la mayoría de las enfermedades, a excepción de las neoplasias, lesiones focales y falla aguda, que no tienen nada que ver con los procesos de reparación y fibrosis. En relación al diagnóstico de las enfermedades es importante señalar su utilidad en la enfermedad por depósito de grasa, no solo en su diagnóstico sino también en su estadiamiento, ya que constituye la primera causa de elevación de las transaminasas en países desarrollados y en Cuba; se considera de gran utilidad la biopsia en el diagnóstico de las complicaciones del trasplante hepático.

Como se observa en el cuadro 5, la biopsia es importante en las hepatitis crónicas B o C, no en el diagnóstico que se realiza por técnicas virológicas, pero sí en relación a la fibrosis y la actividad necroinflamatoria para un posible pronóstico y conducta terapéutica. En las enfermedades hepáticas autoinmunes, aún cuando su diagnóstico radica en gran medida en la determinación de auto-anticuerpos específicos para cada enfermedad, la biopsia sigue siendo importante en su diagnóstico y categorización de sus lesiones.

En el siguiente cuadro, se presenta un resumen de las indicaciones y lo fundamental en el actuar del médico de asistencia y del patólogo.

CUADRO 6: RESUMEN DE LAS INDICACIONES DE LA BIOPSIA HEPÁTICA Y ACTUACIÓN DE MÉDICOS Y PATÓLOGOS.

INDICACION, RESUMENES

ESTABLECER UN DIAGNOSTICO O CONFIRMAR UN DIAGNOSTICO.
ESTABLECER UN PRONOSTICO.
SEGUIR LOS PASOS DE UNA TERAPEUTICA.

PASOS A SEGUIR:

POR EL MEDICO DE ASISTENCIA:
PRECISION DE DATOS CLINICOS, BIOQUIMICOS, INMUNOLOGICOS E IMAGE-
NOLOGICOS.
CALIDAD EN LA TOMA Y PRESERVACION DE LA MUESTRA.
CONOCIMIENTOS EN LA INTERPRETACION DEL RESULTADO DEL PATOLOGO
POR EL MEDICO PATOLOGO:
CALIDAD EN LA TECNICA ANATOMO-PATOLOGICA REALIZADA.
ANALISIS Y SINTESIS DE LAS LESIONES HISTOPATOLOGICAS PARA EL DIAG-
NOSTICO.
REALIZACION DE LA CORRELACION ANATOMO-CLINICA DE LAS BIOPSIAS

La inmensa mayoría de las biopsias hepáticas se realizan por punción, ya sean por trocar de aspiración o por trocar de corte, guiadas o no por ultrasonido o laparoscopia, existiendo un número de contraindicaciones para su realización, como son la no cooperación del paciente para realizar este procedimiento o contraindicaciones absolutas como son algunas enfermedades hepáticas difusas (obstrucción de vías biliares extrahepáticas y colangitis bacteriana), o localizadas (quistes o hemangiomas hepáticos).

Algunas contraindicaciones se pueden clasificar como relativas, como son las ascitis severas y las grandes obesidades, en las que el trocar puede no llegar a la glándula hepática. Sin embargo los trastornos severos de la coagulación constituyen la contraindicación más estudiada, ya sea por historia anterior de sangramientos no explicados, tiempo de protombina de 3 a 4 segundos mayor que el control, conteo de plaquetas de menos de 60,000, tiempo de sangramiento mayor de 10 minutos; algunos de estos trastornos de la coagulación se pueden resolver en algunos pacientes antes de la punción. La realización de las biopsias por vía transyugular en ambas situaciones puede resolver esta contraindicaciones. (3,8,17).

Las posibles complicaciones que pueden presentar los pacientes con la realización de la biopsia hepática, es uno de los inconvenientes que se citan para su no utilización. El riesgo de complicaciones de la biopsia varía y puede depender del tipo de trocar de biopsia utilizado, pues los de corte son más propensos a crear complicaciones, también dependen del estado de la glándula hepática, del uso o no del ultrasonido como guía de la toma de la muestra y de la pericia y experiencia del que realiza la biopsia. (26).

La complicación más grave es la muerte, las estadísticas de la mortalidad muestran cifras muy similares, 0,10% (3), 0,12%(17), 0,11% (27), 0,13- 0,33% según el hospital donde se realice la biopsia (28) y de 9 por 100,00 biopsias

(29); las causas más frecuentes la hemorragia intraperitoneal y la peritonitis biliar, generalmente en pacientes con neoplasias malignas o cirrosis hepática; con el diagnóstico temprano de estas complicaciones y el desarrollo de servicios de cuidados intensivos la muerte es cada vez menos frecuente.

El sangramiento es una complicación frecuente, con diferentes grados de hemorragia intraperitoneal (0,16-0,32%) o el hematoma intrahepático o subcapsular (0,06-0,09%) (17); otras complicaciones son la punción de la vesícula con peritonitis biliar o no, raramente la punción pulmonar con enfisema subcutáneo o neumotórax, la punción del colon y reacciones vaso-vagales. El dolor post-biopsia es la complicación más frecuente, entre el 7 y el 30% de los pacientes, la mayoría con un dolor leve y la necesidad de analgésicos entre el 2 y 4% de los pacientes con dolor (3,8,17,30).

La biopsia hepática permite el diagnóstico y coopera en el conocimiento del avance de la enfermedad de forma general, ahora bien, la evaluación de las alteraciones morfológicas de las diferentes enfermedades de la glándula hepática, tienen sus limitaciones, lo que unido a las contraindicaciones y complicaciones, hace que la indicación de la realización de una biopsia debe ser bien valorada. En el siguiente cuadro se presentan las críticas que se citan a la interpretación de la muestra de tejido hepático.

CUADRO 7: CRITICAS A LA INTERPRETACIÓN

CRITICAS A LA BIOPSIA.

1- POSIBILIDADES DE ERROR DE MUESTREO, SEGÚN EL TAMAÑO DE LA MUESTRA DE TEJIDO, QUE REPRESENTA UNA DE LAS 30,000 A 50,000 PARTES DE LA GLANDULA HEPATICA.

2- DESIGUAL DISTRIBUCION DE LAS LESIONES HISTOLOGICAS, EN LAS ENFERMEDADES DIFUSAS HEPATICAS, ES UNA DE LAS MAYORES LIMITACIONES DE LA BIOPSIA HEPATICA.

3-VARIABILIDAD EN LA INTERPRETACION DE LA BIOPSIA, HEPATICA (INTRA-INTER OBSERVADORES)

En cuanto al error de muestreo y la desigual distribución de las lesiones histológicas, constituye la mayor limitación de la interpretación de las alteraciones morfológicas hepáticas de las diferentes enfermedades, sin embargo, estas limitaciones quedan resueltas cuando el cilindro de tejido tiene el largo y grosor adecuado, lo que se ha demostrado en numerosas publicaciones (31-41). Al ser más largo y ancho el cilindro obtenido, aumenta el número de espacios portas necesarios para el diagnóstico de la hepatitis crónica, la cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante y para lograr el

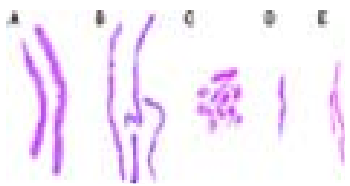
estadiamiento o gradación histológica de la fibrosis en las enfermedades antes señaladas y el esteatohepatitis.

Diferentes publicaciones demuestran que lo principal para lograr una muestra de tejido suficiente, radica en la utilización del trocar adecuado, que tenga la aguja una buena longitud y que a su vez tenga un buen calibre o sea, mientras mayor sea la longitud y más ancho el calibre mayor será la muestra de tejido. (42-44). El número de pases del trocar o número de veces que se obtiene un cilindro, es fundamental para una muestra satisfactoria, al igual que la destreza y experiencia del que toma el cilindro de tejido. (45-47). Al indicar una biopsia es necesario tener una buena evaluación de la posible enfermedad que tenga el paciente, para definir si es mejor la utilización de un trocar de succión o de corte, pues no es lo mismo la consistencia de la glándula al sospechar una fibrosis severa, que una esteatosis simple, lo que permite la calidad de la muestra obtenida y la realización de un diagnóstico certero. (48-51).

En los siguientes cuadros se presentan algunos resultados resumidos de publicaciones.

CUADRO 8: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

LARGO Y GROSOR DEL TEJIDO.



- A- 2,7cms, de largo, aguja 16 de corte, dos pases.
- B- 4,8cms, de largo, aguja 18 de corte.
- C- 1.1cm, de largo, fragmentado aguja 16 de succión.
- D- 0,5cm, de largo, aguja 18 de succión.
- E- 1,5cm, de largo, aguja 20 de succión.

ROCKEY D.2009

OTRAS INFORMACIONES:

AGUJA 16: 19,6+-3,5 mm. DE LARGO

AGUJA 17: 9,7+-5,9 mm. DE LARGO

AGUJA 20: 6,7+-4,4 mm. DE LARGO

AGUJA 21: 4,0+-3,1 mm. DE LARGO

KLAUCH C.2001-RILEY T.2008

CUADRO 9: PRESENCIA DE ESPACIOS PORTA

LARGO-ANCHO Y NUMERO DE ESPACIOS PORTA

• LARGO ESPACIOS PORTA

13,5 mm.	6,8 E. P. COMPLETOS
15 mm.	7 E. P. COMPLETOS
17,5 mm.	7,5 E. P. COMPLETOS
20-25 mm.	11 E. P. COMPLETOS
20 mm. x 1,4 ancho	11 a 15 E. P. COMPLETOS EN EL 94% DE LAS BIOPSIAS ESTUDIADAS.

CHOLANGITAS E. 2006.

22 mm. X 14 = 46,2 mm₂.

20 mm. X 14 = 33 mm₂

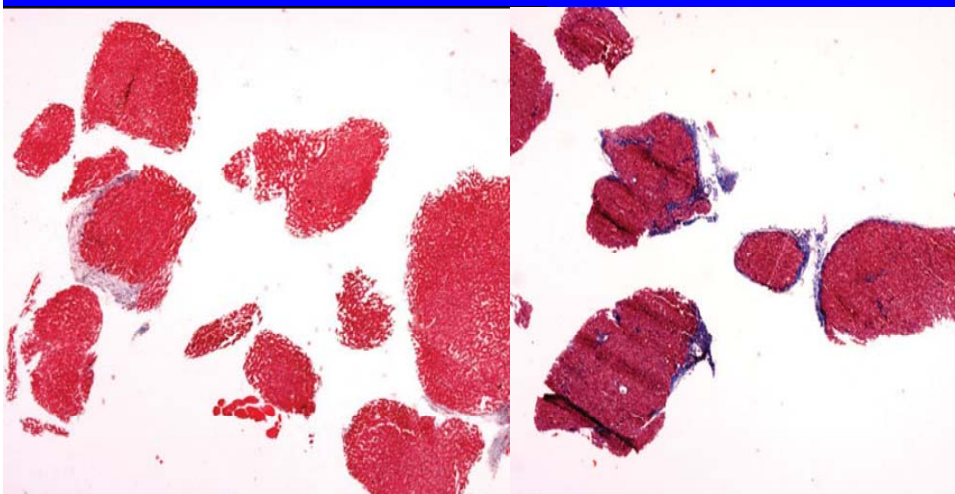
20 mm. X 16 = 23,1 mm₂.

BRUNT EM. 2007.

7+-1,8 ESPACIOS PORTA COMPLETOS POR CADA 2,6 mm₂.

Los cuadros 8 y 9, demuestran la importancia del volumen de la muestra de tejido hepático, según la aguja del trócar utilizado, referidos a la cantidad de tejido obtenido y al número de espacios porta a observar.

QUE DIAGNOSTICO?



Las imágenes histológicas demuestran que con esa cantidad de tejido y su dispersión en pequeños fragmentos, no es posible el diagnóstico de una enfermedad específica, siendo necesario describir lo que se pueda y sugerir repetir para realizar un diagnóstico más adecuado.

La no distribución homogénea de las diferentes lesiones histopatológicas en la glándula hepática, en aquellas enfermedades difusas como la hepatitis crónica, la enfermedad hepática por depósito de grasa, la cirrosis en sus diferentes causas y en las enfermedades metabólicas o autoinmunes; con una muestra adecuada en su tamaño y un buen procesamiento es posible un diagnóstico certero de estas entidades. La utilización de diferentes índices para la categorización de lesiones necroinflamatorias y de la fibrosis, en la hepatitis crónica, esteatohepatitis no alcohólica o en la colangitis crónica destructiva no supurativa, han permitido una mejor categorización de estas entidades, aunque se reportan diferentes valores de estos índices al realizar dos biopsias en diferentes zonas de mismo lóbulo o una biopsia en el lóbulo derecho y otra en el izquierdo, la diferencia de la puntuación no justifica en la práctica diaria la realización de dos biopsias, al tener una muestra de biopsia con un buen tamaño, que permite la utilización de estos índices con una evaluación confiable de las diferentes alteraciones microscópicas.

La diferencia en la interpretación de las alteraciones morfológicas para realizar un diagnóstico satisfactorio en las biopsias hepáticas, depende como todo en la vida, del conocimiento, experiencia, interés y de la dedicación del observador. Se reporta en numerosos estudios sobre biopsia hepática, que la diferencia entre observadores, en la evaluación de las alteraciones y el diagnóstico definitivo, es menor en aquellos centros asistenciales de mayor nivel científico y en que los observadores tengan una dedicación especial a la interpretación de la biopsia hepática. (3, 45,52-59). (Igual sucede según el nivel de centros asistenciales y algunas especialidades médicas tanto en Cuba, como en el extranjero).

Como reflexión final de esta revisión debemos tener en cuenta, que casi la totalidad de la bibliografía utilizada, proviene de centros universitarios con hospitales de gran desarrollo, de centros de investigación o de grupos de profesionales de alta categoría, apoyados en sus trabajos por grandes consorcios farmacéuticos y de pruebas diagnósticas, de Estados Unidos y de países europeos con gran desarrollo de la Medicina. En nuestro país no se cuenta, por problemas económicos, no de deseo, de todas las pruebas bioquímicas e inmunológicas mencionadas en estas publicaciones, por lo que la indicación de una biopsia debe valorarse según la necesidad de cada paciente y las posibilidades del centro asistencial en que este se encuentre, considerando que el departamento de Anatomía Patológica pueda hacer una interpretación adecuada a las alteraciones morfológicas y un diagnóstico preciso.

Referencias bibliográficas

- 1- Reuben A. Just a second. *Hepatology*; 2003, 35:1316-1320.
- 2- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman Z, Nelson RC, Smith AD. AASLD Position Paper: Liver Biopsy. *Hepatology*;2009,49,3:1017-1044.
- 3- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*;1999,45: Suppl. 4: 1,11.

- 4- Lefkowitz JH. Recent developments in liver pathology. *Human Pathology*;2009,40: 445-455.
- 5- Menghini G. One second needle biopsy of the liver. *Gastroenterol*;1958,35:190-199.
- 6- Perkins HR. To biopsy or not biopsy. *Liver Transplantation*;2006;12,885-886.
- 7- Van Leeuwen DJ. Liver biopsy in the middle 1990's: Questions and Answers. *Seminars of Liver Diseases*;1995,15:340-350.
- 8- Siegel CA, Silas AM, Suriawinata AA, Van Leeuwen DJ. Liver biopsy 2005: When and how? *Clinical Cleveland J. of Medicine*;2005,72,3:199-224.
- 9- Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why. *Current Gastroenterol Rep.*;2004,6;30-36.
- 10- McGill DB. Liver biopsy: When, how, by whom and where? *Current Gastroenterol Rep.*2001.3.19-23.
- 11- Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*2008; 14(21): 3396-3402.
- 12- Hernández N. Approach to and management patients with chronic hepatitis C virus infection and normal transaminase levels. *Annals of Hepatology* 2006;5:Suppl.1,34-35.
- 13- Seo YS. Normal range of serum Alt level in patient with chronic hepatitis Korean J. *Hepatology.* 2008;14.116-121.
- 14- Tsang PS, Trinh Y, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H. Significant Prevalence of Histologic Disease in Patients With Chronic Hepatitis B and Mildly Elevated Serum Alanine Aminotransferase Levels. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*;2008,6:569-574
- 15- Nousbaum JB. Clinical practice guidelines of the use of liver biopsy. *Gastroenterol. Clinical Biology*;2002,26:848-878.
- 16- Campbell MS. The evolving role of liver biopsy. *Alimentary Pharmacol. Therap.*2004,20,3:249-259.
- 17- Sheela H, Seela S, Caldwell C, Boyer J, Jain D. Liver biopsy evolving role in the new millennium. *J. Clinical Gastroenterol*;2005,39,603-610.
- 18- Reiss G, Keeffe EB. Role of liver biopsy in the management of chronic disease: selective rather than routine. *Rev. Gastroenterol Disorders*;2000,5:195-205.
- 19- Xu GG, Luo CY, Wu SM, Wang CH. The relationship between staging of hepatic fibrosis and the levels of serum biochemistry. *Hepatobiliary Pancreatic Disease Internat.* 2002,1,2:246-248.
- 20- Van Leeuwen DJ, Balabaud C, Crawford JM, Bioulac-Sage P, Dhillon AP. A Clinical and Histopathologic Perspective on Evolving Noninvasive and Invasive Alternatives for Liver biopsy. *Clinical Gastroenterol. and Hepatology* 2008;6:491-496.
- 21- Saani FM, Keeffe EB. Debate: Liver biopsy for histological assessment. The case against. *The Saudi J. of Gastroenterol*;2010,16,2:124-132.
- 22- Alaswat AG, Numtaz K, Jafri W. Debate: Liver biopsy for histological assessment. The case in favor. *The Saudi J. of Gastroenterol*;2010,16,2:133-139.
- 23- Yilmaz Y, Ulikaya E, Dolar E. The quest for liver fibrosis biomarkers: Promises from the enhanced liver fibrosis panel and beyond. *Hepatology*;2009. 49.3:1056-1057.

- 24 Hashimoto E, Farrell GC. Will non-invasive markers replace liver biopsy for diagnosing and staging fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis? *Journal of Gastroenterol and Hepatology*;2009,24,4:501-503.
- 25- Castera L. Assessing liver biopsy. *Expert Review of Gastroenterology-Hepatology*; 2008,2,4:541-52.
- 26- Firpi RJ, Soldevila C, Abdelmanek MF, Morelli G, Judah J, Nelson DR. Short Recovery Time After Percutaneous Liver Biopsy: Should We Change Our Current Practices? *Clinical Gastroenterology Hepatology*;2005,3, 926-929.
- 27- McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, *et al.* A 21-year experience with major haemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99:1396-1400.
- 28-Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, *et al.* Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36:437-441.
- 29- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, *et al.* Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *Journal of Hepatol* 1986;2:165–173.
- 30- Weigand K, Weigand K. Percutaneous liver biopsy: retrospective study over 15 years comparing 287 inpatients with 428 outpatients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*;2009,24-792-799.
- 31- Holund B, Paulsen H, Schlichthng P. Reproducibility of liver biopsy diagnosis in relation to the size of the specimen: *Scandinavian Journal Gastroenterology* 1980;15:329-335.
- 32- Rocken C, Meier H, Klauck C, Wolff S, Malfertheiner P, Roessner A Large-needle biopsy versus thin-needle biopsy in diagnostic pathology of liver disease. *Liver*;2001,21,6:391-397.
- 33- Demetris AJ, Ruppert K. Pathologic perspective on liver needle size? *Journal of Hepatology*;2003,39:275-277.
- 34- Demetris AJ, Ruppert K. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis. The smaller sample, the milder disease. *Journal of Hepatology*; 2003,39:239-244.
- 35- Schiano TD, Azem S, Bodian CA, Bodenheimer HC *et al.* Importance of Specimen Size in Accurate Needle Liver Biopsy Evaluation of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical of Gastroenterol. Hepatol*;2005,3:930-935.
- 36- Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better *Hepatology*,2003;38:1356-1358.
- 37- Guido M, Ruge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Seminars of Liver Diseases*;2004,24:89-97.
- 38- Sporea I, Irlu R, Popescu A, Corniamu *et al.* The Quality of the Fragment Obtained by Liver Biopsy for Staging Chronic Hepatitis. *Journal of Gastroint and Liver Disease*; 2007,16,3:263-266.
- 39- Brunetti E, Silini E, Pistorio A, Cavallero A, Marangio A, Bruno R *et al.* Coarse vs fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*,2004;40:501-506.
- 40- Colloredo G, Guido M, Sonzogni, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller sample, the milder the disease. *Journal Hepatology*,2003;39:239-244.

- 41- Chan J, Alwahab Y, Tilley C et al. Percutaneous medical liver core biopsies: correlation between tissue length and the number of portal tracts J Clin Pathol 2010 63: 655-656.
- 42- Goldner F. Comparison of the Menghini, Klatskin and Tru- Cut needles in diagnosing cirrhosis. J Clin Gastroenterol.1979;1:229-231.
- 43- Vargas-Tank L, Martinez V, Jiron MI, et al. Tru-Cut and Menghini needles: different yield in the histological diagnosis of liver disease. Liver. 1985;5:178-181.
- 44- Bateson MC, Hopwood D, Duguid HL, et al. A comparative trial of liver biopsy needles. J Clin Pathol. 1980;33:131-133.
- 45- Papini E, Pacella CM, Rossi Z, et al. A randomized trial of ultrasound-guided anterior subcostal liver biopsy versus the conventional Menghini technique. J Hepatol. 1991;13:291-297.
- 46- Cholongitas E, Burroughs AK: Is It Difficult to Obtain an Optimal Liver Biopsy Specimen? Hepatology;2010,51,1:155-156.
- 47- Chevallier P, Ruitort F, Denys A, et al. Influence of operator experience on performance of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy. Eur Radiol. 2004;14: 2086-2091.
- 48- Riley TR, Ruggiero FM. The Effect of Processing on Liver Biopsy Core Size Dig Dis Sci (2008) 53:2775–2777
- 49- Brunt EM. Do you see what I see? The role of quality histopathology in scientific study. Hepatology;2007, 47,3:771-774
- 50- Persico M. Diagnosis of chronic liver disease: reproducibility and validation of liver biopsy. Gastroenterology;2002,97,491-492.
- 51- Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C, a view of the other side of the microscope. Semin. Liver Dis. 2005;25:52-64
- 52- Rozario R, Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. J Hepatol. 2003;38:223-229
- 53- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol. 2002;97:2614-2618.
- 54- The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 1994;20(1 pt 1):15-20.
- 55- Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. J Hepatol. 1996;25:649-654.
- 56- Gronbaek K, Christensen PB, Hamilton-Dutoit S, et al. Interobserver variation in interpretation of serial liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepatology,2002,9:443-449.
- 57- Westin J, Lagging LM, Wejstal R, et al. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. Liver,1999, 199: 183-187.
- 58- Matteoti CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. Gastroenterology,1999,116:1413-1419.
- 59- Gawrieh S, Knodler DM, Saeian K, Effects of interventions on intra- and interobserver agreement on interpretation of nonalcoholic fatty liver disease histology. Annals of Diagnostic Pathology;2011,15:19-24.