

## La biopsia hepática en 2008: indicaciones y limitaciones

M. Bruguera

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

La biopsia hepática es probablemente el método de exploración que más ha contribuido al desarrollo de la hepatología en la segunda mitad del siglo xx. La aguja de Menghini, introducida en 1958, permitió que la punción biopsia hepática la utilizaran gastroenterólogos y hepatólogos en prácticamente todos los hospitales del mundo por su gran seguridad y simplicidad de manejo. La utilización de este procedimiento no sólo ha facilitado el diagnóstico de los pacientes con enfermedades hepáticas, sino que también ha contribuido significativamente al conocimiento de la historia natural de estas enfermedades y del efecto de su tratamiento. En los últimos años del siglo xx, la introducción de métodos de laboratorio de gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la infección por los virus de la hepatitis, la detección de autoanticuerpos que caracterizan las hepatitis autoinmunitarias y la cirrosis biliar primaria, y para el diagnóstico de algunas enfermedades genéticas –como la hemocromatosis hereditaria (HH)–, para la identificación no invasiva de la fibrosis, así como los distintos métodos de imagen, ecografía, tomografía computarizada (TC) abdominal, resonancia magnética nuclear y colangiografía resonancia, han facilitado el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades hepáticas sin riesgo, ni molestias para los pacientes. Por tanto, el papel de la biopsia hepática debe reevaluarse, con objeto de determinar cuáles son sus indicaciones en el momento actual.

### INDICACIONES DE LA BIOPSIA HEPÁTICA HOY

Algunas de las indicaciones clásicas de la biopsia hepática por punción son actualmente poco frecuentes, como ocurre en las colestasis o en la estadificación de los pacientes con enfermedad de Hodgkin<sup>1</sup>, mientras que son

los pacientes con un trasplante hepático los que más frecuentemente se someten a este procedimiento<sup>2</sup>.

Las indicaciones más comunes de la biopsia hepática en la actualidad son:

1. Anomalías de las pruebas hepáticas, hipertensión portal o hepatomegalia de causa no determinada.
2. Decidir si tratar o no a pacientes con hepatitis B y C crónicas.
3. Gradación y estadificación del daño hepático en la hepatitis crónica, cirrosis biliar primaria, hígado graso no alcohólico y hepatopatía alcohólica.
4. Posibilidad de más de una etiología: paciente con trasplante hepático o de médula ósea y fiebre de origen desconocido.
5. Hepatitis fulminante de etiología incierta.
6. Masa intrahepática.
7. Confirmación diagnóstica de HH y de enfermedad de Wilson (EW).

### Elevación asintomática de las enzimas hepáticas

La mayoría de las enfermedades que cursan con una elevación asintomática y persistente de las enzimas hepáticas, transaminasas, gammaglutamil transpeptidasa (GGT) o fosfatasas alcalinas son de diagnóstico clínico fácil, y no exigirían una biopsia hepática para su reconocimiento, ya que se dispone para ello de:

1. Métodos serológicos, como sucede con la hepatitis crónica viral, la hepatitis autoinmunitaria, la cirrosis biliar primaria y la colangitis autoinmunitaria.
2. Pruebas genéticas, como en la HH y la EW.
3. La anamnesis para el reconocimiento de las hepatopatías por fármacos y por alcohol.
4. La ecografía abdominal para identificar la esteatosis hepática.

No obstante, en algunas de ellas, como en las hepatitis virales o autoinmunitarias, en las enfermedades biliares y en la hepatopatía alcohólica, la biopsia hepática puede es-

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.  
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

tar justificada para conocer el grado (intensidad del daño necroinflamatorio) y el estadio (extensión de la fibrosis). En los pacientes con el diagnóstico de presunción de esteatosis efectuado mediante ecografía, la biopsia hepática es útil para distinguir la esteatosis simple de la esteatohepatitis no alcohólica o de la esteatosis asociada a otras lesiones hepáticas.

En otros casos, la causa de la elevación de las enzimas hepáticas no es tan aparente, ya que las pruebas para el diagnóstico de las enfermedades hepáticas que hemos mencionado en el párrafo anterior han dado un resultado negativo. En estos casos, la biopsia hepática está perfectamente indicada, siempre que el médico haya descartado mediante pruebas de laboratorio alguna enfermedad extrahepática que curse con hipertransaminasemia, como es el caso de las miopatías<sup>3</sup>, la enfermedad celíaca del adulto<sup>4</sup>, una disfunción tiroidea<sup>5</sup>, un hipernefroma silente<sup>6</sup> o una enfermedad de Addison<sup>7</sup>, en las que la única manifestación de la enfermedad puede ser la alteración de las enzimas hepáticas. Antes de efectuar la biopsia hepática, también debe investigarse el consumo de preparados de herboristería o de medicinas alternativas, que podrían ser la causa de la alteración analítica. La supresión de su consumo debería seguirse de la normalización enzimática, si éste fuera la causa de esta alteración.

Si no se da ninguna de estas circunstancias, la biopsia hepática está justificada para hallar la causa de la elevación enzimática, que puede ser una ductopenia idiopática del adulto<sup>8</sup>, enfermedad que cursa con elevación preferente de las enzimas de colestasis, una ductopenia idiopática menor<sup>9</sup>, que consiste en la desaparición de los conductos biliares de los espacios porta terminales, de causa no determinada y que cursa con elevación de transaminasas, y de la GGT, una hepatitis crónica<sup>10</sup> que en algunos casos se debe al virus de la hepatitis B (VHB) (positividad del ácido desoxirribonucleico [ADN] del VHB) y en otros al virus de la hepatitis C (VHC) (positividad de ácido ribonucleico del VHC), aunque no se detecten en el suero los marcadores típicos de estas enfermedades, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y anti-VHC, respectivamente. Con menos frecuencia, la biopsia revela la presencia de granulomas<sup>11</sup> o de algún depósito anómalo, como sustancia amiloide o glucógeno, o infiltración sinusoidal, en caso de hematopoyesis extramedular, enfermedad de Gaucher o enfermedad de Niemann-Pick.

Sonzoni et al<sup>12</sup> han descrito a una serie de 16 pacientes con elevación asintomática de las transaminasas y de la GGT, en cuya biopsia hepática se observaba una proliferación de conductos biliares maduros en los márgenes de los espacios porta, en los que se había descartado una obstrucción biliar.

### Hipertensión portal de causa indeterminada

La causa más frecuente de hipertensión portal es la cirrosis hepática. Su diagnóstico clínico suele ser fácil, y se basa en la combinación de datos analíticos (plaquetopenia, cociente aspartato-transaminasa/alanina-aminotrans-

ferasa > 1, marcadores serológicos de infección por el VHB o el VHC) y ecográficos (hígado heterogéneo, esplenomegalia y dilatación de la vena porta). Sin embargo, en algunos pacientes con hipertensión portal no se puede establecer el diagnóstico clínico de cirrosis, y tampoco se detectan signos que indiquen una hipertensión portal suprahepática (ausencia de enfermedad cardíaca y de dilatación de las venas suprahepáticas propias del hígado cardíaco en la ecografía abdominal, o ausencia de visibilidad de las venas suprahepáticas propia de un síndrome de Budd-Chiari). La biopsia hepática puede revelar algunas causas de hipertensión portal intrahepática que sólo se pueden diagnosticar por criterios histológicos, como la hipertensión portal esencial, la fibrosis hepática congénita, la hiperplasia nodular regenerativa y la fibrosis sinusoidal, que puede ser causada por una intoxicación crónica por vitamina A o por toxicidad de la azatioprina en pacientes con trasplante renal o hepático.

### Hepatitis fulminante de causa incierta

Aproximadamente, en un tercio de los casos de insuficiencia hepática aguda grave no llega a establecerse el diagnóstico etiológico mediante criterios clínicos y analíticos<sup>13</sup>. En algunos de estos casos, el examen histológico del hígado podría facilitar el diagnóstico al permitir identificar células de linfoma<sup>14</sup>, de un melanoma<sup>15</sup>, cambios indicativos de EW<sup>16</sup>, lesiones de hepatitis por virus del herpes<sup>17</sup> o cambios de hepatitis autoinmunitaria grave<sup>18</sup>, que son tipos infrecuentes de hepatitis fulminante. El diagnóstico etiológico permitiría en alguno de estos casos establecer un tratamiento específico.

En estos casos, la biopsia hepática debe efectuarse por vía transyugular, ya que está contraindicada la vía percutánea por la alteración de la coagulación.

### Decidir si un paciente con hepatitis B o C crónicas precisa tratamiento

La biopsia hepática puede contribuir a tomar, en determinados casos, una decisión terapéutica. En los pacientes infectados por el VHB, no debe someterse a biopsia hepática a los portadores de HBsAg que son ADN del VHB negativo, ya que no requieren tratamiento, ni tampoco a los que tienen un ADN superior a 20.000 U/ml y las transaminasas elevadas, porque sí deben ser tratados. Los pacientes con una carga viral inferior a 20.000 U/ml y transaminasas menores de 2 veces los valores normales, deberían biopsiarse para indicar el tratamiento en los que muestran lesiones necroinflamatorias en la biopsia hepática o fibrosis avanzada.

La biopsia hepática no es necesaria para poder efectuar un tratamiento con interferón y ribavirina en la hepatitis C crónica, ya que la decisión de tratamiento se puede tomar sin conocer el grado de lesión histológica, siempre que el paciente no presente una contraindicación clara. Sólo en los pacientes con genotipo 1 o 4, edad superior a

50-60 años y con transaminasas normales, la biopsia hepática está justificada para limitar la indicación terapéutica a los que tienen fibrosis significativa (estadio 2 o superior), ya que en estas circunstancias el tratamiento debe prolongarse y no tiene más del 50% de probabilidades de éxito.

### Estimación del grado y estadio de la enfermedad

La estimación de la intensidad de los cambios necroinflamatorios (grado) y de la fibrosis (estadio) es de gran utilidad para establecer el pronóstico de las enfermedades hepáticas para las que se han diseñado sistemas de determinación del grado y el estadio, como la hepatitis crónica<sup>19</sup>, la cirrosis biliar primaria<sup>20</sup> y la esteatosis no alcohólica<sup>21</sup>. La fibrosis es la consecuencia de la actividad necroinflamatoria, y, por tanto, indica de un modo indirecto la duración del proceso y la reversibilidad potencial del daño hepático con tratamiento.

La biopsia hepática también puede ser útil para detectar una cirrosis ya establecida, que con frecuencia no se identifica en el examen clínico, para someter al paciente a controles ecográficos periódicos (cada 6 meses) para la detección temprana de un carcinoma hepatocelular.

En los pacientes con hígado graso no alcohólico, la biopsia hepática es el único método que permite distinguir la esteatosis simple de la esteatohepatitis. A pesar de ello, muchos hepatólogos no efectúan la biopsia hepática en pacientes con un síndrome dismetabólico y con una ecografía abdominal que muestra un hígado de aspecto brillante, característico del hígado graso, ya que en el tratamiento tanto de la esteatosis simple como de la esteatohepatitis se deben corregir las anomalías metabólicas presentes.

### Posibilidad de más de una etiología

En los pacientes con trasplante hepático, las manifestaciones clínicas y bioquímicas de disfunción hepática pueden responder a causas muy diversas (tabla I), aunque hay pocas diferencias en la expresión clínica de unas y otras<sup>2</sup>. Es difícil en el período postrasplante reciente distinguir en un paciente icterico mediante criterios clínicos si presenta un rechazo celular del injerto, una recidiva de una hepatitis C, una obstrucción biliar o una colestasis simple. Igualmente, a veces, es difícil reconocer la causa de una disfunción hepática tardía. Únicamente la biopsia hepática permite en estas situaciones identificar la causa, y la gravedad del daño hepático.

En algunos centros de trasplante hepático se efectúan biopsias hepáticas periódicamente, de acuerdo con protocolos preestablecidos, independientemente de que se puedan efectuar otras a demanda, según el cuadro clínico que presente el paciente. En otros centros, únicamente se efectúan cuando se considera preciso para reconocer la causa de la disfunción hepática.

En los pacientes con sida y los que están afectados de síndrome febril prolongado, suele indicarse la práctica de

**TABLA I. Causas de enfermedad hepática después de un trasplante de hígado que pueden reconocerse en una biopsia hepática, directamente o por sus consecuencias**

Enfermedad del hígado del donante
Daño relacionado con la conservación (síndrome de isquemia reperfusión)
Rechazo del injerto
Rechazo hiperagudo
Rechazo celular
Rechazo crónico (ductopénico/arteriopático)
Enfermedad vascular
Trombosis arteria hepática
Trombosis venas suprahepáticas
Enfermedad biliar
Obstrucción crónica
Necrosis isquémica de los grandes conductos biliares
Colestasis funcional
Infecciones virales, fúngicas, bacterianas o por protozoos
Hepatitis medicamentosa
Recurrencia de la enfermedad hepática
Hepatitis B, C o D
Hepatitis autoinmunitaria
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante
Síndrome de Budd-Chiari
Hepatopatía alcohólica
Síndrome linfoproliferativo
Esteatohepatitis no alcohólica de novo
Hepatitis autoinmunitaria de novo

**TABLA II. Enfermedades hepatobiliares que pueden aparecer en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida**

Infecciones oportunistas
Por micobacterias: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium intracelulare</i>
Por hongos: criptococosis, histoplasmosis, candidiasis, coccidioomicosis
Por protozoos: leishmaniasis, toxoplasmosis, criptosporidiasis, <i>Pneumocystis carinii</i>
Por virus: citomegalovirus, herpes simple, virus de la hepatitis (B, C, D)
Por bacterias: <i>Rochmalinea henselae</i>
Neoplasias
Síndrome de Kaposi
Linfoma no hodgkiniano
Colangiopatía asociada al sida
Hepatitis tóxica
Lesiones inespecíficas
Esteatosis
Dilatación sinusoidal

una biopsia hepática sólo en el caso en que se detecten cambios bioquímicos que indiquen afectación del hígado (tabla II). En la actualidad, las indicaciones de biopsia hepática en pacientes con sida se han reducido debido a la eficacia del tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART, en sus siglas en inglés) que evita la progresión de la enfermedad a fases con intensa inmunodepresión, que es la que favorece la aparición de infecciones oportunistas diversas o de linfomas, y en los pacientes con fiebre de origen indeterminado por la mayor capacidad informativa de los métodos de imagen y la potencia terapéutica de los antibióticos de última generación, administrados con frecuencia de modo empírico. La biopsia hepática posee una elevada rentabilidad en los casos de fiebre de origen desconocido que cursan con hepatomegalia y alteración de las pruebas hepáticas, como sucede en

casos de kala-azar, linfomas T y de células *natural killer*, enfermedad de Hodgkin y poliarteritis nudosa, pero muy baja en ausencia de estas características.

### Diagnóstico de una masa hepática sólida

Cuando se reconoce en algún método de imagen, ecografía o TC, la presencia de una masa intrahepática sólida, la distinción entre tumor maligno y tumor benigno es de suma importancia, no sólo pronóstica, sino también para determinar si hace falta adoptar una actitud terapéutica agresiva o expectante. En la mayoría de los centros se recomienda efectuar una punción aspirativa con aguja fina cuando los métodos de imagen u otros no han permitido reconocer con seguridad la naturaleza de la masa hepática. Cuando ya se ha efectuado el diagnóstico, por ejemplo, de hiperplasia nodular focal por la visualización de una cicatriz central en forma de imagen hipodensa central en la ecografía, o en la TC, o de hepatocarcinoma si los valores séricos de alfafetoproteína son superiores a 200 ng/ml, o cuando el tumor muestra hipervascularización en la fase arterial con limpieza del contraste en fases tardías, la biopsia hepática no estaría justificada.

Algunos cirujanos consideran que debe evitarse practicar una biopsia hepática si se plantea efectuar una resección quirúrgica o un trasplante hepático en un paciente con sospecha de carcinoma hepatocelular, para evitar el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja.

### Cuantificación de hierro y cobre intrahepático

La cuantificación de la concentración de cobre y de hierro es un procedimiento de gran utilidad para el diagnóstico de EW y de HH, respectivamente. Puede hacerse en el mismo espécimen utilizado para el diagnóstico histológico, con la extracción del cilindro de tejido hepático de la parafina, y así evitar al paciente una segunda toma de tejido hepático para efectuar la medición del metal en el hígado.

Lo cierto es que la biopsia hepática no es indispensable en todos los casos para el diagnóstico de la EW, por ejemplo, en caso de presencia de anillo de Kayser-Fleischer y valores séricos bajos de ceruloplasmina, ya que esta combinación es patognomónica de esta enfermedad, pero si sólo se halla una ceruloplasmina baja no se puede distinguir entre EW y un estado heterocigoto para esta enfermedad sin recurrir a la biopsia hepática. La mayoría de pacientes con EW tiene una concentración intrahepática de cobre superior a 250 µg/g de tejido hepático seco y el 15% entre 50 y 250 µg/g<sup>22</sup>. Por otra parte, un 10% de pacientes con EW tiene una ceruloplasmina normal y su diagnóstico requiere medir la concentración hepática del cobre.

El diagnóstico de HH se ha simplificado mucho desde el descubrimiento del gen *HFE* en 1977, ya que en más del 85% de los pacientes se identifica un estado homocigoto para una mutación de esta proteína en la que está sustituida una tirosina por una cisteína en el aminoácido 282. El diagnóstico de hemocromatosis requiere el examen histo-

lógico del hígado en el 15% de los casos que no presentan esta alteración genética. Para ello, no basta el reconocimiento de un depósito excesivo de hierro en el hígado en forma de hemosiderina, que se tiñe con la coloración de Perl's, ya que esta característica también se da en los pacientes con sobrecarga secundaria de hierro. La distinción entre HH y una sobrecarga secundaria de hierro se puede establecer calculando el índice hepático de hierro. En la HH es superior a 1,9, mientras que es inferior en las sobrecargas secundarias. Este índice se calcula dividiendo la concentración hepática de hierro en micromoles/100 mg de hígado seco por la edad del paciente.

### ¿CUÁNDO NO SE DEBE EFECTUAR UNA BIOPSIA HEPÁTICA?

#### Ausencia de indicación

No debería efectuarse una biopsia hepática cuando no pueda aportar un beneficio claro al paciente o cuando haya alguna contraindicación para ello. Es decir, no debería proponerse cuando ya se ha establecido el diagnóstico mediante otros procedimientos y se considera poco probable que la información que pueda obtenerse de la biopsia hepática obligue a cambiarlo o a modificar la pauta terapéutica. Tampoco está indicada la biopsia hepática cuando la única manifestación de enfermedad hepática sea una hiperbilirrubinemia. El diagnóstico más probable en estos casos, una vez excluida la hemólisis, es una ictericia metabólica constitucional. Aun cuando la biopsia hepática permite establecer o descartar el diagnóstico del síndrome de Dubin-Johnson por la presencia o la ausencia del pigmento negro característico, y distinguir este síndrome del de Rotor, que cursa sin depósito de pigmento, no se justifica porque las ictericias metabólicas constitucionales son trastornos benignos que no requieren tratamiento y, por tanto, su categorización nosológica exacta no es necesaria desde el punto de vista asistencial.

#### Contraindicaciones

Hay contraindicación para efectuar una punción biopsia percutánea cuando la tasa de protrombina es inferior al 50% y/o el recuento de plaquetas es inferior a 50.000. En los pacientes renales crónicos y en los pacientes hematológicos, debe asegurarse además que el tiempo de sangría sea normal, puesto que puede haber defectos de coagulación, a pesar de la normalidad de la tasa de protrombina y el recuento de plaquetas. En los pacientes hemofílicos hay un riesgo relativamente elevado de hemorragia, aunque se administre factor VIII antes y después del procedimiento. En estos pacientes, hemofílicos, renales crónicos y hematológicos, es preferible utilizar la biopsia transyugular.

Si se precisa efectuar una punción percutánea en un paciente con alteración de las pruebas de coagulación, ya que no se puede efectuar una biopsia transyugular o ésta ha fracasado, se ha propuesto inyectar 2 ml de gelatina esponjosa a través de la cánula de la aguja de biopsia en

el momento de retirarla, con objeto de taponar el trayecto intrahepático que ha seguido la aguja. En otros centros se transfunde plasma fresco o concentrado de plaquetas para corregir transitoriamente una disminución de la tasa de protrombina o del recuento de plaquetas.

También está contraindicada la punción percutánea en pacientes con ascitis o con empiema pleural. En el primer caso, el hígado flota en la ascitis y es difícilmente abordable con la aguja de biopsia. En el segundo, por el riesgo de diseminar la infección si la aguja de biopsia atraviesa la pared pleural. No debe efectuarse una punción percutánea en pacientes que no sean capaces de colaborar, como niños o pacientes psiquiátricos o muy ansiosos. En estos casos, debe considerarse la posibilidad de efectuar la punción con anestesia general.

### LIMITACIONES DE LA BIOPSIA HEPÁTICA

La punción biopsia hepática es un procedimiento invasivo, y, por consiguiente, no está desprovisto de riesgos. Sólo debería efectuarse cuando se prevé que se va a derivar de ella algún beneficio para el paciente, ya sea alcanzar el diagnóstico, cuando no ha podido establecerse con métodos no invasivos, o identificar características que puedan ser de utilidad pronóstica o permitan tomar una decisión terapéutica. En cada caso, el médico, antes de establecer una indicación de biopsia hepática, debería valorar los beneficios que espera obtener de ella, así como sus inconvenientes, entre los que debemos incluir, además de sus posibles complicaciones, el sufrimiento físico y el coste económico.

### Complicaciones

El dolor en el punto de punción, o referido al hombro, ocurre en algo más de un tercio de los pacientes, pero suele ser poco intenso y de duración breve, y cede con la administración de un analgésico. Las complicaciones mayores, hemoperitoneo, hematoma intrahepático y hemobilia, afortunadamente son infrecuentes. En una revisión de la morbimortalidad de la punción biopsia hepática efectuada en 98.445 pacientes, publicada en 2000, se detectaron 306 efectos adversos graves (3,1 por mil) y el fallecimiento de 323 pacientes (0,3 por mil)<sup>23</sup>. La frecuencia de complicaciones está inversamente relacionada con la experiencia del operador (número de biopsias por año), pero no tanto con el tipo de aguja utilizado, tipo tru-cut o tipo Menghini, que se diferencian por el mecanismo de obtención de la muestra, por corte la primera y por aspiración la segunda. El riesgo de complicaciones aumenta con el número de punciones intentadas, con el grado de hipocoagulabilidad de la sangre y con las biopsias de los tumores malignos.

### Error de muestra y error de observador

Se entiende como error de muestra la falta de representación de los cambios histológicos propios de la enferme-

dad que presenta el paciente, debido a que el cilindro de tejido hepático obtenido con la punción es de pequeño tamaño, o contiene pocos espacios porta, lo que dificulta la identificación de las lesiones focales, como los granulomas, y de las lesiones que se expresan especialmente en las áreas portales, como las hepatitis crónicas y la cirrosis biliar primaria, respectivamente. Recientemente, Colloreto et al<sup>24</sup> han demostrado que en los pacientes con hepatitis crónica viral, las biopsias pequeñas inducen a una gradación y estadificación más bajas que las biopsias de mayor tamaño. Bedossa et al<sup>25</sup> han señalado que la máxima precisión para determinar el estadio de una biopsia hepática se obtiene cuando el espécimen tiene por lo menos 25 mm de longitud. Otros autores se conforman con biopsias de más de 1 cm que contengan un mínimo de 6 espacios porta.

La interpretación de las biopsias hepáticas por punción tiene una cierta carga de subjetividad y está muy condicionada por la experiencia del observador y por la adecuada valoración de la información clínica del caso.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bagley CM, Roth JA, Thomas LB, Devita VT. Liver biopsy in Hodgkin's disease. Clinicopathologic correlation in 127 patients. *Ann Intern Med.* 1972;76:219-25.
2. Hubscher SG, Portmann BC. Transplantation pathology. En: Mac Sween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP, editores. *Pathology of the liver.* London: Churchill Livingstone; 2002. p. 885-941.
3. Schwartz KB, Burris GC, De Mello DE, Hyams JS, Biller JA, Maksimik MG, et al. Prolonged elevation of transaminase concentration in children with unsuspected myopathy. *Am J Dis Child.* 1984;138:1121-4.
4. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology.* 1995;22:833-6.
5. Clarke EA, Yates P, Goldie DJ. Hypothyroidism an important differential diagnosis for raised serum transaminases. *J Clin Pathol.* 1989;42:1226-7.
6. Strickland RC, Schenker S. The nephrogenic hepatic dysfunction syndrome: A review. *Dig Dis Sci.* 1977;22:49-55.
7. Olsson RG, Lindgren A, Zettergren L. Liver involvement in Addison's disease. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:435-8.
8. Bruguera M, Llach J, Rodés J. Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopathic ductopenia in adulthood: the same syndrome? *Hepatology.* 1992;15:830-4.
9. Moreno A, Carreño V, Cano A, Gonzalez C. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Engl J Med.* 1997;336:835-8.
10. Berasain C, Betes M, Panizo A, Ruiz J, Herrero JJ, Civeira MP, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasemia of unknown aetiology. *Gut.* 2000;47:429-35.
11. Bruguera M. Granulomas of the liver. En: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, editors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
12. Sonzoni A, Colloreto G, Fabris L, Cadamuro M, Paris B, Roffi L, et al. Isolated idiopathic bile ductular hyperplasia in patients with persistently abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2004;40:592-8.
13. Escorsell A, Mas A, De la Mata M, Spanish Group for the Study of Acute liver failure. Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases. *Liver Transplant.* 2007;13:1389-95.
14. Shehab HM, Kamanski MS, Lok AS. Acute liver failure due to hepatic involvement by hematologic malignancy. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1400-5.

15. Rubio S, Barbero-Villares, Reina T, Nieto S, Mendoza J, Garcia Buey L. Rapidly-progressive liver failure secondary to melanoma infiltration. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:619-21.
16. Davies SE, Williams R, Portmann B. Hepatic morphology and histochemistry of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. A study of 11 cases. *Histopathology*. 1989;15:385-94.
17. Goodman ZD, Ishak KG, Sesterhenn IA. Herpes simplex hepatitis in apparently immunocompetent adults. *Am J Clin Pathol*. 1986;85:694-9.
18. Porta G, Costa Gayotto LC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Ped Gastroenterol Nutrition*. 1990;11:138-40.
19. Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: A need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13:372-4.
20. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic non-suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A*. 1978;379:103-12.
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Designs and validation of a histological score system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
22. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Geschwandler M, Stauber R, Datz C, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;8:811-8.
23. Poynard T, Ratzu V, Benhamov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis*. 2000;20:47-55.
24. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39:239-44.
25. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.