

CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA III AÑO DE MEDICINA

INDICE	PGS
PRIMERA PARTE: PATOLOGIA GENERAL	
I. METODOS DE ESTUDIO EN ANATOMÍA PATOLÓGICA DRA. LEONOR MOYANO SCHLEGEL	2-10
II. INJURIA Y MUERTE CELULAR DR. IVAN GALLEGOS	11-21
III. INFLAMACION REPARACION DR. IVAN RETAMALES CASTRO	22-28 29-32
IV. POBACIONES CELULARES – NEOPLASIAS DR. IVAN RETAMALES CASTRO	33-50
SEGUNDA PARTE: PATOLOGIA ESPECIAL	
V. PAT. GASTROINTESTINAL Y DE GLANDULAS ANEXAS DRA. GLADYS SMOK PATOLOGIA ESOFAGICA PATOLOGIA GASTRICA PATOLOGIA INTESTINAL PATOLOGIA PANCREATICA	51-85
VI. PATOLOGIA CARDIOVASCULAR DRA. YAMILE CORREDOIRA – DR. FERNANDO GABLER TRASTORNOS CIRCULATORIOS ENFERMEDADES DEL ENDOCARDIO CARDIOPATIA CORONARIA	86-117
VII. PATOLOGIA RESPIRATORIA DR. CARLOS MISAD- rev.DRA. YAMILE CORREDOIRA	118-143

METODOS DE ESTUDIO EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

Dra. Leonor Moyano Schlegel

La anatomía patológica es hoy una ciencia que estudia las enfermedades desde la morfología hasta la biología molecular . En el recorrido de su historia nace con los estudios anatómicos de Grecia y Roma sin embargo la visión que deben tener hoy es el de una especialidad de gran importancia en la comprensión de la enfermedad ,su diagnóstico y tratamiento.

ANTECEDENTES HISTORICOS

- En la antigüedad en Grecia y Roma pocos tenían la oportunidad de realizar disecciones de cuerpos humanos a pesar de no existir restricciones.
- A partir de la edad media la tradición le confiere a los reyes la autoridad de autorizar la disección por el bien público, de un encarcelado vivo, mientras mantuviese su respiración.
- El cuerpo y alma del hombre una vez muerto le pertenecía a Dios.
- Los "médicos" eran sometidos a ritos de purificación.

- En el Renacimiento se recobran algunas libertades y la admiración del cuerpo hace incrementar las disecciones en forma sin precedentes.
- Se construyeron teatros de disección.
- El cirujano veneciano Benedetti , realizó excelentes ilustraciones.

Se le atribuye a Giovanni Batista Morgagni, ser el padre de esta especialidad. . El publicó la obra única en su género "De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis", (1682-1761) en Padua. estableció técnicas estandarizadas para la correlación clínico-patológica, dio el inicio a la práctica de esta especialidad en los centros hospitalarios y la necesidad que médicos se dedicaran por completo al desarrollo de esta disciplina. Posteriormente Karl Rokitansky (1804) hizo grandes aportes al desarrollo de la patología y la medicina realizando varias decenas de miles de autopsias, cuyas conclusiones quedaron plasmadas en una serie de publicaciones, muchas de las cuales incluían descripciones inéditas.

A Rudolph Virchow se conoce como el Padre de la patología moderna, publicó más de 2000 artículos científicos , se desempeñó como médico, patólogo, antropólogo, paleontólogo y etnólogo. Virchow es el creador de la teoría de la patología celular y muchos de sus conceptos rigen hasta hoy día, siendo él, el que destacara el análisis sistemático de biopsias con estudio microscópico.

- En 1853 Velpeau un cirujano francés introdujo el concepto de la importancia de la microscopía para determinar la conducta biológica de la patología de la mama.
- En 1870 Ruge insiste en la necesidad de conocer la enfermedad antes de cirugías mutilantes.
- La patología la impulsaron cirujanos y ginecólogos en el pasado

Origen de la Patología en Chile

- El Dr. José Joaquín Aguirre ,decano de la Facultad de medicina envió a Alemania a

Francisco Puelma Tupper alumno de 5° año de medicina quién en 1883 fundó la cátedra en el Hospital San Juan de Dios. Trabajó hasta 1891.

- Le sucedió Aureliano Oyarzún Navarro,trabajando en condiciones muy insuficientes.
- En 1907 se trató de impulsar la especialidad y se contrató en Alemania al Dr. Max Westenhoeffer , quien se hizo cargo de los hospitales de la Beneficencia. A partir de él en 1930 se crea el semillero de profesores que dan pie a esta especialidad con personalidades como Ismael Mena, Sergio Donoso, Miguel Ossandón.
- El Dr. Emilio Croizet sucedió don Aureliano Oyarzún y posteriormente trabajó en el Hospital San Vicente de Paul. Luego del gran incendio que destruyó las dependencias de la cátedra y el Hospital, diseñó el Instituto De Anatomía Valenzuela Puelma Tupper del Hospital José Joaquín Aguirre y consiguió su financiamiento. La edificación mas grande para estos fines hasta el día de hoy, basado en modelos franceses.
- Hasta 1970 el interés por la patología médica fue predominante.
- La patología quirúrgica en el país se ve impulsada por la Prof. Dra. Virginia Martínez , Directora de este departamento hasta el año 2002, discípula del Dr. Miguel Ossandón.
- Actualmente hay al menos un patólogo en cada región del país. Unos 150 especialistas, siendo aún una especialidad en falencia.

FUNCIONES DE UN SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA

- Biopsias intraoperatorias o contemporaneas
- Biopsias diferidas (10 a 12 mil anuales)
- Citologías ginecológicas y miscelaneas
- Autopsias no medicolegales (10% egresos fallecidos)
- Reuniones anátomo-clínicas
- Comités oncológicos
- Interconsultas y auditorías
- Investigación
- Docencia

Metodo de estudio en patología

Macroscopía. Citología. Histología básica.
Histoquímica y técnicas especiales. Inmunohistoquímica.
Inmunofluorsecencia. Microscopía electrónica.
Citofotometría. Citometría de flujo.
Patología molecular.

Telepatología.

Macroscopía

La técnica básica del examen anatómo patológico es la macroscopía . Permite orientar el diagnóstico, la toma de muestras para el proceso y elegir las técnicas para el diagnóstico

Citología

George Papanicolaou, desarrolló la técnica de citología, que en sus inicios correspondió sólo a citología exfoliativa, es decir aquella que se obtiene mediante la aplicación de una espátula, tórula u otro utensilio sobre una superficie tisular, obteniendo células que habitualmente son de tipo descamativas, poniéndolas en un porta objeto y tiñéndolas con la tinción que lleva el nombre de Papanicolaou; observándose así las características citológicas especialmente nucleares y citoplasmáticas que diferencian unas células de otras y especialmente las de tipo neoplásicas

Hoy en día se aplica a la citología por punción a través de aguja fina (PAF) la cual es más corrientemente aplicada en la glándula mamaria.

Otro tipo de citología ampliamente usado es de líquidos o fluidos corporales o lavado de cavidades, que permite mediante la técnica de centrifugado.

TIPOS DE CITOLOGÍA

Exfoliativa

Aspirativa o por punción

Fluidos líquidos o lavados de cavidades.

Raspado impronta o aposición de tejidos.

Fijadores : Spray, alcohol de 96° , Mezcla de alcohol - citrato

Muy importante la fijación inmediata

Receta de fijador:

Para preparar 100 cc.

99 ml de metanol al 40 %

1 ml de ácido acético concentrado.

BIOPSIA INTRAOPERATORIA

Se procesa fijando el tejido por congelación

La fijación es el medio por el cual se detiene la autólisis del tejido.

Los cortes se realizan con un micrótopo de congelación con CO2 o un crióstato

Las láminas se tiñen con HE , azul de toluidina u otra técnica

El proceso demora alrededor de 15 minutos dependiendo del número de cortes realizados y la complejidad del caso

Indicaciones

1. Si desea saber el carácter biológico de la lesión para decidir el tipo de cirugía.
 2. Si requiere estudio de extensión para decidir tipo de cirugía.
 3. Si necesita confirmación de bordes quirúrgicos.
- RECURSO CARO Y ESCASO

Etapas de una muestra biópsica diferida

Son numerosas las etapas en el proceso que debe ser acucioso y muy metódico para evitar errores. La mayor parte de ellas son de tipo manual y participan muchas personas.

OBTENCION DE LA MUESTRA

- Biótomo, Punción Muestras endoscópicas (laringe, digestivas, core ...)
- Incisional Muestras diagnósticas (ca de mama , piel, leucoplaquias)
- Excisional Tratamientos con intención curativa o paliativa en general definitiva.

ENVASE

Los requisitos mínimos que debe cumplir un envase son los siguientes:

1. Irrrompible
2. Transparente o semi transparente
3. Boca ancha
4. Tapa rosca o hermética
5. De volumen adecuado a la muestra

El envase ideal para depositar una muestra es un frasco de plástico, transparente, con tapa rosca y boca ancha, para que la muestra ingrese y salga con facilidad del frasco, impida la evaporación de la formalina,

IDENTIFICACION DE LA MUESTRA

Al hablar de identificación de la muestra, necesariamente debemos considerar la identificación en el envase o recipiente que contiene el tejido, y la solicitud de examen que debe acompañar a este envase.

Existen además numerosas etapas de control de calidad que se repiten para evitar errores.

SOLICITUD DE EXAMEN:

La solicitud del examen es tal vez el mayor aporte que puede entregar el Clínico al Patólogo para que éste realice un buen diagnóstico.

La solicitud de examen debe contener a lo menos la siguiente información:

1. Nombre completo con ambos apellidos.
2. Edad del paciente o fecha de nacimiento.

3. Sexo.
4. Nombre del profesional solicitante.
5. Organo o lugar de procedencia del tejido.
6. Tiempo de evolución de la enfermedad.
7. Opinión diagnóstica
8. Fecha del examen
9. Toda información clínica relevante.

FIJACION

Uno de los procesos más importantes en la manipulación de las muestras de biopsias corresponde a la fijación. La fijación es el proceso mediante el cual se detiene el proceso de autodigestión citoplasmática y nuclear, permitiendo que la célula mantenga la forma que tenía cuando estaba vital.

No es conveniente congelar las muestras antes de fijarlas, ya que este proceso produce grandes alteraciones celulares.

TIPOS DE FIJADORES:

Los fijadores líquidos más comúnmente usados, ya sea solos o en combinación son la formalina, el alcohol, la acetona, el glutaraldehído y el ácido acético.

El alcohol absoluto es un buen preservante del glucógeno; sin embargo, causa distorsión del detalle nuclear y comprime el citoplasma.

LA FORMALINA:

La formalina es el fijador universal, tiene como componente activo el formaldehído, que es un líquido incoloro o gas con un fuerte olor. Lo más importante en el uso de la formalina es que su aplicación sea en la cantidad adecuada, en proporción a la muestra a fijar. Siempre es conveniente que el líquido fijador esté en 5 a 10 volúmenes por 1 volumen de muestra.

La solución comercial de formaldehído es al 37-40 % que es la llamada formalina pura, al diluir esta solución 10 veces se alcanzará entonces la dilución de formaldehído al 4% ó formalina al 10%.

Formalina al 10%	Preparación 1 litro
Formaldehído al 37-40%	100 cc.
Agua	900 cc.

La solución más óptima es la de formalina tamponada o Buffer, cuya fórmula se describe a continuación:

Formalina al 10% tamponada	1 litro
Formaldehído al 37-40%	100 cc.
Agua destilada	900 cc.
Fosfato de sodio monobásico	4,0 g.
Fosfato de sodio dibásico	6,5 g.

También se puede utilizar la llamada formalina neutralizada, agregando carbonato de calcio o magnesio a saturación, a la solución de formalina al 10%.

RECEPCION EN LABORATORIO

Una vez recibida la muestra en el Laboratorio de Patología, se numera y asigna al patólogo que se hará responsable del resto del proceso en lo posible proceder a su inmediato examen macroscópico y entregar a procesamiento para preparación de láminas histológicas.

MACROSCOPIA

Se describe la muestra en superficie y al corte

Se mide y pesa el tejido

Se selecciona tejido para estudio tomando cortes de 3mm de espesor

Estudios complementarios: cultivos, ME, radiografías, congelación ...

ENCAPSULACION

En este proceso, los trocitos seleccionados en el examen macroscópico, la muestra completa o todos los fragmentos cuando se trata de una biopsia tipo endoscópica, deberán ser separados en cápsulas independientes

INCLUSION

La inclusión es el proceso en el cual se confeccionan los bloques o tacos de parafina sólida en los que queda inserta la muestra que ha pasado por el proceso de deshidratación e impregnación en parafina. Este proceso de deshidratación generalmente ocurre en procesadores automáticos, que trabajan habitualmente durante la noche y cuyo proceso dura generalmente sobre 12 horas

CORTE

Los tacos se colocan en un soporte, el micrótopo de rotación le da un movimiento vertical y al mismo tiempo ejerce un avance de pocos micrones, generalmente 4 ó 5, obteniéndose pequeñas secciones de tejido, que se ponen en un portaobjeto y son adheridas a él mediante secado térmico y por medio de una solución adherente con la cual ha sido previamente tratado el portaobjeto.

TINCION CORRIENTE

La tinción habitual y de rutina en los Laboratorios de Patología, es la denominada Hematoxilina-Eosina. La Hematoxilina es un colorante natural que fue usado por primera vez, alrededor de 1863. En combinación con sales de aluminio, hierro, cromo, cobre o tungsteno, es una tinción nuclear excelente. El otro colorante empleado es la Eosina, que permite dar contraste, tiñendo de rosado el citoplasma de las células y de rojo brillante el colágeno y el tejido muscular.

MICROSCOPIA

En esta fase del procesamiento de una biopsia entra a jugar un rol importante el Anatómo Patólogo, la visión de las placas histológicas bajo el microscopio lo coloca en el momento cúlmine del trabajo en nuestra especialidad. Es en este momento donde se ponen en juego todas las habilidades de memorización, de

interpretación, la experiencia vivida en casos anteriores, y todo el procesamiento de la información clínica, tiempo de evolución, edad del paciente, aspecto macroscópico de la muestra, etc., que deberán asociarse a la imagen que se está observando al microscopio, para llegar a una conclusión diagnóstica final.

INFORME ANATOMO PATOLOGICO

El informe anátomo patológico debe contener la descripción macroscópica completa, y una descripción histológica relacionada al fundamento de la conclusión diagnóstica final. La descripción macroscópica y microscópica. El diagnóstico y todos los hallazgos relevantes en la etapificación y el manejo de una patología en particular.

ARCHIVO

Hay 5 componentes que son guardados, producto del procesamiento de una biopsia:

1. **La muestra remanente.**
2. **El taco de inclusión.**
3. **La placa histológica.**
4. **La Solicitud de Examen.**
5. **Copia del Informe Histopatológico.**

Los Laboratorios de Patología a mantienen archivados los tejidos procedentes de un paciente por no menos de 5 años, y preferiblemente no menos de 10 años

HISTOQUIMICA Y T. ESPECIALES

Técnicas de tinción con acción bioquímica sobre el tejido.

La técnica más utilizada es el **PAS** que permite la identificación de mucopolisacáridos, presente en las membranas basales, pared de hongos y mucinas de adenocarcinomas.

El **Pas diastasa** digiere previamente el glicógeno

El Van gieson es una tinción tricrómica que destaca el colágeno.

Plata	- Hongos, membranas basales
Rojo Congo	- Amiloide
Gram	- Bacterias
Ziehl Neelsen	- Bacilos ácido alcohol resistentes
Pearls	- Fierro
Fontana Mason y Grimelius	- Gránulos neurosecreción
Reticulina	- retículo
Von Kossa	- Calcio
Giemsa	- Hematología, gérmenes
Oil red O	- Grasa
Luxol fast blue	- Mielina

INMUNOFLUORESCENCIA

Utiliza anticuerpos monoclonales contra diferentes antígenos tisulares o depósitos de inmunoglobulina en membranas basales. Estos anticuerpos son acoplados a

sustancias fluorescentes y luego visualizadas mediante un microscopio que emite Luz Ultravioleta, reconociéndose las "fluorescencias" en los sitios donde se ha marcado con el anticuerpo específico, identificándose así el antígeno o sustancia que se busca.

INMUNOHISTOQUÍMICA.

Aplica la tecnología inmunológica que ha permitido producir anticuerpos monoclonales específicos contra antígenos o sustancias tisulares determinadas. Existen cientos de anticuerpos disponibles que reconocen marcadores tumorales, sustancias tejido específica, diferentes componentes celulares epiteliales, estromales etc.

Indicaciones:

* Tipificación de estirpe celular

*Dg. Diferencial de neoplasias de células grandes o pequeñas.

*Tipificación de neoplasias hematológicas

*Factores pronósticos

- Util, rápida, cara pues se usan paneles de sondas para diagnostico . Se requiere tejido muy bien conservado

A grandes rasgos:

Queratinas: carcinomas, Vimentina : Tumores mesenquimáticos, Ag.

Leucocitario común: linfocitos, Actina: músculo liso, HMB45: melanomas

Cromogranina: gránulos de neurosecreción

Otros: ag prostático, RE, Rpr, S100, neurofilamentos

MICROSCOPIA ELECTRONICA

La microscopía electrónica es una técnica de gran costo y sofisticación, Actualmente restringida al estudio renal y de algunos tumores

Fijación: se realiza en glutaraldehido, los cortes son semifinos, se montan en grillas metálicas, se somete a un haz de rayos catódicos

Los aumentos utilizados son:

- M corriente: 4x 10x 40x 1000x Melectronica: 10000x 40000x

Se pueden observar:

- Gránulos de neurosecreción
- Gránulos de Birbeck
- Cuerpos de Weibel Palade
- Melanosomas

CITOFOTOMETRÍA.

Es la combinación de la microscopía óptica y la tecnología computacional. La imagen corte histológico en el microscopio es captada por una cámara de video que entrega información a un computador, que mediante un programa determinado analiza los diferentes componentes que existen en imagen, pudiendo con esta técnica contar núcleos, medir tamaños de diferentes estructuras, analizar densidad de tinción, lo que nos permite indirectamente cuantificar diferentes componentes

CITOMETRÍA DE FLUJO

En este caso las células como su nombre lo dice, están en suspensión. Un flujo de hilas de una sola célula que han sido previamente marcadas con sustancias fluorescentes y son estimuladas con un rayo láser y diferentes detectores que captan reflexión o intensidad de la fluorescencia, permitiendo así medir o cuantificar las células que han sido marcadas. Esta tecnología tiene dos grandes aplicaciones:

- Se analizan 5000 a 10000 células por seg. Pasando por haces de luz en dos direcciones
- Un computador hace un histograma integrando la información

Se puede medir varios parámetros de las células en suspensión bajo un haz de luz

(tamaño, densidad, granularidad, fenotipo al incubar con sondas fluorescentes...)

- Gran utilidad en tipificación de linfomas y leucemias

PATOLOGÍA MOLECULAR

Las técnicas desarrolladas que se pueden aplicar a cortes histológicos, células microdisecadas o macerados de cortes de tejido fijado e incluido en parafina son.

Hibridación in situ: complementación de pares de bases entre dos hebras sencillas mediante sondas (DNA RNA) reveladas con cromógeno

FISH es una técnica de hibridación con sonda fluorescente

Citogenética

PCR: (1984) Método de amplificación de DNA usando una DNA polimerasa altas concentraciones de desoxirribonucleótidos

(denaturalización , alineación, síntesis de hebra complementaria) Se usan sondas para gérmenes TBC HPV , translocaciones genéticas ...

TELEPATOLOGÍA

Es posible transmitir a través de microscopios con cámaras de video y computadores la información digitalizada.

Se pueden realizar clases, interconsultas y apoyo al diagnóstico.

INJURIA Y MUERTE CELULAR

INJURIA CELULAR SUBLETAL, REVERSIBLE:

1. TUMEFACCION TURBIA – DEGENERACION HIDROPICA
2. ESTEATOSIS
3. ACUMULACIONES PATOLOGICAS
4. PIGMENTOS INTRACELULARES
5. CALCIFICACION PATOLOGICA
6. ATROFIA
7. ENVEJECIMIENTO

Normalmente nuestro organismo tiene que adaptarse a numerosos cambios de su medio ambiente (físicos, químicos, etc.) que son habituales y que no amenazan la continuidad de la vida. Esta capacidad de adaptación corresponde a las características propias de los grupos celulares mayormente afectados, características que no son las mismas para todas las células. Estos cambios, propios de una vida dentro de la normalidad, no representan una gran demanda para nuestra capacidad funcional. Sin embargo, los estímulos pueden sobrepasar la capacidad normal de adaptación y así transformarse en causa de daño celular.

Las causas de daño celular son numerosas, como también son variados los mecanismos a través de los cuales se producen dichos daños. Entre ellas se encuentran:

- la hipoxia
- los agentes químicos
- la radiación ionizante y otros agentes físicos
- reacciones inmunológicas con consecuencias patológicas
- agentes biológicos (infecciosos)
- alteraciones genéticas
- desbalances nutricionales

Destaca entre ellos la hipoxia, más frecuentemente debida a la disminución importante del oxígeno tisular o al bloqueo de la llegada de sangre arterial oxigenada a un tejido, lo que se denomina ISQUEMIA. Hay, por supuesto, otras causas de hipoxia, como la disminución de la capacidad de transporte del oxígeno por la sangre Ej: anemia, intoxicación por monóxido de carbono, etc.).

Las células dañadas son capaces de sobrevivir siempre que el daño o injuria celular se mantenga en rangos subletales; para ello, sin embargo, deben adaptarse. Si la injuria es de corta duración y de escasa a moderada intensidad, la mayoría de las células pueden volver a una vida normal. Si la injuria es moderada, pero de larga evolución (**crónica**), la capacidad de adaptación es fundamental y ella se mantendrá también en forma crónica, permitiendo la supervivencia del individuo. El tejido u órgano afectado ya no será igual a su equivalente normal y, por lo tanto, habrá una traducción morfológica de la injuria y de la adaptación que fue necesaria para la supervivencia. En estas

circunstancias, el proceso patológico se podrá reconocer por la alteración morfológica característica que originó.

Las lesiones más primordiales de la célula son las llamadas lesiones elementales, iguales para todo tipo de célula, y habitualmente combinadas entre sí de un modo característico en un determinado cuadro clínico-patológico identificable con una determinada condición patológica o enfermedad. Es importante conocer las lesiones elementales para entender la morfopatología de una enfermedad.

Las injurias celulares pueden ser de muchos tipos, algunas muy selectivas y que afectan etapas precisas de la función de algunas células, como ocurre con algunos tóxicos. Otras injurias son tan importantes que pueden matar a la célula sin permitirle ninguna adaptación, por ejemplo, el calor extremo. Sin embargo, una gran parte son injurias subletales que actúan disminuyendo la producción y, por lo tanto, la disponibilidad de energía. Esto es muy evidente en la hipoxia, por ejemplo debida a isquemia: la célula pierde el control normal de la permeabilidad de membrana, con entrada de agua y sodio al citosol y a los organelos – mitocondrias, retículo endoplásmico, etc. , y ello produce un aumento de volumen celular haciendo que se pierda la nitidez de la célula y de sus estructuras intracelulares al mirarlas al microscopio, por lo que el aspecto morfológico es denominado **TUMEFACCION TURBIA**. Una etapa algo más avanzada implica la formación en el citoplasma de grandes vacuolas que contienen agua, lo cual morfológicamente se denomina **DEGENERACION HIDROPICA**. Las mitocondrias se hallan repletas de agua y distendidas, y contienen pequeñas densidades amorfas en su interior. Por otro lado, el retículo endoplásmico rugoso pierde los ribosomas. Cuando esta lesión celular reversible compromete la mayor parte de las células de un órgano, éste aparece aumentado de peso y volumen.

Aquellas células que tienen una particular relevancia en ciertas vías metabólicas pueden mostrar la acumulación de otro tipo de sustancias, entre las que se destacan los lípidos, específicamente los triglicéridos (TG). La acumulación de TG en el citoplasma se denomina **ESTEATOSIS**. Muchas células del organismo contienen lípidos, en particular aquellas que los utilizan como fuente de energía y aquellas que están involucradas en su metabolismo: la esteatosis puede verse en órganos como HIGADO, CORAZON (MIOCARDIO), RIÑON, siendo más frecuente en el primero. La esteatosis hepática se relaciona con hipoxia crónica y frecuentemente con tóxicos: el ALCOHOLISMO CRONICO es una causa muy común de esteatosis. Otras causas de esteatosis hepática son desnutrición calórico-proteica, hipoxia, obesidad y diabetes mellitus.

Cuando la esteatosis hepática (HIGADO GRASO) adquiere cierta magnitud se refleja en el aspecto macroscópico del hígado:

- aumento de tamaño y peso
- color más pálido y amarillento
- superficie de corte homogénea amarillenta y friable
- disminución de la densidad (tiende a flotar en el agua)

Estas características son variables, dependiendo, entre otros factores, de la intensidad del daño orgánico y de la cronicidad de la enfermedad asociada al hígado graso.

Aspecto microscópico: para llevar a cabo el diagnóstico histopatológico de la esteatosis deben tomarse ciertas precauciones. Normalmente el tejido se incluye en parafina para cortarlo, lo que supone su paso por solventes de grasas. Por lo tanto los TG se disuelven y no se ven, dejando en el citoplasma una vacuola ópticamente vacía, determinada por la disposición polar de las moléculas lipídicas con respecto al agua. Para poder evidenciarlos se utiliza la congelación del tejido en vez de la inclusión en parafina para endurecerlo y poder cortarlo. Luego los cortes se tiñen con tinciones apropiadas para grasas. En condiciones de daño crónico generalmente se observa con el microscopio óptico como una gran gota o vacuola que desplaza el núcleo hacia la periferia celular.

Esta condición es reversible y debe diferenciarse claramente de la INFILTRACION GRASA O ADIPOSIS, que es la presencia de tejido adiposo entre las células parenquimatosas, como puede observarse en el páncreas, miocardio o músculo estriado como resultado de obesidad o de una involución parenquimatosa, según el caso.

Existen otras **acumulaciones patológicas intracelulares**. En la diabetes mellitus se acumula **GLUCOGENO** en células de riñón, páncreas y miocardio, como también en una serie de enfermedades genéticas en las que alguna enzima del ciclo del glucógeno es deficiente o bien éste es anormal. Como el glucógeno se preserva mal con fijadores acuosos, con microscopio óptico se ve como una vacuola vacía y para confirmar su presencia debe fijarse el tejido en alcohol absoluto y teñirse con la técnica de PAS (ácido periódico – reactivo de Schiff).

También en las células pueden acumularse **PROTEINAS** como sucede en células del epitelio tubular proximal renal cuando se están eliminando cantidades anormalmente altas de proteínas (Síndrome nefrótico): se observa un citoplasma de aspecto granular eosinófilo.

En la enfermedad hepática alcohólica aparecen los CUERPOS DE MALLORY O CUERPOS HIALINOS, en especial en la hepatitis alcohólica aguda: estos cuerpos se ven como masas eosinófilas amorfas; están constituidos por acumulos de filamentos intermedios (citoqueratina) y otras proteínas. También pueden verse en otras patologías hepáticas, incluyendo neoplasias malignas hepatocelulares y en la Esteatohepatitis no alcohólica, una entidad similar a la hepatitis alcohólica que se produce en pacientes diabéticos, obesos o usuarios de corticoides.

Otro ejemplo de acumulación proteica es la aparición de inclusiones por secreción proteica activa, como sucede en los plasmocitos que acumulan inmunoglobulinas como CUERPOS DE RUSSELL.

ACUMULACION DE PIGMENTOS: Se definen como sustancias coloreadas normales o anormales, como a su vez endógenos o exógenos. Dentro de los

exógenos el más común es el pigmento de carbón , de gránulos finos y gruesos, negro intenso, que se acumula en macrófagos del sistema ganglionar y pulmonar, denominándose antracosis. Es muy común en personas que viven en grandes centros urbanos y fumadores. Ingresa por la vía aérea y luego es fagocitado a nivel alveolar, siendo posteriormente transportado hacia los ganglios linfáticos. Otro ejemplo es el tatuaje, que corresponden a pigmentos vegetales que se introducen por vía mecánica a nivel de la dermis, donde son fagocitados por macrófagos.

Dentro de los pigmentos endógenos destacan la lipofucsina, que corresponde polímeros de lípidos, fosfolípidos y proteínas que se acumulan en los citoplasmas de las células, presenta color amarillo-pardo y se asocia generalmente al envejecimiento de los tejidos. La melanina es el único pigmento endógeno de color negro, en granular fino y se produce en los melanocitos. Se puede acumular en melanocitos, queratinocitos y macrófagos. La hemosiderina corresponde a la forma de almacenamiento del hierro en el organismo. Puede aumentar en trastornos primarios de su metabolismo (hemocromatosis) o en condiciones de sobrecarga como politransfundidos , anemias hemolíticas o inflamación con hemorragia intensa. Se acumula en macrófagos, u otras células parenquimatosas, presenta color amarillo-pardo, de gránulos gruesos, birrefringentes con luz polarizada. Se puede teñir con técnica de Azul de Prusia.

En ocasiones puede producirse un depósito de sales de calcio (acompañado de pequeñas cantidades de otros minerales) en tejidos que normalmente no están calcificados. Es la llamada **CALCIFICACION PATOLOGICA** que puede ser de dos tipos:

- **CALCIFICACION DISTROFICA**: ocurre en tejidos dañados, muertos, con cambios degenerativos, envejecidos o bien en neoplasias. Generalmente se asocia a niveles normales de calcio sérico. Se la observa en lesiones de aterosclerosis, lesiones tuberculosas antiguas, válvulas cardíacas alteradas, cicatrices, lesiones parasitarias (triquinosis, quiste hidatídico antiguo) y neoplasias en etapas regresivas (leiomiomas, teratomas, quistes ováricos, etc.). La lesión celular es anterior a la calcificación.
- **CALCIFICACION METASTASICA**: no se necesita una lesión previa de células o tejidos. Ocurre cuando hay hiperfosfatemia aislada o asociada a hipercalcemia: hipervitaminosis D, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo, ingesta excesiva de calcio, etc. Se puede observar en mucosa gástrica, parénquima renal (NEFROCALCINOSIS), articulaciones, tendones, etc. En etapas precoces es reversible si se corrige el defecto metabólico.

Ocasionalmente pueden OSIFICARSE focos de calcificación distrófica o metastásica, incluso puede observarse médula ósea. Raramente se produce osificación sin previa calcificación.

Hasta ahora hemos revisado alteraciones del metabolismo celular caracterizadas por acumulaciones de distintos elementos, como consecuencia de una injuria subletal. Pero, además las células, organizadas como tejidos y órganos, deben adaptarse para sobrevivir y permitir la supervivencia del individuo.

El problema básico que enfrentan es una disminución de la disponibilidad de energía y para adecuarse a ello se produce una reducción de la actividad y cambios del tamaño celular. Este último disminuye a través de un aumento del catabolismo o degradación de las proteínas, principalmente estructurales, como también a través de una disminución de la síntesis de estas moléculas. Esta **disminución del tamaño celular** es lo que se denomina **ATROFIA**, un importante fenómeno adaptativo. En un sentido clásico, se refiere solamente a la reducción del tamaño de las células de un tejido u órgano, pero es frecuente que además se agregue alguna disminución en el número de células. En todo caso, un órgano atrófico es pequeño y con menor peso, aunque en ocasiones el parénquima perdido es reemplazado, al menos en parte, por tejido fibroso o adiposo. En realidad es una inhibición adquirida del crecimiento, es decir que el órgano alcanzó su tamaño normal antes de sufrir una atrofia.

Lo anterior permite diferenciar la atrofia de otra situación en la que trastornos congénitos de inhibición o retardo del crecimiento tienen como resultado un menor tamaño, lo que se denomina **AGENESIA**, **APLASIA** e **HIPOPLASIA**, según el caso. En la **AGENESIA** no existe el esbozo embrionario. En la **APLASIA** hay esbozo embrionario, pero éste no se desarrolla. En la **HIPOPLASIA** se desarrolla un órgano igual en aspecto al normal, pero pequeño, y que nunca alcanzará el tamaño normal, además hay una proporción variable de déficit funcional. Existe aún otra malformación embriológica que es la **ATRESIA**: significa falta de creación de un lumen en un cilindro celular sólido, por ejemplo el esófago, la vía biliar, etc.

La **ATROFIA** puede ser:

FISIOLOGICA: es muy importante, tanto en el desarrollo fetal como en el crecimiento postnatal o en la vida adulta.

- Regresión del ductus arterioso durante el desarrollo neonatal.
- Atrofia de los músculos esqueléticos por menor demanda, durante el envejecimiento.
- Regresión del miometrio postparto

PATOLOGICA:

- Al disminuir la carga de trabajo de un tejido, éste se atrofia: músculos esqueléticos inmovilizados por un yeso.
- Por disminución de la irrigación de un tejido: atrofia senil del cerebro.
- Por interrupción de la inervación muscular, se produce atrofia muscular: paroplejía.
- Por inadecuada llegada de nutrientes: una desnutrición calórico-proteica importante determina una marcada atrofia de los músculos esqueléticos.
- Por pérdida del estímulo endocrino: atrofia endometrial, del epitelio vaginal y de la mama en la postmenopausia.

Otras adaptaciones celulares a la injuria subletal incluyen

HIPERTROFIA: Aumento del tamaño celular derivado de mayor cantidad de proteínas estructurales, que llevan a un aumento de volumen celular. Se produce por ejemplo en el embarazo con las células miometriales, glándula mamaria

durante la lactancia, músculo esquelético en fisicoculturistas, y también en condiciones patológicas como la hipertrofia cardíaca derivada de sobrecarga de presión o volumen.

HIPERPLASIA: Aumento neto del número de células de un tejido. Habitualmente está ligada a la hipertrofia. El ejemplo típico son las hiperplasias de órganos blancos por exceso de estimulación como tiroides, paratiroides, suprarrenal, Hiperplasia prostática, hiperplasia endometrial, etc.

METAPLASIA: Reemplazo de un tejido adulto por otro también maduro, pero no nativo de la zona. Habitualmente ligado a estímulos de larga evolución. Ej: Metaplasia escamosa del epitelio bronquial en fumadores, metaplasia columnar del epitelio esofágico en pacientes con reflujo, metaplasia ósea en cartílagos envejecidos, etc.

ENVEJECIMIENTO:

Múltiples factores afectan la forma en la cual el envejecimiento es experimentado por el individuo. Entre otros, una serie de enfermedades se asocia al envejecimiento, especialmente la aterosclerosis, la diabetes y la artrosis.

Una larga e importante serie de actividades celulares declina con el envejecimiento: fosforilación oxidativa, síntesis de ácidos nucleicos, proteínas estructurales y enzimas, síntesis de receptores y de factores de transcripción. Disminuye la capacidad de incorporar nutrientes y reparar el daño cromosómico. Las células presentan algunas alteraciones morfológicas:

- núcleo irregular y anormalmente lobulado
- mitocondrias pleomórficas y vacuoladas
- disminución del retículo endoplásmico
- distorsión del aparato de Golgi
- acumulación de pigmento de desgaste o lipofucsina (producto de la peroxidación de lípidos y, por ende, evidencia de un daño oxidativo). Este pigmento suele asociarse con atrofia senil, especialmente en miocardio e hígado, a los cuales confiere un color pardusco, se denomina **ATROFIA PARDA**.
- Formación de productos de glicosilación no enzimática (Diabetes mellitus): la glicosilación de las proteínas del cristalino puede influenciar el desarrollo de catarata senil.

Hay una serie de proposiciones sobre patogenia del envejecimiento, pero ninguna es suficiente por sí sola:

- Envejecimiento programado
- Defectos en la reparación del ADN, tanto nuclear como mitocondrial
- Alteración (degeneración) de los materiales de la matriz extracelular
- Lesión por radicales libres
- Catabolismo proteico ineficaz
- Acumulación de lesiones (injurias subletales)

INJURIA CELULAR LETAL, IRREVERSIBLE: NECRISIS Y APOPTOSIS

Cuando el daño sufrido por la célula va más allá de la capacidad de adaptación, se sobrepasa el llamado “punto de no retorno”, y la célula va a la muerte. La muerte celular es una etapa terminal, pero se puede llegar a ella por lo menos a través de dos caminos. Uno se refiere a un proceso activo, que consume energía y que está codificado en el ADN, la APOPTOSIS. El otro camino está marcado por lesiones graves e irreversibles de la célula, que no requieren de energía endógena y recibe el nombre de NECROSIS.

NECROSIS:

1. N. DE COAGULACION
2. N. DE LICUEFACCION
3. N. DE CASEIFICACION
4. N. GRASA y ESTEATONECROSIS

Las células que aparecen aumentadas de volumen y con organelos igualmente comprometidos, como el retículo endoplásmico y las mitocondrias, ven exagerada esta tumefacción, con la aparición de grandes densidades en la matriz mitocondrial, ricas en fosfolípidos; esta importante lesión de la mitocondria sería, para diversos autores, el “punto de no retorno” morfológico. Se produce formación de vesículas en las membranas, especialmente la plasmática, pudiendo formarse figuras que recuerdan la disposición de la mielina en la fibra nerviosa (figuras de mielina). Aparecen los signos nucleares de la Necrosis:

- Contracción nuclear con condensación de la cromatina : PICNOSIS
- Fragmentación de la cromatina : CARIORREXIS
- Disolución del núcleo : CARIOLISIS
- Por último, disolución de la célula : CITOLISIS

Hay diversos tipos de necrosis, lo que en parte importante depende del fenómeno que predomine en el proceso: desnaturalización proteica, con coagulación de estas macromoléculas, o bien digestión enzimática con desaparición de las características morfológicas del tejido y licuefacción. Así se constituyen la NECROSIS DE COAGULACION y la NECROSIS DE LICUEFACCION (COLICUATIVA).

NECROSIS DE COAGULACION

Es típicamente una necrosis isquémica, produciéndose generalmente cuando la isquemia es máxima, es decir cuando hay obstrucción total de la llegada de sangre arterial oxigenada a un territorio tisular de tipo terminal. Las células irrigadas por el vaso obstruido mueren en forma más o menos rápida, dependiendo en parte de su actividad metabólica: las más activas son más sensibles (cerebro, hígado, miocardio, riñón). Otras células son menos sensibles (fibroblastos). El foco necrótico resultante se llama INFARTO, debiendo quedar claro que este nombre se aplica a la necrosis. Preferentemente se observan infartos en órganos como el corazón (miocardio), bazo y riñón, pero también pueden afectar otros tejidos. Cuando existe obstrucción venosa, igualmente puede producirse un infarto, pues se acumula sangre venosa sin oxígeno y con

desechos metabólicos, impidiendo la llegada de sangre oxigenada. Por los trastornos hemodinámicos de esta situación se produce extravasación sanguínea en el foco y el infarto se denomina HEMORRAGICO.

La necrosis de coagulación puede no deberse a isquemia, también puede producirse por acción de toxinas bacterianas o de agentes corrosivos como el fenol o mercuriales.

Un foco de necrosis de coagulación tiene un aspecto macroscópico variable dependiendo de la edad de la necrosis: si es reciente, se ve pálido, de consistencia firme y algo aumentado de volumen, con una coloración que recuerda algo a la carne cocida. A medida que pasa el tiempo la masa necrótica se hace más amarillenta y se reblandece, posteriormente se reemplazará la zona afectada ya sea con tejido nativo o con cicatriz fibrosa. El aspecto microscópico también es variable según la evolución: en un comienzo las células parenquimatosas son más eosinofílicas que lo normal, pero con pocos cambios en su morfología. Luego las células aumentan de volumen, su citoplasma es eosinófilo y con restos granulares de proteínas desnaturalizadas. El núcleo se pierde (cariolisis) y las células parecen fantasmas que comienzan a ser fagocitadas por células inflamatorias que invaden el foco y lo preparan para la reparación, removiendo el tejido muerto. Esta descripción general puede tener algunas variables según el territorio afectado por el infarto, pero es notablemente diferente en el sistema nervioso central.

NECROSIS DE LICUEFACCION O COLICUACION

En el cerebro, como consecuencia de un infarto se produce también muerte celular, pero ésta adquiere el aspecto de una necrosis colicuativa. En este caso predomina la degradación enzimática del tejido, con reblandecimiento, licuefacción y formación de un quiste. La degradación del tejido es llevada a cabo por enzimas proteolíticas liberadas por las propias células muertas (AUTOLISIS) y por las enzimas liberadas por las células inflamatorias que invaden el foco (HETEROLISIS). Como consecuencia, se produce un reblandecimiento del tejido cerebral muerto, favorecido por la falta de una trama de fibras reticulares y colágenas de sostén como ocurre en otros tejidos, lo que se denomina ENCEFALOMALACIA, y luego licuefacción de éste: se forma un quiste con paredes formadas por el tejido no necrótico.

Siempre que se produce esta gran digestión enzimática del foco necrótico, hay necrosis de licuefacción, por lo que un ABSCESO también es un ejemplo de este tipo de necrosis. En él el pus consiste en bacterias muertas, leucocitos y células tisulares, tanto muertos como en degradación.

NECROSIS DE CASEIFICACION

Es una variante de la necrosis de coagulación. Se produce en tejidos afectados por algunas micobacterias, como el bacilo de Koch o bien por algunos hongos.

Macroscópicamente el foco de necrosis está claramente demarcado del tejido normal; es de color blanquecino amarillento, granular y friable, con alguna semejanza al queso (caseum=queso).

Microscópicamente se observa un material amorfo, granular, con restos de células muertas, y se halla rodeado por células inflamatorias. Un ejemplo típico es la tuberculosis: las células inflamatorias que rodean al foco necrótico desarrollan

una morfología distintiva, y se denominan MACROFAGOS EPITELIOIDEOS (de citoplasma abundante y bordes bien delimitados) y CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS DE TIPO LANGHANS (con los núcleos dispuestos en forma de herradura). Este conjunto de células inflamatorias forma un **GRANULOMA**, que en este caso será CASEIFICANTE por el contenido de necrosis caseosa en su centro. A pesar de ser característico de la TBC, no es patognomónico. Estos focos caseificados carecen de irrigación sanguínea. Si no tienen una vía de escape, pueden permanecer por largo tiempo en los tejidos, y con frecuencia ser asiento de una calcificación distrófica.

ESTEATONECROSIS Y NECROSIS GRASA

Se produce cuando ocurre necrosis del tejido adiposo. Se la ve en dos circunstancias:

1. ESTEATONECROSIS: Se produce por inflamación aguda del páncreas con daño de células parenquimatosas y salida de lipasas y proteasas al espacio extracelular. Esto produce muerte de células adiposas próximas al páncreas (y más lejanas si el cuadro es grave y las lipasas llegan a la sangre), con hidrólisis de TG hasta ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos se combinan preferentemente con calcio, también con sodio y magnesio, con formación de jabones. Así los focos de esteatonecrosis se hacen firmes y progresivamente más blanquecinos a medida que se enriquecen en calcio, tomando el aspecto de tiza. Histológicamente, las células adiposas necróticas tienen contornos pálidos, con citoplasma de contenido amorfo, algo basófilo.
2. NECROSIS GRASA: Compromiso traumático del tejido adiposo, por ejemplo en región mamaria, muslos etc. Se produce una reacción inflamatoria en torno a los adipocitos destruidos, incluyendo la presencia de células gigantes, que fagocitan los restos (Granulomas lipofágicos). Esta lesión es importante en patología mamaria por su diagnóstico diferencial con el cáncer.

GANGRENA

Un caso especial es el de la necrosis isquémica de grandes territorios, especialmente de extremidades inferiores. Se produce a consecuencia de obstrucción de arterias mayores, iliofemorales o poplíteas, por ejemplo. Por la circulación colateral abundante de la extremidad inferior, el foco necrótico se ubica distalmente, en los orfejos, antepié, etc.) Por lo lejano de la circulación del foco necrótico, las células inflamatorias no llegan a él y no remueven el tejido muerto. Este permanece in situ y lentamente se va momificando por deshidratación, adquiriendo un color negruzco. Este tipo de necrosis de coagulación toma el nombre de GANGRENA, que en el caso descrito se trataría de una GANGRENA SECA, por las características semiológicas del proceso. La gangrena se define como una necrosis de coagulación más infección, pero en la gangrena seca la infección es inaparente. No sucede lo mismo si se rompe la barrera cutánea y penetran bacterias y llegan células inflamatorias: se produce lisis tisular y producción de líquido: se habla de GANGRENA HUMEDA. En ella es evidente la infección y el cuadro es de mucha mayor gravedad. También se puede hablar de gangrena húmeda en cuadros de obstrucción vascular del intestino

delgado. En todos estos casos, lo más habitual es la presencia de enfermedad vascular grave, especialmente aterosclerosis.

Cuando hay heridas traumáticas amplias (guerra, accidentes) o bien algunas heridas quirúrgicas (por ejemplo cirugía biliar) o en caso de abortos criminales, se puede producir proliferación de anaerobios del tipo del *Clostridium perfringens*, con variable necrosis especialmente muscular, producción de gas y un grave cuadro tóxico general: es la GANGRENA GASEOSA.

NECROSIS DE NEOPLASIAS MALIGNAS

Corrientemente se dice que la necrosis en cáncer se produce por isquemia, debido a que el tumor crece más rápido de lo que lo hace su estroma, incluyendo vasos sanguíneos. Esto es básicamente cierto, pero se agregan otros factores coadyuvantes en esta necrosis, a saber: irregularidades en la producción de factores angiogénicos y antiangiogénicos tanto tumorales como de células presentes en el foco; acción de células T citotóxicas y células killer naturales; acción de monoquinas, etc. De este modo, la necrosis de tumores malignos, teniendo un factor hipóxico importante, es realmente multifactorial.

APOPTOSIS

Las células pueden morir de una manera diferente a la que hemos descrito, de un modo más selectivo, con menor repercusión en el tejido y, estableciendo una gran diferencia con la necrosis, pueden hacerlo fisiológicamente. Hablamos de la APOPTOSIS, que cuando es fisiológica está programada genéticamente y permite un desarrollo embriológico normal: se halla involucrada en los siguientes fenómenos:

- formación de lúmenes en órganos huecos (esófago, vía biliar) durante el desarrollo embrionario.
- ordenamiento de sistemas celulares, como es la eliminación clonal de linfocitos autorreactivos
- eliminación de células que responden a factores de crecimiento (especialmente hormonales) cuando estos han dejado de producirse: endometrio en el ciclo, mama postlactancia, testículo senil, etc.
 - eliminación de células patológicas, como las infectadas (virus), neoplásicas malignas (transformadas), etc.

La apoptosis patológica se produce frente a lesiones celulares generalmente menores que aquellas que inducen necrosis. Una importante diferencia podría estar en la disponibilidad de ATP tras la injuria celular: si hay depleción de ATP la muerte celular será por necrosis. La apoptosis necesita de energía y sigue un camino compuesto por etapas sucesivas, con la intervención de factores apoptóticos y antiapoptóticos. En algunas etapas se puede producir superposición de apoptosis y necrosis; sin embargo, hay diferencias importantes:

- en la apoptosis hay pérdida de volumen celular, en la necrosis hay tumefacción.
- en la apoptosis hay condensación de la cromatina bajo la membrana nuclear, en forma de crecientes. En la necrosis existen los cambios de picnosis, cariorrexis y cariólisis.

- Los organelos conservan sus membranas en la apoptosis, en la necrosis hay ruptura de lisosomas con escape de enzimas degradativas y daño profundo de membranas.
- En la apoptosis hay protuberancias de la membrana plasmática que pueden contener organelos y fragmentos nucleares, en la necrosis hay pérdida de continuidad de membranas.
- Las protuberancias de la membrana plasmática en la apoptosis, junto con los organelos y fragmentos nucleares, se pueden liberar y formar los cuerpos apoptóticos, lo que no se observa en la necrosis.
- la apoptosis puede afectar a células aisladas, sin perturbar a sus vecinas; en la necrosis hay compromiso de muchas células contiguas
 - los cuerpos apoptóticos son fagocitados por las células vecinas y por macrófagos ya presentes en el tejido: no hay reacción inflamatoria. En cambio, la reacción inflamatoria y la fagocitosis sólo por macrófagos (sin intervención de células vecinas) es típico de necrosis.



Introducción

INFLAMACION



Dr. IVAN
ES CASTRO

Aspectos históricos de la inflamación

- Un papiro egipcio describió 3.000 a.C. los signos de inflamación
- Celsus (siglo I d.C.) describió los cuatro signos cardinales: rubor (enrojecimiento), tumor (tumefacción), calor y dolor
- Virchow en el siglo 19 añadió el quinto signo, pérdida de la función
- Hunter (1793): “la inflamación no es una enfermedad sino una respuesta inespecífica”
- Cohnheim (siglo 19): realizó excelentes descripciones del proceso inflamatorio
- Metchnikoff (1882) descubrió la fagocitosis
- Ehrlich: desarrolla la teoría humoral
- Lewis: estableció el postulado que diversas sustancias inducidas localmente por la lesión, mediaban los cambios vasculares en la inflamación

Resumen de mediadores en inflamación

Desde que Lewis sugirió la existencia de un mediador como la histamina, un sinnúmero de sustancias involucradas en el proceso inflamatorio han sido descritas, las cuales participan en las distintas fases y manifestaciones de la inflamación, tales como: vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, edema, quimiotaxis (activación de leucocitos), fiebre, dolor y lesión de tejidos. (ver Tablas : 3-6 y 3-7, p. 82. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 6º Edición. McGraw Hill-Interamericana. 2000)

Definición y etiología

- Es una reacción biológica compleja, que es dirigida por un tejido en respuesta a una noxa, ya sea, por una injuria externa o un estímulo interno, a agentes químicos tóxicos, factores físicos, microorganismos y sus metabolitos y respuesta inmune. La inflamación ocurre en el tejido conectivo vascularizado y es de carácter protector, que permite destruir, atenuar o mantener localizado al agente patógeno.
- La respuesta inflamatoria está muy relacionada con el proceso de reparación, este último permite que el tejido lesionado, sea sustituido por regeneración de las células parenquimatosas nativas, por proliferación de tejido fibroblástico (cicatrización) o con mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos.
- La respuesta inflamatoria ocurre en el tejido conectivo vascularizado e involucra: plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y, constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo.

(ver Fig. 3-1, p. 54, Cotran y col.)

Inflamación aguda: Es una respuesta inmediata o inicial al agente injuriante. Es el marcador de los tejidos de los mamíferos a la noxa. Esta respuesta es relativamente inespecífica y sus funciones primordiales son: eliminar tejidos muertos, proteger frente a la infección local y facilitar el acceso del sistema inmune al área afectada

Principales (3) componentes de la respuesta inflamatoria aguda

- a) Modificaciones en el calibre de los vasos, originando aumento del flujo sanguíneo
- b) Alteraciones en la estructura de la microvasculatura, permitiendo la salida desde la circulación de proteínas plasmáticas y leucocitos y,
- c) Migración de leucocitos desde el punto de salida de la microcirculación al foco inflamatorio, bajo la influencia de factores quimiotácticos, donde se acumulan. Posteriormente, los leucocitos fagocitan y eventualmente, eliminan el agente lesivo. Tanto durante la quimiotaxis como la fagocitosis, se puede originar lesión tisular por acción de metabolitos tóxicos y proteasas liberadas al extracelular.

(ver Fig. 3-2, p. 56, Cotran y col.)

El tipo de leucocito en migración, es dependiente de la etapa de evolución de la inflamación y del tipo de estímulo injuriante. Así, los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio entre las primeras 6 a 24 horas, siendo reemplazados por monocitos/macrófagos a las 24 a 48 horas.

(ver Fig. 3-10, p. 63, Cotran y col.)

Evolución de la inflamación aguda El proceso inflamatorio agudo, puede tomar diferentes vías, como: resolución, formación de abscesos o adoptar la forma crónica, en estos dos últimos casos, pueden terminar en curación (ya sea, por regeneración y/o cicatrización) \

(ver Fig. 3-24, p. 83, Cotran y col.)

Resolución completa en inflamación aguda: indica la terminación del evento inflamatorio, donde se restablece la estructura normal del tejido, en el sitio donde ocurrió la inflamación y una vez controlado el estímulo o agente que lo originó (el restablecimiento puede ser "ad integrum")

(ver Fig. 3-25, p. 83, Cotran y col.)

Resumen de la respuesta inflamatoria aguda

1.- Cambios vasculares → aumentan el aporte sanguíneo en el área de lesión, debido a:

- dilatación arteriolar y,
- apertura de lechos capilares

2.- Aumento de permeabilidad vascular → acumulación de líquido extravascular rico en proteínas (exudado), estas últimas dejan los vasos por las uniones intercelulares endoteliales o por lesión directa de las células del endotelio.

3.- Leucocitos: al inicio predominan los PMNs neutrófilos, los cuales se unen al endotelio mediante las moléculas de adhesión (tales como P-selectina, E-selectina, ICAM-1), transmigran a través de éste y migran al área lesional influenciados por factores quimiotácticos.

4.- Fagocitosis del agente injuriante (con potencial muerte del microorganismo).

Los leucocitos activados en la fase 3 y 4 (quimiotaxis y fagocitosis, respectivamente), pueden liberar al medio extracelular, metabolitos tóxicos y proteasas, los que potencialmente pueden ser causa de daño tisular. (ver Fig. 3-23, p. 81, Cotran y col.)

Definición de inflamación crónica: Es una inflamación de duración prolongada (semanas o meses) y en la que puede observarse simultáneamente, signos de inflamación activa, de destrucción tisular e intentos de curación por cicatrización. Ella puede surgir:

- a) Como cuadro evolutivo a partir de una inflamación aguda.
- b) Frecuentemente se inicia como un evento insidioso, de respuesta solapada y de baja (expresión) y, a menudo asintomática (como puede ser vista en artritis reumatoide, aterosclerosis, tuberculosis y neumopatías crónicas).

Una inflamación crónica puede ser observada en los siguientes contextos:

- 1.- Infecciones persistentes producidas por ciertos microorganismos (algunos como el bacilo de Koch, *Treponema pallidum* y hongos). Estos agentes son de baja patogenicidad e inducen una reacción inmunitaria de hipersensibilidad retardada
- 2.- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos (partículas en silicosis, componentes lipídicos plasmáticos tóxicos y aterosclerosis)
- 3.- Autoinmunidad (enfermedades autoinmunitarias, donde antígenos propios inducen una reacción inmunitaria que se mantiene a sí misma y contra los tejidos del huésped y da lugar a varios cuadros inflamatorios crónicos comunes, tales como: artritis reumatoide y lupus eritematoso, por ejemplo

Características histológicas de la inflamación crónica

Como fue visto, en una inflamación aguda, los rasgos que la caracterizan son: alteraciones vasculares, edema e infiltración por polimorfonucleares neutrófilos. En cambio, una inflamación crónica muestra las siguientes características:

- a) Infiltración por células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Demostrando una reacción persistente a la noxa o agente injuriante.

b) Destrucción tisular (daño inducido principalmente por productos de células inflamatorias)

(ver Tabla 3-8, p. 86, Cotran y col.)

c) Intentos de reparación del tejido lesionado, mediante sustitución por tejido conectivo, con proliferación de vasos de pequeño calibre (angiogénesis) y especialmente proliferación fibroblástica, es decir, tejido de granulación, el cual conduce a fibrosis

Células participantes en una inflamación crónica

1.- Macrófago (MΦ): Así, como en la inflamación aguda el PMN neutrófilo, es la célula más importante y predominante. En la inflamación crónica, la figura central es el macrófago, en especial, por la gran cantidad de sustancias biológicamente activas, que puede secretar como ya ha sido mencionado.

En la inflamación crónica, persiste la acumulación o reclutamiento de macrófagos, mediada por diferentes mecanismos.

(ver Fig. 3-29, p. 86, Cotran y col.)

El macrófago es uno de los componentes del denominado sistema monocítico-macrofágico (ex-sistema reticuloendotelial) y es considerada una célula primordial en la inflamación crónica. El precursor putativo, el monocito sanguíneo, tiene una vida media de alrededor de 1 día y los macrófagos tisulares, varios meses.

(ver Fig. 3-27, p. 85, Cotran y col.)

Los macrófagos son activados mediante dos tipos de estímulos:

a) Por células T activadas (a través de INF gamma) y.

b) Por estímulos no inmunológicos como: endotoxina y otros mediadores químicos:

(Fig. 3-28, p. 86, Cotran y col.)

Otras células participantes en la inflamación crónica

1.- Linfocitos: pueden ser de 2 tipos (T y B) y según su estado (activados o células de memoria)

Las interacciones recíprocas entre linfocitos y macrófagos y, la secreción por ambos de mediadores inflamatorios, establecen las bases para la persistencia de la respuesta inflamatoria.

(ver Fig. 3-30, p.87, Cotran y col.)

Las células plasmáticas (efectoras de la línea de linfocitos B), elaboran anticuerpos contra el antígeno presente en el área inflamatoria o dirigido a componentes tisulares alterados.

2.- Mastocitos: tienen una distribución amplia y participan tanto en reacciones inflamatorias agudas y persistentes. Están involucrados en reacciones anafilácticas y en respuesta a parásitos.

- 3.- Eosinófilos: su actividad inflamatoria es dirigida por una particular quimiocina denominada eotaxina. Los eosinófilos secretan una proteína catiónica (proteína básica principal), la cual es tóxica para parásitos y también para células epiteliales.
- 4.- Neutrófilo: célula característica de la inflamación aguda, puede ser vista en un proceso inflamatorio crónico, cuando hay persistencia bacteriana, por acción de mediadores producidos por macrófagos o por células necróticas (por ejemplo, en osteomielitis crónica y acción de cigarrillo en pulmón).

Tipos morfológicos de inflamación crónica

a) **Inflamación crónica inespecífica:** se expresa como una difusa acumulación de macrófagos y linfocitos en el área afectada. Posteriormente, los macrófagos estimulan la proliferación fibroblástica, con formación de una cicatriz que reemplaza el tejido normal o funcional

b) **Inflamación granulomatosa:** es un importante subtipo de inflamación crónica y denominada inflamación crónica de tipo específica (en la cual con mayor o menor precisión se puede reconocer el agente causal). La presencia de ella indica algún grado de capacidad inmune. Está caracterizada por los denominados granulomas, que corresponden a agregados o acúmulos de macrófagos modificados (células epitelioides), linfocitos y células gigantes multinucleadas, los cuales son producto de una reacción inmune de hipersensibilidad retardada de tipo IV.

La inflamación granulomatosa es inducida por diversos agentes infecciosos y no infecciosos. El ejemplo más notable de este tipo de inflamación, es la tuberculosis, pero hay otras también de causa bacteriana, algunas infecciones micóticas y no infecciosas (sarcoidosis, beriliosis, acción de sustancias lipídicas irritantes) y cuerpos extraños (talco, suturas y fibras no fagocitadas). (ver Tabla 3-9, p. 88, Cotran y col.

Patrones morfológicos en inflamación crónica y aguda: Ellos corresponden a variaciones morfológicas de los cuadros básicos de la respuesta inflamatoria.

1.- **Inflamación serosa:** fluido ligero, derivado plasma sanguíneo o de secreción por células mesoteliales de peritoneo, pleura y pericardio (derrame). También, contienen líquido seroso la epidermis o más profundamente en piel (quemadura o infecciones virales).

2.- **Inflamación fibrinosa:** ocurre cuando el aumento de la permeabilidad vascular es suficiente para permitir la salida de grandes moléculas, como la fibrina. El exudado fibrinoso también se puede originar en el intersticio, por acción de un estímulo procoagulante. El exudado inflamatorio fibrinoso es característico de pleura y pericardio. Histológicamente, la fibrina tiene la apariencia de una trama fibrilar eosinófila, la cual es eliminada por fibrinólisis y los restos celulares por macrófagos (resolución), de lo contrario se produce organización del exudado.

3.- **Inflamación purulenta o supurativa:** se caracteriza por la producción de pus o exudado purulento, por acción de las denominadas bacterias piógenas (productoras de pus, por ejemplo, estafilococos). Una forma frecuente de este tipo inflamatorio supurativo agudo, es la apendicitis aguda.

4.-**Úlceras**: es un defecto local (solución de continuidad) o excavación en un órgano o tejido, secundario a la descamación (o desprendimiento del tejido inflamatorio necrótico). Ellas son más frecuentemente vistas:

a) Necrosis inflamatoria de mucosa bucal, estómago e intestino (constituyendo el mejor ejemplo de estas lesiones la úlcera péptica gástrica y duodenal) y aparato genitourinario.

a) Inflamaciones subcutáneas de extremidades inferiores (en anormalidades de la circulación)

En la fase aguda de estas lesiones, hay un prominente infiltrado polimorfonuclear y dilatación vascular marginal en la solución de continuidad. Mientras que en la crónica, se observa proliferación fibroblástica, cicatrización y acúmulos de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (ver Fig. 5.16 y 5.17, pp. 73-74, Stevens A & Lowe J. Anatomía Patológica. Harcourt Brace. España. 1996)

5.- **Inflamación catarral**: indica un tipo de exudado que se forma en membranas mucosas, caracterizado por un alto contenido mucoso, como ocurre en rinitis y bronquitis.

Vasos y ganglios linfáticos en inflamación

- Vasos y ganglios linfáticos (y sistema monocítico-macrofágico), constituyen la segunda barrera de contención en la respuesta inflamatoria (por ejemplo, impidiendo la diseminación de una infección).
- Los vasos linfáticos drenan el líquido de edema, durante la inflamación, así como también, leucocitos y detritus celulares.
- Los vasos linfáticos y ganglios linfáticos, pueden presentar una inflamación secundaria (linfangitis y linfadenitis, respectivamente).

Los productos derivados de monocitos/macrófagos y de otros tipos de leucocitos, pueden producir efectos deletéreos. Por lo tanto, en una evolución persistente e incontrolada, el propio infiltrado inflamatorio se convierte en nocivo y provoca daño tisular, convirtiéndose en un mecanismo patogénico básico en enfermedades humanas agudas y crónicas. (ver Tabla 3-2, p. 68, Cotran y col.)

Efectos sistémicos de la inflamación

La fiebre es una de las manifestaciones más notorias, especialmente cuando la inflamación se asocia a infección. Ella es coordinada por el hipotálamo e incluye una serie de respuestas, de la denominada reacción de fase aguda:

- a) Endocrinas y metabólicas (como secreción de proteínas, aumento de glucocorticoides y disminución de vasopresina)
 - b) Autónomas (redistribución de flujo sanguíneo, aumento de pulso y presión arterial y disminución de sudoración) y,
 - c) Conductuales (temblor, calofríos, anorexia y otras)
- (ver Fig. 3-34, p. 92, Cotran y col.

Otras manifestaciones sistémicas

- Leucocitosis (con desviación a izquierda)
- Neutrofilia
- Linfocitosis
- Eosinofilia
- Leucopenia

Infecciones oportunistas

Corresponden a infecciones que habitualmente son inocuas o latentes en sujetos normales (competentes inmunológicamente). Ellas afectan con frecuencia a huéspedes comprometidos por inmunodeficiencias genéticas o adquiridas. Entre estas condiciones podemos mencionar:

- 1.- Tratamientos citotóxicos (neoplasias malignas)
- 2.- Utilización de inmunosupresores (transplantes tisulares o enfermedades autoinmunitarias)
- 3.- SIDA

Entre estas infecciones oportunistas, las hay de tipo viral (Citomegalovirus), bacterianas (*Pseudomonas*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*), micóticas (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Mucor*) y parasitarias (*Pneumocystis carinii*, aunque hay estudios que sugieren que se trataría de un hongo; *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Toxoplasma gondii*).

REPARACION

En inflamaciones necrosantes, la destrucción del tejido daña tanto células parenquimatosas como el estroma (o armazón, el cual posibilita la regeneración normal de las células nativas del tejido)) y es característico de la inflamación crónica. De este modo, la reparación no puede lograrse exclusivamente por regeneración celular parenquimatosas, aún en órganos con esta capacidad. Por lo tanto, la reparación del daño tisular se obtiene por sustitución de las células parenquimatosas no regeneradas por componentes del tejido conectivo, lo que evolutivamente da lugar a fibrosis y cicatrización. Este evento comprende cuatro fenómenos:

- 1.- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)
- 2.- Migración y proliferación de fibroblastos
- 3.- Depósito de matriz extracelular
- 4.- Desarrollo y organización del tejido fibroso (remodelación)

La reparación de los tejidos en un proceso inflamatorio, puede ser muy rápida incluso a 24 horas del inicio de la injuria, de no existir resolución proliferan fibroblastos y células endoteliales, dando origen en 3 a 5 días a un tejido especializado y sello de la curación (tejido de granulación → fibrosis). De esta manera, la reparación involucra dos procesos distintos:

- a) Regeneración: reemplazo de las células lesionadas, por otras de la misma extirpe, en ocasiones sin evidencias residuales de la lesión previa. Ello requiere conservación de la trama conectiva estructural.
- b) Cicatrización: sustitución por tejido conectivo (fibroplasia o fibrosis), lo cual deja una cicatriz permanente

En la mayoría de los casos, ambos eventos contribuyen a la reparación de los tejidos. Por otra parte, cuando ha ocurrido la injuria celular y tisular, la reparación depende del tipo celular que está estructurado el tejido, ya sea, por células lábiles (células en división constante, por ejemplo, células epidérmicas), células estables o quiescentes (células con escasa actividad mitótica, pero ante ciertos estímulos pueden dividirse rápidamente y reconstruir el tejido, como los hepatocitos) y células permanentes (no divisibles, las cuales abandonaron el ciclo celular en la etapa postnatal, por ejemplo, neuronas y cardiomiocitos).

(ver Fig. 4-20, p. 118, Cotran y col.)

a) **Cicatrización por primera intención:**

- Poca pérdida de tejido
- Bordes superpuestos

- Tejido de granulación en pequeña cantidad
- Cicatriz pequeña
- Evolución rápida

b) Cicatrización por segunda intención:

- Gran pérdida de tejido
- Bordes tortuosos
- Abundante tejido de granulación
- Evolución lenta

(ver Fig. 4-17, p 115, Cotran y col.)

Anormalidades en la reparación de heridas: La curación de las heridas puede complicarse, al alterarse cualquiera de los eventos de la reparación. Las anomalías de la cicatrización pueden ser agrupadas de la siguiente forma:

- a) Formación deficiente de la cicatriz: por formación insuficiente de tejido de granulación . Complicaciones: dehiscencia y ulceración de la herida
- b) Formación excesiva de los componentes de la reparación: la acumulación excesiva de colágeno, puede dar lugar a cicatrices excesivas (queloides y cicatrices hipertróficas). Por otra parte, existe la formación en exceso de tejido de granulación (granulación exuberante). Finalmente, en raras ocasiones hay una proliferación anormal de fibroblastos y otros elementos del tejido conectivo, que pueden recurrir después de la extirpación (desmoides o fibromatosis agresiva)
- c) Aparición de contracturas: la retracción exagerada de una herida, puede producir deformidades de ella y de los tejidos circundantes

GLOSARIO

1.- **Edema:** constituye un aumento neto o exceso del líquido extravascular, ya sea, en el tejido intersticial o en cavidades serosas, donde este fluido puede ser un exudado o trasudado. Ocurre como consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular, que ocasiona salida de fluido rico en proteínas hacia el intersticio con aumento de la presión osmótica a la que se agrega un incremento de presión hidrostática secundaria a vasodilatación y aumento de líquido intersticial.

2.- **Exudación:** salida de líquido, proteínas y células sanguíneas desde el sistema vascular al tejido intersticial o a las cavidades corporales.

3.- **Exudado:** líquido extravascular de carácter inflamatorio, con una elevada concentración de proteínas, abundantes restos celulares y un peso específico superior a 1.020. Indica una alteración significativa en la permeabilidad normal de los vasos de pequeño calibre en el área de lesión.

4.- **Trasudado**: líquido con bajo contenido en proteínas (mayoritariamente, albúmina) y un peso específico inferior a 1.012. Esencialmente, es un ultrafiltrado de plasma sanguíneo y ocurre como consecuencia de un desequilibrio hidrostático a través del endotelio vascular, siendo la permeabilidad endotelial normal.

5.- **Quimiotaxis**: corresponde a la migración de leucocitos una vez extravasados a los tejidos, para alcanzar el área de lesión, mediante la locomoción orientada según un gradiente químico. Todas las células inflamatorias responden a diferentes velocidades a los estímulos quimiotácticos. Ellos pueden ser endógenos (como productos bacterianos) o endógenos (componentes del sistema del complemento, productos de la vía de la lipoxigenasa y citoquinas).

6.- **Pus** (exudado purulento): exudado de origen inflamatorio, rico en leucocitos (mayoritariamente, neutrófilos con degeneración grasa), restos (detritus) celulares parenquimatosos y líquido de edema.

7.- **Supuración**: producción de exudado purulento por acción de las denominadas bacterias piógenas.

8.- **Absceso**: foco localizado de exudado inflamatorio agudo purulento, circunscrito por una pared fibroconectiva del huésped. Se observa confinado en un tejido, órgano o espacio cerrado.

9.- **Flegmón**: supuración extensa sin delimitación, que se insinúa entre los planos de los tejidos.

10.- **Empiema**: propagación de una infección, originando una reacción fibrinopurulenta confinada a un sitio como una cavidad (pleura) u órgano (vesícula biliar).

11.- **Celulitis**: inflamación aguda piógena diseminada, en dermis y tejido subcutáneo, generalmente por complicación de una herida, úlcera o dermatosis. El área afectada, generalmente la pierna es sensible, caliente, eritematosa y tumefacta, careciendo de una demarcación de la piel no comprometida. Los gérmenes más frecuentemente aislados en esta condición son: estreptococos (grupo A, G y B) y estafilococcus aureus. En ocasiones, se acompaña de síntomas generales y generalmente, se asocia a una linfangitis y linfadenopatía regional. La erisipela es una celulitis superficial con prominente compromiso linfático, presentando la apariencia de una indurada "piel de naranja", con un borde que es demarcado de la piel normal.

12.- **Forúnculo**: inflamación supurativa focal de piel y tejido subcutáneo, la cual se inicia en un folículo piloso de ciertas regiones y causada por estafilococos aureus.

13.- **Fístula**: producción durante un proceso inflamatorio, de comunicaciones anormales entre dos cavidades (fístulas internas) o entre una víscera y la superficie externa.

14.- **Resolución completa en inflamación en aguda**: corresponde a la finalización del proceso inflamatorio, una vez controlado el agente o estímulo injuriante, hay un restablecimiento de la estructura normal del tejido (el cual puede ser "ad integrum") donde se produjo la inflamación, lo que implica: neutralización de mediadores químicos (permeabilidad vascular normal), interrupción de infiltrado leucocitario, muerte de neutrófilos y eliminación de diversos componentes (líquido de edema, proteínas, leucocitos, cuerpos extraños y restos necróticos).

15.- **Tejido de granulación**: corresponde histológicamente a la neoformación de vasos (angiogénesis) y a proliferación de fibroblastos. Dicha denominación

corresponde a su aspecto: tejido blando, granular y rosado. Este tejido es un sello distintivo de la curación. Si la resolución no ha ocurrido, fibroblastos y células endoteliales proliferan, formando este tejido especializado en 3 a 5 días.

16.- **Fibrosis o fibroplasia:** a continuación del fenómeno anterior, se produce la fibrosis o fibroplasia dentro del andamiaje de tejido de granulación de vasos neoformados y que da lugar al depósito de matriz extracelular, formado inicialmente en el sitio de reparación. En la fibrosis intervienen dos procesos:

- a) Migración y proliferación de fibroblastos en el sitio de la lesión y,
- b) Depósito de matriz extracelular por estas células.

17.- **Organización de exudado:** cuando un exudado fibrinoso en tejidos o cavidades corporales no es reabsorbido adecuadamente, prolifera tejido conectivo en el área del exudado, formando una masa de tejido fibroso.

18.- **Granuloma:** área localizada de inflamación granulomatosa, la cual está conformada por acumulación microscópica de macrófagos transformados (células epitelioides), rodeadas por un anillo de infiltrado linfocitario y a veces, células plasmáticas. En los granulomas más avanzados los componentes anteriores son rodeados por fibroblastos y tejido conectivo. Por otra parte, pueden dar lugar a células gigantes multinucleadas, ya sea, de tipo Langhans o de tipo cuerpo extraño.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 6º Edición. McGraw Hill-Interamericana. 2000.
- 2.- Stevens A & Lowe J. Anatomía Patológica. Harcourt Brace. España. 1996.
- 3.- Herane MI & Urbina F. Dermatología I. Mediterráneo. 2000
- 4.- Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 11º Edición. Salvat Editores. 1974.
- 5.- Swartz MN. Cellulitis. N Engl J Med 350: 904-912, 2004.
- 6.- Jurlow E. Inflamación y Reparación. Serie científica Básica 1. Centro de Extensión Biomédica. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Mediterráneo. 1996.
- 7.- LiVolsi VA et al. Pathology. NMS. 3RD Edition. Harwal Publishing. 1994.

NEOPLASIAS

DR. IVAN RETAMALES CASTRO

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCION
2. ANTECEDENTES HISTORICOS
3. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER
4. DEFINICIONES FUNDAMENTALES
5. CLASIFICACION Y NOMENCLATURA
6. CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS NEOPLASIAS
7. DIFERENCIACION Y ANAPLASIA
8. ALTERACIONES FENOTIPICAS DE LA CELULA NEOPLASICA MALIGNA
9. CARACTERES MORFOLOGICOS DE LAS CELULA NEOPLASICA
10. GRADUACION GENERAL DE LAS NEOPLASIAS
11. GRADUACION DE LOS CARCINOMAS
12. GRADUACION DE LOS SARCOMAS
13. GRADUACION NUCLEAR (GRADO NUCLEAR)
14. ETAPIFICACION
15. EFECTOS SISTEMICOS O GENERALES DE LAS NEOPLASIAS
16. SINDROMES PARANEOPLASICOS
17. ENFERMEDADES, CONDICIONES O ENTIDADES PRENEOPLASICAS
18. ONCOGENESIS/CARCINOGENESIS
19. HISTORIA NATURAL DE LA NEOPLASIA
20. CARCINOGENESIS QUIMICA
21. CARCINOGENESIS FISICA
22. ONCOGENESIS VIRAL
23. ONCOGENES/GENES SUPRESORES DE TUMOR
24. MECANISMOS DE REPARACION DE ADN
25. HERENCIA Y CANCER
26. HETEROGENEIDAD TUMORAL
27. INVASION Y METASTASIS
28. VIAS DE DISEMINACION
29. BIOLOGIA DE LAS METASTASIS
30. INMUNIDAD Y CANCER
31. METODOS DIAGNOSTICOS DE LAS NEOPLASIAS
32. TERAPEUTICA Y CANCER
33. APENDICE: GLOSARIO DE TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO CELULAR
34. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Este material instruccional está dirigido a alumnos de pregrado que requieran una visión global de las bases fundamentales que sustentan la patología oncológica.

Sin embargo, también puede ser utilizado por alumnos de postgrado como una primera aproximación a este vasto campo de la medicina.

Sin duda, que estamos en medio de una avalancha de información que la mayoría de las veces, nos confunde y nos desvía de lo esencial, es decir, de tener una visión integrada de algún tópico. Desde luego, cuando esto se logra se puede perder profundidad. En este contexto, este ejemplar no tiene más pretensión que entregar las "primeras letras" y estimular al lector a ampliar sobre esta base su conocimiento de las neoplasias, acudiendo posteriormente a la literatura clásica.

Como puede ser observado en portada, aparece la figura de un cangrejo, la cual fue aparentemente la analogía hecha para las primeras descripciones de cáncer (mamario) en la antigüedad, donde las extremidades correspondían a la infiltración de los tejidos circundantes. Por otra parte, he incluido una fotografía del eminente patólogo Dr. Rudolph Virchow, como un homenaje a quien hizo una contribución primordial al estudio de las neoplasias, como padre de la "Patología celular".

También, aparece un microscopio óptico, la piedra angular en el diagnóstico, clasificación y determinación del pronóstico de las enfermedades oncológicas.

Como se desprende de los contenidos, este grupo de enfermedades fue descrita tempranamente y hoy es un problema de Salud Pública tanto en los países industrializados como en el nuestro y su incidencia puede aumentar, en la medida que se incrementa la expectativa de vida de la población y por acción de cambios en sus hábitos, particularmente para ciertas localizaciones. El viaje continua con algo que me parece elemental para comunicar, como es el problema de las definiciones. A continuación, hay un periplo con las características más relevantes de las neoplasias, poniendo énfasis en los aspectos morfológicos, así como de su integración con la clínica.

Posteriormente, hay una breve visión de las bases biológicas que han permitido avanzar muy rápidamente en la búsqueda de dilucidar la patogenia de estas entidades, dejando fuera deliberadamente el rol de la apoptosis en cáncer, que espero sea motivo de otro texto. Además, hay una sinóptica reseña acerca de los métodos diagnósticos y terapéuticos de las neoplasias. Y finalmente, un apéndice con un glosario acerca de afecciones, algunas de las cuales se relacionan directa e indirectamente con las neoplasias y aún, en ciertos casos confundidas.

NEOPLASIAS

ANTECEDENTES HISTORICOS

Las neoplasias se han dado en toda la historia y en toda la escala zoológica. Hay registros muy antiguos de las enfermedades, como aquel del Ramayana (India, 2000 A.C.), papiro de Ebers (año 1500 A.C.). En la antigua Grecia, fue Hipócrates quien acuñó el término carcinoma (derivado del griego que significa cangrejo). Posteriormente, Galeno hizo la primera taxonomía e hipotetizó acerca de sus causas. El verdadero desarrollo en el conocimiento de las neoplasias vino con el advenimiento del microscopio y la histología de Malpighi (1628 - 1694). Sin embargo, el más contundente avance surgió de los conceptos y trabajos de

Rudolph Virchow (1821 - 1902), quien sentó las bases para la clasificación de las neoplasias.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER:

En general, tanto en USA como en Chile es la segunda causa de muerte después de las causas cardiovasculares. El cáncer tiene una distribución geográfica definida y factores de riesgo conocidos (ej. exposición solar y cáncer de piel). El énfasis en la salud pública está en el diagnóstico precoz. La mortalidad por cáncer en Estados Unidos (1985), tiene como primera causa en ambos sexos, el cáncer pulmonar, seguido de cáncer colorrectal en el hombre y mama en la mujer y en tercer lugar, carcinoma prostático y colorrectal en mujeres.

Defunciones por cáncer en Chile

	1980	1987
Estómago	22,8	17,4
Pulmón	9,5	9,5
Vesícula biliar	6,7*	8,9
Cuello uterino	6,3	6,7
Mama	5,1	6,5
Esófago	4,9	4,5
Hígado	4,5	--
Próstata	3,5	4,5

- Incluye Ca. de vías biliares.

DEFINICIONES FUNDAMENTALES

Tumor: tumefacción, uno de los signos cardinales de la inflamación. Agrandamiento o aumento de volumen mórbido. Así, frecuente y mayoritariamente, el término tumor es usado en forma intercambiable con neoplasia. Sin embargo, el término tumor sin otro agregado es ambiguo porque no dice nada acerca de la naturaleza íntima de la lesión.

Tumorogénesis: producción de tumores.

Oncogénesis: producción o generación de tumores.

Carcinogénesis: producción de carcinoma. Aunque es usada en un sentido más amplio, como inducción de cáncer.

Cáncer: término común usado para referirse globalmente a los tumores neoplásicos malignos.

Neoplasia: "masa de tejido anormal cuyo crecimiento es excesivo e incoordinado en comparación al tejido normal y, persiste de la misma forma luego del cese del estímulo que la provocó " (Sir Rupert Willis, 1898-1980).

Las neoplasias pueden ser divididas en dos categorías grandes: benignas y malignas.

Carcinoma: neoplasia maligna de origen epitelial.

Sarcoma: neoplasia maligna originada en tejido mesenquimático.

Displasia (en el contexto neoplásico): pérdida en la uniformidad de células individuales, así como también, pérdida de su orientación arquitectónica. Es decir, es una alteración en el tamaño, forma y organización de células adultas. "Displasia" es una inapropiada o mala denominación para neoplasia aunque es ampliamente utilizada.

Displasia epitelial: Corresponde a alteraciones morfológicas celulares, especialmente nucleares y de su disposición arquitectónica. Esta denominación surgió de los estudios de citología exfoliativa de cuello uterino (comúnmente llamado Papanicolau) y de su correlación histopatológica en lesiones de cuello uterino. Se reconocieron inicialmente cuatro grados:

Displasia epitelial leve: Es aquella en que las anomalías citológicas y de organización afectan el tercio inferior del espesor epitelial. Este cambio, fue considerado reversible en la mayoría de los casos y no progresivo.

Displasia epitelial moderada: Aquella en que los cambios mencionados previamente involucran dos tercios del espesor epitelial.

Displasia epitelial severa: Es la cual el compromiso afecta cerca de los tres tercios del epitelio y finalmente,

Carcinoma in situ (CIS): Aquella lesión en que las anormalidades citológicas y arquitectónicas involucran el espesor completo del epitelio. Aquí, las células muestran morfológicamente un fenotipo maligno, pero la lesión está restringida al epitelio, respetando la integridad de la membrana basal (Figura N° 1). La denominación de carcinoma in situ es ahora también usada para otras localizaciones, además de cuello uterino, para una lesión morfológicamente maligna, preinvasora y potencialmente progresiva. Así, se reconocen carcinomas in situ en epitelios de revestimiento (escamoso, transicional) como en epitelios glandulares. Displasia epitelial y neoplasia intraepitelial han sido descritos en órganos como colon, próstata y otros.

Posteriormente, apareció el concepto unificante de neoplasia intraepitelial (NIE), de modo que a la displasia epitelial leve se le denominó NIE grado I o leve (aunque algunos siguieron prefiriendo el primer nombre por su carácter no progresivo y eventualmente regresivo), NIE grado II para la displasia epitelial moderada y NIE grado III para la agrupación de displasia epitelial severa y CIS.

En los últimos años, ha existido un nuevo cambio. La neoplasia intraepitelial moderada o NIE II y el carcinoma in situ o NIE III de cuello uterino, fueron agrupados de acuerdo al sistema de Bethesda en la denominada lesión de alto grado. La llamada lesión de bajo grado, comprende a la NIE I o displasia epitelial leve (Figura N° 2) y a la lesión citopática inducida por virus papiloma humano, algunos de cuyos serotipos han sido fuertemente asociados con la génesis del carcinoma de cuello uterino, así como también de otras localizaciones.

CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA DE LAS NEOPLASIAS

A. BENIGNOS

1. De epitelio de revestimiento: papiloma (ej. papiloma de células escamosas cutáneo)
2. De epitelio glandular: adenoma (más el tejido de origen, por ejemplo adenoma renal).

B. MALIGNOS

1. De epitelio de revestimiento: carcinoma (ej. carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales).
2. De epitelio glandular: adenocarcinoma (más tejido de origen, por ejemplo, adenocarcinoma renal).

NOMENCLATURA DE NEOPLASIAS MESENQUIMATICAS (DE CELULAS DE SOSTEN Y MUSCULARES)

- A. BENIGNOS: Tejido de origen más oma. Ejemplos: osteoma, condroma, lipoma, fibroma.
- B. MALIGNOS: Tejido de origen más sarcoma. Ejemplos: osteosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma.

En el caso de las neoplasias musculares se denominan de la siguiente manera:

- a) Músculo liso: leiomioma o leiomiomasarcoma, según sea benigno o maligno.
- b) Músculo esquelético: rabdo, seguido de mioma o miosarcoma de acuerdo a su naturaleza benigna o maligna, respectivamente.

NOMENCLATURA DE OTRAS NEOPLASIAS

- a) Denominación por epónimos: por ejemplo, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, tumor de Grawitz, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, etc.
- b) Neoplasias no epiteliales ni de sostén: se denominan según el tejido de origen (nomenclatura histogenética):
 - Linfoma: neoplasia de componentes del sistema inmune.
 - Melanoma : neoplasia maligna de melanocitos, altamente maligna y de un amplio potencial metastásico.
 - Leucemia: neoplasia maligna de elementos hematopoyéticos de la médula ósea circulantes.
 - Tumores embrionarios: derivan del tejido "blástico" embrionario primitivo, por ejemplo: neuroblastoma, hepatoblastoma, nefroblastoma.
 - Gliomas: neoplasias no neurales, de tejidos de sostén, y pueden ser benignos o malignos, denominándose de acuerdo a la células de origen (astrocitoma, oligodendroglioma).
 - Tumores de células germinales: neoplasias de células germinales de las gónadas y raramente de localización extragonadal. Por ejemplo: seminoma.
 - Teratoma: neoplasia de células germinales estructurada por diferentes tipos de tejidos derivados de las tres capas embrionarias. Pueden ser benignos o malignos, generalmente gonadales y más raramente extragonadales. Se reconoce una forma madura y otra inmadura, dependiendo de los rasgos que presentan sus componentes.
 - Tumores neuroendocrinos: neoplasias de células neuroendocrinas, secretan aminas activas u hormonas polipeptídicas (ejemplos: feocromocitoma suprarrenal, carcinoide apendicular, carcinoma medular del tiroides, insulinooma, prolactinoma).

Pueden existir tumores mixtos, tanto benignos como malignos, los cuales pueden mostrar componentes epiteliales y mesenquimáticos.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS NEOPLASIAS

Neoplasia benigna

Crecimiento lento
No infiltrativa
Recuerda al tejido de origen
Células normales (fenotipo)
No da metástasis
Generalmente no interfieren con la vida del paciente
(salvo localización estratégica, como un tumor benigno encefálico o complicación como hemorragia digestiva post necrosis).

Neoplasia maligna

Crecimiento rápido
Infiltrativa
Diferente al tejido de origen
Células anormales
Potencialmente metastásica
Si no son tratadas causan muerte

Estas características pueden ser muy bien reflejadas en dos neoplasias mamarias. El fibroadenoma mamario es una lesión semiológicamente móvil, no adherida a planos profundos ni superficiales, de crecimiento expansivo (no infiltrativa), de crecimiento lento, estructurada por componentes celulares normales y no metastatiza (Figura N° 3). En cambio, un carcinoma mamario es infiltrativo (es decir, puede estar adherido o fijo a planos superficiales y/o profundos), en general de crecimiento rápido, sus elementos celulares constitutivos son anormales, con una desviación variable respecto al tejido de origen y potencialmente metastásico (Figura N° 4).

DIFERENCIACION Y ANAPLASIA

Criterio generales de diferenciación entre neoplasias benignas y malignas:

1. Diferenciación y anaplasia
2. Grado o velocidad de crecimiento
3. Invasión local
4. Metástasis

Diferenciación: La diferenciación se refiere a cuanta semejanza tanto morfológica como funcional guardan las células parenquimatosas neoplásicas, en relación a sus contrapartidas normales o maduras del tejido de origen de la neoplasia.

Diferenciación celular: se refiere a que las células derivadas de una precursora o madre, desarrollan estructuras especializadas, asumiendo funciones específicas. Entonces, las células madre son indiferenciadas y las maduras de cualquier línea son altamente diferenciadas.

En general, las células de las neoplasias benignas, remedan estrechamente a las células de las cuales derivan. Luego, una neoplasia maligna bien diferenciada (por

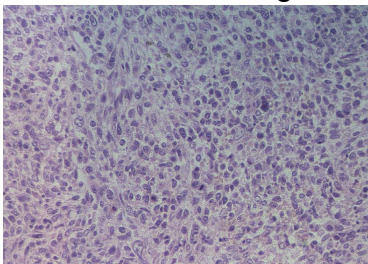
ejemplo, un adenocarcinoma bien diferenciado) estará estructurado por células que se parecen mucho al tejido de origen. En cambio, será poco diferenciado cuando muestre sólo escaso parecido con el tejido del cual se ha originado. El grado máximo de pérdida de diferenciación corresponde a la anaplasia, en la cual la carencia de ella hace dificultosa la identificación de su histogénesis. Las neoplasias malignas compuestas de células indiferenciadas son designadas como neoplasias malignas anaplásicas. Así, la carencia de diferenciación o anaplasia es considerada un marcador de transformación maligna.

ALTERACIONES FENOTÍPICAS DE LA CÉLULA NEOPLÁSICA MALIGNA: La célula neoplásica puede mostrar anomalías diversas:

- Nucleares
- Desaparición de antígenos
- Permeabilidad
- Transporte
- Pérdida de las uniones intercelulares (pérdida de la inhibición por contacto)
- Cambios enzimáticos
- Motilidad
- Citoesqueleto
- Aparición de antígenos (neoantígenos) o expresión de antígenos embrionarios (como el ACE, el cual puede ser usado como marcador tumoral).
- Cambio en carga eléctrica de superficie celular

CARACTERES MORFOLÓGICOS DE LA CÉLULA NEOPLÁSICA:

La carencia de diferenciación es marcada por cambios funcionales y morfológicos. Los cambios morfológicos son:



1. Pleomorfismo celular y nuclear : variedad en tamaño y forma de células y núcleos (anisocitosis y anisocariosis o anisonucleosis) .
2. Hiper cromatismo nuclear o hiper cromasia: aumento de densidad de la tinción nuclear .
3. Desproporción núcleo-citoplasmática o pérdida de la relación núcleo-citoplasma: aumento desproporcionado del volumen nuclear respecto al citoplasmático (índice 1:1 v/s 1:4 o 1:6) .
4. Irregularidades de la envoltura o membrana nuclear: por ejemplo presencia de indentaciones o engrosamientos sectoriales
5. Cambios en el patrón de la cromatina: puede ser observada cromatina en grumos
6. Nucléolo prominente: además del aumento de tamaño, puede haber incremento de número o de configuración anormal. Es un rasgo de valor relativo, porque una prominencia puede ser vista en procesos reparativos. Sin embargo, puede ser determinante en neoplasias malignas particulares (adenocarcinoma prostático).
7. Figuras mitóticas anormales, atípicas o bizarras

8. Pérdida de polaridad de las células neoplásicas: cuando ellas forman parte de una estructura epitelial .

GRADUACION GENERAL DE LAS NEOPLASIAS:

El grado se establece valorando las siguientes características:

- a) Grado de diferenciación de las células tumorales en relación al tejido de origen.
- b) Variación de forma y tamaño de las células neoplásicas (el pleomorfismo aumenta con la menor diferenciación o dediferenciación).
- c) Número de células con figuras mitóticas (índice mitótico, el cual indica aproximadamente la tasa de proliferación celular).

GRADUACION DE LOS CARCINOMAS

Los adenocarcinomas son graduados histológicamente, en general, de acuerdo a formación de glándulas (desde estructuras tubulares y papilares en los bien diferenciados a aquellos con nula o escasa formación de lumenes, como ocurre en los pobremente diferenciados). Sin duda, que la mayoría de las veces, este es un ejercicio subjetivo, de allí que se han ideado sistemas de graduación semicuantitativos o cuantitativos (por ejemplo, sistema de Bloom-Richardson modificado en cáncer mamario). Los carcinomas de epitelios de revestimiento escamosos pueden ser graduados de acuerdo al método de Broders, en base al porcentaje de diferenciación de las células. En otros casos, la graduación es más órgano específica, como por ejemplo, el sistema de Gleason en adenocarcinoma prostático.

GRADUACION DE LOS SARCOMAS:

El grado es estimado en base a los siguientes parámetros histológicos:

- a) Grado de celularidad.
- b) Pleomorfismo o anaplasia celular
- c) Actividad mitótica (frecuencia y anomalía de figuras mitóticas)
- d) Crecimiento expansivo o infiltrativo
- e) Necrosis

De este modo, se obtienen los grados 1,2 y 3 (G1, G2 y G3), aunque en algunos centros sólo se reconocen un alto y un bajo grado.

GRADUACION NUCLEAR (GRADO NUCLEAR)

Así como existe una graduación histológica, también es posible determinar un grado nuclear, como el establecido por Black donde la pérdida de diferenciación de los núcleos, también adquiere importancia pronóstica. El grado nuclear se asocia estrechamente al contenido de ADN, el cual puede ser determinado por citometría de flujo. Las células neoplásicas malignas pueden ser diploides o aneuploides, pero tienden a este último carácter durante la progresión, otorgándole a la neoplasia peor pronóstico.

Grado nuclear I : núcleos celulares pobremente diferenciados

Grado nuclear II: núcleos celulares moderadamente diferenciados

Grado nuclear III: núcleos celulares bien diferenciados

En este caso, la graduación de Black es inversa a lo que sería una graduación histológica convencional, porque el Grado nuclear I es aquel de peor pronóstico.

ETAPIFICACION:

Se relaciona con la valorización de factores como tumor primario, grado de invasión local y diseminación, las cuales tienen relación con el pronóstico y la terapéutica a utilizar, una vez diagnosticada la neoplasia.

Hay varios sistemas de etapificación (ej. Jewett-Marshall en tracto urinario, Dukes-Collins en cáncer colorrectal, Robson en cáncer renal, etc.), pero uno de los más universales es el TNM, donde:

T: tamaño tumoral (1 - 4)

N: ganglios linfáticos regionales comprometidos (0-4)

N0: es la no evidencia de enfermedad en ganglios linfáticos.

N1-N4: compromiso progresivo de estaciones ganglionares y/o variación en las características ganglionares y periganglionares.

M: metástasis a distancia (M0: ninguna evidencia de metástasis, M+: presencia de metástasis)

EFFECTOS SISTEMICOS O GENERALES DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

1. Síntomas constitucionales (pérdida de peso y apetito, fiebre, malestar general, anemia): serían mediados por citoquinas como el factor de necrosis tumoral y la IL1.
2. Secreción excesiva de hormona (en tumores endocrinos)
3. Síndromes paraneoplásicos (hipercalcemia, miopatía, neuropatía o ataxia cerebelosa)

SINDROMES PARANEOPLASICOS:

Corresponden a manifestaciones clínicas complejas en pacientes que padecen de una neoplasia maligna. Estas manifestaciones no pueden ser explicadas por la infiltración local o por el compromiso neoplásico a distancia (metástasis). A veces, pueden ser la primera manifestación de una neoplasia oculta. Estos síndromes tienen como mecanismos causales los siguientes:

1. Secreción de productos hormono-símiles: como la que puede ser vista en carcinoma de células pequeñas de pulmón, el cual puede secretar una sustancia ACTH-símil.
2. Secreción de hormonas: como la secreción de eritropoyetina por carcinoma de células renales.
3. Acción inmunológica: manifestaciones cerebelosas por acción de anticuerpos anti células de Purkinje.
4. Factores hemostáticos: aparición de trombosis venosa (fenómeno de Trousseau) por acción de productos tumorales que activan la hemostasia.
5. Otros: han sido sugeridos otros factores y mecanismos como por ejemplo, la producción de un síndrome nefrótico mediado por antígenos tumorales y complejos inmunes.

ENFERMEDADES, CONDICIONES O ENTIDADES PRENEOPLASICAS:

Corresponden a entidades no neoplásicas, pero que se relacionan con un mayor riesgo de desarrollarlas ulteriormente.

1. Hiperplasia (endometrial, ducto-lobulillar mamaria).
2. Proliferación celular crónica, la cual puede dar lugar a displasia epitelial y posteriormente a carcinoma (gastritis crónica y cáncer gástrico, colitis ulcerosa de larga evolución y cáncer de colon, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular). Por otra parte, las enfermedades autoinmunes pueden evolucionar a un linfoma, por ejemplo, tiroiditis autoinmune y linfoma tiroideo, enfermedad celíaca y linfoma intestinal.

ONCOGENESIS/CARCINOGENESIS

Se considera que la gran mayoría de las neoplasias malignas son monoclonales, es decir, derivan de una célula, las evidencias surgen de estudios como: patrón de inactivación del cromosoma X, caracterización de isoenzimas como la G6P, de cadenas livianas de las inmunoglobulinas, del receptor de células T y otras sustancias.

La carcinogénesis es un proceso de múltiples etapas, que va desde el evento inicial en aquella célula dañada en que se originaría hasta el desarrollo de una metástasis, la cual es el marcador definitivo de neoplasia maligna o cáncer.

En el cáncer subyace una serie de alteraciones genéticas acumulativas (como es propuesto por Volgenstein), con una progresiva aneuploidia y, una pérdida en los controles de proliferación y diferenciación celular.

El daño genético puede ser heredado o adquirido. Este último está relacionado con factores ambientales tales como carcinógenos químicos, radiaciones y virus oncogénicos.

HISTORIA NATURAL DE LA NEOPLASIA

En la historia natural de una neoplasia maligna existen 3 etapas fundamentales:

1. Iniciación: etapa en la cual el carcinógeno produce un daño permanente, irreversible y no letal en la célula y más específicamente en el ADN.
2. Promoción: en ella factores (promotores) determinan proliferación y expansión clonal de células iniciadas (o dañadas de la etapa previa).
Estas dos primeras etapas propuestas, derivan fundamentalmente de los estudios de carcinogénesis química.
3. Progresión: en este proceso hay adquisición de mutaciones adicionales, inestabilidad génica y creación de subclones con variables características fenotípicas (por ejemplo, capacidad de originar metástasis).

CARCINOGENESIS QUIMICA:

Los factores involucrados en este tipo de carcinogénesis son sustancias químicas denominados carcinógenos químicos. En este proceso un factor denominado iniciador, provoca un daño permanente, irreversible e inaparente en la célula. El efecto deletéreo se da a nivel del ADN, al cual el agente iniciador se une, en general, covalentemente. Sin embargo, para que el cambio neoplásico se haga evidente, se necesita la acción de un factor adicional llamado promotor, el cual no

es necesariamente un carcinógeno y si lo es, y puede actuar a la vez como iniciador y promotor, sería un carcinógeno completo.

La acción de iniciador y promotor es secuencial (ambos son necesarios y en ese orden) y, a dosis e intervalos definidos.

En el ser humano han sido involucrados una serie de carcinogénicos químicos tales como anilinas, agentes alquilantes y productos de la combustión del tabaco. Algunos de ellos necesitan de la biotransformación por el metabolismo hepático. Por otra parte, para la especie humana son conocidos como agentes promotores el cigarrillo, las calorías, asbestos, fenobarbital y hormonas.

Los potenciales carcinógenos son ensayados en el laboratorio a través de la prueba de Ames, la que en realidad define la capacidad mutagénica de la sustancia estudiada. No obstante, si bien todos los carcinógenos son mutagénicos, no todos los mutagénicos son carcinógenos.

CARCINOGENESIS FÍSICA:

Las radiaciones ionizantes y de partículas, así como también, las radiaciones no ionizantes pueden ser carcinógenos físicos. Estos agentes pueden provocar múltiples daños estructurales en el ADN (tales como deleciones, fracturas de cadenas, uniones de bases).

Las evidencias surgen de la exposición experimental de animales a radiaciones, del incremento de neoplasias en sobrevivientes de explosiones atómicas y aún de la práctica médica, como la alta incidencia de carcinoma escamoso en las manos de radiólogos que no usaban adecuada protección. Por otro lado, del incremento en la incidencia de neoplasias malignas cutáneas asociada a exposición solar.

Puede existir una acción sinérgica entre agentes químicos y físicos en la carcinogénesis.

ONCOGENESIS VIRAL:

Si bien hay una serie de virus que son oncogénicos en animales, donde ellos fueron tempranamente descritos, los que han sido establecidos como oncogénicos para la especie humana son algunos como:

- Virus de Epstein Barr (Linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo)
- Virus de la hepatitis B (Carcinoma hepatocelular)
- Virus papiloma humano (algunos subtipos) (Carcinoma de cuello uterino y otros)
- HTLV-1 (Leucemia / Linfoma de células T)

ONCOGENES/GENES SUPRESORES DE TUMOR:

Oncogenes

Del estudio de la oncogénesis por virus RNA se estableció que algunos poseían un gen cuyo producto proteico inducía un fenotipo neoplásico maligno. Estos

genes fueron denominados oncogenes virales. Posteriormente, en diversas especies, incluyendo la humana, fueron encontradas secuencias génicas casi idénticas (homólogas) en células normales. Entonces, fue postulado que una alteración, ya sea, cualitativa o cuantitativa en estos genes celulares normales, llamados protooncogenes podría dar lugar a la transformación maligna. A estos protooncogenes alterados se les denominó oncogenes celulares.

Los protooncogenes son genes que participan en la regulación del ciclo celular, en la división y en la diferenciación. Ellos pueden ser transformados a oncogenes por mutaciones puntuales, por inserción de secuencias retrovirales, translocaciones y por amplificación génica (presencia de múltiples copias del gen, visto a la citogenética como cromosomas dobles diminutos o como regiones homogéneamente teñidas en un cromosoma).

Los oncogenes codifican proteínas que están involucradas en la regulación del crecimiento celular y pueden afectar la estabilidad del genoma.

Actualmente, sobre 100 oncogenes han sido descritos (se les conoce con nombres diversos como C-myc, C-erbB1, K-ras) y ellos actúan de una forma dominante, ya que para que su función alterada se haga efectiva sólo se necesita de la participación de un alelo.

Genes supresores de tumor (antioncogenes):

Su existencia fue anticipada por Knudson y su hipótesis del doble evento, basada en el estudio de casos de retinoblastoma familiar y esporádico. Ellos son genes celulares normales y pueden ser inactivados con pérdida de su función protectora. Tienen la misión de suprimir la acción de los oncogenes. Se comportan recesivamente a diferencia de los oncogenes, porque la pérdida de función requiere la inactivación de los dos alelos.

A la fecha han sido descritos aproximadamente 50 genes supresores de tumor, algunos de los más connotados son p53, Rb, WT1, NF1.

Se considera que sólo alrededor del 20% del proceso oncogénico, podría ser explicado por acción de los oncogenes y que mayoritariamente sería por inactivación de genes supresores de tumor. Sin embargo, parece más probable una acción sinérgica de activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumor, los cuales pueden ser blanco de los factores carcinogénicos previamente discutidos.

MECANISMOS DE REPARACION DE ADN:

Los diversos carcinógenos ambientales que pueden afectar a la molécula blanco que es el ADN, pueden provocarle daño. Sin embargo, las células normales poseen efectivos mecanismos de reparación de esta molécula, previniendo mutaciones que puedan afectar la homeostasis tisular, la cual está en un delicado balance entre el crecimiento celular y apoptosis, un tipo de muerte celular que está finamente regulada.

En general, los mecanismos de reparación tienen como misión mantener la integridad del genoma y la fidelidad del mensaje a eventuales células hijas. Hay

individuos en quienes existen defectos hereditarios en los genes cuyos productos proteicos participan en la reparación de ADN.

HERENCIA Y CANCER:

En cáncer, se han descrito los Cánceres familiares, donde hay agregación familiar, pero cuyo rol no es claro a nivel individual. Por otra parte, hay los denominados Síndromes cancerosos hereditarios, en los que subyace una mutación autosómica dominante, la cual incrementa fuertemente el riesgo de desarrollar una neoplasia. También, están los Síndromes autosómicos de defecto en la reparación de ADN, condiciones genéticas heredadas que son factores predisponentes para el desarrollo de una neoplasia, tales como Xeroderma pigmentoso, Anemia de Fanconi, Ataxia telangiectásica y Síndrome de Bloom. Por otro lado, las neoplasias malignas por se muestran diversos defectos cromosómicos tanto cuantitativos como cualitativos en sus cromosomas, durante la progresión neoplásica y susceptibles de ser estudiados por técnicas citogenéticas.

HETEROGENEIDAD TUMORAL:

Cuando una neoplasia alcanza 1 cm de volumen ya el tumor ha sufrido 30 dobleces en un crecimiento de tipo logarítmico. Durante la expansión clonal se generan mutaciones adicionales (progresión) que dan lugar a la aparición en el tumor primario de subpoblaciones heterogéneas de células que difieren en sus atributos fenotípicos como invasividad, índice de crecimiento, habilidad metastásica, cariotipo, respuesta hormonal y sensibilidad terapéutica.

INVASIÓN Y METÁSTASIS:

Tanto la invasión como las metástasis, son marcadores biológicos de tumores malignos y principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer. Estos fenómenos son sujeto de intensa investigación en la actualidad.

La invasión y la capacidad metastásica son el resultado biológico de la expansión clonal y de la heterogeneidad tumoral, porque el tumor primario presentaría una población o clon con capacidad metastásica. Metástasis en el sentido neoplásico, es la aparición de un tumor secundario que no tiene relación física con el tumor primario. De acuerdo a esta definición, el compromiso de estructuras por continuidad no debería ser considerada como metástasis.

El desarrollo de metástasis en bazo, músculo esquelético y miocardio son eventos raros. En cambio, hígado, pulmón, glándula suprarrenal, encéfalo, ganglios linfáticos, huesos y médula ósea son sitios frecuentes de metástasis.

VIAS DE DISEMINACION:

Las neoplasias malignas se pueden extender a partir de su sitio inicial a través de:

- a) Invasión local (ej. vía perineural)
- b) Diseminación transcelómica (a cavidades naturales, ej. pleura)
- c) Diseminación vía linfática
- d) Diseminación vía sanguínea

Siempre se ha sostenido, que los carcinomas para su diseminación tienden a usar la vía linfática y los sarcomas la ruta sanguínea. Sin embargo, sólo existirían vías preferenciales para desarrollar metástasis. Por otra parte, hay cortocircuitos naturales entre las dos principales vías de diseminación y el principal, es aquel entre conducto torácico y la vena subclavia izquierda. Así, una lesión neoplásica maligna que primariamente se disemina por vía linfática puede hacerlo ulteriormente por vía sanguínea o al revés.

BIOLOGIA DE LAS METASTASIS:

Durante la cascada metastásica para que ella sea exitosa, requiere no sólo el transporte de células tumorales sino también evasión del sistema inmune, adecuada implantación y crecimiento en el nuevo sitio. La presencia de células neoplásicas dentro de canales vasculares no es en si misma, evidencia de metástasis. Este proceso, como ha sido demostrado en el ratón, es altamente ineficiente, aunque millones de células son liberadas a la circulación cada día, son comparativamente pocas las metástasis producidas. Se ha calculado que sólo el 0,01% de las células que ingresan al intravascular llegan a colonizar sitios secundarios, aparentemente esto se debería a las presiones selectivas de diverso tipo a que están sometidas las células malignas. En general, ellas viajan como agregados embólicos, que pueden ser homólogos (cuando están estructurados sólo por células neoplásicas) o heterólogos (cuando ellas se acompañan de plaquetas, fibrina, linfocitos).

El proceso metastásico es secuencial. Esta cascada comienza con angiogénesis en el tumor primario que les permitirá a las células neoplásicas alcanzar el intravascular. Por otra parte, en el tumor primario preexistirían células con habilidades para metastazar. Entre ellas la capacidad para adherirse a través de receptores a componentes de la membrana basal como la fibronectina. Después, las células neoplásicas pueden degradar por proteólisis la membrana basal (MB) por la secreción de enzimas como la colagenasa IV (principal componente de la membrana basal) y a través de un factor de locomoción autocrino alcanzar la matriz extracelular (ME).

Una vez en la matriz extracelular, ellas se disocian, se anclan a sus componentes, los degradan y migran a través de esta estructura. Ahora, es necesario el ingreso de ellas al intravascular o intravasación previa interacción y degradación de la MB, esta vez de los vasos. Después, los émbolos neoplásicos y sus células repiten el ciclo de adhesión y degradación de la MB de los vasos de los sitios distantes. La proliferación del depósito metastásico es inicialmente perivascular, constituyendo micrometástasis y ulteriormente, metástasis definidas.

El sitio de extravasación desde capilares para formar tumores neoplásicos secundarios, está relacionado en parte a la localización anatómica del tumor primario. Sin embargo, muchas observaciones indican que las vías naturales no explican completamente la distribución de las metástasis (como la diseminación de carcinoma de próstata a huesos o carcinoma colorrectal a hígado). Esta predilección por ciertos órganos o sitios ("homing") se explicaría por los siguientes mecanismos:

1. Expresión de moléculas de adhesión en las células neoplásicas cuyos ligandos son expresados preferencialmente en las células endoteliales del órgano blanco (aparentemente en un proceso análogo al movimiento de células durante la embriogénesis).
2. Algunos órganos blanco pueden liberar quimioattractantes que tienden a reclutar células neoplásicas en el sitio (como los factores de crecimiento insulina-símil I y II).
3. En algunos casos, el órgano blanco puede ser un ambiente no permisivo o un terreno desfavorable para la colonización o siembra metastásica (como la analogía de "la semilla y el suelo").

INMUNIDAD Y CÁNCER:

La respuesta inmune anti neoplasia está constituida fundamentalmente por macrófagos, linfocitos citotóxicos y células NK. La interacción entre células neoplásicas "durmientes" y sistema inmune, explicaría la activación proliferante con recidivas tardías, desde un estado latente.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS NEOPLASIAS:

1. Análisis macroscópico y microscópico de la lesión: con el fin de determinar su naturaleza (benigna o maligna) y evaluar patrones morfológicos que permitan determinar una graduación y por lo tanto, asignar un pronóstico. El tejido a analizar puede ser obtenido por biopsia quirúrgica (incisional o excisional), biopsia por punción o a través de instrumentos endoscópicos, así como también, tejidos derivados de resecciones quirúrgicas, incluyendo aquellas radicales. Por otra parte, un tejido obtenido durante un acto operatorio, puede ser estudiado mediante su congelación para obtener un informe de biopsia intraoperatoria, rápida o por congelación (actualmente denominada también consulta intraoperatoria), permitiéndole al cirujano decidir la conducta en base a la información entregada por el patólogo.
2. Citología: técnica que permite analizar células aisladas o en grupos, ya sea, con fines diagnósticos o como método de pesquisa precoz (en cáncer cérvicouterino).
3. Microscopía electrónica: utilizada a veces para analizar estructuras celulares que permiten determinar la histogénesis de la lesión.
4. Inmunocitoquímica o inmunohistoquímica: usadas para determinar también histogénesis o hacer diagnóstico diferencial entre lesiones de diferente índole. Ellas se realizan a través de reacciones Ag-Ac con diferentes métodos, donde el anticuerpo reacciona con mayor o menor especificidad contra algún particular elemento celular.
5. Citometría de flujo: especialmente para determinar el contenido de ADN.
6. Hibridización in situ: permite por ejemplo diferenciar virus papilomas humanos oncogénicos de los no oncogénicos.
7. PCR: técnica que permite estudiar por amplificación de secuencias génicas, por ejemplo, oncogenes o genes supresores de tumor.
8. Marcadores tumorales: los cuales tienen mayor o menor sensibilidad y especificidad. Permite apoyar el diagnóstico de la neoplasia o pueden ser utilizados en el seguimiento.

TERAPÉUTICA Y CÁNCER:

1. Cirugía

2. Radioterapia

Ambas modalidades tienen como objetivo el control local y regional de la neoplasia.

3. Quimioterapia

4. Hormonoterapia

5. Inmunoterapia

Estos últimos métodos son utilizados para la enfermedad sistémica, aunque la inmunoterapia es utilizada también como terapia local (por ejemplo, melanoma cutáneo y carcinoma vesical).

APENDICE: GLOSARIO DE TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO CELULAR

Errores cuantitativos de la morfogénesis

Hiperplasia: Aumento del número de células de un órgano o tejido, lo cual lleva a un incremento de volumen. Puede darse conjuntamente con la hipertrofia (ej. útero gestacional).

Hipoplasia: Desarrollo incompleto o subdesarrollo de un órgano por disminución del número de células.

Hipertrofia: Aumento del tamaño de células lo cual incrementa el tamaño de un órgano (ej. hipertrofia cardíaca, hipertrofia de músculo esquelético en el atleta).

Hipotrofia: Es la disminución de tamaño de las células (ej. células musculares en músculo denervado).

Atrofia: Ocurre cuando un órgano o tejido normalmente desarrollado, disminuye de tamaño o de número de células o ambos.

Otras alteraciones del crecimiento y desarrollo

Agenesia: Ausencia completa de un órgano y su primordio asociado

Aplasia: Es un término estrechamente relacionado con la agenesia. Se refiere también a la ausencia de un órgano, pero debido a la falla del anlage a desarrollar. Luego, hay una carencia de desarrollo de un órgano o tejido o de los productos celulares de un órgano o tejido. Corresponde a la ausencia del esbozo embrionario.

Displasia: En el contexto de las malformaciones, describe una organización anómala de las células, es decir, es una proliferación desordenada no neoplásica. Corresponde a un defecto en la organización celular de un tejido (dishistogénesis) y sus consecuencias funcionales. Por ejemplo, acondroplasia.

Metaplasia: Es un cambio reversible en el que un tipo de celular adulto (epitelial o mesenquimático), es reemplazado por otro tipo celular adulto o completamente diferenciado. Puede representar una sustitución adaptativa a un ambiente adverso.

Atresia: Describe la ausencia congénita de apertura de un orificio corporal normal (ej. ano imperforado) u órgano visceral hueco (ej. atresia esofágica).

Hamartoma: Es un nódulo semejante a un tumor benigno y compuesto por un sobrecrecimiento desordenado de tejidos y células maduras que normalmente

están en el área afectada, a menudo, con un elemento predominante. Corresponde a una diferenciación desordenada durante el desarrollo embrionario, dando lugar a una caricatura desorganizada de componentes tisulares normales, originando un tumor no neoplásico (ej. hamartoma pulmonar).

Coristoma: Es una masa de tejido histológicamente normal en un órgano o parte del cuerpo, pero distinta para el sitio en el cual ella está localizada. Se le denomina también resto aberrante y tejido heterotópico. Puede confundirse con neoplasias genuinas (ej. tejido pancreático en pared gástrica o intestinal, restos suprarrenales subcapsulares en riñón, tejido esplénico en cavidad peritoneal).

BIBLIOGRAFÍA

1. Albores-Saavedra J., Henson D. E. Pathology of Incipient Neoplasia. W.B.Saunders Co. 2nd Edition, 1993.
2. Alvarez M.G., Besa P.C. Molecular Basis of Cancer and Applications. Surgical Clinical of North America 80: 443-457, 2000.
3. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. Robbins Pathologic Basis of Disease. W.B. Saunders Co. 5th Edition, 1994.
4. Cotran R.S., Kumar V., Collins T.. Robbins Pathologic of Disease. W.B Saunders Co. 6th Edition, 1999.
5. Csendes A., Strauszer T. Cáncer gástrico. Editorial Andrés Bello. 1984.
6. Del Regato J.A., Spjut H.J. Ackerman and del Regato's Cancer. Diagnosis, Treatment and Prognosis. The C.V. Mosby Co. 5th Edition, 1977.
7. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer. Principles & Practice of Oncology. J.B. Lippincott Co. 2nd Edition, 1985.
8. Enzinger F.M., Weiss S.W. Soft Tissue Tumors. The C.V. Mosby Co. 1983.
9. Farber M. Chemical carcinogenesis. N Engl J Med 305: 1379-1389, 1981.
10. Fidler I. J., Hart I. R. Biological diversity in metastatic neoplasms: origins and implications. Science 217: 998-1003, 1982.
11. Friel J.P. Dorland's Illustrated Medical Dictionary W.B. Saunders, 25th Edition.
12. Kissane J.M., Anderson W.A.D. Anderson's Pathology. The C.V. Mosby Co. 8th Edition, Vol. 1, 1985.
13. Koss L.G. Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. J.B.LippincottCo. 4th Edition, Vol-1. 1992.
14. Kurman R. J. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Springer-Verlag. 4th Edition, 1994.
15. Murphy G. P., Lawrence W., Lenhard R.E. Clinical Oncology. American Cancer Society. 2nd Edition. 1995.
16. Pepper I. Cáncer: Etiología y Patogenia. Serie Científica Básica. Volumen 5. Mediterráneo. 1997.
17. Poste G., Fidler I. J. The pathogenesis of cancer metastasis. Nature 283: 139-146, 1980.
18. Rom W. N., Hay J. G., Lee T. C. et al. Molecular and Genetic Aspects of Lung Cancer. Am J Resp Crit Care Med 161: 1355-1367, 2000.
19. Rubin E., Farber J.L. Patología. Editorial Médica Panamericana, 1990.
20. Rubin P. Clinical Oncology.. W.B. Saunders Co. 7th Edition, 1993.
21. Sepúlveda C. Programa de Prevención y Prevención de Cáncer en Chile. Boletín Epidemiológico de Chile. Ministerio de Salud 17: 118-127, 1988.

22. Silverberg E. Cancer Statistics. CA-A Cancer Journal for Clinicians 35: 19-22, 1985.
23. Stevens A., Lowe J. Texto y Atlas de Anatomía Patológica. Mosby/Doyma Libros S.A., 1996.
24. Tavassoli F. A. Pathology of the Breast. Appleton & Lange. 2nd Edition. 1999.

SEGUNDA PARTE

VIII. PATOLOGIA GASTROINTESTINAL Y DE GLANDULAS ANEXAS

DRA. GLADYS SMOK

PATOLOGIA ESOFAGICA

PATOLOGIA GASTRICA

PATOLOGIA INTESTINAL

PATOLOGIA PANCREATICA

IX. PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

DRA. YAMILE CORREDOIRA – DR. FERNANDO GABLER

X. PATOLOGIA RESPIRATORIA

DRA. YAMILE CORREDOIRA

PATOLOGIA GASTROINTESTINAL Y DE GLANDULAS ANEXAS

PATOLOGIA ESOFAGICA

Las enfermedades del esófago que revisten mayor importancia clínico-patológica son las inflamatorias (esofagitis) y las neoplásicas malignas.

ESOFAGITIS INFECCIOSAS

Ocurren de preferencia en pacientes inmunodeprimidos (por infección VIH, quimioterapia por cáncer, o trasplante de órganos), y pueden verse facilitadas cuando hay factores predisponentes, como anomalías anatómicas o enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Los agentes causales más comunes son hongos (cándida) y virus (Herpes simplex tipo I, citomegalovirus). Las infecciones bacterianas son infrecuentes y suelen ocurrir por extensión de infección de estructuras adyacentes (tracto respiratorio alto, mediastino) o por colonización bacteriana secundaria de lesiones esofágicas de otras causas (RGE, radiación, intubación nasogástrica).

Las infecciones esofágicas pueden dar lugar a los siguientes signos y síntomas: odinofagia, disfagia, dolor retroesternal y, en ocasiones, sangramiento digestivo alto.

Su importancia clínica consiste en que las lesiones de la mucosa esofágica pueden constituirse en el punto de entrada de una infección generalizada.

** La esofagitis por Candida está asociada a trastornos de la inmunidad celular y humoral, del metabolismo de los carbohidratos y de la motilidad esofágica. Por ello, es frecuente en pacientes con enfermedades linfoproliferativas, terapia antibiótica prolongada, diabetes mellitus, neoplasias digestivas, y otros.

La mucosa esofágica se ve erosionada y cubierta por placas o membranas de color blanquecino; éstas están compuestas por hifas y esporas del hongo, exudado fibrinoleucocitario y restos celulares necróticos.

En general, responde bien al tratamiento con antimicóticos; pero en pacientes de alto riesgo la infección puede hacerse localmente invasiva, permear vasos sanguíneos, diseminarse en forma sistémica y causar la muerte.

** La infección por virus herpes origina vesículas, que fácilmente se rompen dejando úlceras superficiales en la mucosa; biopsias tomadas en los márgenes de las úlceras muestran inclusiones virales características en el núcleo de las células epiteliales.

ESOFAGITIS CORROSIVA

Puede ser causada por la ingestión (occidental - o con fines suicidas) de productos químicos ácidos o alcalinos, y por líquidos muy calientes.

El daño tisular se produce desde la boca hasta el estómago, y su manifestación clínica principal es el dolor.

La extensión y la gravedad de las lesiones dependen de la naturaleza del agente (sólido o líquido, ácido o alcalino), su concentración, el tiempo de exposición y el volumen ingerido. En los casos más graves puede ocurrir hemorragia masiva, perforación, sepsis y muerte; en otros casos puede desarrollarse una estenosis cicatrizal que, a largo plazo, puede dar lugar a la aparición de un carcinoma de esófago.

ESOFAGITIS POR MEDICAMENTOS

Los medicamentos que se ingieren en forma de tabletas o cápsulas, con poca cantidad de líquido, y especialmente en la noche antes de dormir, pueden quedar retenidos en el esófago y causar esofagitis, úlceras y estenosis cicatrizal.

La lista de medicamentos es larga, pero los más riesgosos son: antibióticos, cloruro de potasio, sulfato ferroso y antiinflamatorios no esteroideos.

Los síntomas más comunes son odinofagia intensa, disfagia, sensación de cuerpo extraño y, ocasionalmente, hematemesis.

Este cuadro puede verse facilitado cuando hay condiciones predisponentes, como anomalías motoras del esófago (acalasia, esclerodermia), estrecheces (pépticas o neoplásicas) o compresiones extrínsecas.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICA

Es una entidad clínica de alta prevalencia en todo el mundo, y la principal causa de inflamación del esófago.

Reflujo = flujo retrógrado del contenido gástrico, y a veces también del duodenal hacia el esófago.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) = espectro de alteraciones clínicas y patológicas derivadas del RGE.

La enfermedad por RGE es un proceso multifactorial, resultante de un desbalance entre mecanismos defensivos de la mucosa esofágica y fenómenos que pueden agredirla.

Los mecanismos defensivos principales son los siguientes:

- Motilidad: Permite el vaciamiento del esófago. Alteraciones de la motilidad (por diabetes mellitus, esclerodermia y otros) favorecen un mal vaciamiento.
- Revestimiento escamoso de la mucosa: confiere resistencia al paso de sustancias.
- Esfínter esofágico inferior: Impide que el contenido gástrico se devuelva al esófago. Disminución de la presión del esfínter o cambios en la posición de éste (por hernia hiatal, por ejemplo), pueden hacerlo incompetente.

Los factores que juegan un rol de mayor importancia en la enfermedad por RGE son:

- Incompetencia del esfínter esofágico inferior.
- Presencia de pepsina ácida y/o bilis en el contenido refluído; éstos destruyen los mucopolisacáridos que forman los puentes intercelulares, permitiendo la retrodifusión de iones hidrógeno.

En ciertas circunstancias (después de una comida abundante, o durante el embarazo) pueden ocurrir episodios de RGE, pero éstos son transitorios, postprandiales y no llegan a producir daño en la mucosa esofágica. Para que el RGE sea patológico, debe ser persistente y de un volumen adecuado.

Las principales manifestaciones clínicas son pirosis y regurgitación, a las cuales se pueden agregar dolor retroesternal, disfagia y síntomas respiratorios (tos irritativa, asma, bronquitis crónica).

* ESPECTRO PATOLOGICO DE LA ENFERMEDAD POR RGE

El RGE patológico puede dar lugar a las siguientes entidades clínico-patológicas:

- Esofagitis
- Úlcera péptica del esófago
- Esófago de Barrett
- Adenocarcinoma de esófago.

ESOFAGITIS POR RGE

Traduce el efecto irritante del contenido gástrico y/o duodenal sobre la mucosa esofágica.

En 30 % de los casos no hay alteraciones visibles al examen endoscópico, y el diagnóstico sólo es posible por medio del estudio histológico; en el resto,

puede haber hiperemia, hemorragias, erosiones superficiales. La inflamación ocurre de manera focal, por lo cual el diagnóstico se facilita con la toma de múltiples biopsias.

Antes de pasar a describir las alteraciones histológicas, conviene recordar la estructura de la mucosa esofágica normal. Esta consta de 3 componentes:

- Epitelio escamoso de revestimiento, donde se distingue una capa basal con capacidad regenerativa, y varios estratos de células superficiales.
- Corion o lámina propia, que emite papilas hacia la superficie: está compuesto por tejido conectivo, y contiene vasos sanguíneos y linfáticos y escasos linfocitos.
- Muscularis mucosae.

El daño causado inicialmente por el RGE se traduce en acortamiento de la vida media de las células epiteliales y mayor recambio celular. Esto se evidencia por:

- Alargamiento de las papilas del corion
- Hiperplasia o engrosamiento de la capa basal, que aumenta su actividad regenerativa.
- Infiltrado inflamatorio linfoide en la lámina propia.
- Eosinófilos en el epitelio y/o en la lámina propia.

Si el RGE se corrige oportunamente, la esofagitis puede ser reversible, sin dejar secuelas anatómicas.

En caso contrario, el proceso regenerativo va a ser insuficiente, pudiendo desarrollarse lesiones de mayor envergadura.

EROSION Y ULCERA PEPTICA.

Se diferencian en la profundidad del daño.

La erosión consiste en una lesión superficial, que no traspasa la muscularis mucosae. En la úlcera péptica, en cambio, la necrosis y la inflamación penetran profundamente en la submucosa y la muscularis propia. La úlcera péptica del esófago es patológicamente similar a la gastroduodenal, y puede experimentar las mismas complicaciones: hemorragia, perforación, estenosis.

ESOFAGO DE BARRETT Y ADENOCARCINOMA

Es una condición adquirida, en la cual el epitelio escamoso del esófago inferior es reemplazado por mucosa columnar de tipo intestinal (metaplasia intestinal)

Es un proceso adaptativo, que persigue hacer a la mucosa esofágica más resistente al RGE.

El diagnóstico de esófago de Barrett debe reunir dos condiciones:

1.- Visualización endoscópica de mucosa columnar próximalmente a la unión gastroesofágica. La mucosa columnar se reconoce por ser de color rojizo, a diferencia del epitelio esofágico que es de color blanco nacarado.

2.- Presencia de glándulas con células caliciformes (metaplasia intestinal) en biopsias tomadas en la mucosa que endoscópicamente es de aspecto columnar. Se distingue un esófago de Barrett “corto”, cuando la mucosa columnar se extiende a no más de 2 a 3 cm. sobre la unión gastroesofágica, y un esófago de Barrett “largo” cuando la zona metaplásica supera esa extensión.

El esófago de Barrett predispone al desarrollo de un Adenocarcinoma de esófago; se estima que esto ocurre en 10 – 12% de los pacientes con RGE sintomático.

El Carcinoma en esófago de Barrett se desarrolla en etapas secuenciales, y en el siguiente orden:

Metaplasia intestinal - Displasia de bajo grado - Displasia de alto grado - Adenocarcinoma invasor.

Displasia es un cambio neoplásico confinado dentro de la membrana basal del epitelio donde ocurre. Se reconoce histológicamente por una combinación de anomalías arquitecturales y citológicas. Las anomalías arquitecturales consisten en irregularidad en la conformación y en la agrupación de las glándulas. Las anomalías citológicas incluyen aumento de número y tamaño de núcleos, hiper cromasia, pleomorfismo y estratificación de éstos, presencia de mitosis, y disminución del contenido de mucina en células caliciformes.

El grado de displasia guarda directa relación con la magnitud de las anomalías antes señaladas.

La displasia es un “marcador histológico” de riesgo de desarrollo de Adenocarcinoma invasor; es la etapa previa a la aparición de éste. De allí que los pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett deben ser mantenidos bajo vigilancia médica, con examen endoscópico y biopsias en forma periódica, con la finalidad de pesquisar oportunamente la aparición de displasia y aplicar el tratamiento que el caso requiera.

CARCINOMA ESCAMOSO DE ESÓFAGO

El Carcinoma Escamoso, es la neoplasia más común del esófago, aunque la frecuencia del adenocarcinoma desarrollado en un Esófago de Barrett esta en aumento en algunas partes del mundo como en los E.E.U.U.

Incidencia hombre: mujer = 3:1

Edad más frecuente = Séptima década.

La distribución geográfica es muy variable, y hay países con alta frecuencia como es la República de China, Irán, Puerto Rico, Chile, Uruguay, Argentina y Brasil.

En Chile, la tasa de mortalidad por Ca. de esófago en el 2002 fue de 4,7 x 100.000 habitantes.

➤ Factores de riesgo:

- Consumo de alcohol:

El riesgo de desarrollar este tumor es veinticinco veces mayor en los bebedores crónicos que en los no bebedores.

- Tabaco:

Juega un rol variable, principalmente en los países en desarrollo.

Algunos estudios sugieren que el tabaco y el alcohol actúan en forma sinérgica aumentando el riesgo.

- Factores dietarios:

Deficiencias de vitaminas y minerales, contenido de nitrosaminas exagerado en la dieta diaria. Se ha implicado en la etiología del Cáncer esofágico una dieta rica en cereales o granos, pero pobre en frutas y verduras frescas. En estudio de poblaciones de alto riesgo de Cáncer esofágico se ha detectado deficiencia de riboflavina o baja ingesta de vitaminas A y C.

- Factores genéticos:

En general, el carcinoma escamoso del esófago no parece ser un cáncer familiar, sin embargo existe una condición transmitida en forma hereditaria dominante llamada Tilosis Palmar y plantar que presentan carcinoma esofágico en un tercio de los miembros de la familia.

- Agentes infecciosos:

De ellos el papiloma virus (HPV) se considera importante en la evolución de varios carcinomas escamosos especialmente los tipos vírales 16 y 18.

La infección por cándida ha sido correlacionada en China con grados de progresión de displasia epitelial.

Lesiones o condiciones predisponentes

1. Esofagitis Crónica:

- La esofagitis de tipo no reflujo en poblaciones de alto riesgo ha sido descrita como el hallazgo más frecuente en biopsias esofágicas con Ca. escamoso. Esta esofagitis puede ser multifocal y es usualmente en el tercio medio e inferior del esófago, donde hay un predominio de este cáncer.

- Por reflujo crónico.
- Estenosis por causticos.
- Alteraciones motoras (Acalasia)

Es una enfermedad idiopática de la motilidad esofagica que se caracteriza por un esfínter esofágico inferior que no se relaja y ausencia de movimientos peristálticos en el esófago, con una destrucción idiopática de los plexos mientéricos. Como consecuencia de esto, el esófago se dilata y la capa muscular sufre hipertrofia, acumulándose material ingerido ahí. La mucosa del esófago es

comúnmente engrosada e inflamada, lo que puede ser origen de displasias epiteliales y carcinoma.

Esta combinación de acalasia y carcinoma es muy poco frecuente, sin embargo estos pacientes tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar carcinoma escamoso.

2. Displasia de Epitelio Escamoso y Carcinoma In Situ (Lesiones preinvasoras):

El carcinoma escamoso esofágico invasor evoluciona desde una serie de lesiones preinvasoras conocidas como neoplasia intraepiteliales o displasias.

La displasia epitelial es una lesión precancerosa que incluye alteraciones arquitecturales y citológicas del epitelio, lo que tiene como consecuencia una maduración o diferenciación citológica epitelial alterada. Los núcleos son más grandes e hiper cromáticos que lo normal, con aumento de la actividad mitótica, distinguiéndose dos grados de displasia:

- Displasia de bajo grado: cuando el componente citológico anormal está limitado a la mitad inferior del epitelio.
- Displasia de alto grado o carcinoma in situ (carcinoma intraepitelial) cuando las alteraciones citológicas y arquitecturales comprometen todo el espesor del epitelio. En las áreas periféricas a carcinoma infiltrante pueden encontrarse variados grados de displasia epitelial.

Características clínicas

Generalmente hombres, entre la 6° y la 7° décadas de la vida. Los síntomas de presentación más comunes son disfagia que comienza con alimentos sólidos y luego progresa a los líquidos. La duración de los síntomas antes del diagnóstico, frecuentemente es de pocos meses, se agrega pérdida de peso. Hasta un 10% de los pacientes con carcinoma esofágico escamoso tienen carcinomas escamosos sincrónicos o metacrónicos en el tracto aéreo digestivo superior.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

1. Etapas Evolutivas:

Según la profundidad de la penetración de la neoplasia en la pared esofágica se distinguen dos tipos de Cáncer:

CARCINOMA ESCAMOSO INCIPIENTE O SUPERFICIAL:

Se define como aquel limitado a la mucosa (intramucoso), sin metástasis ganglionares.

El carcinoma superficial o incipiente es una enfermedad potencialmente curable.

Endoscópicamente se observa ensanchamiento de pliegues circulares, o mucosa glandular blanquecino – amarillenta.

Macroscópicamente corresponden a los tipos Ia – IIb y IIc de la clasificación de Carcinoma gástrico incipiente.

Frecuentemente son multicéntricos (20% casos).

Pronóstico: Depende de la profundidad de la infiltración neoplásica, de la presencia de metástasis en linfonodos regionales y del tamaño de la lesión.

La sobrevida de 90 - 100% a 5 años en casos de carcinoma intramucoso, decae a 55% a 5 años en aquellos que han alcanzado la submucosa. Los carcinomas que han alcanzado la submucosa tienen una mayor frecuencia de metástasis ganglionares regionales (30% de ganglios positivos v/s 0% en los intramucosos).

Los tumores menores a 1 cm. mostraron escasa frecuencia de metástasis ganglionares a diferencia de aquellos mayores a 2 cm.}

La recurrencia es 0% en Ca. intramucoso y 10% en los que llegan a submucosa.

CARCINOMA ESCAMOSO AVANZADO:

Se define como aquel tumor que invade desde la submucosa y más profundamente, independiente del compromiso ganglionar, además se incluyen los carcinomas intramucosos con metástasis ganglionares. Esta ubicado con mayor frecuencia en el tercio medio del esófago, en 50 – 60% de casos.

Las formas macroscópicas más frecuentes son tres: Fungiforme (60% casos), ulcerativa (25% casos) e infiltrante (15% casos), siendo el primero el más común, con un crecimiento predominantemente intraluminal.

Microscópicamente las células neoplásicas pueden presentar grados variables de diferenciación dependiendo de la medida en que se parecen sus células a un epitelio maduro. Dependiendo de los signos de queratinización y puentes intercelulares presentes en el tumor, estos puede ser bien diferenciados, moderadamente diferenciados o pobremente diferenciados.

Los bien diferenciados presentaran nidos de células epitelioides paligonales con citoplasma eosinófilo amplio, puentes intercelulares fácilmente reconocibles, signos de queratinización como perlas córneas y disqueratocitos frecuentes.

Los tumores medianamente diferenciados corresponden a 2/3 de los casos y presentan mayor proporción de células basaloides, con signos escasos de queratinización.

Las Vías de Diseminación son:

- Intramural: originando nódulos satelitales al tumor principal (12% de frecuencia).
- Compromiso de órganos vecinos por contigüidad: tráquea – Aorta – pericardio.
- Compromiso de ganglios regionales: depende de profundidad de infiltración.
- Metástasis a distancia: más frecuente a hígado y Pulmón (en 50% de estudios de autopsias).

Etapificación:

AJCC CLASIFICACIÓN TNM DE CARCINOMAS ESOFÁGICOS

Tumor Primario (T)

TX Tumor primario no encontrado.
 T0 Sin evidencias de tumor primario.
 Tis Carcinoma In situ.
 Tumor invade lámina propia de submucosa.
 T1 Tumor invade muscular propia.
 T2. Tumor invade adventicia.
 T3 Tumor invade estructuras adyacentes.
 T4

Ganglio linfático regional (N)

NX Ganglio linfático regional no encontrado.
 N0 No hay metástasis en ganglio linfático regional.
 N1 Hay metástasis en ganglio linfático regional.

Metástasis a distancia

MX Metástasis a distancia no encontrada.
 M0 No hay metástasis a distancia.
 M1 Hay metástasis a distancia

Tumores en el esófago torácico inferior.

M1a Metástasis en ganglio linfático celiaco.
 Otras metástasis a distancia.
 M1b

Tumores en el esófago torácico medio

M1a No aplicable.
 No hay ganglio linfático regional y/o otras metástasis a distancia.
 M1b

Tumores en el esófago torácico superior.

M1a Metástasis en ganglio cervical.
 Otras metástasis a distancia.
 M1b

Estadío

Estadío 0	Tis	N0	M0
Estadío I	T1	N0	M0
Estadío IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estadío IIB	T1		M0
	T2	N1	M0
Estadío III	T3	N1	M0
		N1	

	T4	Cualquier N	M0
Estadío IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Estadío IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadío IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Pronóstico:

- Determinante: El estadío al momento del diagnóstico. Recordar que considera: profundidad de compromiso en la pared esofágica, compromiso ganglionar y metástasis a distancia.

Factores pronósticos importantes son la edad del paciente, estado nutricional, tamaño y localización del tumor que influye en la resecabilidad del él (márgenes quirúrgicos sin tumor).

Sobrevivida a 5 años es de 30% - 40%, para todos los estadíos tratados con esofagectomía.

Tumores hasta la submucosa tienen supervivencia de 70% a 5 años y de 25% a 30% para aquellos que llegan a la advenicia.

PATOLOGÍA GÁSTRICA

LESIONES GÁSTRICAS AGUDAS.- (Gastritis aguda erosiva y úlcera gástrica aguda).

Consisten en una inflamación aguda inespecífica de la mucosa gástrica, y su expresión morfológica es la erosión y la úlcera aguda.

La erosión es un foco de necrosis que destruye superficialmente la mucosa; la úlcera compromete todo el grosor de la mucosa, incluyendo la muscularis mucosae. Las lesiones suelen ser múltiples, de 2 – 10 mm., y pueden ocurrir en cualquier parte de la mucosa gástrica y, a veces también en duodeno.

Las lesiones ocurren cuando se rompe el equilibrio entre los factores defensivos de la mucosa (capacidad regenerativa del epitelio, capa de mucina, prostaglandinas tisulares y riego sanguíneo) y los factores agresivos (ácido y pepsina).

Los agentes etiológicos causantes de este desequilibrio pueden ser muy variados; antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, corticoesteroides, sustancias corrosivas; además, cualquier forma de shock o de stress severo asociado a hipoperfusión gástrica: cirugía mayor, quemaduras extensas, sepsis, hipotermia, infarto del miocardio.

La importancia clínica de las lesiones gástricas agudas radica en el hecho de ser una frecuente causa de hemorragia digestiva alta y, en algunos casos, factor desencadenante de la muerte en pacientes graves.

GASTRITIS CRÓNICA

Es la entidad patológica que con mayor frecuencia se diagnostica en biopsias de mucosa gástrica.

En su diagnóstico participan los siguientes fenómenos:

- Infiltrado Inflamatorio.- Compuesto por linfocitos, células plasmáticas y, frecuentemente, folículos linfáticos con centros germinales ; si la inflamación está activa, se agrega la presencia de neutrófilos en la lámina propia y en glándulas.
- Atrofia glandular.- Desaparición lenta y progresiva de las glándulas, situadas por debajo de las foveolas.
- Metaplasia intestinal.- En la mayoría de los casos, las glándulas atróficas son sustituidas por glándulas similares a las del intestino delgado, con células caliciformes.

Hay dos grandes causas de gastritis crónica:

- 1.- Autoinmunidad.
- 2.- Infección por *Helicobacter pylori*.

La gastritis crónica autoinmune se asocia a anemia perniciosa y afecta de preferencia a ancianos; se encuentran anticuerpos contra células parietales (secretoras de ácido) y contra factor intrínseco. La reacción inmune produce atrofia intensa de la mucosa del cuerpo gástrico, lo cual lleva a disminución de la secreción de ácido clorhídrico (hipoclorhidria) y falta de absorción de vitaminas B12 de la dieta, Esto último interfiere con la eritropoyesis normal en la médula ósea, y el paciente desarrolla anemia macrocítica megaloblástica (anemia perniciosa).

Helicobacter pylori es un patógeno muy común en todo el mundo. Es un bacilo Gram negativo, de forma curva, flagelado; se localiza en la capa de mucina, en la superficie de las células epiteliales y en los espacios intercelulares de la mucosa gástrica, gracias a sus movimientos en tirabuzón y a la producción de varias enzimas en capaz de dañar la barrera mucosa, y de esa manera juega un importante rol en la patogenia de gastritis y de úlceras gástricas.

La gastritis crónica por *Helicobacter pylori* es una patología de alta prevalencia; se estima que afecta a dos tercios de la población mundial. Componente preferentemente el antro gástrico, y se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto, agudo y crónico, y por la presencia del bacilo en la mucosa gástrica. *Helicobacter pylori* requiere de un medio ácido para su óptimo crecimiento; el desarrollo de metaplasia intestinal provoca su desaparición de la mucosa.

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* se ha asociado, además, a las siguientes enfermedades:

- Adenocarcinoma gástrico, de tipo intestinal - El proceso se desarrollaría por etapas: Gastritis aguda – Gastritis crónica atrófica – Metaplasia intestinal – Displasia – Adenocarcinoma invasor.

- Linfoma gástrico.
- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica.

ULCERA GÁSTRICA BENIGNA (ULCERA PEPTICA)

La úlcera péptica puede desarrollarse en cualquier órgano que esté en contacto con ácido clorhídrico y pepsina: esófago (cuando hay RGE patológico), estómago, duodeno, gastroenteroanastomosis, divertículo de Meckel (cuando tiene mucosa fúndica ectópica).

La úlcera péptica del estómago siempre ocurre en una mucosa con gastritis crónica, y en el 80 % de los casos se encuentra *Helicobacter pylori*.

Se localiza preferentemente en la zona angular de la curvatura menor gástrica, su tamaño varía entre uno y varios centímetros, puede ser solitaria o múltiple, y su nicho es de forma redonda y ovalada, de bordes netos.

La base de la úlcera está constituida por tejido fibroso (lo más profundo) y por tejido granulador, y en el nicho se encuentra restos necróticos y exudado fibrinoleucocitario. La fibrosis hace que los pliegues de la mucosa vecina converjan hasta el borde mismo del nicho.

La úlcera péptica puede tener distintas profundidades: en la superficial, la base fibrosa asienta en la submucosa; en úlceras profundas, la base penetra a la capa muscular o llega a comprometer todo el grosor de la pared, pudiendo extenderse a órganos vecinos (úlcera penetrante)

La úlcera péptica gástrica es una patología de alta incidencia, pero de efectivo tratamiento, gracias a los actuales medicamentos que controlan la secreción de ácido y a los que erradican el *Helicobacter pylori*. Sin embargo, puede experimentar complicaciones:

Hemorragia: Es la más frecuente, ocurre en 15 – 20% de los pacientes.

Perforación: Ocurre en un 5% de los pacientes, y es la más grave.

Obstrucción: Ocurre de preferencia en úlceras pilóricas y duodenales.

Penetración a órganos vecinos: Lo más frecuente es a páncreas, y ocasiona dolor intenso y persistente.

CARCINOMA GÁSTRICO

Es la neoplasia maligna más frecuente del estómago (90 – 95%), seguida por linfoma, carcinoide y tumores malignos estromales (GIST).

Introducción:

La tasa de mortalidad por Carcinoma gástrico ha ido declinando en la mayoría de los países. Similar fenómeno ha ocurrido en Chile hasta comienzos de los años ochenta, fecha desde la cual se ha estabilizado, manteniendo una tasa en torno a 20 x 100.000 habitantes. Desde 1986, es el Cáncer más frecuente en el hombre y el segundo en la mujer, éste último debido al incremento del Cáncer vesicular, que ocupa el primer lugar como causa de muerte en mujeres.

Es un cáncer de predominio masculino, con una relación hombre / mujer de 2,6 : 1, y la edad promedio al momento del diagnóstico es de 75 años.

La incidencia de Carcinoma gástrico varía en forma importante en diferentes países; Japón, Chile, Costa Rica y Singapur tienen las más altas incidencias. A su vez, en nuestro país la distribución por regiones no es uniforme; las regiones VII, VIII, IX y Metropolitana tienen las más altas incidencias.

La etiología del Carcinoma gástrico es aún poco clara, pero en su patogenia intervienen:

- ✓ Factores ambientales: Dieta, infección por *Helicobacter pylori*.
- ✓ Factores genéticos: Diversas anomalías moleculares relacionadas con oncogenes.
- ✓ Condiciones y/o lesiones gástricas predisponentes: gastritis crónica con metaplasia intestinal, anemia perniciosa, gastrectomía parcial, adenomas, displasia.

Morfología:

- Localización:

El carcinoma gástrico se desarrolla de preferencia en el antro, aún cuando desde hace varios años se viene verificando una disminución en dicha ubicación, a expensas de un aumento de carcinomas proximales y de la unión gastroesofágica.

- Etapas evolutivas:

El carcinoma gástrico tiene su origen en el epitelio glandular de la mucosa, y en su evolución natural se va extendiendo en superficie y va infiltrando planos progresivos de profundidad.

En este último proceso es posible establecer dos etapas, que presentan importantes diferencias en sus características morfológicas y en su pronóstico: Incipiente y Avanzada.

1. Carcinoma Gástrico Incipiente:

La proliferación tumoral infiltra como máximo hasta la submucosa, con o sin metástasis en ganglios linfáticos.

Su crecimiento es lento, estimándose que demora 1 a 4 años para hacerse aparente, y puede permanecer como tal por un periodo de 10 a 20 años, antes de volverse avanzado.

Es susceptible de ser resecado quirúrgicamente en forma completa, logrando sobrevividas a 5 años superiores al 90%. De allí que los esfuerzos para mejorar el pronóstico del Carcinoma Gástrico deben ir dirigidos a pesquisar la lesión en etapa incipiente.

En 1962, la Sociedad Japonesa de Endoscopía Gastroenterológica formuló una clasificación macroscópica del Carcinoma gástrico incipiente, para ser empleada por endoscopistas, radiólogos, cirujanos y patólogos. Establece tres tipos básicos:

TIPO I

PROTRUIDO : Es una lesión nodular o polipoidea, de superficie irregular que puede presentar hendiduras, erosiones o coágulos adheridos.

TIPO II

SUPERFICIAL : Se divide en tres subtipos:

II a: Elevado: Es una lesión solevantada, de superficie plana, cuyo grosor no excede el doble de la mucosa normal.

II b: Plano: No hay desnivel entre la neoplasia y la mucosa que la rodea. En la experiencia japonesa, este tipo constituye el 58% de los carcinomas menores de 5 mm., y el 0% de los que exceden este tamaño, lo cual indicaría que a medida que el tumor crece, la lesión plana se vuelve protruida o deprimida.

II c: Deprimido: Es el tipo más frecuente. La neoplasia se encuentra a menor nivel que la mucosa y es de superficie opaca y granular.

TIPO III

EXCAVADO : Existe una úlcera péptica, en cuyos márgenes se encuentra el carcinoma.

Puede haber coexistencia de dos o más tipos en una misma lesión.
Ejemplo: II c + III; II a + II c

2.- Carcinoma Gástrico Avanzado

Es aquel carcinoma que infiltra más allá de la submucosa; puede alcanzar la capa muscular propia (carcinoma intermedio), infiltrar todo el grosor de la pared, incluida la serosa (carcinoma transmural), e incluso extenderse a órganos vecinos.

Para la descripción macroscópica del carcinoma avanzado se emplea la clasificación de Borrmann, que establece 4 tipos:

- Tipo I.- Tumor poliposo o vegetante, de base ancha y bordes bien definidos; la masa que protruye suele ser blanda, friable, de color rojo oscuro por congestión venosa y hemorragia.
- Tipo II.- Tumor vegetante ulcerado, semejante a cráter, con fondo necrótico,
- Tipo III.- Zona indurada y ulcerada, de márgenes poco precisos. A diferencia del carcinoma incipiente tipo III, existe tejido tumoral tanto en el margen como en el fondo de la ulceración.

- Tipo IV.- Engrosamiento difuso de la pared gástrica, habitualmente con erosiones en la superficie. Cuando esta forma de tumor afecta a todo el estómago, se la llama Linitis plástica.

CLASIFICACION HISTOLOGICA DEL CARCINOMA GASTRICO (INCIPIENTE Y AVANZADO)

En la práctica, las clasificaciones más usadas son la de la O.M.S. y la de Laurén.

A.- Clasificación de la O.M.S.

Establece los siguientes tipos:

- 1.- Adenocarcinoma
 - Tubular
 - Papilar
 - Mucinoso
 - Mucoelular o de células en anillo de sello.
- 2.- Carcinoma adenoescamoso
- 3.- Carcinoma escamoso
- 4.- Carcinoma de células pequeñas.
- 5.- Carcinoma indiferenciado
- 6.- Otros (no clasificables)

Más del 95 % de los carcinoma gástrico son adenocarcinoma, y están formados por células epiteliales normalmente presentes en el estómago y en el intestino.

Los adenocarcinomas tubular y papilar son tumores que forman glándulas; en el tubular, las glándulas forman túbulos ramificados, y en el papilar hay pliegues y proyecciones intraglandulares. Según el grado de similitud que guardan con un epitelio gástrico o intestinal, estos tipos histológicos se gradúan en bien diferenciado, medianamente diferenciado y poco diferenciado.

El adenocarcinoma tiene capacidad para secretar mucina. En el tipo mucinoso, la mucina se excreta al exterior de la célula y forma lagos en el estroma, donde flotan grupos de células tumorales. El carcinoma en anillo de sello debe su nombre a la forma de las células tumorales, las cuales contienen abundante mucina intracitoplasmática que comprime al núcleo contra la membrana celular.

B.- Clasificación de Laurén:

Es complementaria de la clasificación de la O.M.S., y reagrupa las variedades de ésta en dos grandes tipos: Intestinal y Difuso.

El tipo intestinal tiene características que lo asemejan a un carcinoma diferenciado de colon; equivale al adenocarcinoma bien diferenciado y al medianamente diferenciado de la clasificación O.M.S. El tipo difuso se caracteriza por infiltrar en forma de células individuales o en pequeños brotes celulares.

El interés de la clasificación de Laurén es que relaciona los tipos histológicos con aspectos epidemiológicos, patogénicos y pronósticos del tumor. Es así como el tipo intestinal predomina en hombres, a edades avanzadas, en

zonas geográficas de alto riesgo de cáncer gástrico, se asocia a importante metaplasia intestinal, y tiende a diseminarse por vía sanguínea. El tipo difuso es más frecuente en mujeres, a menor edad, no suele asociarse a metaplasia intestinal, y se disemina de preferencia por vía linfática.

VIAS DE DISEMINACION DEL CARCINOMA GASTRICO

- 1.- Extensión local en la pared, en forma horizontal y vertical, pudiendo infiltrar órganos adyacentes.
- 2.- Invasión de vasos linfáticos, con el resultado de metástasis en linfonodos. El compromiso del linfonodo supraclavicular izquierdo en el punto de entrada del conducto torácico a la vena yugular (ganglio de Virchow) es característico de carcinoma gástrico avanzado.
- 3.- Invasión perineural. Facilita la diseminación a distancia y puede ser causa de recurrencia del tumor después de la cirugía.
- 4.- Diseminación transcelómica. Ocurre en tumores que han infiltrado la serosa, con el resultado de metástasis peritoneales, ascitis o metástasis en ovarios (tumor de Krukenberg).
- 5.- Diseminación hematógena, originando metástasis en hígado, pulmones u otros órganos.

FACTORES PRONOSTICOS

- 1.- Profundidad de la infiltración tumoral. Es el factor más determinante en el pronóstico postoperatorio del carcinoma gástrico. Es así como el carcinoma incipiente puede tener una supervivencia a 5 años superior al 90 %, el intermedio un 70 % y el transmural un 30 %; la supervivencia baja drásticamente cuando hay extensión a órganos vecinos (colon, páncreas).
- 2.- Metástasis en linfonodos. La supervivencia global en los casos que no presentan metástasis ganglionares es de 45 %; con metástasis en linfonodos baja al 16 %. El porcentaje de metástasis ganglionares guarda relación directa con la profundidad de la infiltración tumoral.
- 3.- Tipo histológico. Los tumores mejor diferenciados tienen mejor pronóstico que los poco diferenciados, y el tipo intestinal es de pronóstico más favorable que el difuso.

LINFOMA GASTRICO

Constituye entre el 3 y 5 % de los tumores malignos del estómago. La mayoría deriva del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), y en el 90 % de los casos se encuentra infección por *Helicobacter Pylori*.

No presenta un aspecto macroscópico característico; puede verse como pliegues de la mucosa hipertróficos, como masas exofíticas, o como úlceras únicas o múltiples.

PATOLOGIA INTESTINAL

ENFERMEDAD DIVERTICULAR DE COLON

Se la encuentra en el 50 % de las personas a los 50 años, y tanto la incidencia como el número de divertículos aumenta con la edad.

Los divertículos son herniaciones saculares de la mucosa que protruyen a través de las capas musculares en los puntos más débiles de la pared, que son los sitios de entrada de las arterias. Generalmente son pequeños y múltiples y se distribuyen en dos hileras longitudinales entre las tenias mesocólica y antimesocólica, de preferencia en colon sigmoides; ocasionalmente puede encontrarse un divertículo gigante. Están formados por mucosa y submucosa, y se encuentran envueltos por grasa mesocólica.

La patogenia de los divertículos se asocia fuertemente a una dieta baja en fibras, lo cual da lugar a heces voluminosas y duras que requieren alta presión intraluminal para ser evacuadas. A esto se agrega degeneración del colágeno y de la elastina en la pared intestinal causada por el envejecimiento.

Los divertículos son asintomáticos en el 80 % de los casos. Los síntomas aparecen cuando ocurren complicaciones:

- Diverticulitis: sucede en 10 a 20 % de los casos y consiste en una inflamación peridiverticular causada por los propios gérmenes del colon cuando se obstruye el cuello del divertículo. Puede dar lugar a la formación de un absceso intramural o pericólico, a adherencias entre asas intestinales y a fistulas (entre asas, colo-vesical, colo – cutánea)
- Hemorragia: Se presenta en 3 a 5 % de los casos, generalmente tiene su origen en un divertículo del colon derecho, y puede ser violenta y masiva (sangramiento arterial); en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL IDIOPATICA

Esta entidad incluye dos enfermedades que aún no tienen una causa conocida: Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Ambas son de curso crónico y evolucionan en forma intermitente, alternando períodos de actividad inflamatoria con otros de remisión. Ocurren en ambos sexos y a cualquiera edad, aunque suelen ser más frecuentes en mujeres de la segunda y tercera décadas.

ENFERMEDAD DE CROHN

Puede afectar cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, pero al momento del diagnóstico 40 % de los pacientes presenta compromiso de la región ileocecal, 30 % tiene lesión sólo en intestino delgado, y en el 25 % hay compromiso sólo de colon.

La inflamación es segmentaria, quedando áreas de intestino normal entre los segmentos afectados.

El aspecto macroscópico de las lesiones varía según el estadio de la enfermedad. En etapas iniciales hay edema de mucosa y submucosa y úlceras puntiformes rodeadas de un halo rojizo (úlceras aftoides). Posteriormente, éstas se transforman en fisuras (úlceras lineales y profundas), que al conectarse entre si dan a la mucosa un aspecto “en empedrado”; también puede haber úlceras extensas y profundas, de forma irregular. Con el tiempo, la pared se engruesa por fibrosis y se produce estenosis del lumen .

Histológicamente, la enfermedad de Crohn se caracteriza por inflamación de todas las capas de la pared intestinal (inflamación transmural), del mesenterio y

de los ganglios linfáticos regionales; en 50 % de los casos se puede encontrar, además, granulomas no caseificados.

Un hecho frecuente en enfermedad de Crohn son las lesiones anales y perianales, que consisten en fisuras, fístulas y estrecheces del canal anal, engrosamiento e induración de la piel perianal, úlceras superficiales o profundas, y abscesos.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se explican a partir de las complicaciones a que dan lugar las lesiones anatómicas:

- Desarrollo de áreas estenóticas, que provocan obstrucción intestinal.
- Adherencias entre asas y acodaduras, que obstruyen el lumen.
- Fisuras profundas, que llevan a la formación de abscesos intraabdominales.
- Formación de fístulas internas (comunicación entre dos vísceras huecas) y externas (comunicación entre una víscera hueca y el exterior)
- Mayor incidencia de carcinoma intestinal, después de 10 años de evolución de la enfermedad.
- Rara vez se producen hemorragias importantes a partir de las úlceras.
- Complicaciones extraintestinales: Espondilitis anquilosante, eritema nodoso, uveítis y otras.

COLITIS ULCEROSA

Es una inflamación de la mucosa del intestino grueso que comienza siempre en el recto; desde allí puede ascender hacia el colon, en extensiones variables, pudiendo llegar hasta la válvula ileo-cecal (pancolitis); la inflamación es continua, sin dejar zonas sanas intercaladas.

Los síntomas varían entre una leve irritación rectal hasta una colitis severa; diarrea con sangre, mucus y pus, y dolor abdominal son las manifestaciones más frecuentes; en niños suele haber retardo del crecimiento.

La colitis ulcerosa puede presentarse clínicamente como:

- Colitis aguda fulminante, con inflamación del recto y de la totalidad del colon, con extensas ulceraciones en la mucosa.
- Colitis continua, con persistencia de los síntomas desde el comienzo, a pesar del tratamiento.
- Colitis recurrente, con ataques agudos y periodos de remisión.

La inflamación produce congestión y friabilidad de la mucosa, úlceras superficiales y pólipos inflamatorios (pseudopólipos); la inflamación suele quedar limitada a la mucosa y a la porción superior de la submucosa, respetando los planos más profundos.

En la evolución de la Colitis Ulcerosa pueden surgir complicaciones:

- Agudización fulminante, con diarrea y hemorragia masivas incontrolables con tratamiento médico. Ocurre en 8 a 15% de los pacientes y requiere colectomía de urgencia. Puede suceder en cualquiera de las etapas de la enfermedad, pero es más frecuente al inicio.

- Megacolon tóxico. Es la complicación que tiene el mayor riesgo de mortalidad, y se presenta en 2 a 4% de los pacientes. Se produce porque la inflamación se extiende a todo el grosor de la pared, dañando el plexo mientérico; esto hace que el colon, generalmente el transversal, se dilate a más de 6 cm. de diámetro, al mismo tiempo que la pared se adelgaza y se torna friable, pudiendo perforarse espontáneamente o durante el acto quirúrgico.
- Desarrollo de Carcinoma de colon. El riesgo se incrementa a partir de 10 años del inicio de la enfermedad, y es precedido por alteraciones displásicas de la mucosa. De allí que como forma de prevención, los pacientes con colitis ulcerosa deben estar sujetos a control y estudio biopsico con la periodicidad que el cuadro clínico amerite.
- Manifestaciones extra-intestinales. Similares a las que pueden verse en enfermedad de colon.

ISQUEMIA INTESTINAL

Se entiende por isquemia intestinal una “reducción del flujo sanguíneo que produce daño tisular, por insuficiente aporte de oxígeno y de nutrientes necesarios para mantener el metabolismo celular.

Comprende 3 entidades clínico – patológicas:

1. Isquemia mesentérica aguda.
2. Isquemia mesentérica crónica.
3. Isquemia de colon.

El intestino recibe sangre a través de la arteria mesentérica superior y de la arteria mesentérica inferior. La arteria mesentérica superior irriga la totalidad del intestino delgado, el colon derecho y la mitad derecha del colon transversal. La mitad izquierda del colon transversal, colon descendente y sigmoideos, reciben sangre de la arteria mesentérica inferior.

El recto superior está irrigado por la arteria hemorroidal superior, que es rama de la arteria mesentérica inferior y el recto inferior está irrigado por ramas de la arteria ilíaca interna. Por su doble aporte, el recto rara vez sufre problemas isquémicos.

1. Isquemia Mesentérica Aguda:

Es la forma más frecuente de isquemia mesentérica (60 a 70%), y alcanza una mortalidad de hasta 70%.

Son factores de riesgo: Edad avanzada, arterioesclerosis, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular, infarto de miocardio reciente, tumores malignos abdominales.

Las principales causas son:

- a) Embolia de arteria mesentérica superior (50%). Generalmente se debe a trombos desprendidos de aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, válvulas cardíacas y arritmias por fibrilación auricular.

- b) Trombosis de arteria mesentérica superior (15 – 20%). Suele sobreponerse a isquemia crónica progresiva y también puede ser causada por traumatismos o infecciones abdominales.
- c) Isquemia no oclusiva (20 – 30%). Ocurre como resultado de hipoperfusión y vasoconstricción esplácnica en pacientes con enfermedad vascular arteroesclerótica, existiendo mayor riesgo con el uso de diuréticos, deshidratación, insuficiencia aórtica, sepsis y arritmias; también se la ha asociado a uso de cocaína.
- d) Trombosis venosa mesentérica (5%). Suele asociarse a estas dos de hipercoagulabilidad, tromboflebitis, trauma abdominal, pancreatitis, hipertensión portal.

2. Isquemia Mesentérica Crónica:

También llamada angina intestinal, se caracteriza por dolor abdominal post prandial.

Se ve en fumadores con enfermedad vascular subyacente, y tiene alto riesgo de desarrollar trombosis aguda.

3. Isquemia de Colon:

Es la más frecuente de las tres entidades y la de mejor pronóstico.

Se manifiesta por dolor abdominal, diarrea o hemorragia digestiva baja, generalmente en mayores de 60 años, con factores de riesgo como bypass coronario reciente, vasculitis, hipercoagulabilidad, hipotensión, lesiones obstructivas de colon; en personas jóvenes se debe considerar el uso de anticonceptivos orales, cocaína, y ejercicio físico muy prolongado (corredores de largas distancias).

La severidad clínica y patológica de la isquemia puede variar desde episodios isquémicos transitorios y silenciosos hasta un infarto intestinal hemorrágico masivo y fatal. Esto va a depender de:

- a) La calidad de la vasculatura intestinal.
- b) El calibre del vaso ocluido.
- c) La duración del episodio isquémico
- d) La virulencia de la flora intestinal.

Grados de daño:

- Necrosis de la mucosa. La mucosa recibe la mayor parte del aporte sanguíneo, por lo cual es la que primero se lesiona cuando el flujo se reduce. Experimenta edema, hemorragia y úlceras superficiales. Si el episodio isquémico se resuelve oportunamente, las lesiones revierten con regeneración del epitelio.
- Necrosis mural. La necrosis profundiza hasta la capa muscular. Según sea la magnitud y la duración de la isquemia, puede reparar con desarrollo de tejido de granulación, fibrosis y estenosis, o puede evolucionar hacia un infarto transmural.

- Infarto intestinal. Intestino flácido, dilatado, serosa intensamente congestiva, lumen con sangre, mucosa hemorrágica; puede agregarse infección bacteriana (gangrena), ulceración y perforación. El infarto puede ser segmentario o masivo, dependiendo del calibre del vaso ocluido.

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO Y GRUESO.

Se presenta a continuación la clasificación de tumores del Intestino delgado y Colon:

- Pólipos no neoplásicos (Benignos)
 - Polipos hiperplásicos.
 - Pólipos hamartomatosos:
 - Pólipos Juveniles.
 - Pólipos de Peutz-Jeghers.
 - Pólipos inflamatorios.
 - Pólipos linfoides.
- Pólipos neoplásicos
 - = Benigno:
 - Adenoma.
 - = Maligno:
 - Adenocarcinoma.
 - Tumor carcinoide.
 - Carcinoma de la zona anal.
- Lesiones mesenquimales
 - = Tumor del estroma gastrointestinal (GIST): graduados desde benignos a malignos.
 - = Otras lesiones:
 - Lipoma.
 - Neuroma.
 - Angioma.
 - = Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma

Se denomina pólipo a las lesiones que protruyen al interior de la luz intestinal y que surgen como lesiones del epitelio, lámina propia o muscular de la mucosa. Se denominan lesiones poliposas a los tumores solevantados debidos a lesiones en la submucosa o en el resto de la pared.

Según su presentación macroscópica, los pólipos pueden ser sésiles, es decir, con un base ancha de contacto con la mucosa o pediculado cuando se presenta con un tallo que lo une a la superficie mucosa. Se piensa que un pólipo inicialmente es sésil y en muchos casos la tracción que ejerce la masa, favorece la formación del pedículo.

Los pólipos llamados no neoplásicos son aquellos que se forman por alteración de la arquitectura o maduración de la mucosa o a causa de inflamación y no tienen potencial de malignización.

Los pólipos neoplásicos son aquellos que surgen como consecuencia de proliferación y displasia de la mucosa. Se consideran lesiones precursoras del carcinoma.

PÓLIPOS NO NEOPLÁSICOS.

Su aparición es esporádica y aumentan en frecuencia con la edad.

Como grupo representan el 90% de los pólipos epiteliales del colon. Se encuentran en más del 50% de las personas mayores de 60 años:

Pólipos hiperplásicos:

Pólipo epitelial generalmente con un tamaño menor a 5 mm. Se presenta a cualquiera edad, con más frecuencia entre los 50 o 60 años.

Su localización más habitual (más del 50%) es en el Recto sigmoides y a menudo son múltiples.

Macroscopía: Protrusiones lisas y húmedas de la mucosa en forma de pezón.

Histología: Glándulas de morfología conservada con hiperplasia de células no neoplásicas con numerosas células caliciformes, lumen glandular ondulado.

El Pólipo hiperplásico habitual carece de potencial maligno.

Pólipos juveniles:

Más frecuentes en el Recto. Presentación esporádica. Más frecuente en niños menores de 5 años. En los adultos estas lesiones aisladas incidentales reciben el nombre de "pólipos de retención". Estas lesiones son malformaciones amartomatosas, es decir, constituidas por componentes normales de la zona pero en una disposición desordenada.

Macroscopía: 1 a 3 cm. de diámetro, redondeados, lisos, generalmente con pedículo de hasta 2 cm. de longitud.

Histología: Abundantes glándulas con dilatación quística rodeadas por lámina propia con inflamación.

Generalmente son lesiones únicas y no tienen potencial maligno.

El síndrome de poliposis juvenil que es de presentación autosómica dominante implica un riesgo de desarrollar adenomas y por consiguiente adenocarcinomas.

Pólipos de Peutz-Jeghers:

Son lesiones intestinales que se encuentran en el contexto del síndrome del mismo nombre. Este es una patología con herencia autosómica dominante, caracterizada por múltiples pólipos hamartomatosos que se distribuyen a lo largo de todo el aparato gastrointestinal. Sumado a esto aparece pigmentación melánica mucosa o cutánea alrededor de los labios, en la mucosa bucal, la cara, los genitales, superficies palmares.

Macroscopía: Tendencia a ser largos y pediculados con un contorno lobulado, firme.

Histología: Numerosas glándulas normotípicas revestidas por epitelio rico en células caliciformes y rodeados por una red ramificada de tejido conjuntivo y muscular liso que se extiende en el interior del pólipo.

Estos pólipos por sí mismos no tienen potencial de malignidad, pero los pacientes con este síndrome tienen un mayor riesgo de desarrollar Cáncer de páncreas, mama, pulmón, ovario y útero.

PÓLIPOS NEOPLÁSICOS:

- Adenomas:

Su prevalencia en el colon es de 20 a 30% antes de los 40 años y sube a 40-50% después de los 60 años. Su distribución en ambos sexos es equivalente. Existe una predisposición familiar a desarrollarlos por lo que el riesgo de los parientes de primer grado de portadores de adenoma es cuatro veces mayor que el riesgo de la población general, asimismo, el riesgo de desarrollar carcinomas del colon aumenta cuatro veces.

Según la arquitectura de la lesión se distinguen tres tipos de pólipos:

- 1) Adenomas tubulares: constituida por estructuras tubulares redondeadas.
- 2) Adenomas vellosos: constituidas por estructuras papilares o digitiformes.
- 3) Adenomas túbulo-vellosos: son una mezcla de los dos anteriores.

Los adenomas tubulares son los más frecuentes, y el menos frecuente es el velloso con el 1%.

Todos los adenomas tienen proliferación displásica del epitelio que puede ir desde leve a acentuada, llegando a constituir un carcinoma intraepitelial o in situ.

Las alteraciones displásicas de grado variable se caracterizan por pérdida del orden celular que reviste la glándula, disminución de la función secretora, atipia citológicas e hiper cromasia de grado variable.

Los adenomas son lesiones precursoras de adenocarcinomas colorectales infiltrantes.

El riesgo de malignidad de los adenomas es directamente proporcional a las siguientes tres características: Tamaño del pólipo, arquitectura histológica y magnitud de la displasia epitelial.

El riesgo de malignización es mayor en los adenomas vellosos sésiles de diámetro superior a 4 cm. y en aquellos que histológicamente demuestran una displasia de alto grado.

De lo anterior se desprende que sólo por el examen macroscópico no es posible determinar el significado clínico de una lesión en particular.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL IDIOPATICA

Esta Entidad está formada por dos enfermedades inflamatorias de causa desconocida:

ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA y que se produce por un desequilibrio entre los factores antigénicos intraluminares que activan el sistema inmunitario del huésped y las defensas que mantienen la integridad de la mucosa. Entre las causas estudiadas se encuentran :

Predisposición genética: El riesgo de los familiares consanguíneos es de un 9%. Hasta un 27% de los pacientes presentan alteraciones en el cromosoma 6 asociados a moléculas HLA de clase II.

Causas infecciosas: Se estudia la probabilidad de que la cronificación de infección por virus, bacterias atípicas o micobacterias pueda desarrollar la enfermedad.

Inmunorreactividad anormal del huésped: incapacidad de frenar la respuesta inflamatoria del intestino ante estímulos inflamatorios intraluminales (antígenos y toxinas de las bacterias ubicuas) por déficit o sobreexpresión de diversas moléculas inmunorreguladoras.

ENFERMEDAD DE CROHN:

Epidemiología: - más frecuente en países occidentales.

- afecta todas las edades mayor incidencia segunda y tercera década de la vida
- masa frecuente en mujeres y población blanca.

Localización: Cualquier lugar del tubo digestivo, desde la boca al ano. 40% el intestino delgado, 30% el delgado y el colon y 30% solo el colon.

Radiología con bario: Estrechamiento del lumen o signo de la cuerda.

Manifestaciones clínicas: Son variables; brotes intermitentes de diarrea leve, fiebre y dolor abdominal (puede simular apendicitis) alternados con períodos asintomáticos de duración variable. Los períodos pueden aparecer después de stress físico o emocional. Pérdida macro o microscópica de sangre en heces.

La afectación masiva del intestino delgado puede provocar síndrome de malabsorción de sales biliares, vitamina B12 y pérdida de albúmina.

Puede asociarse extraintestinalmente a poliarteritis migratoria, sacroileitis, espondilitis anquilosante, eritema nodoso, pericolangitis hepática leve e inespecífica, cirrosis biliar primaria.

El riesgo de desarrollar cancer es 5 o 6 veces mayor que en la población general pero menor que en la colitis ulcerosa.

Macroscopia: Serosa grisacea y granulosa con adherencias mesentéricas ocasionales

Pared engrosada a expensas de hipertrofia de las capas musculares, edema y fibrosis (aspecto de caucho)

Marcada delimitación entre las zonas afectadas y las sanas (compromiso segmentario)

Mucosa con lesiones aftosas y úlceras que pueden confluir y hacerse lineales, serpentiginosas con mucosa interpuesta respetada (aspecto de mosaico)

Afectación transmural (toda la pared) causando fisuras y hasta fístulas .

Microscopía:

Inflamación de la mucosa: -infiltración neutrofilica de la lámina propia y de las criptas glandulares (criptítis) y la ocupación del lumen por los mismos (abscesos crípticos) y destrucción focal de las criptas.

Lesión crónica de la mucosa (la caracteriza); en el intestino delgado ensanchamiento de las vellosidades; en el colon ramificación de las criptas y atrofia con acortamiento de las glándulas, no llegando estas hasta la muscular de la mucosa.

Ulceración de la mucosa, con transición brusca hacia mucosa sana. Presencia de fisuras que comprometen la muscular de la mucosa o planos más profundos.

Inflamación crónica: infiltrado de predominio linfocitario en acúmulos y difuso oscureciendo la zona entre la base de las criptas atroficas y la muscular de la mucosa y puede comprometer todas las capas hasta la serosa.

Presencia de granulomas no caseificantes en 50% de los casos (su ausencia no excluye el diagnóstico)

COLITIS ULCEROSA:

Incidencia: 4-12 por 100.000 habitantes

Edad: todas las edades , más entre los 20 y 25 años.

Más frecuente en mujeres.

Localización: Afecta el recto, desde donde se extiende en forma ascendente hasta producir en los casos más severos afectación de todo el colon (pancolitis) y de la porción distal del yeyuno (afectación retrógrada)

Manifestaciones clínicas: trastorno recurrente que consiste en diarrea con moco y sangre, que persiste días semanas o meses con períodos asintomáticos variables. 97% de los pacientes hace al menos una recidiva en 10 años. 60% de los pacientes hacen episodios leves. En ocasiones el primer episodio es explosivo con gran hemorragia y trastornos hidroelectrolíticos que lo hace una urgencia médica. En algunos pacientes se produce un estreñimiento paradójico. En otras escasas ocasiones se puede producir toxicidad muscular y de los plexos nerviosos generandose dilatación toxica, cuya perforación puede ser mortal. A 30% de los pacientes es necesario practicarle colectomía en los 3 primeros años por imposibilidad de control de la enfermedad.

La complicación más temida es el cáncer. La mucosa puede desarrollar diversos grados de displasia. A los 10 años del primer episodio el riesgo de cancer es de 30 veces más que la población general

Macroscopía.

Serosa, subserosa y capas musculares sin alteraciones (pared de grosor normal).

Mucosa comienza mostrando enrojecimiento ligero, aspecto granular friable, sangrando con facilidad. A mayor inflamación, presencia de úlceras de base ancha, que pueden confluir y hacerse lineales.

Presencia de pseudopólipos, que están representados por zonas de mucosa elevada, por regeneración aislada de la misma.

Aplanamiento de los pliegues mucosos.

Puede producirse dilatación de la pared generándose megacolon (tóxico).

Microscopía:

Mucosa con afectación por polimorfocitos en el estroma de la lámina propia y en las criptas glandulares (abscesos crípticos), que no es específico de la colitis ulcerosa.

Posteriormente se produce ulceración de la mucosa quedando en ocasiones expuesta la capa muscular.

Los hallazgos de cronicidad (que ayudan a diferenciarla histológicamente de cuadros infecciosos) están dados por acortamiento y ramificación glandular, metaplasia de células de Paneth en colon descendente, pérdida de la diferenciación hacia células caliciformes y fibrosis de la subserosa .

La presencia de estos hallazgos en todas las biopsias escalonadas de colon sin afectación de intestino delgado ayudan también a diferenciarlo histológicamente de la Enfermedad de Crohn

Es importante hacer una minuciosa búsqueda de displasia epitelial, por el riesgo de cáncer en el curso de la enfermedad, la cual debe clasificarse como de bajo o alto grado.

La displasia puede ser plana o en adenomas polipoides.

PATOLOGIA PANCREATICA

Generalidades: Organo único, retroperitoneal de 15 cm. de longitud, pesa entre 60 a 140 gr.

Constituido por:

-Cabeza

-Cuerpo

-Cola

Superficie pardo rosada, parénquima lobulado por tabiques fibrosos que lo dividen en lóbulos visibles a la macroscopía.

Embriología: Se origina a partir de 2 yemaciones del epitelio endodérmico duodenal a los 30 días de vida intrauterina. Estas dos estructuras se fusionan durante el desarrollo embrionario. De éste modo el conducto de Wirsung se forma a partir de la porción distal del conducto pancreático dorsal y por todo el conducto pancreático ventral. La porción proximal del conducto pancreático dorsal se oblitera o persiste como conducto pancreático accesorio de Santorini. En 10 % de los casos el sistema de conductos no se fusiona y persiste doble.

Los islotes de Langerhans se originan de parénquima pancreático al tercer mes de vida intrauterina y la secreción de insulina se inicial al 5º mes.

Histología: Posee 2 componentes:

A) Páncreas exocrino.

B) Páncreas endocrino.

A) Páncreas exocrino: corresponde al 80 – 85% del parénquima. Formado por acinos, constituidos por células epiteliales piramidales orientadas radialmente al centro de la glándula. Sus núcleos son pequeños, basales, citoplasmas basófilos pues contienen abundante retículo endoplásmico y aparato de Golgi para la elaboración de enzimas digestivas.

Desde estos acinos parten finísimos conductos colectores que se anastomosan para originar el sistema ductal pancreático que en un comienzo está revestida por epitelio cubico, transformándose en los de mayor calibre en epitelio cilíndrico mucosecretor.

B) Páncreas endocrino: constituido por más o menos 1 millón de grupos microscópicos de células llamados islotes de Langerhans, que en un adulto pesan 1 a 1,5 gr. Miden 100 a 200 micrometros. Están formados por 4 tipos principales de células y 2 menos importantes.

El páncreas secreta alrededor de 2 a 2.5 Lts. de líquido al día, rico en agua, bicarbonato y enzimas digestivas.

Clasificación de la patología pancreática:

Alteraciones Congénitas.

P. Exocrino:

- 1) Fibrosis quística
- 2) Pancreatitis Aguda
- 3) Pancreatitis crónica
- 4) Tumoral.

P. Endocrino:

- 1) Diabetes Mellitus.
- 2) Tumores.

ALTERACIONES CONGENITAS:

- **AGENESIA:** Ausencia completa de páncreas, suele asociarse a otras malformaciones incompatibles con la vida.
- **PANCREAS DIVISUM:** Fusión incompleta de los dos esbozos embrionarios, predispone a pancreatitis a repetición.
- **PANCREAS ANULAR:** Los esbozos embrionarios crecen independientemente, sin ningún punto de fusión. La cabeza se dispone rodeando al duodeno, puede causar obstrucción sub total a ese nivel.
- **PANCREAS ECTOPICO:** Observado en 2 % de necropsias. Los sitios más frecuentes son estómago y duodeno, seguidos por yeyuno, divertículo de Meckel e Ileon. Pueden ser origen de tumores pancreáticos en tejido ectópico.

PANCREAS EXOCRINO

INFLAMACION:

Pancreatitis Aguda: Caracterizada por dolor abdominal de comienzo agudo secundario a necrosis tisular por acción de enzimas pancreáticas e inflamación.

Frecuencia: 10 – 20 casos por 100.000 habitantes.

Factores etiológicos:

a) Metabólicos:

- Alcoholismo
- Hiperprolipoproteinemia.
- Hipercalcemia
- Fármacos (Ej. Diabéticos tiazidicos)
- Genéticos.

b) Mecánicos:

- Cálculos biliares

Iatrogenicos: lesión perioperatoria procedimientos endoscópicos.

c) Vasculares:

- Shock
- Ateroembolia
- Vasculitis.

d) Infecciosos:

- Parotiditis.
- Virus Coxsakie
- Mycoplasma pneumoniae.
- Parásitos (ocluyen conductos pancreáticos).

- 80 % casos se asocian a alcoholismo y enfermedades de la vía biliar.
- 35 % a 60 % de pacientes con pancreatitis tienen cálculos biliares.
- 5 % pacientes con cálculos biliares desarrollarán una pancreatitis.

Proporción h: m = 1:3 en pacientes con enfermedad de vía biliar, y en alcoholismo h: m = 6:1.

10 – 20 % de casos no se asocia a causa conocida (idiopático).

Morfología: Refleja la acción de enzimas pancreáticas activadas y liberadas a tejidos.

- a) Edema por extravasación de líquidos de la microcirculación.
- b) Necrosis grasa por destrucción de enzimas lipolíticas.
- c) Hemorragia por destrucción de vasos sanguíneos.
- d) Destrucción de tejido pancreático por proteólisis.
- e) Reacción inflamatoria aguda (infiltrado de predominio leucocitos polimorfonuclear).

Las lesiones pueden ir de leves (edema intersticial, necrosis grasa focal), a severos (hemorragia y necrosis parenquimatosa extensa).

Macroscopía: Tejido pancreático con áreas de hemorragia alternadas con otras blanquecino, amarillentas. (necrosis grasa).
Focos de necrosis grasa en otras partes del abdomen, como epiplón y mesenterio, también en celular subcutáneo.

PANCREATITIS CRONICA

Definición Anátomo Patológica:

Enfermedad inflamatoria destructiva crónica del páncreas exocrino en la que se observa fibrosis reparativa, células inflamatorias y cambios secundarios en islotes de Langerhans y ductos pancreáticos.

Clínica: Dolor abdominal, mala absorción por deficiencia enzimática y diabetes mellitus por destrucción de islotes

Causas: Pancreatitis aguda alcohólica recurrente.

- Idiopática.
- Mutación del gen de fibrosis quística
- Hereditaria.
- Hiperparatiroidismo

- Obstrucción (cálculos, tumor, anomalías ductales).
- Páncreas divisum.
- Autoinmunes (pancreatitis estenosante linfocítica).
- Pancreatitis tropical.

Incidencia: Japón 2.1 % de 107.754 autopsias. Existe estrecha relación entre consumo de alcohol per capita e incidencia de pancreatitis crónica. Relación hombre: mujer=2:1 en causa alcohólica, en promedio al diagnóstico 44 años. Causa idiopática se presenta en dos grupos etarios: entre 15 y 30 años y 50 a 70 años.

Existe tendencia racial, es dos o tres veces más común en negros que en blancos. Riesgo de desarrollo de carcinoma pancreático después de 20 años de diagnóstico de pancreatitis crónica es 4 %.

Causas:

Alcoholismo crónico es responsable del 60 % a 80 % de casos. 5 % de alcohólicos crónicos desarrollan pancreatitis crónica.

Generalmente episodios de pancreatitis aguda curan sin secuelas pero en ocasiones evolucionan a cronicidad. El promedio de tiempo de ingesta alcohólica excesiva observado antes que aparezcan manifestaciones de pancreatitis crónica es de 15 años.

Mayor frecuencia de evolución a cronicidad entre alcohólicos crónicos se ve en raza negra y en fumadores.

Idiopática: Existen las de comienzo temprano (x 19 años), clínicamente dolorosa, y de comienzo tardío (x 56 años). Esta última es más frecuente en hombres, indolora, debutan con baja de peso, esteatorrea y calcificaciones pancreáticas.

Mutación del gen de fibrosis quística: La proteína CFTR regula los canales de cloro que median la secreción de un fluido rico en bicarbonato. Este fluido mantiene hidratación luminal en los ductos en solución a las proteínas secretadas. Los pacientes con fibrosis quística presentan mutaciones del gen CFTR, y sus secreciones son espesas, llegando a obstrucción, atrofia pancreática distal y deficiencia exocrina.

Hereditaria: Patrón de herencia autosómica dominante. Rara. Se ven en pacientes con ancestros Europeos .

Inicio en la niñez con episodios repetidos de pancreatitis aguda que progresan a cronicidad en edad adulta.

Se asocia a diabetes mellitus y calcificaciones intraductales .

Las mutaciones cromosómicas hasta ahora encontradas serían responsables de que la tripsina permaneciera activa, activando así a otras proenzimas que autodigeren el tejido y producen pancreatitis.

Las familias con pancreatitis tienen mayor riesgo de carcinoma.

Autoinmune: Se asocian a veces a otras enfermedades autoinmunitarias. Se observa infiltrado de linfocitos T alrededor de ductos de tamaño mediano con obstrucción y destrucción ductal secundaria, sin calcificaciones, pseudoquistes ni necrosis grasa.

Criterios diagnósticos son:

- Elevación de Ig G
- Anticuerpos antinucleares +
- Crecimiento difuso del páncreas
- Estrechamiento difuso e irregular del ducto pancreático principal.
- Estenosis extrínseca del conducto biliar común en el páncreas e hígado colestásico.
- Respuesta a terapia esteroideal.

Patogenia:

La más aceptada dice que pancreatitis crónica es resultado de continuos ataques de pancreatitis aguda, con inflamación y fibrosis reparativa.

Las células acinares dañadas liberan citoquinas que promueven inflamación y fibrosis.

Macroscopía:

Tempranamente: Aumento de tamaño, compromiso zonal, principalmente en la periferia de glándulas. Se observan áreas aumentadas de consistencia, asociadas a fibrosis y necrosis grasa (áreas amarillentas que con el tiempo se hacen blanquecinas y calcificadas).

Parénquima con fibrosis septal, focos necróticos y pseudoquistes.

Los ductos grandes no están afectados, pero las ramas en áreas afectadas son irregulares y cicatrizales

Tardíamente: Tamaño disminuido, consistencia firme – dura.

Parénquima blanquecino fibroso con variable reemplazo adiposo. Ductos de calibre irregular, distorsionados. Cálculos en ductos grandes son frecuentes, dando imágenes de sacos dilatados alternados con zonas estrechas.

Fibrosis pancreática puede comprimir porción distal de conducto biliar común causando obstrucción biliar.

25 % de casos resecados presentan pseudoquistes, son generalmente solitarios, superficiales, en cuerpo y cola, miden entre 3 y 10 cm. Contienen líquido o restos necróticos.

Microscópicamente delimitados por tejido fibroso, granuladorio, células inflamatorias y macrófagos con hemosiderina, sin revestimiento epitelial

Microscopía:

3 Características principales:

Fibrosis.

- Pérdida de tejido exocrino..

- Inflamación.

La fibrosis comienza focal y periféricamente, progresa hasta que destrucción de células acinares las que son reemplazadas por fibrosis.

La arquitectura lobular general se mantiene, a diferencia de los casos de carcinoma.

La atrofia glandular exocrina se distribuye en forma irregular, por lo que se observan áreas relativamente conservadas, aún en estadios avanzados.

El sistema ductal perilobular e intralobular persiste tiempo después que el tejido glandular ha desaparecido, se pueden ver aumentados en número, tortuosos y revestidos por epitelio irregular.

Grandes ductos pueden contener material proteináceo o calcificaciones en casos avanzados.

El epitelio ductal puede observarse con distintos grados de displasia, hiperplasia, metaplasia, focos de erosión o ulceración.

Islotes de Langerhans se ven aumentados en número, con fibrosis, desaparecen en estadios tardíos de la enfermedad (aparición de diabetes mellitus).

Filetes nerviosos se observan aumentados en número, rodeados por células de islotes o inflamatorias, lo que puede ser responsable del dolor visto en estos pacientes.

Vasos sanguíneos presentan engrosamiento fibroso intimal, con lúmenes estrechos.

Inflamación leve a moderada, constituida por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos distribuidos difusamente o en acúmulos alrededor de ductos o nervios.

Puede verse necrosis grasa que progresa a lesiones de predominio macrofágico con espacios quísticos llenos de macrófagos espumosos, rodeados por fibrosis y células inflamatorias.

Complicaciones: 70 % de los pacientes las desarrollan.

Pueden ser:

- Obstrucción biliar
 - Obstrucción duodenal
 - Pseudoquistes (con o sin rotura).
 - Quistes intrapancreáticos
 - Carcinoma de páncreas
-
- Trombosis de vena portal o esplénica (por inflamación o compresión por pseudoquistes).
-
- Abscesos hepáticos y pancreáticos.

- Cálculos pancreáticos.
- Complicaciones colónicas .
- Ascitis pancreática por transudación de líquidos pancreáticos por rotura de quistes o ductos.

PANCREAS ENDOCRINO:

Embriológicamente los islotes de Langerhans provienen del endodermo y se forman en muchos puntos a lo largo del sistema túbulo ductal pancreático, a partir de las 9 a 11 semanas de gestación.

Diabetes Mellitus (aspectos morfológicos) las alteraciones pancreáticas son inconstantes y relacionadas con complicaciones tardías de la enfermedad, variables, de un paciente a otro, y más frecuentes en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2.

Estas alteraciones pueden ser:

1.- reducción del número y tamaño de los islotes: más frecuente en tipo 1, principalmente en casos rápidamente progresivos. Los islotes se observan pequeños y difíciles de identificar.

2.- Infiltración leucocitaria de los islotes (insulitis): Principalmente por linfocitos T, en diabéticos tipo 1 en el momento de presentación clínica de la enfermedad. La distribución de la inflamación es irregular.

3.- Degranulación de células B observada por microscopio electrónico, que refleja el agotamiento de insulina almacenada en células dañadas más frecuentemente observada en diabéticos tipo 1.

4.- Diabetes tipo 2 tiene disminución sutil de masa celular de los islotes, lo que se evidencia en estudios morfométricos.

5.- Diabetes tipo 2 de larga evolución, presenta sustitución por amiloide de los islotes: Aparece material eosinófilo amorfo, rosado en el interior y alrededor de capilares, además entre las células (estadios precoces)

En etapas avanzadas sustitución puede ser total, con grados variables de fibrosis

6.- Aumento del número y tamaño de islotes en recién nacidos no diabéticos, hijos de madre diabética, probablemente como consecuencia de hiperglicemia materna.

PATOLOGIA DE LOS TRASTORNOS CIRCULATORIOS

Dra. Yamile Corredoira

Dr. Fernando Gabler N.

I TRASTORNOS HEMODINAMICOS

II PATOLOGIA VASCULAR

HEMORRAGIA

Se define hemorragia como la salida de sangre desde el espacio intravascular al exterior del cuerpo o hacia espacios corporales no vasculares como consecuencia de un daño en un vaso sanguíneo.

Causas de hemorragia:

- Trauma: accidental o quirúrgico
- Debilidad de la pared vascular: aterosclerosis, aneurismas.
- Infecciones: tuberculosis.
- Tumores
- Alteraciones de la coagulación.
- Enfermedades de tracto gastrointestinal: úlcera péptica, várices esofágicas.

HEMORRAGIA EN CAVIDADES: Se denominan según el lugar del organismo afectado, ejemplos son: hemotórax, hemopericardio, hemoperitoneo y hemartrosis.

Tipos especiales de hemorragia:

- EQUÍMOSIS: Hemorragia superficial y difusa de 1 a 2 cm que cambia de coloración por degradación de la hemoglobina; inicialmente es púrpura, luego verde y finalmente amarilla.
- PETEQUIA: Hemorragia superficial de 1 a 2 mm en piel, mucosas y superficies serosas.
- PÚRPURA: Hemorragia superficial y difusa de +- 1 cm
- HEMATOMA: Acumulación de sangre en tejidos blandos en cantidad variable.

HIPEREMIA

El aumento en el contenido de sangre en un órgano se conoce como hiperemia

Se clasifica en:

- **ACTIVA:** cuando se produce por un aumento del aporte sanguíneo arterial en el órgano afectado, adquiriendo una coloración rojiza. Ejemplos son:
 - Respuesta fisiológica a una mayor demanda (corazón y músculo estriado durante el ejercicio)
 - Secundario a factores neurogénicos: rubor facial, bochornos y fiebre.
 - Inflamación: vasodilatación por sustancias liberadas (tumor-rubor-calor)

- **PASIVA:** por obstrucción al drenaje venoso, hay congestión y coloración azul-rojiza de los órganos afectados.

Esta puede ser:

- Localizada: Obstrucción venosa en extremidades inferiores.
- Generalizada: Insuficiencia cardíaca congestiva. Si la insuficiencia es derecha la congestión es de tipo sistémico y si afecta el ventrículo izquierdo es de predominio pulmonar.

Alteraciones morfológicas macroscópicas en órganos con hiperemia pasiva (también llamada congestión pasiva):

PULMÓN:

- Microhemorragias intra-alveolares y “células de la insuficiencia cardíaca” (macrófago alveolar con hemosiderina)
- Edema pulmonar, por aumento de la presión hidrostática.
- Edema pulmonar en el tiempo induce fibrosis del tabique y asociado al hierro liberado, se produce la induración parda del pulmón.
- Hipertensión pulmonar por aumento de la presión capilar, insuficiencia cardíaca izquierda.

HÍGADO:

- Dilatación de la vena central y los sinusoides con atrofia compresiva de los hepatocitos peri-vena central. Macroscópicamente el hígado adquiere un aspecto característico en su superficie de corte, conocido como hígado en nuez moscada. Puede haber fibrosis peri-vena central y generar un cuadro llamado “cirrosis cardíaca”. Necrosis hemorrágica central o necrosis centrolobulillar, observado especialmente en el shock.

BAZO:

- Esplenomegalia, congestión y dilatación sinusoidal. Fibrosis y calcificación en casos de larga data.
- Hiperesplenismo.

EDEMA

Es la acumulación anormal de fluido en el espacio intercelular o en la cavidades corporales.

Se puede clasificar en dos tipos generales:

- Inflamatorio: producido por aumento de la permeabilidad vascular.
- No inflamatorio: por alteraciones en el equilibrio de las fuerzas hemodinámicas del sistema vascular

Tejidos frecuentemente afectados con edema son:

- Tejido subcutáneo: insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción renal y Sd. Nefrótico. El edema generalizado se llama anasarca.
- Pulmones: Edema pulmonar.

- Cerebro: localizado (tumores, abscesos) o generalizado (encefalitis, crisis hipertensivas, obstrucción venosa, traumatismos). En la macroscopía hay aumento de peso, circunvoluciones engrosadas y surcos estrechos.
- Cavidades corporales: derrame pleural, pericárdico y ascitis en el peritoneo.

SHOCK

Estado caracterizado por una hipoperfusión tisular y una insuficiente entrega de oxígeno, por debajo de los niveles requeridos para cubrir las demandas normales. Puede ocurrir por disminución del volumen sanguíneo, redistribución sanguínea o por disminución del gasto cardíaco; como resultado final hay un inadecuado volumen circulante.

Cambios morfológicos asociados al shock:

CORAZÓN:

- Macroscopía: hemorragias petequiales en el epicardio (cara posterior) y endocardio (en tracto de salida izquierdo).
- Microscopía: necrosis focal del miocardio, hay aumento de la eosinofilia y picnosis nuclear.

RIÑÓN:

- Macroscopía: aumento de volumen, edema y congestión tisular. Se observa congestión en la zona más externa de la médula.
- Microscopía: necrosis tubular aguda, edema cortical e infiltrado mononuclear.

PULMÓN:

- Macroscopía: pulmón firme y congestivo. La superficie de corte exuda un líquido espumoso.
- Microscopía: Hay una lesión alveolar que produce neumonitis intersticial, que puede ser focal o generalizada. Además hay edema peribronquial, interalveolar e intraalveolar, necrosis de células endoteliales, microtrombos y necrosis del epitelio alveolar. Formación de membranas hialinas (estructura eosinofílica producto del daño alveolar formada por detritus celular y proteínas plasmáticas). La reparación induce fibrosis e hiperplasia de neumocitos II.

HÍGADO:

- Macroscopía: superficie externa moteada y congestiva.
- Microscopía: necrosis y hemorragia centrolobulillar.

TUBO DIGESTIVO:

- Duodenitis, úlcera duodenal, hemorragia gástrica difusa, ruptura esofágica y necrosis de mucosa colónica. Pancreatitis.

OTROS:

- Hemorragia suprarrenal perimedular,
- Hemorragias microscópicas y necrosis celular en encéfalo.

TROMBOSIS

La trombosis, como proceso patológico, es la formación de una masa de sangre coagulada dentro del sistema vascular no dañado.

HEMOSTASIS: Mecanismo complejo por el cual es reparado rápidamente un vaso sanguíneo.

Factores que predisponen la trombosis:

- Injuria endotelial: infarto agudo del miocardio, ateroma ulcerado. En cámaras cardíacas (post-cirugía, inflamaciones). Enfermedad inflamatoria valvular y prótesis, Stress hemodinámico de la hipertensión arterial, radiación, agentes químicos, toxinas bacterianas. Injuria inmunológica.
- Alteraciones del flujo normal: Ateroma ulcerado y no ulcerado, infartos miocárdicos (por menor contractilidad), secuela valvular reumática, arritmias (fibrilación auricular), ectasia en venas varicosas
- Hipercoagulabilidad
 - Primarios: déficit de antitrombina III, proteína C o S
 - Secundarios: Sd. Nefrótico, quemaduras, embarazo, neoplasias diseminadas, anticonceptivos orales, edad avanzada, obesidad, lupus eritematoso sistémico etc.

MORFOLOGÍA DEL TROMBO:

El trombo puede ocurrir en cualquier parte del sistema vascular. Su tamaño es variable dependiendo de su origen y las causas que lo originaron.

Líneas de Zahn: Laminación en un trombo por la alternancia de depósitos de plaquetas y fibrina (líneas claras) y de glóbulos rojos (líneas más oscuras)

Tipos de trombos según el compromiso del lumen:

- Murales: cámaras cardíacas, lumen aórtico e ilíacos
- Oclusivos: coronarias, cerebrales y femorales
- Vegetaciones:
 - Endocarditis infecciosa.
 - No infecciosa o verrucosa (lupus eritematoso sistémico))

Los trombos arteriales y cardíacos son ricos en plaquetas y fibrina, son duros, laminados y pálidos. Los trombos venosos, en cambio son ricos en glóbulos rojos, gelatinosos y de escasa laminación. Los trombos arteriales se asocian a infartos miocárdicos, aterosclerosis y dilataciones aneurismáticas.

Evolución de un trombo:

- Propagación.
- Embolización.
- Disolución.
- Organización y recanalización.

EMBOLIA

Es el paso por la circulación venosa o arterial de cualquier material capaz de atascarse y obstruir su lumen.

Tromboembolismo pulmonar (TEP):

Patología encontrada en un alto porcentaje de las autopsias. Generalmente los émbolos se originan en las venas profundas de las extremidades inferiores (venas ilíacas y femorales).

Causas de TEP:

Ectasia venosa, traumatismos y quemaduras, desequilibrio hormonal, edad avanzada e inmovilización.

Trombosis venosa o flebotrombosis:

Se observa edema y congestión de la extremidad. Son generalmente oclusivos, forman un molde del lumen vascular, de color rojo oscuro y son escasamente laminados. El 90% es originado en las extremidades inferiores (vena femoral, poplítea e ilíaca) también en plexos periprostáticos, venas ováricas y uterinas.

Existen otros tipos de embolias no originadas en trombos:

- Gaseosa: heridas del cuello, tóracocentesis, hemodiálisis, punciones venosas, parto, aborto, descompresión.
- Líquido amniótico: parto y post-parto inmediato, muy grave, 1/50.000 nacimientos. Con clínica de dificultad respiratoria, cianosis, shock, convulsiones, coma. Hay edema pulmonar agudo y coagulación intravascular diseminada.
- Lanugo, escamas epiteliales fetales, vérnix caseoso, mucina respiratoria y gastrointestinal, bilis, meconio.
- Grasa: Fracturas de huesos con médula ósea, ej: huesos largos.

INFARTO

Oclusión total de una arteria que produce un área de necrosis de coagulación (en el cerebro hay necrosis de colicación).

Tipos de infarto:

- Pálidos o blancos: oclusión arterial, tejidos sólidos.
 - Corazón, bazo y riñones.
- Hemorrágicos y rojos: tejidos con doble circulación, previamente congestivos.
 - Pulmón, intestino oclusión venosa, en quistes y tumores ováricos.
- Sépticos: con presencia de bacterias.

Morfología de los infartos:

Son generalmente piramidales con el vértice hacia zona de obstrucción y la base hacia la superficie externa. A las pocas horas son mal definidos, oscuros y de consistencia firme. A las 24 h están más definidos. Luego de varios días, son pálidos, blanco-amarillentos y de bordes netos. Ambos tipos se rodean de un halo marginal hiperémico por una respuesta inflamatoria. La superficie externa del órgano muestra un exudado fibrinoso. Todos los infartos, a excepción de aquellos

ocurridos en el cerebro, muestran características de una necrosis de coagulación. Con el paso del tiempo hay reemplazo por una cicatriz fibrosa. (Ver Infarto agudo del miocardio en patología cardíaca).

PATOLOGIA VASCULAR

- I. **ARTERIOESCLEROSIS**
Angioesclerosis
Calcificación de la media
Esclerosis de las arterias pulmonares
Ateroesclerosis
- II. **ENFERMEDAD VASCULAR HIPERTENSIVA**
- III. **ANEURISMAS**
(Revisar conceptos anatómo-histológicos de la vasculatura normal).

ARTERIOESCLEROSIS

Significa "endurecimiento" de las arterias.

Es un conjunto de enfermedades arteriales que ocasionan endurecimiento y pérdida de la elasticidad. A veces el término arterioesclerosis se usa como sinónimo de ateroesclerosis.

1. Angioesclerosis
2. Calcificación de la media
3. Esclerosis de las arterias pulmonares
4. Ateroesclerosis
5. Arterioesclerosis (engrosamiento hialino o proliferativo de arterias pequeñas y arteriolas, tal y como se ve en la hipertensión)

ANGIOESCLEROSIS

Es el endurecimiento arterial asociado a la senectud. El aumento progresivo de fibras colágenas y de matriz extracelular (mucopolisacáridos ácidos) junto con la disminución de fibras elásticas y atrofia de células musculares lisas lleva a una pérdida de la elasticidad vascular y aun enlentecimiento de la circulación.

CALCIFICACION DE LA MEDIA DE MÖNCKEBERG

Es el depósito de calcio sobre tejido fibroso hialinizado en la media arterial, que con el tiempo puede incluso sufrir metaplasia ósea. Afecta arterias musculares grandes y medianas generalmente de las extremidades (tibiales, poplíteas, femorales) , uterinas, tiroideas...sin producir isquemia, pero es característica la falta de pulso y la dureza a la palpación.

ESCLEROSIS DE LAS ARTERIAS PULMONARES

Normalmente las arterias pulmonares están expuestas a bajas presiones, y su pared constituye un 5% del diámetro total (versus 25% para los vasos de la circulación sistémica). Al aumentar la presión pulmonar por malformaciones

cardíacas, enfermedad pulmonar, tromboembolismo pulmonar o en forma idiopática, las arterias pulmonares reaccionan con:

- Hipertrofia de la media
 - Hiperplasia de la íntima
- Estos últimos cambios se hallan asociados a HTP (hipertensión pulmonar)

INESTABLE, de buen pronóstico.

Con el tiempo puede ocurrir:

- Necrosis
- Proliferación de vasos de neoformación

Estos 2 últimos cambios confieren muy mal pronóstico a la hipertensión pulmonar (HTP ESTABLE).

ATEROESCLEROSIS

Lesión focal de arterias grandes y medianas

- Enfermedad de la íntima (por contigüidad y compresión puede afectar la media en fases avanzadas)
- Implica: endurecimiento de la arteria por "lípidos". Atero significa engrudo (es el aspecto que da la papilla ateromatosa, rica en colesterol) y esclerosis significa endurecimiento.
- Causa la mitad de las defunciones en países desarrollados
- Sus complicaciones son causas frecuentes de muerte:
 - # Enf. cardíaca
 - # Infarto agudo miocardio
 - # Accidente cerebro vascular
 - # Gangrena extremidades
- Comienza en la infancia

PATOGENESIS:

Los siguientes son fenómenos implicados en la patogénesis de la AE.

ENGROSAMIENTO INTIMAL = RESPUESTA A INJURIA VASCULAR
--

reparativos:

- 1) proliferación de células endoteliales
- 2) migración y proliferación de células musculares lisas que producen matriz extracelular (cambian su fenotipo, de contráctil a uno proliferativo y secretor)

Lo anterior genera una NEOINTIMA.

La producción de una neoíntima EXAGERADA ⇒ HIPERPLASIA INTIMAL



OCLUSION (esto se ve por ejemplo en los injertos)

En la AE se aplicaría la Hipótesis de Respuesta a la Injuria con existencia de una disfunción endotelial sin denudación del endotelio (sin pérdida de células endoteliales), lo que aumentaría la permeabilidad de estas células, las haría cada vez más lábiles a la injuria y mantendría un círculo vicioso de AE.

FACTORES:

1. ENDOTELIALES

Aumento de permeabilidad

Aumento adhesión de monocitos

Aumento de replicación celular endotelial

(Estos factores son incrementados mediante el hábito de fumar y con la HTA)

Importante recordar funciones del endotelio: interacción entre macromoléculas/células y plaquetas, transporte, permeabilidad, rol antitrombogénico.

2. MACROFAGOS E INFLAMACION

Macrófagos son atraídos por quimiotaxis hacia la íntima y se transforman en CELULAS ESPUMOSAS

Enzimas producidas por Cel. Endot, Plaquetas y Leucocitos estimulan la oxidación de LDL, elemento para el cual los macrófagos tienen un receptor, y el cuál fagocitan.

3. CELULA MUSCULAR LISA

PDGF (factor de crecimiento) producido por células endoteliales, células miointimales, macrófagos, estimula la proliferación de células musculares lisas que se transforman en CELULAS ESPUMOSAS. Sufren migración, proliferación, secreción de colágeno, elastina, mucopolisacáridos, y además producen factores de crecimiento.

Las funciones fisiológicas de esta célula son: proporcionar tono, mantener y reparar el vaso, secretar citoquinas, y un rol en el metabolismo de lípidos.

4. LIPIDOS SANGUINEOS

El aumento de [LDL]plasmática motiva una mayor penetración vascular de LDL.

La LDL se oxida localmente lo cual:

La hace más aterogénica

La hace quimiotáctica para plasmocitos

Estimula la adhesión de monocitos e inhibe su motilidad

Estimula la liberación de factores de crecimiento y citoquinas

La hace citotóxica para células endoteliales y céls. del SNC

La hace inmunogénica.

5. TROMBOSIS

Concretamente, en la formación de una PLACA ATEROMATOSA intervienen dos fenómenos:

1. PROLIFERACION DE CELULAS MUSCULARES LISAS DE LA INTIMA

2. ACUMULACION DE LIPIDOS



ROTURA DEL ENDOTELIO



ADHERENCIA PLAQUETARIA
ORGANIZACIÓN Y FORMACION DE VASA PLACORUM
(capilarización de la íntima)



EXPANSION DE LA PLACA
TROMBOSIS



ENFERMEDAD OCLUSIVA (complicaciones)

Existen por lo menos 6 hipótesis para explicar la patogenia de la aterosclerosis, y aunque ninguna es completamente excluyente y falsa por completo, se considera que finalmente es una hipótesis unificadora de estas 6 la respuesta definitiva.

1. HIPOTESIS INSUDATIVA O INFILTRATIVA (propuesta por ANITSCHKOW)

Las LDL son ingresadas a la íntima por las células endoteliales, pero esta hipótesis no explica la causa.

2. HIPOTESIS DE LA INCRUSTACION (ROKITANSKI)

Inicialmente un pequeño trombo mural se organiza y forma placas que se expanden por repetición del fenómeno de trombogénesis. Si bien esto explica el fenómeno de progresión de las lesiones y oclusión vascular, no explica cómo existe AE en los niños.

3. HIPOTESIS DE LA REACCION FRENTE A LA INJURIA (VIRCHOW)

También llamada de degeneración y proliferación. Explica por qué proliferan las células musculares lisas:

Plaquetas y monocitos que se acumulan en el sitio de la injuria vascular producen factores de crecimiento que estimulan a la célula muscular lisa (que también produce factores de crecimiento, lo cual genera un círculo vicioso.

Esta hipótesis se llama así porque este fenómeno funciona en la reparación vascular fisiológica.

4. HIPOTESIS MONOCLONAL

La cápsula fibrosa de la placa contiene células musculares lisas que llegan desde la media y proliferan. Son monoclonales, y crecerían en forma aberrante, sin un control o regulación.

La causa de esta proliferación podría involucrar :

- Un virus oncogénico (se han hallado evidencias de EVB y CMV en placas AE)
- Un mutágeno circulante (tal vez un lípido oxidado)

5. HIPOTESIS DE LA MASA CELULAR INTIMAL

Se ha demostrado acumulación focal de células musculares lisas en íntimas normales en sitios de bifurcación vascular (sobre todo en coronarias), en la infancia. Estas acumulaciones coinciden con el sitio de futura localización de las placas AE. Posteriormente, la hiperlipidemia y la hipertensión actuarían sobre estas masas para formar placas AE.

6. HIPOTESIS HEMODINAMICA

La hipertensión aumenta la severidad de las lesiones. Esto está apoyado por el hecho de que no existe ateromatosis de vasos pulmonares (que manejan bajas presiones).

HIPOTESIS UNIFICADORA (incluye las 6 anteriores)

MASA CELULAR INTIMAL (células musculares atrapadas en la íntima, proliferan)



CELULAS DE LA MASA SON MONOCLONALES



GENERAN UN TEJIDO CONECTIVO (especial para que se depositen lípidos)



INSUDACION LIPIDICA PRODUCE INJURIA



ACUMULACION DE MACROFAGOS Y PLAQUETAS



SECRECION FACTORES DE CRECIMIENTO Y ATRAPAMIENTO DE MAS LIPIDOS



PROGRESION LESION ENDOTELIAL



FALLA ANTICOAGULACION: PLAQUETAS PRODUCEN FACTOR CRECIMIENTO



SIGUE PROLIFERACION CELULAS MUSCULARES LISAS

Los ácidos grasos liberados de la rotura de células espumosas (macrófagos y células musculares) son necrotizantes y favorecen la formación del ateroma. La neoformación de colágeno favorece la esclerosis.

MORFOLOGIA DE LAS LESIONES

ESTRIAS GRASAS (MANCHAS LIPOIDES)

Son planas, amarillentas, en aorta torácica sobre todo, que pueden verse ya en la infancia.

La íntima muestra acumulación de células espumosas (células musculares lisas y macrófagos) además de colesterol y ésteres de colesterol extracelulares.

MASAS CELULARES INTIMALES

Focos blanquecinos de engrosamiento intimal, en las bifurcaciones. Contienen solamente células musculares lisas y tejido conectivo. No contienen lípidos. Se cree que podrían ser lesiones iniciales.

PLACAS ATEROMATOSAS (PLACAS FIBROGRASAS)

Esquema de placa típica: una placa madura presenta 3 zonas:

- ◇ Cápsula fibrosa: tiene tejido conectivo denso con abundante colágeno, algunos leucocitos, células musculares lisas.
- ◇ Papilla: contiene células espumosas (macrófagos y células musculares lisas), detritus celulares, fibrina y matriz extracelular con colágeno, fibras elásticas y mucopolisacáridos.
- ◇ Hombro: es una zona en forma de ángulo en donde se juntan la capa fibrosa y la media. Constituye el sitio más vulnerable de la placa, y es allí donde se generan vasos de neoformación (“vasa placorum”).

Dependiendo del porcentaje de cada uno de sus componentes (1. células, 2. matriz extracelular, 3. lípidos) las placas pueden ser:

- gelatinosas
- ateromatosas
- esclerosas

CAMBIOS LESIONALES

1. TROMBOSIS DE CAPSULA FIBROSA: produce oclusión.
2. NEOVASCULARIZACION CAPSULA Y HOMBROS: produce hemorragia.
3. ADELGAZAMIENTO DE LA MEDIA: puede generar un aneurisma, que luego se trombosa.
4. CALCIFICACION
5. ULCERACION DE LA CAPSULA: puede generar una embolia ateromatosa y también promueve la trombosis.

HISTORIA NATURAL DE LAS LESIONES:

FETO: masa celular intimal

INFANCIA: estrías grasas

ADULTO 20 - 30 AÑOS: placas

50 - 80 AÑOS: placas complicadas

TERRITORIOS PRINCIPALES

1. AORTA Y GRANDES VASOS
2. PRIMEROS 6 CM DE ART. CORONARIAS - OSTIA CORONARIOS
3. EXTREMIDADES INFERIORES
4. ARTERIAS CEREBRALES - POLIGONO DE WILLIS

FACTORES DE RIESGO

Estudios Framingham:

MAYORES	MENORES
hiperlipidemia (>200 mg/dl LDL Y VLDL)	anticonceptivos orales
hipertensión	obesidad
tabaco	sedentarismo
DBT	sexo masculino
	mayor edad
	antecedentes familiares
	estrés

COMPLICACIONES:

1. Oclusión vascular por trombosis y hemorragia (genera necrosis del territorio tisular)
2. Disminución crónica del lumen vascular (ocasiona isquemia crónica con atrofia orgánica)
3. Aneurisma (generalmente de aorta abdominal)
4. Embolia (desde una placa trombosada - émbolo fibrinoplaquetario - o desde una placa ulcerada - émbolo de colesterol)

PATOLOGÍA VASCULAR EN LA HIPERTENSION

Patología que se observa en más de la mitad de:

- anginosos
- accidentes vasculares encefálicos
- muertes súbitas
- oclusión aterotrombótica de aorta y ramas

Un tercio de los pacientes con:

- aneurisma disecante
- hemorragia intracerebral
- rotura miocárdica

tienen también hipertensión arterial

El 95% es de causa esencial. El resto depende de:

- ◇ Enfermedades del SNC: neoplasias, HT endocraneana.
- ◇ Enfermedades endocrinas: feocromocitoma, hiperaldosteronismo 1ario por tumor cortical (Sme de Conn), tirotoxicosis.
- ◇ Enfermedades cardiovasculares: coartación aórtica, estenosis arteria renal, aterosclerosis severa.
- ◇ Enfermedades del parénquima renal: tumores, hidronefrosis, glomerulonefritis, pielonefritis,

MORFOLOGIA

Existe una disminución del lumen vascular de arterias musculares pequeñas y arteriolas debido a:

- contracción activa
- aumento de la masa de la pared vascular

La lesión se denomina arterio o arterioloesclerosis y puede ocurrir en cualquier parte de la economía.

ARTERIOESCLEROSIS BENIGNA (HIALINA)

También se llama lenta.

Hay aumento del grosor de la pared vascular a expensas de:

- ◇ depósito de material de membrana basal
- ◇ acumulación de proteínas plasmáticas
- ambas ocurren en arteriolas
- ◇ aumento del nº de láminas elásticas (se duplican)
- ◇ aumento del tejido conectivo
- ◇ puede haber hipertrofia de túnica muscular
- ocurren en arterias musculares pequeñas

Atención: estas alteraciones no son patognomónicas de la HTA, pues se pueden ver en el envejecimiento. Sin embargo con la HTA y la DBT se ven aceleradas.

Esto va causando una disminución del lumen, con isquemia y pérdida progresiva de parénquima. En el riñón se da la NEFROESCLEROSIS BENIGNA:

- * riñón pequeño bilateral
- * corteza de aspecto granular
- * al corte se ve corteza adelgazada
- * esclerosis glomerular (obleas)
- * atrofia tubular
- * fibrosis intersticial

sin embargo solo el 5% de los casos termina en IRC.

ARTERIOESCLEROSIS MALIGNA (PROLIFERATIVA)

También se llama acelerada. Ocurre en el 5% de las HTA. Generalmente los valores de PD son superiores a 125 mm Hg. Es rara actualmente gracias a las nuevas drogas terapéuticas disponibles. Rápidamente sintomática (compromiso cardíaco, cerebral, renal, retinal, microvascular).

La mitad de los casos tiene antecedentes de HTA benigna.

Afecta pequeñas arterias musculares que sufren DILATACIONES SEGMENTARIAS.

Al daño de la arterioesclerosis benigna se suma una

INJURIA AGUDA



- * necrosis células musculares lisas
- * pérdida integridad endotelio
- * aumento permeabilidad vascular: entran fibrina y proteínas plasmáticas a la íntima = NECROSIS FIBRINOIDE

La injuria vascular genera aumento de producción de factor de crecimiento plaquetario, que estimula la PROLIFERACION DE MUSCULO LISO INTIMAL EN FORMA CONCENTRICA O EN TELA DE CEBOLLA.

La injuria de células musculares lleva a la dilatación segmentaria del vaso, y permite la rotura y hemorragia.

En la retina se ven constricciones/dilataciones alternantes de arterias: hay microaneurismas, microhemorragias, necrosis, isquemia (que en el fondo de ojo se ven como “manchas algodonosas”)

En el riñón se ve:

- * disminución del tamaño variable (dependiendo de la duración de la enfermedad)
- * Petequias (riñón “picado por pulgas”)
- * superficie de corte moteada rojo/amarillo
- * pequeños infartos corticales
- * cambios vasculares benignos (angioesclerosis hialina)
- * cambios vasculares “malignos” en vasos y glomérulos: necrosis fibrinoide en arterias pequeñas, engrosamiento intimal por proliferación celular muscular lisa y depósito de matriz mixoide.

COMPLICACIONES HTA

1. Arteriolonefroesclerosis
2. Complicaciones cardíacas: hipertrofia ventricular izquierda concéntrica que lleva a dilatación e insuficiencia (miocardiopatía hipertensiva)
3. Trombosis e infarto cerebral: por rotura de aneurismas de Charcot - Bouchard de las arterias cerebrales
4. Aneurisma disecante de la aorta

ENFERMEDAD CARDIACA HIPERTENSIVA

Sólo cuando hay hipertrofia VI en ausencia de otra enfermedad cardíaca o vascular.

Se ve engrosamiento muscular concéntrico: > 1,5 cm espesor VI y el peso del corazón supera los 350 g en el hombre y los 300 g en la mujer.

Histológicamente las fibras musculares hipertróficas presentan: núcleo grande, rectangular e hipercromático.

ANEURISMAS

Se ven en el 10% de las autopsias

El 2% ocurre en la aorta.

DEFINICION

Aneurisma = dilatación circunscrita, permanente, por debilidad anómala de la pared arterial, con tendencia a aumentar en tamaño en el tiempo.

Várices (flebectasias) = idem, venosas.

Los hay verdaderos (constituidos por las 3 capas atenuadas) y falsos o pseudoaneurismas (constituidos por capas de sangre coagulada y tejidos periarteriales comprimidos: se deben a la rotura de un vaso; incluyen al hematoma disecante y al aneurisma micótico.

FORMAS

Según el tamaño pueden ser micro o macroaneurismas.

Según la forma los hay:

- **SACULAR:** sólo una parte de la circunferencia se halla dilatada. Ej: sifilíticos, cerebrales por displasia de la túnica muscular arterial.
- **FUSIFORME:** eje mayor paralelo al vaso. Ej: aterosclerótico.
- **DISECANTE:** tiene dos paredes y dos lúmenes (uno verdadero y uno falso. El lumen falso tiene la sangre (hematoma disecante, si se quiere hablar con propiedad). Es decir que se forman dos "tubos" uno interno, colapsado y uno externo dilatado que lleva la sangre.
- En el 95% hay una fisura. Cuando hay fisuras proximal y distal hay chances de que la sangre se reencauce, y el paciente puede llegar a sobrevivir.
- Puede detenerse en el nacimiento de las ramas aórticas, pero por lo general las disecciona también, incluso puede retroceder y disecar los anillos valvulares.
- La separación se da en la media, en 2/3 y 1/3.
- **MORIFORME:** es pequeño (1 a 1,5 cm), esférico. Generalmente es congénito y se da en vasos cerebrales.
- **MICOTICO:** séptico. Es un falso aneurisma por erosión mural arterial a partir de un trombo séptico.

COMPLICACIONES

1. Rotura
2. Trombosis - Embolia - Obstrucción vascular
3. Atrofia de tejidos vecinos por compresión
4. Infarto de órganos por territorio

Complicaciones del hematoma disecante:

- * rotura
- * insuficiencia aórtica por sufusión (disección tisular) hemorrágica y luxación del anillo valvular
- * compresión ramas aórticas por hematoma disecante
- * desgarro ramas aórticas

PATOGENIA

Displasia arterial: se produce en bifurcaciones. Son aneurismas saculares, múltiples, en los que la pared carece de lámina elástica. Puede o no tener o tener disminución de las fibras musculares lisas que son reemplazadas por colágeno, lo cual aumenta la rigidez. Se da en arterias mesentéricas, renales, cerebrales.

Enfermedades degenerativas: Aterosclerosis, hipertensión, medionecrosis quística de la aorta (degeneración mixoide: hay aumento de mucopolisacáridos que al formar quistes de moco, rompen las fibras elásticas. Se ve en el Síndrome de Marfán, cutis laxa, etc y origina al hematoma disecante, pudiéndose acompañar también de prolapso de la válvula mitral.

Inflamación: aneurisma micótico, sífilítico.

CARACTERISTICAS ESPECIFICAS

ANEURISMA DE CHARCOT: pequeños aneurismas por HTA en las arterias lentículo - estriadas, por necrosis y hialinización de la pared vascular. Su rotura desencadena una hemorragia cerebral masiva.

ANEURISMA ATEROESCLEROTICO: en general es fusiforme y grande. Afecta aorta abdominal, ilíacas, tronco basilar, coronarias.

ENFERMEDADES DEL ENDOCARDIO

I. CONCEPTOS ANATOMOHISTOLOGICOS

II. PATOLOGIA ENDOCARDICA

1. ENDOCARDITIS

A. NO INFECCIOSAS

1. FIEBRE REUMATICA
2. ENDOCARDITIS LUPICA O DE LIBMAN SACKS
3. ENDOCARDITIS TROMBOTICA O MARANTICA

B. INFECCIOSAS

1. ENDOCARDITIS AGUDA
2. ENDOCARDITIS SUBAGUDA

2. LESIONES DEGENERATIVAS

DEGENERACION MIXOIDE: PROLAPSO DE LA VALVULA MITRAL
CALCIFICACION IDIOPATICA DEL ESQUELETO CARDIACO

3. PRÓTESIS

4. VICIOS VALVULARES ADQUIRIDOS

CONCEPTOS ANATOMOHISTOLOGICOS

El endocardio es un delgado revestimiento interno del corazón, constituido por un endotelio y una delgada capa de tejido conectivo laxo. En el endocardio mural se agregan una túnica músculo-elástica rudimentaria y antes del miocardio, una capa gruesa subendocárdica de tejido conectivo laxo vascularizado. Recordar que el endocardio valvular es avascular.

Las válvulas cardíacas además del endocardio están constituidas por una capa fibrosa densa subendocárdica, una capa esponjosa de tejido conectivo muy laxo rico en matriz extracelular y una capa ventricularis con muchas fibras elásticas.

Recordar que las semilunares (Ao y Pu) presentan comisuras y que las auriculoventriculares constituyen un aparato valvular (válvula, cuerdas y músculo papilar). Todas se hallan insertas en un anillo fibroso denso.

Con la edad, se vuelven:

- +gruesas
- +opacas
- plegables

ENDOCARDITIS

FRECUENCIA

Actualmente en disminución la endocarditis reumática y en aumento las endocarditis infecciosas (debido al progreso en técnicas de estudio y terapéutica cardíaca quirúrgica), marántica y protésica.

La reumática se ve predominantemente entre los 5 y 15 años, y las infecciosas entre los 40 y 50 años o en mayores de 50. Hay un ligero predominio en el sexo masculino.

LOCALIZACION : según la ubicación las endocarditis se dividen en:

- * valvular:
de la línea de cierre de la válvula lesionada

de la cara auricular de las válvulas A-V (superficie más expuesta al choque sanguíneo)

de la cara ventricular de las semilunares

de la cavidad de menor presión en una comunicación

* cordal

* mural

O bien en:

Derecha: drogadictos IV (st aureus, pseudomonas, gramnegativos, cándida)

Izquierda

Protésica

PATOGENIA

Recordar que el endocardio tiene un endotelio (fácilmente lesionable, que pone en contacto el tejido subyacente con la sangre y los factores de coagulación) y un tejido conectivo laxo (que es el blanco fundamental de las enfermedades autoinmunes).

La inflamación del endocardio puede originarse de dos posibles procesos, de acuerdo al sitio primario de injuria:

1. **Lesión endotelial:** un germen agresivo provoca una lesión del endocardio desde el endotelio, con lo cual los gérmenes penetran al tejido, insudan proteínas plasmáticas, PMN etc.... y se forman trombos. (ejemplo endocarditis infecciosa aguda)
2. **Alteración del tejido conectivo:** la inflamación del tejido conectivo provoca una lesión del endocardio desde el interior del tejido, con lo cual se favorece la trombosis. (ejemplo endocarditis reumática)

ENDOCARDITIS REUMATICA

La Fiebre Reumática (FR) es la complicación de un proceso rino-sinuso-faríngeo causado por Estreptococo beta hemolítico del grupo A; Ocurre 2 semanas posteriormente al cuadro respiratorio (sólo en un 3 a 5% de los casos).

PATOGENIA:

La similitud antigénica del estreptococo y los tejidos humanos desencadena la producción de anticuerpos por L_B dirigidos hacia glicoproteínas valvulares, sarcolema, músculo liso, piel, cerebro, articulaciones (fundamentalmente tejido conectivo) y la activación de L_T . Además existiría un efecto tóxico directo del estreptococo sobre los tejidos.

A nivel cardíaco (afectado en un 65% de los casos): PANCARDITIS = FR AGUDA
La exposición repetida a los antígenos del estreptococo generaría una FR CRONICA.

FR AGUDA = MIOCARDITIS Y ENDOCARDITIS, PUEDE OCURRIR PERICARDITIS

FR CRONICA = PERICARDITIS, SECUELAS VALVULARES, SECUELAS MIOCARDICAS.

MORFOLOGIA DE LAS LESIONES:

1.MIOCARDITIS:

- * Puede ser inespecífica
- * O bien específica: cuerpos o nódulos de Aschoff: inicialmente vasculitis central con extravasación de proteínas plasmáticas que en el tejido se tiñen como la fibrina (NECROSIS FIBRINOIDE) con edema, linfocitos, plasmocitos, macrófagos y colágeno. Con el tiempo adquiere el aspecto de granuloma que luego se fibrosa y deja una cicatriz colágena fusada.

CELULAS DE ASCHOFF: son miocitos modificados, de aspecto epitelióideo, con múltiples núcleos vesiculosos, citoplasma abundante anfófilo.

CELULAS DE ANITSCHKOW: tienen la cromatina dispuesta de tal manera que al corte longitudinal el núcleo parece una oruga (caterpillar) y al corte transversal, un ojo de búho. Se cree que la célula es de origen histiocítico o un miocito modificado.

2.PERICARDITIS:

Pericarditis fibrinosa con aspecto macroscópico en "pan con mantequilla" al afectar ambas hojas del pericardio. Casi asintomática, generalmente no da trastornos funcionales.

3.ENDOCARDITIS:

Es una endocarditis verrucosa del borde de contacto de la válvula, con vegetaciones simétricas, pequeñas, ordenadas linealmente (en rosario) constituidas por fibrina + plaquetas, estériles. Comienzan como un nódulo de Aschoff en el tejido conectivo endocárdico valvular, y a medida que avanza la inflamación, se erosiona el endotelio con atracción y aglutinación de plaquetas y fibrina. Este fenómeno ocurre por brotes que llevan a la VALVULOPATIA CRONICA (secuela).

Los trombos tienden a organizarse (granulación y fibrosis) con posterior retracción y eventual posterior depósito de calcio:

LAS CONSECUENCIAS DE LA FIBROSIS DEPENDEN DEL SITIO ANATOMICO AFECTADO POR ELLA:

1. Fibrosis de erosiones: FUSION DE LOS VELOS
2. Fibrosis de comisuras: FUSION DE COMISURAS → ESTENOSIS VALVULAR
3. Fibrosis + retracción: INSUFICIENCIA VALVULAR
4. Fibrosis de cuerdas tendinosas: ENGROSAMIENTO, FUSION Y RETRACCION
5. Fibrosis del endocardio pared posterior aurícula izq: PARCHES DE Mc CALLUM (rugosos, geográficos)

Localización más frecuente de las lesiones endocárdicas:

1º Mitral (100% de las FR)

2º Aórtica (50% de las FR, 3% de los casos, afectada sola)

3º Tricuspídea (5% de los casos)

Casi nunca, pulmonar.

Resumen vegetaciones FR: pequeñas, estériles, poco friables, poco embolizantes.

4. OTROS:

i. POLIARTRITIS (85% DE FR)

ii. COREA: daño de ganglios basales por anticuerpos antineuronales Se da en el 30%.

iii. ERITEMA MARGINADO (rash)

iv. NODULOS SUBCUTANEOS: en prominencias óseas de extremidades. Centro con necrosis fibrinoide.

CRITERIOS DE JONES:

MAYORES	MENORES
POLIARTRITIS	ARTRALGIAS
CARDITIS	FIEBRE
COREA	ANTECEDENTE DE INFECC POR ESTREPTOCOCO BETA HEMOLITICO A
NODULOS SUBCUTANEOS	BROTE DE FR ANTERIOR
ERITEMA MARGINADO	AUMENTO ERITROSEDIMENTACION
	PROLONGACION DE PR

Dg de FR se hace con : 2 CRITERIOS MAYORES Ó 1 MAYOR + 2 DE MENORES

COMPLICACIONES:

- * Endocarditis bacteriana en secuela de FR
- * Trombos murales atriales o ventriculares que generan tromboembolias e infartos en órganos varios. (Esta complicación se ve en 40% de FR agudas).
- * Insuficiencia cardíaca congestiva
- * Corazón pulmonar (por HT pulmonar)
- * Pericarditis adhesiva (casi nunca constrictiva)

ENDOCARDITIS LUPICA (LIBMAN SACKS)

También es verrucosa con vegetaciones irregulares en tamaño y distribución, estériles, de fibrina y plaquetas; se hallan generalmente junto al anillo valvular, en ambas caras del velo valvular y pueden extenderse a las cuerdas.

Mitral y tricúspide con mayor frecuencia.

Generalmente no dañan válvula, no ocasionan daño funcional. Escasamente embolizantes.

ENDOCARDITIS MARANTICA (TROMBOTICA O TERMINAL)

Fenómeno paraneoplásico, debido al estado de hipercoagulabilidad existente en cánceres terminales.

1. ADENOCA PANCREATICO
2. ADENOCA PULMONAR
3. TUMORES LINFOHEMATICOS

Verrucosa, con pequeñas vegetaciones rojizas fibrino-plaquetarias, estériles, laxamente adheridas a superficie del velo valvular expuesta al choque de la sangre y borde de cierre.

Afecta válvulas Aórtica o Mitral.

Embolizante: ocasiona infartos en:

Cerebro
Riñón
Bazo
Intestinos
Extremidades

ENDOCARDITIS INFECCIOSAS

Favorecidas por: -drogadicción endovenosa
-técnicas de estudio invasivas
-cirugía cardíaca

Endocarditis oportunista: hongos, clamidia, rickettsia.

Requiere de dos situaciones:

1. BACTERIEMIA: cualquier traumatismo de superficie epitelial que tenga flora bacteriana (procedimiento dental, cateterización urinaria, endoscopía, procedimientos obstétricos, incluso el normal y habitual acto de defecar produce microtrauma epitelial).

+

2. LESION ENDOCARDICA PREVIA: por ejemplo una endocarditis no bacteriana, lesiones cicatrizales, traumatismo directo del endocardio por flujos turbulentos debidos a comunicaciones anómalas - congénitas por ej.- Las siguientes son causas de lesión endocárdica por orden de frecuencia:

- VALVULOPATIA REUMATICA (estenosis o insuf. Mitral son el 40% de los casos.)
- CARDIOPATIA CONGENITA (son el 30 % de los casos. Aorta bicúspide más frecuente..)
- CARDIOPATIAS DEGENERATIVAS:
 - ◇ Síndrome de Marfán (recordar, trastorno en el metabolismo de proteínas del tej. conectivo)
 - ◇ Aortitis sifilítica

- ◇ Calcificación del anillo mitral por aterosclerosis
- ◇ Trombosis cardíaca post infarto
- PROLAPSO DE LA VALVULA MITRAL (10% de los casos)
- IATROGENIA:
 - ◇ Cables de marcapasos
 - ◇ Catéter de Swan Ganz
 - ◇ Prótesis valvulares
 - ◇ Drogas endovenosas

El despulimiento, trauma y la cicatrización del tejido endocárdico por una de las anteriores causas desencadena el depósito de FIBRINA Y PLAQUETAS con formación de TROMBOS.

Los trombos permiten adherencia de bacterias circulantes que alojan entre la malla de fibrina y se hacen bastante RESISTENTES AL ALCANCE DE: .ATBC

.COMPLEMENTO
.FAGOCITOSIS

Se forma una especie de “capullo” con alta densidad de bacterias protegidas que se MULTIPLICAN y constituyen una VEGETACION MADURA (puede tener hasta 10^{10} microorganismos por gramo de tejido).

Según la virulencia, los gérmenes pueden actuar sobre válvulas dañadas o sanas:

ENDOCARDITIS AGUDA:

Gérmenes muy virulentos: st. aureus
pseudomona
proteus
st pyogenes

Evoluciona en menos de 2 meses. Altamente letal si no se trata.

Produce destrucción valvular fulminante de una válvula normal. Se llama también endocarditis ulcerosa o ulcerotrombótica porque puede perforar una válvula (por necrosis, insudación de proteínas plasmáticas y trombosis)

Vegetaciones:

-GRANDES

-FRIABLES: frecuente infección “metastásica” por embolias con infartos sépticos en:

RIÑON

PULMON

CEREBRO

CORAZON

-CARA VALVULAR OPUESTA AL CHOQUE DE LA SANGRE

-PUEDE PERFORAR

-PUEDEN EXTENDERSE AL ENDOCARDIO PARIETAL

Endocarditis izquierdas: son más frecuentes.

Endocarditis derechas: generalmente por tromboflebitis séptica o por inoculación endovenosa de gérmenes (catéteres, drogadicción)

ENDOCARDITIS SUBAGUDA:

Gérmenes: Str. viridans, gramnegativos

Generalmente asociada a procedimientos odontológicos, operaciones cardíacas...

Evoluciona en más de 2 meses y siempre se origina sobre una válvula lesionada previamente.

No perfora, sino que más bien genera vegetaciones muy grandes y polipoides que se organizan.

Vegetaciones: -adherentes

-muy inflamatorias, con tejido de granulación, organizadas

-pueden tener menos carga de gérmenes que en la endocarditis aguda

-se calcifican y deforman mucho los velos valvulares

-casi nunca perforan

Pueden haber infartos y hemorragias en otros órganos pero no son sépticos.

LESIONES DEGENERATIVAS

DEGENERACION MIXOIDE:

Responsable del Síndrome de Barlow o de Prolapso de la válvula mitral. Existe un aumento de los mucopolisacáridos del tejido conectivo endocárdico y la expansión del tejido provoca rotura de las fibras elásticas y colágenas. Ello genera una válvula flácida, de aspecto gelatinoso, que resulta insuficiente durante la sístole (se abomba hacia la aurícula).

Además el endocardio cordal también se afecta, con elongación y finalmente rotura, lo que genera una insuficiencia mitral aguda.

Válvulas: izquierdas.

5-10% de la población.

Predisponentes: enfermedades del tejido conectivo, síndrome de Marfán, Lupus eritematoso.

Estos pacientes deben hacer profilaxis antibiótica ante cualquier procedimiento quirúrgico (Odontológico, cardiovascular,).

CALCIFICACION IDIOPATICA DEL ESQUELETO CARDIACO:

En mayores de 65 años. Afecta los anillos valvulares mitral y aórtico. Ocasiona vicios valvulares (insuficiencia) y puede causar trastornos de la conducción si afecta al sistema.

Es una calcificación distrófica por envejecimiento del colágeno.

PROTESIS

Recordar que estos pacientes deben hacer profilaxis ATBC!

Recordar complicaciones: endocarditis, anemia hemolítica.

Válvulas mecánicas: de esfera, de compuerta.

Tienen un anillo que se fija a la circunferencia valvular. Luego es cubierto por fibrina y plaquetas que posteriormente se organizan llegando a una fibrosis moderada que cubre el anillo y lo hace tisularmente aceptable para el organismo (incluso de endoteliza: neoendocardio).

El problema es la trombosis masiva del anillo, la fibrosis exagerada y la infección.

Válvulas tisulares: duramadre, fascia lata, valvas porcinas aórticas, fragmentos de pericardio bovino.

Deben fijarse a un marco metálico y luego insertarse en el anillo valvular. El problema que tienen es que a los 5 años comienza una calcificación severa pues su componente de tejido conectivo degenera rápido. Esto genera el fallo valvular en 20-30% de los pacientes. También pueden romperse e infectarse.

VICIOS VALVULARES ADQUIRIDOS
(Extraído de Lecciones de Patología, P. U. C.)

INSUFICIENCIAS VALVULARES

FORMAS	MECANISMOS	PROCESOS
ANULAR	DISTENSION DEL ANILLO	DILATACION DEL MIOCARDIO
ORIFICIAL	RETRACCION DE VELOS	E.REUMATICA E.SUBAGUDA
	PERFORACION DE VELOS	E INFECCIOSAS
	RIGIDEZ DE VELOS	CALCIFICACION EN: E. REUMATICA E. SUBAGUDA

ESTENOSIS VALVULARES

FORMAS	MECANISMOS	PROCESOS
ORIFICIAL	FUSION DE VELOS	E. REUMATICA SUBAGUDA
	OBSTRUCCION DEL ORIFICIO	MASAS TROMBOTICAS (E.SUBAGUDA) MASAS CALCAREAS (CALCIFIC. IDIOPATICA) MIXOMA
	RIGIDEZ DE VELOS	CALCIFICACION (E. REUMATICA, E. SUBAGUDA)

El presente documento constituye un material complementario de apoyo al estudio.

Bibliografía:

Cardiovascular pathology: Virmani, Atkinson, Fenoglio, MPP, vol. 23, 1991.

Pathology: Rubin, Farber: 2nd ed., 1994.

Pathologic basis of disease: Cotran, Kumar, Robbins, 6th ed 2001.

Lecciones de Patología, Pontificia Universidad Católica

Anderson: Patología: Kissane, Anderson, Octava edición, 1986.

WebPath: WWW.WEBPATH.COM

CARDIOPATIA CORONARIA

Dra. Yamile Corredoira

También llamada **CARDIOPATIA ISQUEMICA**: Se define como el resultado de un desbalance entre la oferta y la demanda sanguínea. Una de las mayores causas de muerte anual en países desarrollados. El 90% se debe a **ATEROESCLEROSIS CORONARIA**.

ISQUEMIA: falta de O₂, falta de nutrientes y remoción defectuosa de los metabolitos.

MECANISMOS DE ENFERMEDAD:

El mecanismo de muerte más común en el ambiente isquémico agudo es la **ARRITMIA**: recordar que la isquemia altera la permeabilidad de las membranas a los iones (importancia del calcio), generando potenciales de acción anómalos.

ROL DEL TABACO: sensibiliza al miocardio a las arritmias en un ambiente isquémico. Además es un factor de riesgo mayor de aterosclerosis coronaria.

ROL DE LA COCAINA: es la segunda causa de infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca en USA. Produce vasoconstricción coronaria e isquemia miocárdica, y predispone a arritmias (abre canales de calcio y de sodio) probablemente al incrementar los efectos de las catecolaminas endógenas (impide la recaptación sináptica de las catecolaminas). Además ocasiona necrosis de fibras miocárdicas aisladas y genera bandas de contracción con lo cual favorece la miocarditis y la cardiomiopatía dilatada.

CAUSAS DE CARDIOPATIA ISQUEMICA:

El 90% se debe a **ESTENOSIS**: de ésta, el 90% se debe a aterosclerosis. Otras causas:

- COCAINA
- ESPASMO CORONARIO (PRINZMETAL)
- VASCULITIS (POLIARTERITIS NODOSA, A. REUMATOIDEA, ENF DE KAWASAKI, ENF DE TAKAYASU, LUPUS)...
- ANEURISMA MICOTICO
- EMBOLIA (ENDOCARDITIS BACTERIANA)
- SIFILIS (AORTITIS QUE COMPROMETE EL OSTIUM CORONARIO... Muchas células plasmáticas)
- HEMATOMA O ANEURISMA DISECANTE DE LA AORTA ASCENDENTE (DAÑO DEL OSTIUM CORONARIO)

El resto se debe a una disminución de la reserva coronaria frente a un aumento del trabajo miocárdico: por ejemplo, anemia, enfermedad respiratoria crónica, shock, insuficiencia cardíaca congestiva izquierda, etc... La reserva coronaria es normalmente de 250 ml / 300g de corazón y en caso de necesidad puede cuadruplicarse. En el caso de una **HIPERTROFIA MIOCARDICA CON ESTENOSIS CORONARIA LEVE** puede no ser suficiente el aumento de la reserva logrado (x4) y sobreviene la isquemia.

INFARTOS ANOMALOS:

Existen casos en los cuales se observará microscópicamente un infarto en ausencia de oclusión coronaria:

- disminución de la reserva coronaria
- fibrinolisis del trombo

Y otros en los que no se observa macroscópicamente el infarto pero existe oclusión:

- infarto de menos de 8 horas
- desarrollo de circulación colateral (puede haber infarto a distancia)

PATOGENIA:

La oclusión coronaria puede responder a 4 posibles mecanismos:

1. **LESION ATEROMATOSA OCLUSIVA FIJA:** debe ocluir por lo menos un 75% del lumen para ocasionar isquemia, y puede ser uni o multifocal.

- Primeros 2 cm Descendente anterior
- Tronco de la CI
- Circunfleja
- 1/3 proximal y distal de CD en orden de frecuencia.

2. **ALTERACIONES AGUDAS EN LA PLACA ATEROMATOSA**

- HEMORRAGIA
- FISURA: generalmente incorpora un trombo que inicialmente es asintomático, cura y se repite la fisura, hasta que ocasiona una oclusión irreversible.
- ULCERACION

Las causas de estas alteraciones son :

- * FRACTURA DE PLACA POR VASOCONSTRICCIÓN
- * FLUJO TURBULENTO (HTA)
- * PLACA MUY RICA EN PAPILLA ATEROMATOSA
- * PLACA MUY ASIMETRICA

3. **TROMBOSIS:** puede ser mural y parcial y hacerse total. Sus consecuencias son:

- EMBOLIZACION (por fractura del trombo)
- ESTIMULACION DE TROMBOSIS (círculo vicioso)
 - ESTIMULACION DE PROLIFERACION DEL MUSCULO LISO (el que además hace crecer la placa ateromatosa).

4. **VASOCONSTRICCIÓN:** es estimulada tanto por la presencia de fisuras como de trombosis (las plaquetas activadas producen tromboxano A₂, que es vasoconstrictor).

Correlación anatomoclínica:

Cuadro clínico ----- equivalente anatomopatológico

Angina estable ----- estenosis aterosclerótica fija menor del 75% del lumen (cura con reposo y con VD)

Angina inestable ----- fisura, que indica que hay una trombosis, la que al ocluir mientras no se lisa ni se cura, produce dolor prolongado en reposo y luego de episodio de angina estable.

Infarto ----- trombosis total, fractura completa de placa, embolia oclusiva.

Muerte súbita ----- trombosis y/o embolia múltiple y severa. Es la muerte ocurrida en forma inesperada dentro de la hora de un evento cardíaco

TOPOGRAFIA:

Según localización: infartos más frecuentes en **1/3 distal (apex)** y en **VI** más que en el VD (relación fibras musculares/capilares en miocardio es de 3/1 en VI y de 2/1 en el VD).

Según el espesor, el **1/3 interno** es más vulnerable (**INF. SUBENDOCARDICO**).

Tanto apex como subendocardio presentan circulación de tipo terminal.

50% anteroseptales (descendente anterior)

30% posteroseptales (coronaria derecha)

15% laterales (circunfleja)

(infartos septales puros, atriales, de ventrículo derecho, son raros)

TRANSMURAL	SUBENDOCARDICO
Más común	No muy frecuente
Territorio de un vaso totalmente ocluido por rotura placa y trombosis	No hay oclusión de un vaso sino disminución difusa del lumen, no completa, con menor flujo coronario
Perfora	No perfora
Pericarditis fibrinosa o fibrinohemorrágica local o difusa	No hay pericarditis
Bien delimitado	Generalmente más extenso y mal delimitado

MORFOLOGIA:

MACROSCOPIA: el aspecto depende de la duración de la sobrevivida del paciente luego del infarto.

El infarto de miocardio es de tipo anémico (no hemorrágico, a menos que exista una gran circulación colateral que provoca hemorragia).

La necrosis se ve macroscópicamente sólo después de 12 a 24 horas.

A partir de ahí se observa una zona pálida tumefacta (predomina el edema) que se va haciendo más amarillenta o algo verdosa (peroxidasa liberada por los PMN) cerca de las 72 horas.

Posteriormente, junto con la aparición de tejido de granulación se ve un tinte rojizo (negruzco o gris oscuro en corazones fijados) que delimita cada vez más la zona pálida y puede haber un tinte ocre o café debido a la hemosiderina derivada del metabolismo de la hemoglobina y su fagocitosis por macrófagos. Recordar en esta etapa (3-10 días post isquemia) la friabilidad del miocardio. Esta etapa dura hasta aproximadamente el día 20 post isquemia.

Finalmente, a las 4 semanas y de ahí en más, la zona de infarto se transforma en una cicatriz fibrosa blanquecina, irregular que se va haciendo cada vez más rígida, retráctil y adelgazada.

AZUL DE TETRAZOLIUM (NITROAZUL DE TETRAZOLIUM): es un colorante que al ser oxidado por las enzimas oxidativas de la célula miocárdica (LDH, GOAT, GPT etc...) confiere un tinte azul al miocardio. Esto significa que el miocardio intacto - no necrótico- se tiñe de azul y el miocardio necrótico (que ha perdido sus enzimas por daño isquémico de la membrana citoplasmática) no se tiñe, quedando pálido. Esta tinción es útil para detectar macroscópicamente un infarto antes de las 8 horas (POSITIVO A LAS 2-3 HORAS).

MICROSCOPIA:

Inicialmente la isquemia causa un cambio metabólico hacia la glicólisis anaeróbica, que produce menos ATP y aumenta el Acido Láctico tisular: ello provoca una mayor irritabilidad miocárdica.

Luego de 60" (segundos) de isquemia, la contractilidad disminuye.

En varios minutos entra agua a la célula y las mitocondrias, y se agota el glucógeno celular.

Si la isquemia dura 20-40' las alteraciones se hacen irreversibles: hay daño de las membranas citoplasmáticas.

Luego de una hora de isquemia la microvasculatura también se daña y contribuye más a la isquemia: Existen 2 posibilidades:

1. Se restaura la perfusión sanguínea y no ocurre muerte celular, pero sí existen arritmias (irritabilidad celular): aparecen las BANDAS DE CONTRACCION eosinófilas, transversales, debidas a daño de membranas por radicales libres y exposición al calcio).

2. Sigue la isquemia por horas, y se observa el aspecto histológico clásico de necrosis miocárdica:

4-12 horas necrosis miocárdica. Llegan PMN.

24-72 horas: peak de PMN. Luego desaparecen (recordar, sufren necrosis colicuativa...)

72 horas: comienza el infiltrado mononuclear, con macrófagos, linfocitos, plasmocitos. Esta etapa de granulación dura entre el 3er y el 10º día. Aparecen siderófagos y una abundante proliferación de vasos delgados y congestivos (tanto así que macroscópicamente producen una imagen de "granos rojos brillantes").

2a semana: tejido de granulación prominente, ya no hay elementos necróticos, comienza la producción de tejido conectivo joven.

4a semana: No quedan leucocitos y predomina el tejido conectivo con abundante colágeno denso.

4-7 semanas: No quedan células. Cicatriz se retrae.

Recordar que el infarto miocárdico comienza siempre por el sector subendocárdico (circulación terminal, más vulnerable a la isquemia) y de allí parte un “frente de avance” de necrosis que puede ser transmural.

Además un infarto puede mostrar zonas de infarto de varias “edades” porque la isquemia puede extenderse en cuestión de días o semanas. Esto puede ocurrir por:

- propagación retrógrada del trombo causal de obstrucción coronaria inicial
- vasoespasma reflejo proximal a la obstrucción
- alteración de la contractilidad o arritmia miocárdica por isquemia, lo cual ocasiona una disminución aún mayor del flujo coronario, y por ende, de la perfusión de otra zona miocárdica, cercana o no al infarto original.

COMPLICACIONES DEL INFARTO:

1. TROMBOSIS PARIETAL

30% de infartos recientes. Predispone a embolizaciones, con infartos en otros órganos (cerebrales, los más frecuentes)

2. ANEURISMA VENTRICULAR

5-10% de los infartos que han sobrevivido más de 3 meses. Favorece la trombosis parietal por estasis sanguínea y los movimientos paradójales del ventrículo (hay fibrosis y menos músculo)

3. ROTURA CARDIACA

- EXTERNA (7%) puede llevar a taponamiento cardíaco
- DEL TABIQUE (2%) puede generar una CIV
- DE MUSCULO PAPILAR (1%) causa insuficiencia mitral aguda

4. BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR (U OTRA ARRITMIA SEVERA)

Puede ocasionar muerte súbita. Se ve en infartos de cara posterior.

5. EXTENSION DEL INFARTO O REINFARTO

6. INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA CON EAP

7. SHOCK CARDIOGENICO

8. PERICARDITIS

CARDIOPATIA ISQUEMICA CRONICA:

Depende de la estenosis coronaria múltiple sin oclusión total (es una “insuficiencia coronaria”).

Generalmente existen antecedentes de angina y/o IAM previos.

La isquemia crónica ocasiona pérdida focal de miocitos que son reemplazados por fibrosis, lo cual lleva a dilatación cardíaca y sobrecarga de miocitos normales que sufren hipertrofia.

La hipertrofia es solo una solución transitoria pues con el tiempo ocurre fallo cardíaco progresivo, la hipertrofia crea una insuficiencia relativa de perfusión ("isquemia relativa") con lo cual se generan arritmias y continua la pérdida de células miocárdicas.

Como no hay un cese de la perfusión, no hay una necrosis zonal, delimitada.

Macroscópicamente se observan parches cicatrizales blanquecino-grisáceos en el miocardio, son engrosamiento del endocardio y generalmente una pericarditis focal.

Esta enfermedad es responsable del 40% de las muertes por cardiopatía isquémica.

Bibliografía:

Cardiovascular pathology: Virmani, Atkinson, Fenoglio, MPP, vol. 23, 1991.

Pathology: Rubin, Farber: 2nd ed., 1994.

Pathologic basis of disease: Cotran, Kumar, Robbins, 6th ed 2001.

Anderson: Patología: Kissane, Anderson, Octava edición, 1986.

WebPath: www.webpath.com

PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Dr. Carlos Misad S.

- I. CONCEPTOS ANATOMOFISIOLÓGICOS
- II. INFECCIONES PULMONARES
 - NEUMONÍA (NEUMONÍA LOBAR)
 - BRONCONEUMONÍA (NEUMONÍA LOBULILLAR)
 - NEUMONITIS (NEUMONÍA VIRAL Y NEUMONÍA ATÍPICA)
 - ABSCESO PULMONAR
 - BRONQUIECTASIA
- III. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)
 - ENFISEMA
 - BRONQUITIS CRÓNICA
 - ASMA BRONQUIAL
- IV. ENFERMEDADES INTERSTICIALES DEL PULMÓN (RESTRICTIVAS E INFILTRATIVAS)
 - ALVEOLITIS FIBROSANTE IDIOPÁTICA
 - NEUMONITIS INTERSTICIAL DESCAMATIVA
 - ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA
 - DAÑO ALVEOLAR DIFUSO (SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO DEL ADULTO)
 - NEUMOCONIOSIS
 - a. ANTRACOSIS (MINEROS DEL CARBÓN)
 - b. SILICOSIS
 - c. ASBESTOSIS
- V. NEOPLASIAS PULMONARES
- VI. PLEURA
- VII. MEDIASTINO

I. CONCEPTOS ANATOMOFISIOLÓGICOS

Los pulmones se encuentran en la cavidad torácica rodeados de pleura. El pulmón derecho pesa aproximadamente 350 g y el izquierdo unos 300 g. El pulmón derecho presenta tres lóbulos y el izquierdo dos. Los bronquios principales nacidos en la tráquea se dividen progresivamente para dar lugar a la vía aérea pequeña. El bronquio derecho es más vertical que el izquierdo, en consecuencia la aspiración vómito, sangre o cuerpos extraños tiende a entrar en el lado derecho. Acompañando la vía aérea se encuentra las arterias pulmonares y las arterias bronquiales. En caso de no haber insuficiencia cardiaca las arterias bronquiales de origen aórtico pueden suplir de sangre al parénquima en una situación de embolia pulmonar.

Los bronquiólos no poseen cartílago ni glándulas submucosas. Los bronquiólos terminales derivan de ramificaciones sucesivas de los bronquios, y miden menos de 2 mm de diámetro. La porción del parénquima pulmonar distal al bronquiólo terminal se llama **acino** o unidad respiratoria terminal, por lo tanto incluyen

bronquiólos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos. Los acinos en donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso. Se denomina **lobulillo pulmonar** a un grupo de tres a cinco bronquiólos terminales cada uno con sus alvéolos.

Microscópicamente la vía respiratoria está completamente revestida por epitelio cilíndrico ciliado, pseudoestratificado, excepto las cuerdas vocales. La mucosa bronquial contiene además células neuroendocrinas, que contienen gránulos neurosecretores, que contienen serotonina calcitonina y péptido liberador de gastrina y bombesina entre otras. Numerosas glándulas submucosas y células secretoras de mucus se encuentran en las paredes de la tráquea y los bronquios. La pared alveolar esta compuesta por: el endotelio capilar, la membrana basal y el tejido conectivo intersticial, que separa las células endoteliales de las células epiteliales que tapizan el alvéolo. En las porciones delgadas de los septos alveolares, las membranas basales están fusionadas mientras que en las porciones más gruesas se hallan separadas el intersticio, que contiene fibras elásticas delicadas, pequeños haces de colágeno, musculatura lisa, células cebadas y menos frecuentemente linfocitos e histiocitos.

El epitelio alveolar está compuesto por dos tipos de células, los **neumocitos tipo I** de forma aplanada, permeables al O_2 y el CO_2 , susceptibles al daño, que no se dividen y que revisten el 90% de la superficie alveolar, y los **neumocitos tipos II**, cuboideos, de citoplasma granular, que producen surfactante (cuerpos lamelares intracitoplasmáticos), pueden dividirse y se aplanan para convertirse en neumocitos I, por lo que son fundamentales en la reparación.

También se pueden encontrar macrófagos alveolares, que descaman al espacio alveolar o están débilmente adheridos a la pared. Habitualmente contienen partículas de polvo y otras partículas fagocitadas. Las paredes alveolares están perforadas por numerosos poros de Kohn, que permiten el paso de bacterias y de exudado entre alvéolos vecinos.

II. INFECCIONES PULMONARES

La vía aérea más allá de las cuerdas vocales es normalmente estéril, sin embargo cualquier organismo patógeno es capaz de causar una neumonía es decir una infección del parénquima pulmonar. Las infecciones causadas por bacterias comunes con frecuencia producen un exudado (edema, polimorfonucleares y a veces macrófagos) dentro de los alvéolos, que se elimina a través de la tos.

Si la infección bacteriana está confinada a parches dentro de lóbulos individuales del pulmón, se denomina bronconeumonía (pues los parches corresponden a las unidades drenadas por un bronquiólo pequeño, es decir a un lobulillo, por lo que también se denomina a la BNM neumonía lobulillar). La infección se disemina a través de los bronquios (diseminación canalicular).

Si las bacterias se diseminan agresivamente a través de los poros de Kohn, siendo detenidas sólo por las cisuras interlobares, la infección se denomina neumonía, o neumonía lobar.

Las infecciones virales y por mycoplasma con frecuencia causan un edema leve con linfocitos y macrófagos confinados al intersticio (tos seca).

Habitualmente se denomina “neumonía” a la inflamación del espacio alveolar aéreo, mientras que “neumonitis” se utiliza para las inflamaciones limitadas al intersticio.

NEUMONÍAS BACTERIANAS

La invasión bacteriana del parénquima pulmonar evoca una consolidación exudativa del tejido pulmonar conocida como neumonía bacteriana. Muchas variables como el agente etiológico, la reacción del huésped y la extensión del compromiso definen la forma de la neumonía. Así se puede hablar de neumonía neumocócica, estafilocócica, o bien de neumonía supurativa, fibrinosa o según su distribución puede ser neumonía (lobar) o bronconeumonía (lobulillar).

La consolidación irregular en parches es el carácter dominante de la BRONCONEUMONÍA. Esta infección del parénquima resulta usualmente de la extensión de una bronquitis o bronquiolitis preexistente. Es una enfermedad muy frecuente que tiende a ocurrir en los extremos de la vida. Los RN cuyo sistema inmune no ha desarrollado defensas aún, son muy susceptibles al igual que los individuos mayores cuyas defensas disminuyen haciéndolos susceptibles a gérmenes de baja virulencia. La bronconeumonía es muy frecuente en las autopsias de individuos con antecedentes de insuficiencia cardíaca de larga data o con algún cáncer diseminado.

La NEUMONÍA LOBAR es la infección aguda de una gran extensión de un lóbulo pulmonar o de un pulmón completo. La neumonía clásica es ahora infrecuente debido a la terapéutica moderna.

PATOGENIA:

A pesar de la gran superficie de exposición que representa el parénquima pulmonar, hay mecanismos de defensa que son muy eficientes en la destrucción y control de las infecciones bacterianas.

1. - Eliminación NASAL: las partículas depositadas en las partes anteriores son eliminadas por los estornudos y las depositadas en la parte posterior son eliminadas por el aparato mucociliar.
2. - ELIMINACIÓN TRAQUEO BRONQUIAL: esto lo realiza la acción mucociliar que lleva las partículas a la orofaringe. Las partículas son finalmente expectoradas o deglutidas.
3. - ELIMINACIÓN ALVEOLAR: las partículas son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Las partículas son digeridas o llevadas por los bronquiólos ciliados.

Las neumonías resultan siempre que estos mecanismos de defensa son sobrepasados. Los factores que comprometen la resistencia general son:

- enfermedades crónicas
- inmunosupresión
- tratamiento inmunosupresor
- leucopenia
- infecciones muy virulentas

Los mecanismos de defensa propiamente pueden estar afectados por los siguientes factores:

1. Supresión del reflejo de la tos: coma, anestesia, desórdenes neuromusculares, drogas, dolor torácico.
2. Daño del aparato mucociliar: por daño de la función o destrucción, como en el tabaquismo, inhalación de corrosivos calientes, agentes virales o alteraciones genéticas.
3. Interferencia en el sistema fagocítico o acción bactericida de los macrófagos alveolares, por el alcohol, tabaco, anoxia, o intoxicación por oxígeno.
4. Congestión pulmonar y edema
5. Acumulación de secreciones como en la fibrosis quística o en la obstrucción bronquial.

Se debe enfatizar que varios tipos de neumonía pueden predisponer a otros, como en el caso de los pacientes previamente debilitados; por ejemplo, la causa más frecuente de muerte en las epidemias de influenza es la neumonía bacteriana. En segundo lugar la diseminación hematógena desde focos sistémicos puede comprometer al pulmón y puede ser difícil distinguirla de una neumonía primaria. Finalmente los pacientes pueden adquirir neumonías nosocomiales (del medio hospitalario con patógenos resistentes).

ETIOLOGÍA

Los agentes causales más frecuentes de bronconeumonía son:

Estafilococo, estreptococo, neumococo, haemophylus influenzae, pseudomonas, y coliformes.

Cualquier patógeno eventualmente puede causar una neumonía.

La causa de las neumonías lobares en un 95 a 90% es el neumococo (*estreptococo pneumoniae*); los más comunes son los tipos 1, 3, 7 y 2. El tipo 3 es particularmente virulento. Ocasionalmente *Klebsiella*, estafilococo, estreptococo, haemophylus influenzae y algunos Gram negativos, tales como *pseudomona* y *proteus*.

La producción de una neumonía depende de la virulencia del germen y la vulnerabilidad del huésped. Una gran carga infecciosa puede provocar este patrón en individuos sanos, mientras organismos menos virulentos pueden dar el mismo resultado en individuos inmunocomprometidos. Las neumonías lobares tienen mayor exudación y la diseminación esta favorecida por la protección inicial que da la cápsula bacteriana.

MORFOLOGÍA

La neumonía lobar es una consolidación difusa de grandes áreas del pulmón, aun lóbulos enteros, que presenta la misma morfología en todo el parénquima afectado (sincrónico). En cambio en la bronconeumonía, la consolidación se da en parches y cada uno puede estar en una etapa diferente (asincrónico). Se han descrito cuatro etapas en la condensación:

1. CONGESTION
2. HEPATIZACION ROJA

3. HEPATIZACION GRIS
4. RESOLUCION

El tratamiento antibiótico demora y altera notablemente estas etapas.

1. CONGESTION: el pulmón esta pesado, flácido y enrojecido. Está caracterizado por la presencia de fluido intraalveolar, con unos pocos neutrófilos y habitualmente numerosas bacterias.

2. HEPATIZACION ROJA: está caracterizada por la exudación confluyente de células rojas, neutrófilos y fibrina, llenando los espacios alveolares. El lóbulo aparece rojo, firme, sin aire, con la consistencia semejante a la del hígado (“hepatización”).

3. HEPATIZACION GRIS: hay desintegración de las células rojas con persistencia del exudado fibrinosupurativo, dando la apariencia de una superficie gris pardusca, seca.

4. RESOLUCIÓN: digestión enzimática progresiva que produce un líquido granular con restos celulares, que son fagocitados o bien expectorados.

La pleura puede reaccionar con depósito de fibrina y posteriormente se resuelve u organiza dejando adherencias.

En la bronconeumonía, por ser focal, aparecen áreas de consolidación frecuentemente multilobulillares, bilaterales y basales debido a la tendencia de las secreciones a gravitar en relación a las zonas de decúbito. Las lesiones son de unos 3-4 cm, discretamente elevadas, de superficie seca, granular y pobremente delimitadas en sus márgenes. Histológicamente corresponden a un exudado que llena los bronquios y los alvéolos adyacentes. Ocasionalmente en el infiltrado predominan macrófagos cargados de lípidos. Esto se observa en aspiración de aceites minerales u obstrucción.

COMPLICACIONES incluyen:

Formación de abscesos (klebsiella, neumococo), diseminación a cavidades pleurales (empiema), organización de la inflamación del parénquima pulmonar en una masa sólida, diseminación bacteriana (a válvulas cardiacas, pericardio, cerebro, riñón, bazo o articulaciones) con la formación de abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis o artritis supurativa.

NEUMONÍA VIRAL Y ATÍPICA

Se refiere a una neumonía cuyo cuadro histológico presenta lesiones confinadas predominantemente al intersticio de los septos alveolares y así se las llama **neumonitis**. Son causadas por una serie de microorganismos, en particular *Mycoplasma pneumoniae*. Otros agentes incluyen los virus influenza A y B, virus respiratorio sincicial, adenovirus, rinovirus, virus de la rubéola y varicela, clamydias.

MORFOLOGÍA

El patrón morfológico es esencialmente el mismo en todas las neumonitis. Microscópicamente no hay consolidación evidente. La pleura es lisa sin evidencia de inflamación y el derrame pleural es raro. Los septos están ensanchados, edematosos, con un infiltrado inflamatorio mononuclear, con linfocitos, histiocitos, y ocasionales células plasmáticas. Puede haber exudación de líquido proteináceo en los alvéolos con formación de membranas hialinas adheridas a la pared alveolar, semejantes a la enfermedad de membrana hialina del recién nacido. Con algunos virus como adenovirus, virus del herpes simple y varicela, puede asociarse una neumonía necrotizante del epitelio bronquial y alveolar. Se pueden ver células gigantes epiteliales con presencia de inclusiones intracitoplasmáticas.

ABSCESO PULMONAR

Es un proceso de supuración local dentro de pulmón que presenta necrosis del tejido. Juegan un rol importante en la patogenia los procedimientos quirúrgicos orofaríngeos, infecciones sinubronquiales, sepsis dental y bronquiectasias.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La mayoría de los organismos pueden producir abscesos bajo condiciones especiales, pero lo habitual es aislar estafilococo aureus y una serie de organismos Gram negativos. Un 60% de los casos presenta una combinación de microorganismos anaerobios de la flora de la cavidad oral

Los abscesos se desarrollan en las siguientes condiciones:

1. Aspiración de material infectado, en casos de alcoholismo, anestesia, sinusitis, sepsis gingivodental y depresión del reflejo de la tos. La aspiración del contenido gástrico es particularmente grave debido al ácido y la flora bucal que se introducen al pulmón.
2. Antecedente de infección primaria, en especial por estafilococo, klebsiella y neumococo tipo 3. Individuos sometidos a trasplante presentan mayor riesgo.
3. Embolia séptica proveniente de tromboflebitis de la circulación venosa o de vegetaciones de endocarditis bacteriana del lado derecho.
4. Neoplasias, que obstruyen un segmento broncopulmonar.
5. Misceláneos, como heridas penetrantes, supuración esofágica, cuerpos extraños endobronquiales, extensión desde el espacio subfrénico o cavidad pleural.

MORFOLOGÍA

Los abscesos varían en diámetro de unos pocos milímetros a grandes cavidades de hasta unos 5 cm. Abscesos secundarios a aspiración son más comunes en el lado derecho por la posición del bronquio principal y son únicos. Los que se desarrollan en procesos neumónicos o por bronquiectasias son múltiples, basales y distribuidos difusamente. La cavidad puede o no contener detritos dependiendo de su comunicación con un bronquio. Las cavidades quedan con contenido parcial de aire y tienen niveles aéreos visibles radiológicamente. Las cavidades tienen contenido fétido y pútrido, verde negruzco, pueden ser multiloculares. El signo cardinal de estos procesos es la destrucción supurativa del parénquima

pulmonar con un área central de cavitación. En casos crónicos se produce tejido de granulación con fibrosis del parénquima adyacente.

BRONQUIECTASIAS

Bronquiectasias son lesiones infecciosas necrotizantes del bronquio y los bronquiólos que llevan a una dilatación anormal de la vía aérea. Se manifiestan clínicamente por tos, fiebre y expectoración de esputo purulento de mal olor, abundante. La dilatación debe ser permanente para ser considerada como bronquiectasia. La dilatación bronquial reversible acompaña habitualmente a las infecciones virales o bacterianas.

CAUSAS:

1. Obstrucción bronquial debido a tumor, cuerpos extraños y ocasionalmente la impactación de mucus. Las bronquiectasias en estos casos se localizan en el segmento pulmonar afectado. Puede ser difuso en caso de obstrucción difusa de las vías aéreas, como en el caso de bronquitis crónica y asma bronquial.
2. Condiciones hereditarias o congénitas, incluyen la bronquiectasia congénita (causada por un defecto en el desarrollo de los bronquios), fibrosis quística, secuestro pulmonar intralobar, inmunodeficiencias, síndrome de Kartagener.
3. Neumonía necrotizante, causada en la mayoría de los casos por tuberculosis, estafilococo o infecciones combinadas.

Para que se produzca una bronquiectasia se debe dar la infección junto a la obstrucción. Después de la obstrucción, el aire se reabsorbe en la porción distal a la obstrucción, causando una atelectasia. Normalmente estos cambios son reversibles. Pero ante la persistencia de la obstrucción, especialmente en los periodos de crecimiento del individuo, y la aparición de nuevos procesos infecciosos, se destruye la estructura de sostén de la pared bronquial, generándose una dilatación permanente que puede ser de forma sacular, fusiforme o cilíndrica.

Histológicamente los cambios varían de acuerdo con el estado en que se encuentren las lesiones. En un caso activo hay un exudado inflamatorio agudo y crónico intenso, dentro de las paredes de los bronquios y bronquiólos, con áreas extensas de ulceración y necrosis. Puede haber metaplasia escamosa. Algunas veces la inflamación puede producir necrosis de las paredes bronquiales y bronquiolares con formación de abscesos. En los casos más crónicos puede haber fibrosis.

CURSO CLINICO

La bronquiectasia causa tos persistente, expectoración abundante con mal olor, algunas veces hemoptoica, con disnea u ortopnea en casos más graves. Esto debido a las alteraciones ventilatorias obstructivas. Las complicaciones incluyen:

- a.-cor pulmonale
- b.-abscesos cerebrales metastásicos
- c.- amiloidosis

III. ENFERMEDAD BRONQUIAL OBSTRUCTIVA CRÓNICA

El término enfermedad bronquial obstructiva crónica se refiere a un grupo de enfermedades que comparten la disnea como síntoma principal. Su incidencia ha aumentado dramáticamente en los últimos 40 a 30 años. Las formas de patología más típicas son la bronquitis crónica, bronquiectasias, asma y enfisema. Tienen una anatomía y una clínica diferente aún cuando se puede observar cierta superposición.

ENFISEMA

Es una condición del pulmón caracterizada por el agrandamiento de los espacios alveolares distales al bronquíolo terminal, acompañada de la destrucción de las paredes alveolares sin fibrosis evidente. Cuando este agrandamiento no tiene destrucción de los tabiques se denomina hiperinsuflación.

TIPOS DE ENFISEMA

- a.- CENTROACINAR O CENTROLOBULILLAR
- b.- PANACINAR
- c.- PARASEPTAL
- d.- IRREGULAR

Centroacinar: Afecta a la parte proximal de los acinos formada por los bronquiólos respiratorios, la porción distal está indemne. Compromete principalmente los lóbulos superiores, particularmente los segmentos apicales. Las paredes de los espacios enfisematosos pueden contener pigmento antracótico. En formas más graves puede haber compromiso del alvéolo distal, con difícil diferenciación del enfisema panacinar. Este enfisema en grado moderado se da en fumadores, habitualmente en asociación con bronquitis crónica. Se asocia a neumoconiosis del carbón.

Panacinar: existe un agrandamiento uniforme de los acinos. Es característico del déficit de alfa-1-antitripsina. Tiene tendencia a ocurrir en los lóbulos inferiores y márgenes anteriores del pulmón, especialmente grave en las bases.

Paraseptal: la porción proximal del acino es normal, pero hay compromiso del sector distal del mismo. El enfisema es más importante cerca de la pleura, adyacente a los septos conectivos interlobulillares. Hay bulas que son de 0.5 hasta 2 cm de diámetro bajo la pleura y es la causa de neumotórax espontáneo en los adultos jóvenes.

Irregular: está asociado a cicatrices. Una de las formas más frecuentes de enfisema.

PATOGENIA:

Hipótesis de proteasa - antiproteasa. 1) Los fumadores presentan aumento del número de polimorfonucleares y macrófagos en sus alvéolos. Esto está dado por la liberación de factores quimiotácticos de células activadas por el cigarrillo, en particular la nicotina. 2) El cigarrillo estimula la liberación de elastasa de los neutrófilos. 3) El cigarrillo estimula la acción de las proteasas elastolíticas. 4) Los oxidantes y los radicales del oxígeno liberados por el cigarrillo producen inhibición de la alfa-1-antitripsina.

OTRAS FORMAS DE ENFISEMA

Enfisema compensatorio: dilatación de alvéolos, pero no destrucción de las paredes septales, como respuesta a la pérdida de parénquima pulmonar en otro sitio (postlobectomía).

Enfisema senil: distensión excesiva en las personas mayores. Alteraciones en relación a trastornos de la geometría interna del pulmón, que ocurren por la pérdida de fibras elásticas en los individuos mayores.

hiperinsuflación obstructiva: efecto de válvula de un objeto extraño o por un tumor endobronquial, donde el pulmón acumula aire por atrapamiento.

Enfisema buloso: cualquier formación de bulas subpleurales, habitualmente en relación a cicatrices de tuberculosis.

Enfisema intersticial: entrada de aire al tejido conectivo del estroma del pulmón.

BRONQUITIS CRÓNICA

Es un trastorno bastante frecuente de los fumadores y habitantes de las ciudades con smog. Cuando persiste por años puede:

- Asociarse a enfermedad obstructiva crónica de la vía aérea
- llevar a cor pulmonar
- causar metaplasia y displasia del epitelio respiratorio, con la base posible para un carcinoma bronquial

La definición aceptada para la bronquitis crónica es una definición clínica: la bronquitis crónica está presente en todo paciente que tiene tos persistente con expectoración por al menos tres meses durante dos años consecutivos. Algunos pacientes tienen en forma intermitente de hiperreactividad bronquial con broncoespasmo y sibilancias, lo que se llama bronquitis asmática. Finalmente algunos pacientes desarrollan obstrucción crónica, usualmente con evidencia de enfisema asociado y son clasificados como bronquitis crónica obstructiva.

PATOGENIA:

Hay dos factores importantes: 1) la irritación crónica por sustancias inhaladas y 2) infecciones microbianas.

Puede haber compromiso de ambos sexos y todas las edades, sin embargo se da con mayor frecuencia en individuos de edad media de sexo masculino. La bronquitis crónica es 4 a 10 veces más frecuente en fumadores, independientemente de la edad, de la ocupación, del sexo y lugar de residencia.

La característica más temprana de bronquitis crónica es la hipersecreción de mucus en la vía aérea de gran calibre, con hipertrofia de las glándulas seromucosas. Cuando la enfermedad progresa aumentan las células caliciformes en la vía aérea pequeña (bronquiólos y bronquios pequeños) que llevan a producción excesiva de mucus que contribuye a la obstrucción de la vía aérea. Se cree que los irritantes, contaminantes (bióxido de sulfuro y bióxido de nitrógeno) y el tabaco son los responsables de la hiperproducción de mucus que lleva a la obstrucción.

Aun cuando la hipersecreción de mucus es la responsable del esputo se cree que las alteraciones de la vía aérea pequeña son las responsables de las manifestaciones tempranas de la obstrucción de la vía aérea.

Los fumadores jóvenes presentan 1) metaplasia de células caliciformes con formación de tapones de mucus, 2) acumulación de siderófagos, 3) infiltrados inflamatorios y 4) fibrosis de la pared bronquiolar. Se postula que el cigarrillo y otros irritantes, los cuales causan hipertrofia de las glándulas mucosas característica de la bronquitis crónica, pueden causar bronquiolitis, también conocida como enfermedad de la vía aérea pequeña. Algunos estudios fisiológicos sugieren que esta bronquiolitis respiratoria es un componente importante de la obstrucción inicial y moderada del flujo aéreo. Sin embargo cuando la bronquitis se acompaña de obstrucción moderada a severa, la lesión dominante es el enfisema.

El rol de la infección aparece como secundario. No es responsable de la iniciación de la bronquitis crónica pero probablemente tiene importancia en la mantención o puede ser fundamental para las exacerbaciones agudas. El cigarrillo predispone a infección en más de una manera: interfiere con la función ciliar del epitelio respiratorio, puede causar daño directo del epitelio e inhibe la capacidad de leucocitos bronquiales y alveolares de eliminar bacterias. Las infecciones virales también producen exacerbación de la bronquitis crónica.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente hay hiperemia, y edema de las membranas mucosas, frecuentemente acompañada de secreción mucosa o mucopurulenta abundante, que recubre las superficies epiteliales. Algunas veces hay tapones espesos de mucus y pus en bronquios y bronquiólos. La característica histológica de la bronquitis crónica es la hiperplasia de glándulas mucosas en la tráquea y los bronquios. Aún cuando el número de células caliciformes aumenta, lo más relevante es el aumento en el tamaño de las glándulas mucosas. Este aumento puede ser evaluado por la proporción entre el espesor de la capa de glándulas mucosas y el espesor de la pared medido entre el epitelio y el cartílago (INDICE DE REID). El índice de Reid es normalmente inferior a 0.4; está aumentado en la bronquitis crónica, usualmente en proporción al grado y el tiempo de evolución de la enfermedad.

El epitelio bronquial puede presentar metaplasia escamosa y displasia. Puede haber estrechamiento del lumen bronquiolar por metaplasia de células caliciformes, tapones mucosos, inflamación y fibrosis. En los casos más graves puede haber obliteración de los lúmenes (BRONQUIOLITIS OBLITERANS).

El fenómeno característico de la bronquitis crónica es la tos persistente con producción de expectoración abundante. Durante años no hay otra sintomatología presente pero con el tiempo aparece disnea de esfuerzos. Posteriormente aparecen otros signos de EPOC como hipercapnia, hipoxemia y cianosis leve. El diagnóstico diferencial con enfisema puede ser difícil. La evolución prolongada puede llevar a cor pulmonale con insuficiencia cardíaca. La muerte puede ser el

resultado de una falla respiratoria agravada por una infección respiratoria intercurrente.

ASMA BRONQUIAL

El asma es una enfermedad caracterizada por la hiperreactividad de la vía aérea, que lleva a broncoconstricción episódica, reversible, debido a la respuesta del árbol bronquial a varios estímulos. Muchos de estos estímulos no tienen ningún tipo de efecto en personas normales.

Los pacientes afectados sufren de ataques impredecibles de broncoespasmo con disnea, tos y sibilancias, gatillados por el broncoespasmo. Algunos no presentan ninguna sintomatología entre las crisis. Rara vez ocurre una crisis obstructiva grave y persistente (estado asmático) que lleva a la muerte. En algunos casos los ataques son gatillados por la exposición a un alérgeno al cual los pacientes han sido previamente sensibilizados, pero a menudo no se puede identificar un alérgeno.

El asma tradicionalmente se ha dividido en dos tipos: **extrínseco** (alérgico, mediado por IgE, atópico) e **intrínseco** (idiosincrático). El asma extrínseco es iniciado por una reacción de hipersensibilidad de tipo I inducida por la exposición a un antígeno extrínseco. Algunos subtipos incluyen asma atópico (alérgico), ocupacional, aspergillosis broncopulmonar alérgica (colonización bronquial por aspergillus con la subsiguiente producción de IgE). En contraste, el asma intrínseco es iniciado por un agente diferente, por mecanismos no inmunológicos y diversos como la ingesta de aspirina, infecciones pulmonares, especialmente aquellas causadas por virus, el frío, irritantes inhalados, el estrés y el ejercicio.

ASMA NO ATOPICO: estaría desencadenado por inflamación de la mucosa respiratoria provocada por virus, lo cual bajaría el umbral de respuesta de los receptores vagales subepiteliales a los irritantes.

ASMA INDUCIDO POR DROGAS: hay varios agentes que provocan asma. Uno de ellos es la aspirina; muchos pacientes además tienen rinitis alérgica y pólipos nasales.

ASMA OCUPACIONAL: esta forma de asma es desencadenada por vapores (resinas epoxi, plásticos), polvos orgánicos y químicos (madera, algodón, platino), gases (tolueno) y otros químicos como la formalina y productos de la penicilina. Las cantidades necesarias para despertar la reacción son pocas y estaría mediada por IgG.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos han sido descritos en pacientes que han fallecido en estado asmático. Parece sin embargo que la morfología es similar en los casos no fatales. Hay hiperinsuflación de los pulmones y hay aéreas de atelectasia. Lo más conspicuo es la presencia de tapones de mucus espeso en el lumen de los bronquios. Histológicamente los tapones contienen restos de epitelio descamado los que se llaman espirales de Curschmann. Hay numerosos eosinófilos y

cristales de Charcot-Leyden; estos últimos son cristales hechos por proteínas de las membranas de eosinófilos. Otras características histológicas incluyen (1) engrosamiento de la membrana basal del epitelio, (2) edema e inflamación de la pared bronquial con prominencia de eosinófilos los cuales forman un 5-50 % del infiltrado celular; (3) aumento del tamaño de las glándulas seromucosas y (4) hipertrofia de la pared muscular, un reflejo de la broncoconstricción prolongada. Puede haber enfisema y si hay infección, puede haber bronquitis.

IV. ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

(RESTRICTIVAS E INFILTRATIVAS)

Este grupo heterogéneo de enfermedades esta caracterizado por un compromiso difuso y usualmente crónico del tejido conectivo del pulmón principalmente a nivel del intersticio. El intersticio esta compuesto por la membrana basal de las células endoteliales y epiteliales, fibras colágenas, fibras elásticas, proteoglicanos, fibroblastos, mastocitos y ocasionalmente linfocitos y monocitos.

Este grupo de enfermedades es heterogéneo en cuanto a su patogenia y sus aspectos morfológicos pero en general sus aspectos clínicos y radiológicos así como algunos aspectos fisiopatológicos permiten considerarlas en conjunto. Los pacientes tienen alteraciones en la capacidad de difusión del oxígeno, en el manejo de los volúmenes pulmonares y de la compliance. Radiológicamente se observan nódulos pequeños, líneas irregulares y sombras en vidrio esmerilado. Los pacientes pueden desarrollar hipertensión pulmonar secundaria con cor pulmonale. Morfológicamente hay una acumulación intersticial de células inflamatorias, distorsionando las estructuras alveolares normales, y por medio de la liberación de una serie de mediadores inflamatorios produciendo una fibrosis que transforma los alvéolos en estructuras quísticas.

Dentro de estas enfermedades encontramos entidades clínico-patológicas como la **alveolitis fibrosante idiopática, alveolitis alérgica extrínseca, neumonitis intersticial descamativa, daño alveolar difuso (síndrome del distrés respiratorio del adulto) y neumoconiosis**, entre otras.

ALVEOLITIS FIBROSANTE IDIOPATICA

Enfermedad de origen poco claro caracterizada por fibrosis pulmonar con inflamación intersticial. La enfermedad se conoce también como fibrosis pulmonar criptogénica o neumonitis intersticial usual. Algunas enfermedades cuya causa es conocida pueden presentar un cuadro muy similar al de la alveolitis fibrosante idiopática como por ejemplo las enfermedades del colágeno, la asbestosis y el daño por irradiación. El termino idiopático o criptogénico se utiliza cuando la patología pulmonar no esta asociada a ninguna otra enfermedad .

MORFOLOGÍA

Varía de acuerdo con el estado en que se encuentra la enfermedad. Inicialmente predomina el componente inflamatorio con edema, hiperplasia de neumocitos y exudación intersticial e intraalveolar. Con el avance de la enfermedad se produce

fibrosis del intersticio secundaria a la organización del exudado intraalveolar y al depósito de fibras colágenas. Usualmente la enfermedad compromete primariamente la periferia y las bases pulmonares para posteriormente avanzar centripetamente. En la etapa final de la enfermedad el pulmón consiste en espacios aéreos que están tapizados por epitelio cúbico o columnar separados por septos de tejidos fibroso con grados variables de inflamación dando un aspecto macroscópico que se asemeja a un “panal de abejas”. Esta imagen de “panal de abeja” no es sólo característica de la alveolitis fibrosante ya que puede verse en otras patologías que afectan el intersticio pulmonar.

NEUMONITIS INTERSTICIAL DESCAMATIVA

Enfermedad de adultos usualmente relacionada con el tabaco, que se mejora habitualmente al suspender el cigarrillo. Los pacientes presentan tos y disnea sin embargo la mayoría de las veces este cuadro es un hallazgo radiológico con infiltrados en vidrio esmerilado, bilaterales. Histológicamente los alvéolos están ocupados por macrófagos, y el intersticio presenta un leve infiltrado inflamatorio crónico. En un subgrupo de pacientes se desarrolla una franca fibrosis intersticial.

ALVEOLITIS ALERGICA EXTRÍNSECA

Describe un grupo de enfermedades pulmonares relacionadas con la hipersensibilidad a agentes inhalados como polvos o materia orgánica, ya sea ocupacional o ambiental. Los individuos afectados tienen una sensibilidad anormal a los antígenos inhalados. Es importante reconocer este cuadro en sus etapas iniciales ya que la retirada del antígeno es curativa evitando así la progresión de la enfermedad.

Lo más común es la hipersensibilidad que resulta de la inhalación de partículas producidas por bacterias termofílicas, hongos y proteínas animales. De esto derivan una serie de nombres propios como por ejemplo “pulmón del granjero”, “pulmón del criador de paloma” o “pulmón del humidificador de aire”.

La evidencia indica que se trata de una reacción de hipersensibilidad del tipo III (con inmunocomplejos), en las lesiones iniciales y de reacciones de hipersensibilidad del tipo IV en las lesiones granulomatosas. La radiología muestra infiltrados nodulares y difusos.

La función pulmonar muestra un patrón restrictivo. La presentación puede ser aguda o crónica.

Las alteraciones histológicas usualmente se describen en pacientes que presentan un curso subagudo o crónico. Hay un infiltrado intersticial que consiste en linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos; también se puede observar formación de granulomas. El grado de fibrosis intersticial es variable.

DAÑO ALVEOLAR DIFUSO (SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO DEL ADULTO)

El daño alveolar difuso corresponde a una condición que se caracteriza por una falla respiratoria rápida con cianosis e hipoxemia refractarias al uso de oxígeno y que frecuentemente evoluciona con fallo multiorgánico. En la mayoría de los pacientes se observa edema no cardiogénico con presión baja y alta

permeabilidad y con una radiografía de tórax que se caracteriza por un infiltrado alveolar difuso.

El daño alveolar difuso es una entidad con múltiples etiologías que incluyen daño directo al pulmón y además trastornos generales del organismo. Las causas directas de mayor frecuencia son infecciones virales, toxicidad por oxígeno, inhalación de toxinas, inhalación de irritantes, aspiración de contenido gástrico. Causas generales incluyen sepsis, pancreatitis, quemaduras, cirugías complicadas, sobredosis de narcóticos y otras drogas, hipersensibilidad a solventes orgánicos, hemodiálisis, cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

MORFOLOGÍA

En el estado edematoso los pulmones son pesados, enrojecidos, firmes, con disminución difusa de la crepitación. Hay edema alveolar y depósito de fibrina intraalveolar; eventualmente se puede observar hemorragia intraalveolar. Hay formación de membranas hialinas. Estas membranas consisten en un fluido edematoso rico en fibrina entremezclado con restos de citoplasma y lípidos celulares formando unas membranas que se adhieren a la superficie de los conductos alveolares y alvéolos. Los neumocitos tipo II proliferan en un intento de regenerar la superficie alveolar. Algunos pacientes evolucionan a la resolución y en otros sobreviene fibrosis.

PATOGÉNESIS

Existe daño del endotelio capilar y de los neumocitos. Hay aumento de la permeabilidad capilar, edema intersticial, edema alveolar con exudación de fibrina y formación de membranas hialinas. El daño de las células endoteliales de los capilares y de las células epiteliales alveolares se produciría debido a mediadores de la inflamación, radicales libres de oxígeno y complemento. Los neutrófilos juegan un rol importante en la patogénesis del daño alveolar difuso pues se acumulan en los vasos pequeños y son capaces de dañar el endotelio por la liberación de enzimas y radicales de oxígeno que son tóxicos. Los neutrófilos se pueden activar por la liberación de complemento a la circulación general como ocurre en el caso de hemodiálisis y bypass pulmonar. Las endotoxinas son importantes mediadores del inicio del daño alveolar difuso, amplificando la liberación de complemento, la acumulación de neutrófilos, especialmente a nivel intrapulmonar con el consecuente daño del endotelio.

NEUMOCONIOSIS

El término neumoconiosis fue acuñado originalmente para describir una reacción no neoplásica del pulmón frente a la inhalación de polvos minerales. También se ha incluido en este grupo enfermedades producidas por partículas orgánicas y algunos vapores químicos.

El desarrollo de una neumoconiosis depende de:

- a.- la cantidad de polvo retenido en los pulmones
- b.- el tamaño, la forma y la capacidad de viajar de las partículas
- c.- la solubilidad de las partículas y su reactividad físico-química y los posibles efectos adicionales de otros irritantes

La cantidad de polvo retenida en los pulmones esta determinada por la concentración de polvo en el ambiente y la efectividad de los mecanismos de eliminación de las partículas. Cualquier factor que influya sobre el aparato mucociliar, como el cigarrillo, predispone a la acumulación de partículas. Las partículas más peligrosas son las que tienen un tamaño de 1 a 5 micrones, ya que pueden llegar hasta la parte más distal de la vía aérea (bronquiólos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos). Los macrófagos, que normalmente se encuentran en los alvéolos, se ven sobrepasados por la cantidad de partículas que deben manejar.

La solubilidad y la citotoxicidad de las partículas (influenciadas de manera considerable por su tamaño), comprometen la respuesta del pulmón. En general, a menor tamaño de la partícula y mayor área con relación a masa, mayor la posibilidad de alcanzar niveles tóxicos. A mayor tamaño de las partículas hay mayor resistencia a la disolución y pueden permanecer en el pulmón por años. Estas partículas tienden a producir neumoconiosis, como la silicosis

A. PULMÓN DEL MINERO DE CARBON (ANTRACOSIS)

El carbón es un combustible de uso común y los mineros que lo extraen pueden presentar una serie de manifestaciones, entre las que se encuentran a) una antracosis asintomática, en que el pigmento se acumula sin reacción celular perceptible, b) la neumoconiosis del carbón simple, en la que ocurre una acumulación de carbón sin disfunción pulmonar y c) la neumoconiosis por carbón complicada en la que hay fibrosis extensa y disfunción pulmonar. LA INCIDENCIA DE ESTA NEUMOCONIOSIS HA DISMINUIDO NOTABLEMENTE DEBIDO AL USO DE MEDIDAS PREVENTIVAS . Se debe destacar que el término fibrosis pulmonar masiva se refiere a un término que denota una fibrosis confluyente que puede ocurrir en cualquier neumoconiosis.

Morfología

Los depósitos de carbón se observan como manchas o líneas negruzcas en el parénquima pulmonar y en la superficie pleural y se pueden ver en los residentes de áreas urbanas y en los fumadores.

La neumoconiosis simple por carbón está caracterizada por máculas negruzcas (1-2 mm) y los nódulos de carbón que son algo más grandes. La mácula de carbón consiste en macrófagos cargados de carbón y una malla delicada de colágeno. El compromiso es predominante en los lóbulos superiores y en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores

La forma compleja o complicada, ocurre generalmente en la base de una enfermedad simple y requiere varios años para desarrollarse. Se caracteriza por grandes cicatrices negras mayores de 2 cm, algunas veces hasta más de 10 cm. Usualmente son múltiples. Microscópicamente están constituidas por colágeno denso y pigmento. Se puede observar necrosis isquémica en la zona central de estas masas fibrosas.

El síndrome de Caplan, está definido como la asociación de artritis reumatoidea y neumoconiosis, que lleva a la formación de nódulos pulmonares característicos de desarrollo rápido. Así como en la artritis reumatoidea, los nódulos presentan

necrosis central, rodeada por fibroblastos, macrófagos y colágeno. El síndrome de Caplan puede incluir silicosis y asbestosis además de antracosis.

Curso clínico

Usualmente la enfermedad es benigna y causa poca disfunción pulmonar. Aun en la forma complicada hay pocas alteraciones de la función pulmonar. UN PEQUEÑO NÚMERO DE CASOS DESARROLLA FIBROSIS MASIVA PROGRESIVA, QUE LLEVA A FALLA RESPIRATORIA CON HIPERTENSIÓN PULMONAR Y COR PULMONALE.

Estos pacientes portadores de esta neumoconiosis tendrían mayor incidencia de tuberculosis, enfisema pulmonar y bronquitis crónica. Se cree además que habría mayor proporción de cáncer pulmonar.

B. SILICOSIS

Enfermedad pulmonar provocada por la inhalación de partículas de dióxido de sílice (sílica) Es en la actualidad la enfermedad ocupacional más frecuente del mundo. Se presenta después de décadas de exposición como una enfermedad lenta con fibrosis progresiva y nodular. Se da en obreros de la industria del cristal y vidrio, trabajadores de las canteras, obreros y trabajadores del cemento, entre otros. Una forma menos común es la exposición intensa en pocos meses, caracterizada por la acumulación de material lipoproteínáceo en los alvéolos.

El sílice puede presentarse en forma cristalina o amorfa, pero la primera (que incluye el cuarzo, crisobalita y tridimita) es más fibrogénica, revelando la importancia que tiene la forma física en las propiedades fibrogénicas. El cuarzo es el principal culpable de la fibrosis. Las partículas interactúan con las células epiteliales y los macrófagos para causar la fibrosis. Cuando el cuarzo se mezcla con otros minerales, tiende a ser menos fibrogénico, como ocurre en los mineros del hierro.

Morfología

Se caracteriza por una fibrosis nodular principalmente en las zonas superiores del pulmón, que con la progresión de la enfermedad se hacen confluentes. Los nódulos pueden presentar reblandecimiento y necrosis central. Esto puede favorecerse por la presencia de TBC sobreagregada. El proceso fibrosante nodular también se extiende a la pleura y los linfonodos regionales al pulmón. Algunos nódulos presentan calcificación periférica la cual se denomina "calcificación en cáscara de huevo". Histológicamente, las lesiones nodulares consisten en capas concéntricas de colágeno hialinizado con partículas de sílice en su interior, las cuales se observan como pequeñas agujas birrefringentes con la luz polarizada.

Curso clínico

Es una enfermedad de lenta evolución, progresiva aún en la ausencia de sílice. La alteración en la función respiratoria, limita mucho la actividad. La disnea es de aparición tardía cuando ya se ha desarrollado una fibrosis importante. En las etapas iniciales asintomáticas, la enfermedad se detecta usualmente con el estudio radiológico el cual muestra una nodularidad fina en las zonas superiores pulmonares.

C. ASBESTOSIS

El asbesto incluye una familia de silicatos hidratados que forman fibras. La exposición al asbesto está ligada a la aparición de placas fibrosas pleurales, derrame pleural, fibrosis pulmonar, adenocarcinoma pulmonar, adenocarcinoma intestinal y mesoteliomas pleurales y peritoneales.

Patogenia.

La concentración de asbesto, el tamaño, la forma y la solubilidad de las diferentes fibras de asbesto determinan si la enfermedad ocurrirá o no. Existen básicamente dos formas de fibras: serpentinas y anfibólicas. Ambas formas producen fibrosis; las primeras son las más usadas en la industria, mientras que las segundas son las más fibrosantes. Las anfibólicas tienen forma delgada y rígida que les permitiría llegar a los alvéolos y al intersticio. El asbesto además actúa como un agente promotor e iniciador de tumores malignos. El asbesto tiene un efecto sinérgico con el tabaco, potenciando el desarrollo de adenocarcinoma pulmonar.

Las fibras rígidas de asbesto se alojan en la bifurcación de la vía aérea de pequeño tamaño. La exposición de los macrófagos al asbesto, hace que estos liberen una serie de mediadores inflamatorios, produciendo una fibrosis intersticial difusa.

Morfología

Se produce una fibrosis intersticial difusa, morfológicamente similar a la alveolitis fibrosante idiopática; a diferencia de ésta, se observan **cuerpos de asbesto**. Estos son bastones de color amarillento - dorado, fusiformes, constituidos por una fibra de asbesto, rodeada de material proteínico y hierro, probablemente derivado de la ferritina en macrófagos. Los cuerpos de asbesto pueden verse en personas sin antecedentes de exposición al material, pero en mucho menor número. La fibrosis pulmonar inducida por el asbesto, comienza como fibrosis alrededor de los bronquiólos y conductos alveolares, extendiéndose a los septos alveolares. Se produce una remodelación del parénquima pulmonar, caracterizada por espacios aéreos quísticos delimitados por tabiques fibrosos. La fibrosis inducida por asbesto se inicia en las bases y zonas subpleurales del pulmón. La pleura también se engruesa y sus hojas se adhieren entre sí.

Una de las manifestaciones más frecuentes de la exposición al asbesto es la presencia de **placas pleurales**, las cuales se ven como placas blanquecinas constituidas por fibras colágenas gruesas. No contienen cuerpos de asbesto y casi no se producen en personas sin exposición a la fibra.

Evolución clínica

Las manifestaciones clínicas aparecen después de 10 a 20 años. Los individuos presentan tos, disnea, expectoración, insuficiencia respiratoria, hipertensión arterial pulmonar. Eventualmente desarrollan mesoteliomas de la pleura y adenocarcinomas pulmonares.

V. Neoplasias pulmonares

Una gran cantidad de tumores malignos y benignos se originan en el pulmón. La gran mayoría de ellos son malignos y se originan en las células epiteliales del epitelio bronco-alveolar (adenocarcinomas). Un 5% corresponde a carcinoides derivados de las células neuroendocrinas pulmonares. Un 2 a 5 % son tumores benignos que incluyen otras neoplasias originadas de las células epiteliales o de células mesenquimales.

CARCINOMA BRONCOGÉNICO

Es el peligro N° 1 entre los carcinomas de las naciones industrializadas. ES LA NEOPLASIA VISCERAL MÁS FRECUENTE EN LOS PACIENTES DE SEXO MASCULINO Y DA CUENTA DE MÁS DE UN TERCIO DE todas las muertes por cáncer en hombres y de un 7% de todos los cánceres en ambos sexos. LA INCIDENCIA HA AUMENTADO DRAMÁTICAMENTE EN MUJERES SOBREPASANDO AL CANCER DE MAMA COMO CAUSA DE MUERTE. En términos generales el cáncer pulmonar es la neoplasia más frecuente de las neoplasias fatales.

La mortalidad en hombres es de 74 por cada 100.000 habitantes. Y en mujeres es de 31 por cada 100.000. Ocurre con mayor frecuencia entre los 40 y 70 años, con una incidencia mayor entre los 60 y 70 años. Sólo un 2% aparece antes de los 40 años.

Etiología y patogénesis

La evidencia epidemiológica establece una clara relación con el hábito de fumar (cantidad, tendencia a inhalar y duración del hábito). Los fumadores promedio, tienen un riesgo 10x mayor de desarrollar cáncer pulmonar y los grandes fumadores (más de 40 cigarrillos) tienen un riesgo 20x mayor. Ochenta por ciento de los cánceres pulmonares ocurren en pacientes fumadores. Suspender el hábito por 10 años reduce el riesgo al de la población control. Otros cánceres asociados al hábito de fumar incluyen: de lengua, piso de boca, laringe, faringe, esófago, páncreas, riñón, y vejiga. El uso de puros y pipas, aumenta el riesgo en forma más modesta.

Se han demostrado cambios citológicos hiperplásicos y atípicos en el epitelio bronquial en el 10 % de individuos fumadores y en el 15% de individuos fallecidos por cáncer pulmonar.

Se han identificado más de 1200 elementos en el humo del cigarrillo, muchos de ellos son potenciales cancerígenos. Incluyen iniciadores (hidrocarburos policíclicos aromáticos) y promotores (elementos derivados del fenol).

Además del tabaco, otros contaminantes han sido relacionados con el desarrollo de cáncer pulmonar como contaminantes industriales por ejemplo, radiaciones (uranio), asbesto (el adenocarcinoma pulmonar es la neoplasia más frecuente en pacientes portadores de asbestosis y su desarrollo se incrementa en mucho si el individuo además de la exposición al asbesto, se expone al tabaco - riesgo de 5x en la asbestosis y riesgo de 50-90x en la asbestosis más tabaquismo-). En los trabajadores del asbesto, una de cada cinco muertes es consecuencia de

carcinoma broncogénico, una de cada 10 es consecuencia de mesotelioma y una de cada 10 es consecuencia de un cáncer gastrointestinal.

También se ha observado un incremento de la incidencia de cáncer pulmonar en individuos expuestos a níquel, cromo, carbón, gas mostaza, arsénico, berilio, hierro, minas de oro y haloéteres. También se ha implicado a una sustancia denominada radón (gas radioactivo disuelto en ambientes cerrados) en la producción de cáncer pulmonar.

También han sido implicados en el desarrollo de cáncer pulmonar factores genéticos. Hay pérdida de genes recesivos supresores de tumor (p53, retinoblastoma). Los oncogenes dominantes c-myc y K-ras, están presentes en el carcinoma de células pequeñas y en el adenocarcinoma respectivamente.

Algunos cánceres pulmonares se desarrollan en la vecindad de cicatrices pulmonares (“cánceres de cicatriz”), como las cicatrices de infarto pulmonar, de heridas e infecciones (como tuberculosis). Usualmente son adenocarcinomas.

Clasificación

La clasificación anátomo-patológica más usada es aquella diseñada por la Organización Mundial de la Salud:

- Carcinoma escamoso o epidermoide (25%)
- Adenocarcinoma (40%)
- Carcinoma indiferenciado de células grandes (15%)
- Carcinoma indiferenciado de células pequeñas (neuroendocrinos)
- Otras neoplasia menos frecuentes

La relación con el tabaquismo crónico es más fuerte con los carcinomas de células pequeñas y el carcinoma escamoso.

El 75 % de los cánceres pulmonares se origina en los bronquios de primer, segundo o tercer orden. Un número pequeño parte en la periferia del pulmón, originándose de las células del alvéolo y de los bronquiólos.

Los carcinomas del pulmón pueden comenzar como un área de atipia citológica (displasia) en el epitelio de la mucosa. Con la progresión se desarrolla un carcinoma in situ y luego una lesión invasora. La superficie del bronquio se engruesa produciéndose una serie de alteraciones, como ulceraciones, masas endobronquiales, cambios de color, necrosis, hemorragia que permiten la identificación macroscópica de la neoplasia. Las lesiones invasoras usualmente presentan una coloración blanquecina y son de consistencia firme o dura al estudio macroscópico. La consistencia puede variar en caso de haberse producido necrosis, hemorragia o cavitación. Localmente, los carcinomas pueden comprometer la pleura, los órganos del mediastino y los linfonodos regionales. Las metástasis (vía hematogena) a distancia son más frecuentes en el hígado (30-50%), cerebro (20%), glándulas suprarrenales (50%), hueso (20%) pero se pueden ver en cualquier otro órgano. Ocasionalmente la metástasis puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. Manifestaciones clínicas frecuentes incluyen, tos, hemóptisis, dolor torácico.

El carcinoma escamoso es el tipo histológico más encontrado en los hombres y se correlaciona estrechamente con el tabaquismo. Las formas mejor diferenciadas producen queratinización y puentes intercelulares. Este tumor tiende a ser central en el pulmón, y las metástasis son más tardías.

Los adenocarcinomas pueden ser divididos en dos formas principales: el **adenocarcinoma usual**, derivado del bronquio y un tipo derivado del epitelio de los bronquiólos y alvéolos denominado **adenocarcinoma bronquióloalveolar**. El adenocarcinoma es un tipo histológico frecuente en mujeres. Las lesiones son habitualmente periféricas. Histológicamente se caracterizan por formar estructuras glanduliformes y papilares atípicas, con producción de mucina. Metastatiza más rápidamente que el carcinoma escamoso.

El carcinoma de células pequeñas, es una neoplasia altamente maligna, que tiene un tipo celular distintivo. Las células son pequeñas, con escaso citoplasma. Crecen formando masas sólidas. Se originan de las células neuroendocrinas del pulmón (células de Kulchitsky). Hay una estrecha relación con el tabaquismo crónico. Con la microscopía electrónica se demuestran gránulos electrondensos intracitoplasmáticos que pueden tener acción endocrina al ser liberados al torrente sanguíneo. Sólo 1% de estos tumores ocurre en no fumadores. La mayoría son lesiones centrales y son muy agresivos. Metastatizan frecuentemente.

Carcinoma indiferenciado de células grandes: Está constituido por células con gran citoplasma, núcleo vesiculoso con nucléolo prominente, que se disponen en grupos sólidos.

Los carcinomas producen en el parénquima pulmonar alteraciones secundarias como: Obstrucción distal que puede ser parcial o total y generar enfisema, atelectasias, inflamaciones (neumonía obstructiva), bronquitis supurativas, bronquiectasias, abscesos.

La invasión de estructuras extrapulmonares puede manifestarse como un Síndrome de Vena Cava Superior, derrames pericárdicos y pleurales, usualmente transudados o hemorrágicos. El sistema de etapificación clínica se basa en el TNM (T.- tumor, N.- linfonodos, M.- metástasis).

Curso clínico

El cáncer pulmonar es una de las neoplasias más agresivas. El caso típico corresponde a un paciente masculino de 60 a 70 años, con un promedio sintomatológico de 7 meses. Síntomas clínicos incluyen tos, baja de peso, dolor torácico, expectoración, hemóptisis, malestar general, disnea.

Las células malignas se pueden pesquisar en el contenido expectorado o a través de una biopsia bronquial o por punción. A pesar de los avances técnicos desarrollados a nivel de la detección, así como de las técnicas quirúrgicas la radio y quimioterapia, la sobrevida general a 5 años es del 9%, ya que la mayoría de estas neoplasias se descubre tardíamente. En la mayoría de los centros, la operabilidad de los tumores no pasa de un 20 a un 30%. En general, los carcinomas escamosos y los adenocarcinomas tienden a permanecer localizados un mayor tiempo y tienen un pronóstico algo mejor que los carcinomas indiferenciados.

La resección del carcinoma de células pequeñas es tan inútil que el diagnóstico contraindica la cirugía y sin tratamiento el tumor tiene una sobrevida de uno y medio a cuatro meses. Sin embargo con la radioterapia en lesiones localizadas se puede alcanzar una curación de 15 a 25%. Lamentablemente la mayoría de los pacientes tiene enfermedad avanzada al momento del diagnóstico y con tratamiento la sobrevida no pasa de un año.

La detección precoz del cáncer pulmonar es la mejor arma para erradicarlo. La resección de tumores menores de 4 cm, implica en una sobrevida de más del 40% de los pacientes con carcinoma escamoso y 30 % de los pacientes con adenocarcinoma.

Se puede observar un gran número de síndromes paraneoplásicos inducidos por el tumor, algunos de los cuales pueden anteceder a la aparición del mismo por largo tiempo. Estos síndromes son causados por sustancias similares a hormonas u hormonas secretadas por las células neoplásicas:

- secreción inapropiada de ADH con consecuente hiponatremia
- hormona adrenocorticotrópica produciendo síndrome de Cushing
- hormona paratiroidea e hipercalcemia
- calcitonina con hipocalcemia
- gonadotropinas y ginecomastia
- serotonina y síndrome carcinoide.

La incidencia de estos síndromes varía entre un 1 y un 10% y cualquier tumor puede producir cualquiera de los síndromes mencionados. Sin embargo:

El carcinoma de células pequeñas produce principalmente ACTH y ADH

El carcinoma escamoso produce hipercalcemia

Otros síndromes incluyen:

- 1.- S. miasténico de Lambert-Eaton con autoanticuerpos que producen debilidad muscular
- 2.- Neuropatía periférica
- 3.- Alteraciones dermatológicas, como la acantosis nigricans
- 4.- Alteraciones hematológicas como reacción leucemoide
- 5.- Osteoartropatía hipertrófica (dedos en palillo de tambor)

Los tumores apicales en el surco pulmonar superior tienden a invadir las estructuras neurales alrededor de la tráquea, incluyendo el plexo simpático cervical y producen una serie de cuadros clínicos que incluyen dolor en la distribución del nervio cubital y síndrome de Horner (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis) en el mismo lado de la lesión. Tales cuadros clínicos se conocen como Síndrome de Pancoast.

CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR

Como el término lo implica, este tipo de tumor ocurre en el parénquima pulmonar, en la región del bronquiolo terminal. Su frecuencia es baja con un 1 a 9% de todos los cánceres pulmonares.

Macroscópicamente el tumor ocurre en las porciones periféricas del pulmón comúnmente como nódulos múltiples y difusos que tienden a coalescer, en un proceso parecido a una neumonía. Los nódulos parenquimatosos tienen un aspecto grisáceo translúcido cuando hay secreción, y en otros casos (sin secreción) el aspecto es sólido.

Histológicamente las células son cilíndricas o cuboideas, tapizando las paredes alveolares. Las células tumorales habitualmente contienen mucus. En la mayoría de los casos hay secreción de material PAS + abundante. El grado de anaplasia es variable, pero hay tendencia a preservar la arquitectura de los tabiques alveolares.

Clínicamente estos tumores ocurren en pacientes de todas las edades, desde la tercera década de la vida hasta edades avanzadas. Se distribuyen de manera semejante entre hombres y mujeres. Los síntomas son tardíos y similares a los de los carcinomas broncogénicos, con tos, hemoptisis y dolor. Dado que no hay obstrucción bronquial, no se observa atelectasia o enfisema. Ocasionalmente pueden producir un cuadro semejante a una neumonitis. Las lesiones solitarias son resecables con una sobrevida del 50 a 75% a 5 años. Las metástasis son tardías y no son tan diseminadas como ocurre en otros carcinomas, pero alcanzan una frecuencia del 45%.

TUMORES NEUROENDOCRINOS

Esta designación describe un grupo de neoplasias pulmonares que comparten aspectos morfológicos con las células del sistema neuroendocrino difuso del organismo. Los tumores neuroendocrinos del pulmón incluyen tumorlets (hiperplasia focal de células neuroendocrinas sin consecuencia), carcinoides y el carcinoma de células pequeñas.

CARCINOIDE BRONQUIAL

Representa un 1 a 5% de los tumores pulmonares. Es localmente agresivo y puede dar metástasis. La mayoría de los pacientes tiene menos de 40 años, y la incidencia es la misma para ambos sexos. No hay relación con el cigarrillo u otro factor ambiental. Los carcinoides bronquiales muestran la diferenciación neuroendocrina de las células de Kulchitsky de la mucosa bronquial y se parecen a los carcinoides intestinales. Contienen gránulos densos de neurosecreción, secretan polipéptidos y ocasionalmente ocurren como parte del síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple.

Morfológicamente los tumores son polipoides y esféricos, comúnmente se proyectan hacia el lumen bronquial y están cubiertos por mucosa intacta. Rara vez pasan de los 3 a 4 cm de diámetro. La mayoría está confinada a los bronquios principales. Otros pueden tener escaso componente intraluminal y ubicarse en el parénquima peribronquial. Histológicamente estos tumores están compuestos por nidos, cordones y masas de células separadas por un estroma fibroso delicado. Las células son redondas con núcleos atípicos y uniformes, con escasas mitosis. Ocasionalmente los carcinoides pueden tener alteraciones celulares con pleomorfismo nuclear y celular, presentando un comportamiento más agresivo. La microscopia electrónica demuestra gránulos de neurosecreción

con centro denso. La inmunohistoquímica evidencia su contenido de serotonina, enolasa neuroespecífica, bombesina, calcitonina y otros péptidos.

Las manifestaciones clínicas de los carcinoides bronquiales emanan de su crecimiento intraluminal, su capacidad de dar metástasis y la posibilidad de elaborar aminas vasoactivas. Pueden dar tos persistente, hemóptisis, drenaje defectuoso de la vía respiratoria con infecciones secundarias, bronquiectasias, enfisema y atelectasias. Muchos carcinoides pueden mostrar infiltración o diseminación a linfonodos locales al momento de la resección, de poca importancia pronóstica. La mayoría de los tumores no tiene capacidad de secreción y tienen excelente sobrevida. Una minoría de los tumores tienen un comportamiento agresivo, con metástasis y recurrencia, a lo que se denomina carcinoides atípicos.

TUMORES METASTASICOS

Los tumores, tanto carcinomas como sarcomas, habitualmente dan metástasis a los pulmones ya sea mediante la vía hematógena o por vía linfática. También es posible la extensión directa de tumores de esófago o linfomas de mediastino.

Los patrones morfológicos de los tumores son bastante variables y en el caso usual hay múltiples nódulos dispersos en ambos pulmones. Tienden a ser periféricos. Es posible un patrón peribronquial o perivascular, presumiblemente cuando el tumor se ha extendido a través de los linfáticos. En éstos el tejido septal y el tejido conectivo esta infiltrado difusamente por un tumor gris blanquecino, con el aspecto macroscópico de linfangitis carcinomatosa.

VI. PLEURA

El compromiso pleural ocurre habitualmente como una complicación de alguna enfermedad pulmonar subyacente. Las infecciones secundarias y las adherencias pleurales son un hallazgo común en el material de autopsia. Las condiciones en las que la pleura está comprometida en forma primaria pueden ser inflamatorias, infecciosas y neoplásicas (tumores secundarios o metastásicos, más frecuentemente de pulmón y mama). Los tumores de mama pueden penetrar directamente la pared torácica para comprometer la pleura, pueden invadir linfáticos y menos frecuentemente lo hacen a través de la sangre. Cualquier tumor maligno puede eventualmente comprometer la pleura. Los carcinomas ováricos tienden a causar implantes en peritoneo o pleura.

La mayoría de los derrames son de tipo seroso o serosanguíneo, con abundante descamación de células neoplásicas y de allí el valor diagnóstico de el examen citológico. Los tumores primarios más frecuentes de la pleura son el tumor fibroso solitario de la pleura y el mesotelioma .

TUMOR FIBROSO SOLITARIO DE LA PLEURA

Llamado también fibroma pleural es un tumor benigno, que habitualmente no da derrame pleural. Mide de 1 a 2 cm de diámetro pero puede llegar a sobrepasar los 15 cm. Macroscópicamente parecen lesiones fibrosas blanquecinas, lobuladas,

bien delimitadas. Microscópicamente están compuestos de células fusadas del tejido conectivo subpleural. No tienen relación con el asbesto.

MESOTELIOMA MALIGNO

El mesotelioma maligno se origina en la pleura torácica visceral o parietal. Es un tumor poco común pero tiene importancia debido a su gran incidencia en personas con exposición al asbesto. En los casos de UK, EEUU, Canadá y S. Africa un 90% de los mesoteliomas tienen relación con el asbesto. El periodo para desarrollar mesotelioma secundario a exposición al asbesto, varía entre 25 a 45 años y no tiene relación con el tabaco. Esto no es lo que ocurre con el riesgo de hacer cáncer broncogénico en pacientes expuestos al asbesto y que además fuman. Los cuerpos de asbesto se encuentran en gran número en pacientes que hacen mesotelioma. Otro marcador de la exposición a asbesto son las placas pleurales o placas de asbesto.

Los mesoteliomas pleurales se diseminan comprometiendo la superficie pleural, con invasión de otras estructuras torácicas. Microscópicamente los mesoteliomas pueden estar compuestos por una mezcla de dos células, que pueden presentarse en distintas proporciones. Las células son capaces de diferenciarse hacia células semejantes a células epiteliales o a células mesenquimáticas. Las células mesenquimáticas aparecen fusadas y las que asemejan epitelio son cuboideas o altas, pudiendo formar estructuras papilares o tubulares. El diagnóstico diferencial con adenocarcinomas primarios del pulmón es muy difícil.

Los síntomas de los pacientes con mesotelioma pleural habitualmente son dolor, disnea y derrame pleural recurrente. Sólo un 20% de los pacientes con mesotelioma tienen además fibrosis pulmonar secundaria a asbesto. La mitad de los pacientes están muertos al año del diagnóstico. El pulmón es invadido en forma directa y puede diseminarse a linfonodos y eventualmente al hígado y otros órganos distantes. Los mesoteliomas pueden darse, además en el peritoneo. Los mesoteliomas peritoneales están particularmente relacionados con asbestosis y un 50% de los pacientes presentan fibrosis pulmonar.

VII. MEDIASTINO

El mediastino es la porción de la cavidad torácica que se encuentra entre las cavidades pleurales, y en sentido anteroposterior entre el esternón y los cuerpos vertebrales. Arbitrariamente el mediastino se divide en superior, anterior, medio y posterior. Esta división resulta útil para clasificar las distintas lesiones de acuerdo a su origen. La mayoría de las lesiones son de carácter asintomático y se descubren en forma incidental en radiografías de tórax. Cuando hay síntomas, estos resultan de la compresión o invasión de estructuras adyacentes e incluyen dolor torácico, tos y disnea. El desarrollo del Síndrome de la Vena Cava Superior indica habitualmente malignidad, siendo las causas más importantes metástasis de carcinoma broncogénico y linfoma maligno, en adultos y linfoma y leucemia en niños.

La localización y la morfología de las lesiones de mediastino se estudian mediante tomografía, lo que provee información diagnóstica de mucho valor, pero el diagnóstico diferencial es difícil. La exploración quirúrgica es casi obligada en la mayoría de los casos.

PROCESOS INFLAMATORIOS

Se dividen en mediastinitis agudas y crónicas. Las primeras son cuadros graves que resultan de la ruptura traumática del esófago, extensión de procesos infecciosos del cuello y comprometen el mediastino posterior. Las mediastinitis crónicas son cuadros raros que pueden producir síndrome de vena cava superior. Lo habitual es encontrar procesos inflamatorios granulomatosos con gran fibrosis y sus causas principales se deben a tuberculosis e histoplasmosis.

QUISTES

Los quistes en su mayor parte son de pericardio o celómicos, que se ubican en el ángulo costofrénico derecho, o del intestino anterior (bronquiales, esofágicos y gastroentéricos). Los quistes rara vez comunican con el tracto respiratorio o el esófago. Su malignización es excepcional y los síntomas habitualmente dependen de su ubicación e incluyen, tos, disfagia, infección pulmonar recurrente, disnea, dolor y menos frecuentemente hemóptisis. La mayoría (entéricos) son asintomáticos y son descubiertos por un hallazgo radiológico. Los quistes bronquiales se ubican con frecuencia detrás de la carina y están revestidos de epitelio respiratorio. El quiste esofágico ocurre en su tercio inferior y se distingue de los otros por tener una doble capa muscular. Hay quistes tímicos que se ubican en el mediastino anterior.

LESIONES TIROIDEAS Y PARATIROIDEAS

Lesiones tiroideas pueden estar presentes en el mediastino superior e incluyen la hiperplasia nodular (bocios intratorácicos), que pueden alcanzar grandes tamaños y producir compresión. Las neoplasias tiroideas malignas en esta localización son muy raras. Las lesiones paratiroideas pueden ocurrir en mediastino y no es raro, dado el origen embriológico de la glándula y su relación con el timo. Entre estas lesiones están los adenomas paratiroideos que en un 7% se pueden encontrar en este sitio. Dada su ubicación, éstos pueden crecer mucho más que los que se originan en el cuello.

TIMO

Es un órgano compuesto de numerosos tipos celulares entre los que destacan células epiteliales y linfoides. El timo involuciona con la edad pero no desaparece. Una serie de procesos patológicos pueden afectar al timo.

La displasia tímica se asocia a síndromes de inmunodeficiencia congénita. También existen quistes tímicos, hiperplasias tímicas y los timomas. Estos últimos son tumores que afectan a las células epiteliales del timo y que ocurren

preferentemente en adultos, presentándose como masas en el mediastino antero-superior. Un 65% de los pacientes con miastenia gravis pueden desarrollar timomas y hasta un 45% de pacientes con timomas tienen miastenia gravis.

Microscópicamente los timomas están constituidos por una combinación de células epiteliales neoplásicas entremezcladas con linfocitos no neoplásicos. Usualmente se presentan como una masa encapsulada, expansiva, (comportamiento benigno) pero puede aparecer como un tumor que infiltra difusamente las estructuras orgánicas adyacentes (comportamiento maligno)

TUMORES DE CELULAS GERMINALES

Incluyen seminomas, teratomas (maduros e inmaduros), carcinomas embrionarios y otros.

Su origen es controversial; se debe investigar siempre un tumor germinal gonadal primario para descartar metástasis al mediastino. Usualmente comprometen el mediastino anterior

LINFOMAS

Se pueden presentar en el mediastino, anterior, medio o posterior. Es el tumor más frecuente del mediastino medio. Cualquier linfoma se puede presentar con compromiso mediastínico primario o secundario. La mayoría de los linfomas primarios del mediastino están en las siguientes categorías:

Enfermedad de Hodgkin: Afecta a adultos jóvenes, especialmente mujeres. La variedad más frecuente corresponde al subtipo esclerosis nodular.

Linfoma linfoblástico: ocurre preferentemente en niños y frecuentemente se asocia a cuadros leucémicos. Son linfomas constituidos por células linfoides de tipo T inmaduras.

Linfoma de células grandes: afecta preferentemente a mujeres jóvenes y con mayor frecuencia están constituidos por células linfoides de tipo B

TUMORES NEUROGENICOS

Ocurren preferentemente en el mediastino posterior.

Algunos se originan en los nervios periféricos (schwannoma, neurofibroma y sarcomas neurogénicos [estos últimos usualmente en pacientes con la enfermedad de Von Recklinghausen]) y algunos se originan en los ganglios autonómicos (neuroblastomas en niños, con su variedad ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma, menos agresivo en niños mayores y adultos).