

Manual DE patología clínica

James Carton

Manual
DE **patología**
clínica

Manual de Patología clínica

James Carton

Consultant Histopathologist and
Honorary Senior Lecturer
Imperial College Healthcare NHS Trust
St Mary's Hospital
London, UK

Traducción

Bernardo Rivera Muñoz



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MADRID
NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • AUCKLAND • LONDRES • MILÁN
MONTREAL • NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga

Editor de desarrollo: Manuel Bernal Pérez

Supervisor de producción: Juan José Manjarrez de la Vega

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El(las) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

MANUAL DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2013, respecto a la primera edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.

A subsidiary of the McGraw-Hill Companies, Inc.

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. No. 736.

ISBN: 978-607-15-0926-0

Translated from the first English edition of:

Handbook of clinical pathology. Series: Oxford Handbooks.

Copyright © 2012 by Oxford University Press.

All Rights Reserved

ISBN: 978-0-19-959163-3

1234567890

2456789013

Impreso en México

Printed in Mexico

Dedicatoria

A mis padres, Paul y Shirley,
por todo lo que han hecho por mí,
y a Rob por hacerme tan feliz.

Prefacio

Esta primera edición del *Manual de Patología clínica* fue escrita con el objetivo de producir un libro de bolsillo que transmita de manera concisa la información clave sobre patología importante para el ejercicio clínico.

El manual cubre tanto la patología general como la patología basada en sistemas; cada tema ocupa una o dos páginas. En cada tema se sigue una secuencia de subtítulos uniforme para permitir el acceso fácil a la información.

Aunque está dirigido principalmente a estudiantes de medicina, este manual también debe ser útil para médicos de posgrado que trabajan en especialidades con enlaces estrechos con patología.

Espero que el lector considere que este manual le resulta útil, y que es fácil aprender a partir del mismo. Si es posible recibir retroalimentación acerca de errores y omisiones, lo apreciaré en gran medida. Por favor envíe sus comentarios por medio del sitio web de la OUP (www.oup.co.uk/medicine/handbooks).

James Carton
2011

Agradecimientos

Aunque este libro fue escrito por un solo autor, no habría sido posible terminarlo sin la ayuda y el apoyo de muchas otras personas. En primer lugar, agradezco a Richard Daly, coautor en mi publicación previa, por su profesionalismo y gentileza durante momentos difíciles. En segundo lugar, agradezco a todos mis colegas consultores en el St Mary's Hospital por crear un ambiente en el cual se estimula y da apoyo a proyectos como éste. Por último, gracias a todo el maravilloso personal de la OUP: Elizabeth Reeve, Anna Winstanley, Michael Hawkes y Eloise Moir-Ford.

Contenido

Contenido detallado xi

Símbolos y abreviaturas xx

1 Patología básica	1
2 Enfermedades infecciosas	15
3 Patología vascular	27
4 Patología cardiaca	39
5 Patología respiratoria	57
6 Patología gastrointestinal	83
7 Patología hepatobiliar	115
8 Patología pancreática	131
9 Patología renal	141
10 Patología urológica	157
11 Patología ginecológica	185
12 Patología mamaria	215
13 Patología endocrina	231
14 Hematopatología	255
15 Patología de la piel	285
16 Patología osteoarticular	305
17 Neuropatología	321
18 Enfermedades multisistémicas	345

Índice 351

Contenido detallado

Símbolos y abreviaturas xx

1 Patología básica	1
Terminología patológica 2	
Adaptaciones celulares 3	
Muerte celular 4	
Inflamación y curación 5	
Inmunidad innata 6	
Inmunidad adaptativa 8	
Reacciones de hipersensibilidad 10	
Neoplasia 11	
Carcinogénesis 12	
2 Enfermedades infecciosas	15
Microbios 16	
Agentes antimicrobianos 17	
Virus de la inmunodeficiencia humana 18	
Tuberculosis 20	
Mononucleosis infecciosa 21	
Paludismo 22	
Sífilis 24	
Enfermedad de Lyme 25	
Leishmaniasis 26	
3 Patología vascular	27
Aterosclerosis 28	
Choque 30	
Hipertensión 31	
Isquemia crónica de extremidad inferior 32	
Isquemia aguda de extremidad inferior 33	
Disección aórtica 34	
Aneurisma aórtico abdominal 35	
Venas varicosas 36	
Trombosis venosa profunda 37	

4 Patología cardiaca	39
Cardiopatía congénita	40
Angina de pecho	42
Angina inestable	43
Infarto de miocardio sin elevación de ST	44
Infarto de miocardio con elevación de ST	46
Insuficiencia ventricular izquierda	48
Insuficiencia ventricular derecha	50
Cardiopatía valvular	51
Cardiomiopatías	52
Endocarditis infecciosa	53
Miocarditis	54
Pericarditis	55
5 Patología respiratoria	57
Malformaciones de las vías respiratorias	58
Enfermedades benignas de la nariz y los senos paranasales	59
Enfermedades malignas de la nariz y los senos paranasales	60
Enfermedades nasofaríngeas	61
Enfermedades laringeas	62
Insuficiencia respiratoria	63
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	64
Bronquiectasias	65
Fibrosis quística	66
Tromboembolia pulmonar	67
Hipertensión pulmonar	68
Asma	69
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	70
Neumonía bacteriana	72
Fibrosis pulmonar idiopática	74
Neumonitis por hipersensibilidad	76
Cáncer pulmonar	78
Derrame pleural	80
Neumotórax	81
Mesotelioma maligno	82
6 Patología gastrointestinal	83
Malformaciones gastrointestinales	84
Enfermedades de la cavidad oral	86
Enfermedades de las glándulas salivales	87

Esofagitis	88
Pólips y nódulos esofágicos	89
Cáncer esofágico	90
Gastritis	92
Pólips gástricos	93
Cáncer gástrico	94
Tumores del estroma gastrointestinal	96
Duodenitis péptica	97
Enfermedad celíaca	98
Infarto de intestino delgado	99
Infecciones intestinales	100
Obstrucción intestinal	102
Apendicitis aguda	103
Enfermedad de Crohn	104
Colitis ulcerosa	105
Colitis microscópica	106
Pólips colorrectales	108
Cáncer colorrectal	110
Enfermedad diverticular	112
Patología anal	113

7 Patología hepatobiliar	115
Hepatitis viral aguda	116
Hepatitis viral crónica	117
Hepatopatía alcohólica	118
Enfermedad de hígado graso no alcohólica	119
Hepatitis autoinmunitaria	120
Cirrosis biliar primaria	121
Colangitis esclerosante primaria	122
Enfermedad de Wilson	123
Hemocromatosis hereditaria	124
Cirrosis	125
Lesiones hepáticas benignas	126
Cáncer hepatocelular	127
Colangiopatía intrahepática	128
Colecistitis	129
Cáncer de conducto biliar extrahepático	130

8 Patología pancreática	131
Malformaciones pancreáticas	132
Pancreatitis aguda	133
Pancreatitis crónica	134
Carcinoma ductal pancreático	135
Tumores endocrinos pancreáticos	136
Tumores quísticos pancreáticos	138
Carcinoma de células acinares	139
<hr/>	
9 Patología renal	141
Enfermedad renal crónica	142
Insuficiencia renal aguda	144
Nefropatía hipertensiva	145
Nefropatía diabética	146
Enfermedad de cambio mínimo	147
Glomeruloesclerosis segmentaria focal	148
Nefropatía membranosa	149
Nefropatía por IgA	150
Lesión tubular aguda	151
Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos	152
Enfermedad antimembrana basal glomerular	153
Nefropatía por reflujo	154
Nefropatía obstructiva	155
<hr/>	
10 Patología urológica	157
Malformaciones genitourinarias	158
Infección de las vías urinarias	160
Obstrucción de las vías urinarias	162
Cálculos urinarios	164
Enfermedades renales quísticas	165
Tumores renales benignos	166
Carcinoma de células renales	168
Tumores renales durante la niñez	170
Carcinomas uroteliales	172
Hiperplasia prostática benigna	174
Carcinoma de la próstata	176
Tumores de células germinales testiculares	178
Tumores de células no germinales testiculares	180
Enfermedades paratesticulares	181
Enfermedades uretrales	182

Enfermedades del pene	183
Enfermedades del escroto	184

11 Patología ginecológica	185
Enfermedades cutáneas de la vulva	186
Tumores vulvares benignos	187
Carcinoma vulvar	188
Infecciones vaginales	190
Tumores vaginales	191
Carcinoma cervical	192
Pruebas de detección cervicales	194
Endometriosis	195
Carcinoma endometrial	196
Leiomiomas uterinos	198
Quistes ováricos funcionales	200
Síndrome de ovario poliquístico	202
Tumores ováricos benignos	204
Carcinomas ováricos	206
Enfermedad inflamatoria pélvica	208
Embarazo ectópico	209
Molas hidatidiformes	210
Preeclampsia	212
12 Patología mamaria	215
Ectasia de conductos	216
Mastitis aguda	217
Necrosis grasa	218
Cambio fibroquístico	219
Fibroadenoma	220
Papiloma intraductal	222
Cicatriz radial	223
Enfermedades mamarias proliferativas	224
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	225
Carcinomas mamarios invasivos	226
Pruebas de detección mamarias	228
Enfermedades mamarias masculinas	229
13 Patología endocrina	231
Diabetes mellitus	232
Tiroiditis de Hashimoto	234
Enfermedad de Graves	235

Bocio nodular	236
Adenoma folicular	237
Carcinomas tiroideos	238
Hiperplasia paratiroides	240
Adenoma paratiroides	241
Carcinoma paratiroides	242
Enfermedad de Addison	243
Adenoma adrenocortical	244
Carcinoma adrenocortical	246
Feocromocitoma	248
Neuroblastoma	250
Adenoma hipofisario	252

14 Hematopatología**255**

Anemia por deficiencia de hierro	256
Anemia de enfermedad crónica	257
Anemias megaloblásticas	258
Esferocitosis hereditaria	259
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	260
Talasemias	261
Trastornos de células falciformes	262
Púrpura trombocitopénica idiopática	264
Púrpura trombocitopénica trombótica	265
Enfermedad de von Willebrand	266
Hemofilia	267
Trombofilia	268
Leucemia linfoblástica aguda	269
Leucemias mieloides agudas	270
Leucemia linfocítica crónica	271
Leucemia mielógena crónica	272
Policitemia verdadera	273
Trombocitemia esencial	274
Mielofibrosis primaria	275
Síndromes mielodisplásicos	276
Linfoma folicular	277
Linfoma difuso de células B grandes	278
Linfoma de la zona marginal extraganglionar	279
Linfoma de células plasmáticas	280
Linfoma de Hodgkin clásico	281

Linfoma de células plasmáticas	282
Amiloidosis primaria	283

15 Patología de la piel	285
--------------------------------	------------

Eccemas	286
Psoriasis	287
Liñen plano	288
Eritema multiforme	289
Granuloma anular	290
Pénfigo vulgar	291
Penfigoide ampollar	292
Dermatitis herpetiforme	293
Eritema nodoso	294
Pioderma gangrenoso	295
Infecciones cutáneas	296
Masas cutáneas benignas	298
Carcinoma de células basales	300
Carcinoma de células escamosas	301
Melanoma maligno	302
Micosis fungoide	304

16 Patología osteoarticular	305
------------------------------------	------------

Malformaciones osteoarticulares	306
Osteoporosis	307
Enfermedad de Paget	308
Osteomalacia	309
Osteomielitis	310
Tumores óseos benignos	311
Tumores óseos malignos	312
Osteoartritis	313
Artritis reumatoide	314
Espondiloartropatías	315
Artropatías por cristales	316
Artritis séptica	317
Tumores de tejido blando	318

17 Neuropatología	321
--------------------------	------------

Malformaciones del sistema nervioso	322
Epilepsia	323
Lesión encefálica	324
Infarto cerebral	325

Hemorragia intracerebral	326
Hemorragia subaracnoidea	328
Meningitis	330
Infecciones cerebrales	331
Esclerosis múltiple	332
Enfermedad de Alzheimer	333
Demencia con cuerpos de Lewy	334
Enfermedad de Parkinson	335
Enfermedad de Huntington	336
Enfermedad de neurona motora	337
Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob	338
Neoplasias del sistema nervioso central	340
Síndrome de Guillain-Barré	342
Miastenia grave	343

18 Enfermedades multisistémicas	345
Lupus eritematoso sistémico	346
Esclerosis sistémica	348
Sarcoidosis	349
Vasculitis	350
Índice	351

Símbolos y abreviaturas

~	aproximadamente
%	por ciento
=	igual a
×	multiplicado por
±	más/menos
>	mayor que
<	menor que
≥	mayor que o igual
≤	menor que o igual
α	alfa
β	beta
γ	gamma
♀	mujer
♂	varón
↓	disminuido
↑	aumentado
→	que lleva a
⚠	advertencia
►	importante
►►	no se entretenga
📖	véase (referencia cruzada)
ACTH	hormona adrenocorticotrópica
AFP	alfa-fetoproteína
AIH	hepatitis autoinmunitaria
AIN	neoplasia intraepitelial anal
ALL	leucemia linfoblástica aguda
AML	leucemia mieloide aguda
ANCA	anticuerpo citoplasmático antineutrófilo
APKD	enfermedad de riñón poliquístico del adulto
APP	proteína precursora amiloide
APTT	tiempo de tromboplastina parcial activada
AR	regurgitación aórtica
ARDS	síndrome de dificultad respiratoria aguda
ARF	insuficiencia renal aguda
ASD	defecto del tabique interauricular
ASH	esteatohepatitis alcohólica
AVSD	defecto del tabique auriculoventricular
BAL	lavado bronquiolar
BPH	hiperplasia prostática benigna

BSE	encefalopatía espongiforme bovina
CD	enfermedad de Crohn
CF	fibrosis quística
CFTR	regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
CGIN	neoplasia intraepitelial glandular cervical
CHD	cardiopatía congénita
CIN	neoplasia intraepitelial cervical
CJD	enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
CLL	leucemia linfocítica crónica
cm	centímetro
CMV	citomegalovirus
CNS	sistema nervioso central
COPD	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CSF	líquido cefalorraquídeo
CT	tomografía computarizada
DCIS	carcinoma ductal <i>in situ</i>
DIC	coagulación intravascular diseminada
dL	decilitro
DLBCL	linfoma difuso de células B grandes
DNA	ácido desoxirribonucleico
DPLD	enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa
DRE	examen rectal digital
EATL	linfoma de células T asociado con enteropatía
EBV	virus de Epstein-Barr
ECG	electrocardiograma
eGFR	tasa de filtración glomerular estimada
EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico
ELISA	valoración inmunosorbente ligada a enzimas
ER	receptor de estrógeno
ERCP	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
ESR	tasa de sedimentación eritrocítica
ETEC	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigenica
FAP	poliposis adenomatosa familiar
FCC	cambio fibroquístico
FEV1	volumen espiratorio forzado en 1 s
FIGO	International Federation of Gynaecology and Obstetrics
FiO ₂	fracción de oxígeno inspirado
FISH	hibridación <i>in situ</i> fluorescente
FMTc	carcinoma medular familiar de la tiroídes
FNA	aspiración con aguja fina
FSGS	glomeruloesclerosis segmentaria focal
FSH	hormona estimulante del folículo
g	gramo
GFR	tasa de filtración glomerular

GH	hormona de crecimiento
GI	gastrointestinal
G6PD	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
h	hora
HAV	virus de la hepatitis A
Hb	hemoglobina
HBV	virus de la hepatitis B
HCC	carcinoma hepatocelular
HCG	gonadotropina coriónica humana
HCM	miocardiopatía hipertrófica
HCT	hematócrito
HCV	virus de la hepatitis C
HEV	virus de la hepatitis E
HH	hemocromatosis hereditaria
HHV	herpesvirus humanos
HIV	virus de la inmunodeficiencia humana
HLA	antígeno leucocítico humano
HMA	ácido homovanílico
HNPCC	carcinoma colorrectal hereditario sin poliposis
hpf	campo de alto poder
HPV	virus del papiloma humano
HRS	Hodgkin/Reed Sternberg
HRT	hormonoterapia de reemplazo
HSV	virus del herpes simple
HUS	síndrome hemolítico-urémico
IFN	interferón
Ig	inmunoglobulina
IgAN	nefropatía por IgA
IL	interleucina
IPF	fibrosis pulmonar idiopática
ITGCN	neoplasia de células germinales intratubular
ITP	púrpura trombocitopénica idiopática
JAK2	cinas Janus 2
kg	kilogramo
kPa	kilopascal
L	litro
LDL	lipoproteína de baja densidad
LFT	pruebas de función hepática
LH	hormona luteinizante
LUTS	síntomas de la parte baja de las vías urinarias
LVF	insuficiencia ventricular izquierda
MASP	serina proteasas asociadas a lectina de unión a manosa
MCD	enfermedad de cambio mínimo
MCV	volumen corpuscular medio

MDS	síndrome mielodisplásico
MEN	neoplasia endocrina múltiple
mg	miligramo
MHC	complejo principal de histocompatibilidad
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercurio
mmol	milimol
nAChR	receptor de acetilcolina nicotínico
NADH	nicotinamida adenina dinucleótido deshidrogenasa
NAFLD	enfermedad de hígado graso no alcohólica
NASH	esteatohepatitis no alcohólica
NHS	National Health Service
NLPHL	linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos
NSAID	antiinflamatorio no esteroideo
OMS	Organización Mundial de la Salud
p. ej.	por ejemplo
PaO ₂	presión parcial de oxígeno en sangre arterial
PaCO ₂	presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial
PBC	cirrosis biliar primaria
PCR	reacción en cadena de polimerasa
PCV	volumen de células aglomeradas
PDA	conducto arterioso permeable
PID	enfermedad inflamatoria pélvica
PIN	neoplasia intraepitelial prostática
PR	receptor de progesterona
PrP	proteína prion
PSA	antígeno específico para próstata
PSC	colangitis esclerosante primaria
PT	tiempo de protrombina
PTH	hormona paratiroides
RA	artritis reumatoide
RBC	eritrocito
RCC	carcinoma de células renales
RhF	factor reumatoide
RN	nefropatía por reflujo
RNA	ácido ribonucleico
RVF	insuficiencia ventricular derecha
s	segundo
SLE	lupus eritematoso sistémico
SS	esclerosis sistémica
TB	tuberculosis
TGF	factor de crecimiento transformante

TIA	ataque isquémico transitorio
TIBC	capacidad total de unión a hierro
TNF	factor de necrosis tumoral
TSH	hormona estimulante de la tiroídes
TPP	púrpura trombocitopénica trombótica
UC	colitis ulcerosa
UIP	neumonía intersticial usual
UK	Reino Unido
UTI	infección de las vías urinarias
UV	ultravioleta
TURP	resección transuretral de la próstata
VAIN	neoplasia intraepitelial vaginal
VIN	neoplasia intraepitelial vulvar
VMA	ácido vanilimandélico
VSD	defecto del tabique interventricular
VUR	reflujo vesicoureteral
vWF	factor de von Willebrand
VZV	virus de la varicela-zóster
WCC	recuento leucocítico
y	año

Patología básica

Terminología patológica	2
Adaptaciones celulares	3
Muerte celular	4
Inflamación y curación	5
Inmunidad innata	6
Inmunidad adaptativa	8
Reacciones de hipersensibilidad	10
Neoplasia	11
Carcinogénesis	12

Terminología patológica

Nomenclatura de enfermedad

- **Etiología** es el estudio de la causa subyacente de las enfermedades. Las enfermedades cuya causa se desconoce se describen como **idiopáticas, criptogénicas o esenciales**.
- **Patogenia** se refiere al mecanismo mediante el cual el agente causal produce las manifestaciones de una enfermedad.
- **Incidencia** es el número de casos nuevos de una enfermedad diagnosticados durante un cierto periodo.
- **Prevalencia** se refiere al número total de casos de una enfermedad presentes en una población en un cierto momento en el tiempo.
- **Pronóstico** es una predicción de la evolución probable de una enfermedad.
- **Morbilidad** describe el grado al cual una enfermedad afectará la salud general de un paciente.
- **Mortalidad** alude a la probabilidad de muerte por una enfermedad particular.
- **Agudo y crónico** se refieren a la evolución temporal de un evento patológico. Las enfermedades agudas son de inicio rápido. Las enfermedades crónicas por lo general tienen un inicio gradual y es más probable que tengan una evolución prolongada.
- **Síndrome** es un conjunto de síntomas y signos clínicos que, cuando ocurren juntos, sugieren una o varias causas subyacentes particulares.

Clasificación de enfermedad

- Las enfermedades **genéticas** son padecimientos hereditarios en los cuales un gen defectuoso causa enfermedad, p. ej., fibrosis quística.
- Las enfermedades **infecciosas** son el resultado de invasión del organismo por microbios patógenos, p. ej., el paludismo.
- Las enfermedades **inflamatorias** se deben a actividad excesiva de células inflamatorias en un órgano, p. ej., artritis reumatoide.
- La enfermedad **neoplásica** se produce por una proliferación descontrolada de células, p. ej., carcinoma mamario.
- Las enfermedades **vasculares** se originan de trastornos de los vasos sanguíneos, p. ej., cardiopatía isquémica.
- Los trastornos **metabólicos** surgen debido a anomalías dentro de vías metabólicas, p. ej., diabetes mellitus.
- Las enfermedades **degenerativas** ocurren como una consecuencia de daño, o pérdida de células especializadas, o ambos, p. ej., pérdida de neuronas de la corteza cerebral en la enfermedad de Alzheimer.
- La enfermedad **iatrogénica** es el resultado de los efectos del tratamiento, p. ej., osteoporosis debida a tratamiento con glucocorticoide a largo plazo.
- Las enfermedades **congénitas** están presentes en el momento del nacimiento, mientras que las que ocurren después del nacimiento reciben el nombre de **adquiridas**.

Adaptaciones celulares

Atrofia

- Una reducción del tamaño de un tejido u órgano.
- Puede ocurrir por una reducción del número de células por deleción (apoptosis), o una reducción del tamaño de la célula por encogimiento.
- La atrofia puede suceder como un proceso fisiológico normal, p. ej., la atrofia del timo durante la adolescencia y la atrofia ovárica posmenopásica.
- Los ejemplos de atrofia patológica son la atrofia muscular después de denervación y la atrofia cerebral debida a enfermedad cerebrovascular.

Hipertrofia

- Un aumento del tamaño de células individuales.
- Se debe a un incremento de proteínas y orgánulos celulares.
- Se observa en órganos que contienen células que muestran diferenciación terminal, que no pueden multiplicarse, p. ej., músculos cardíaco y esquelético.
- Los ejemplos de hipertrofia fisiológica comprenden el miometrio del útero durante el embarazo, y los músculos de un culturista.
- Los ejemplos de hipertrofia patológica son hipertrofia ventricular izquierda debida a hipertensión (p. 31) o estenosis aórtica (p. 51).

Hiperplasia

- Un incremento del número de células.
- Los ejemplos de hiperplasia fisiológica son el endometrio y lobulillos mamarios en respuesta a exposición cíclica a estrógeno.
- Los ejemplos de hiperplasia patológica comprenden hiperplasia prostática benigna (p. 174) e hiperplasia paratiroidea (p. 240).

Metaplasia

- Un cambio en el cual un tipo de célula es cambiado por otro.
- Se cree que es el resultado de diferenciación de células progenitoras hacia un nuevo tipo de célula, más que una morfogénesis directa de células desde un tipo hacia otro.
- Se observa de manera casi exclusiva en células epiteliales, a menudo en respuesta a lesión crónica.
- La metaplasia se denomina de acuerdo con el nuevo tipo de célula, p. ej., un cambio desde epitelio no escamoso hacia epitelio escamoso se denomina metaplasia escamosa.
- Los sitios comunes de metaplasia escamosa comprenden el endocérvidx (que crea la zona de transformación donde ocurre neoplasia cervical) y los bronquios de fumadores.
- Los sitios comunes de metaplasia glandular son la parte baja del esófago en algunas personas que padecen enfermedad por reflujo, lo que crea un esófago de Barrett visible (p. 88).
- La metaplasia es un marcador de daño epitelial a largo plazo que en *algunos* casos puede evolucionar hacia **displasia** epitelial y, finalmente, hacia **carcinoma**.

Muerte celular

Necrosis

- Una forma poco controlada de muerte celular en la cual se pierde la integridad de la membrana, con escape del contenido celular; y con una respuesta inflamatoria.
- La **necrosis coagulativa** es la forma más común; se caracteriza por la pérdida de núcleos celulares, pero con preservación general de la estructura subyacente. En el examen macroscópico el tejido muerto está pálido y firme.
- La **necrosis liquefactiva** lleva a pérdida completa de la estructura celular y conversión en una masa semisólida blanda. Esto típicamente se observa en el cerebro después de infarto cerebral.
- La **necrosis caseosa** es un tipo de necrosis en la cual el tejido muerto tiene aspecto de queso crema en el examen macroscópico. Puede observarse en muchas enfermedades, pero se asocia más comúnmente con tuberculosis.
- **Gangrena** es un término que se refiere a tejidos necróticos modificados por exposición al aire, lo que da por resultado sequedad (gangrena seca) o infección (gangrena húmeda). Los dedos privados de sangre en la isquemia crítica de pierna por lo general muestran gangrena seca (libro p. 32).

Apoptosis

- Una forma controlada de muerte celular en la cual no hay liberación del contenido de la célula que está muriendo y, así, no hay reacción inflamatoria.
- La apoptosis puede ocurrir de manera fisiológica (p. ej., eliminación de células durante la embriogénesis, y células con daño de DNA) o ser patológica.
- La apoptosis puede ser inducida de dos maneras principales (figura 1.1): por la ocupación de receptores de muerte de superficie, p. ej., Fas o TNF- α (vía extrínseca), o mediante lesión celular (vía intrínseca).
- El resultado final es la activación de enzimas proteasa llamadas **caspasas** que desmantelan el citoplasma y el núcleo celulares.
- Las células apoptóticas disminuyen de tamaño y se fragmentan hacia cuerpos apoptóticos, cada uno de los cuales retiene una membrana celular intacta.
- Los cuerpos apoptóticos son establecidos como objetivo para su eliminación rápida por células adyacentes.
- Se cree que la apoptosis alterada es fundamental para diversos procesos morbosos importantes, en particular la carcinogénesis.

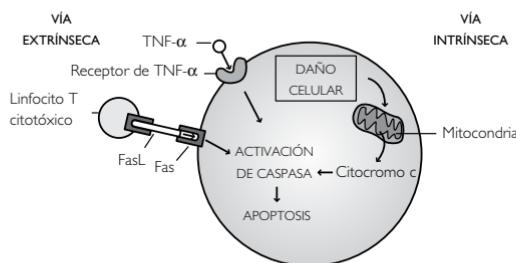


Figura 1.1 La apoptosis puede ser desencadenada de manera extrínseca por la ligadura de "receptores de muerte", o de modo intrínseco si el daño celular causa la liberación de citocromo c a partir de mitocondrias. Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 9, figura 1.3.

Inflamación y curación

Inflamación aguda

- Una respuesta rápida e inespecífica a lesión celular.
- Es dirigida por **citocinas** liberadas a partir de células lesionadas, p. ej., histamina, serotonina, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas.
- Las citocinas activan células endoteliales, lo que da pie a la formación de un **exudado inflamatorio agudo** que contiene líquido, fibrina y neutrófilos.
- La inflamación aguda grave puede conducir a una acumulación localizada de pus dentro de una cavidad necrótica (**absceso**).
- La inflamación aguda puede resolverse, curar con formación de tejido cicatrizal, o progresar hacia inflamación crónica.

Inflamación crónica

- Forma persistente de inflamación en la cual hay daño de tejido e intento de reparación simultáneos.
- Puede surgir por inflamación aguda u ocurrir desde el principio.
- Se caracteriza por la presencia de células inflamatorias crónicas, a saber macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- Es más probable que cure con formación irreversible de tejido cicatrizal, que se resuelva.

Inflamación granulomatosa

- Un tipo especial de inflamación crónica que se caracteriza por la presencia de macrófagos activados conocidos como histiocitos epiteloides.
- Las acumulaciones de macrófagos epiteloides se conocen como **granulomas**.
- La inflamación granulomatosa se asocia con cuerpos extraños, infecciones persistentes (p. ej., micobacterias), y enfermedades cuya causa no está clara (p. ej., sarcoidosis).

Curación

- Proceso de reemplazo de tejido muerto y dañado por tejido sano.
- Puede ocurrir por regeneración o reparación.
- En la **regeneración** (resolución), las células dañadas quedan reemplazadas por el mismo tipo de célula, y es el resultado ideal. Esto sólo puede ocurrir si la red de tejido conjuntivo del tejido no queda alterada, y si el tejido tiene capacidad de regeneración.
- La **reparación** empieza con la formación de tejido de granulación que a continuación se convierte en una cicatriz rica en colágeno. Si bien se mantiene la integridad estructural, hay pérdida de la función del tejido que está cicatrizado.

Inmunidad innata

Superficies epiteliales

- Las superficies epiteliales son las principales puertas hacia el cuerpo para agentes patógenos.
- Una capa epitelial continua forma una barrera física contra infección.
- El pH bajo de la piel y los ácidos grasos en el sebo inhiben el crecimiento microbiano.
- El tracto gastrointestinal tiene ácido gástrico, enzimas pancreáticas, IgA de la mucosa y flora normal del colon, que actúan para prevenir el establecimiento de infección.
- Las vías respiratorias secretan moco que atrapa microorganismos, y los cilios que batir los transportan a la garganta, donde son deglutiados.
- El lavado continuo de las vías urinarias con orina evita que los microbios se adhieran al urotelio.

Fagocitos

- Los organismos que logran cruzar las superficies epiteliales encuentran macrófagos del tejido que reconocen agentes patógenos y atraen neutrófilos hacia el sitio.
- Los macrófagos y neutrófilos son fagocitos que ingieren microbios mediante fagocitosis hacia un fagosoma.
- El fagosoma es fusionado con lisosomas citoplasmáticos que contienen enzimas e intermediarios de oxígeno reactivos que matan el microbio.
- Los fagocitos reconocen organismos mediante receptores de reconocimiento de patrón, p. ej., receptores de manosa, receptores tipo Toll y receptores tipo Nod.

Proteínas de fase aguda

- Las citocinas producidas por fagocitos estimulan el hígado para que sintetice y libere con rapidez proteínas de fase aguda.
- La **lectina de unión a manosa** reconoce azúcares de superficie microbiana y pasa por un cambio conformacional, lo que le permite unirse a una proteína MASP y formar un complejo que activa complemento.
- La **proteína C reactiva** se une a las porciones fosforilcolina de lipopolisacárido microbiano, y las establecen como objetivo para fagocitosis por macrófagos.

Complemento

- Conjunto de proteínas circulantes que ayudan al sistema inmunitario a matar microbios.
- Puede ser activado por anticuerpos unidos a un microbio (**vía clásica**), desencadenado automáticamente sobre microbios que carecen de una proteína reguladora presente sobre células huésped (**vía alternativa**), o por proteína de unión a manosa (**vía de la lectina**).
- Una cascada secuencial lleva a la generación de C3 convertasa, una enzima que divide muchas moléculas de C3 hacia C3b.
- Los microbios cubiertos con C3b son destruidos mediante fagocitosis o por el **complejo de ataque a membrana**, un polímero de los componentes del complemento terminales que forma orificios en la membrana celular del microbio.
- El sistema de complemento está estrechamente regulado para evitar activación no controlada. El **factor acelerador de la descomposición** altera la unión de C3b a superficies celulares, y la **proteína cofactor** de membrana desintegra C3b.

Inmunidad adaptativa

Inmunidad mediada por anticuerpos

- Mediada por proteínas llamadas **anticuerpos** o **inmunoglobulinas**.
- La unión de antígeno a la región de unión a antígeno Fab desenmascara los sitios de unión sobre la porción Fc que media las funciones del anticuerpo.
- Los anticuerpos funcionan de cuatro maneras principales:
 - Neutralizan la actividad biológica de una molécula microbiana vital, p. ej., una proteína de unión o toxina.
 - Establecen a los microbios como blanco para la fagocitosis.
 - Activan complemento.
 - Activan células inmunitarias citotóxicas.
- La producción de anticuerpos es iniciada después de la unión de un antígeno a su receptor de célula B específico sobre la superficie de linfocitos B vírgenes en presencia de una señal adicional proveniente de linfocitos T auxiliares CD4+ (figura 1.2).

Inmunidad mediada por células

- Mediada predominantemente por linfocitos T (figura 1.3).
- Las células T auxiliares CD4+ son activadas por péptidos extraños presentados por moléculas del MHC clase II expresadas por células presentadoras de antígeno especializadas, como células dendríticas y macrófagos.
- Las células T auxiliares CD4+ activadas proliferan y secretan citocinas que median diversas respuestas inmunitarias.
- Se reconocen muchos subtipos de células T auxiliares, dependiendo de las citocinas que producen cuando son activadas, entre ellos Th1, Th2, Th3 y Th17.
- Las células T citotóxicas CD8+ son activadas por péptidos extraños presentados por MHC clase I expresados por todas las células nucleadas.
- Las células T citotóxicas CD8+ activadas destruyen la célula huésped presentadora sea al estimular la apoptosis por medio del **ligando Fas** o al insertar un poro de membrana llamado **perforina** a través del cual la célula T introduce enzimas proteolíticas.

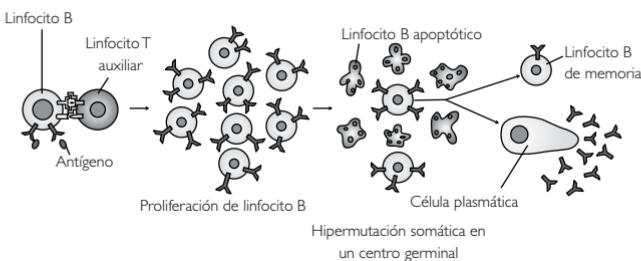


Figura 1.2 Inmunidad humoral. Los linfocitos B vírgenes (*naive*) que encuentran su antígeno y reciben ayuda de células T apropiadas entran a un centro germinal donde proliferan y pasan por hipermutación somática del gen que codifica para inmunoglobulina. Sólo los linfocitos B con la inmunoglobulina que se adapta mejor son seleccionados para sobrevivir y diferenciarse hacia células de memoria o células plasmáticas. El resto está destinado a morir por apoptosis en el centro germinal.

Reproduida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 41, figura 4.5.

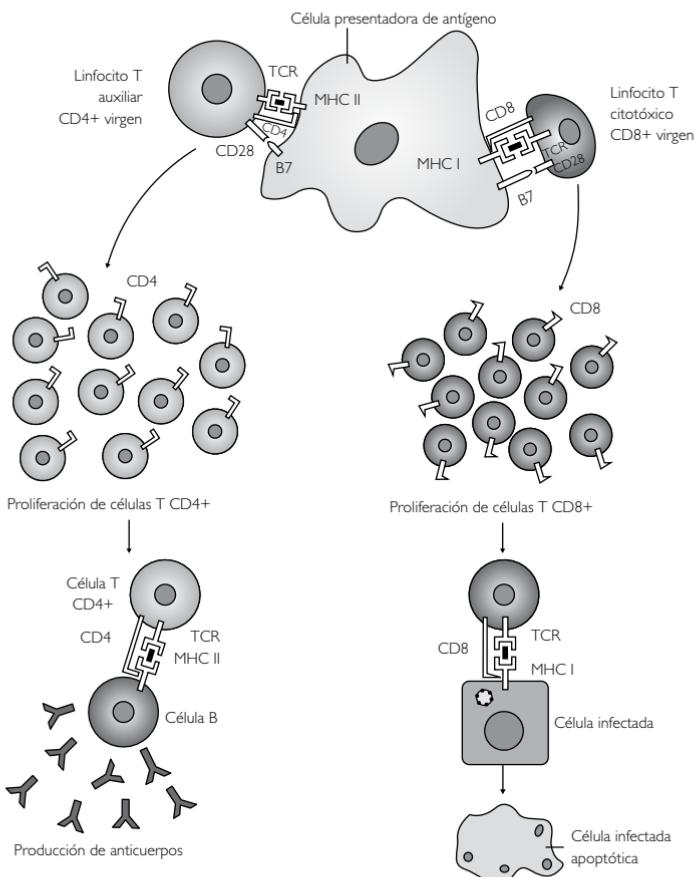


Figura 1.3 Inmunidad celular. Los linfocitos T activados por células presentadoras de antígeno proliferan y expresan genes apropiados para sus acciones. Las células T auxiliares CD4+ activadas interactúan con otras células del sistema inmunitario, como los linfocitos B, mientras que los linfocitos T citotóxicos CD8+ activados destruyen células huésped infectadas. Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 43, figura 4.6.

Reacciones de hipersensibilidad

Definición

- Un grupo de enfermedades causadas por una reacción mediada por inmunidad anormal.
- Pueden ser dirigidas hacia un antígeno exógeno que proviene del ambiente, o hacia un antígeno propio (en cuyo caso la reacción es una forma de autoinmunidad).

Hipersensibilidad inmediata (tipo 1)

- Se caracteriza por la producción de anticuerpos IgE en respuesta a un antígeno.
- La formación de enlaces covalentes de receptores de IgE de superficie sobre mastocitos libera mediadores como histamina que estimulan la inflamación aguda.
- Es típica de personas con **atopia**, una disposición genética a producir grandes cantidades de IgE en respuesta a antígenos ambientales, como polen y ácaros del polvo casero.
- La **anafilaxia** representa una forma sistémica de hipersensibilidad inmediata causada por la liberación difundida de histamina. En su forma más grave, puede dar pie a **choque anafiláctico** (p. 30).
- Las enfermedades de hipersensibilidad inmediata afectan a > 20% de las personas, y la incidencia está aumentando.

Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo 2)

- Causada por anticuerpos IgG o IgM que se unen a un antígeno fijo en un tejido.
- La unión del anticuerpo puede activar complemento y llevar a lesión celular; p. ej., penfigoide ampollar (p. 292), o causar un cambio de la función celular; p. ej., anticuerpo estimulante de receptor de TSH en la enfermedad de Graves (p. 235).

Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo 3)

- Causada por anticuerpos IgG o IgM circulantes que forman inmunocomplejos con antígeno en la sangre y se depositan en los tejidos, donde activan el complemento.
- Los sitios de predilección para el depósito de inmunocomplejos son vasos sanguíneos de pequeño calibre, riñones y articulaciones.
- Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por inmunocomplejos tienden a ser enfermedades multisistémicas en las cuales hay vasculitis, artritis y glomerulonefritis, p. ej., lupus eritematoso sistémico (p. 346).

Hipersensibilidad mediada por células (tipo 4)

- Causada por linfocitos T activados que lesionan células por muerte celular directa o al liberar citocinas que activan macrófagos.
- Dado que las respuestas de célula T tardan uno a dos días en ocurrir, este tipo también se conoce como hipersensibilidad de tipo retardado.
- Los ejemplos son dermatitis por contacto (p. 286), tiroiditis de Hashimoto (p. 234), cirrosis biliar primaria (p. 121) y tuberculosis (p. 20).

Neoplasia

Definiciones

- Una **neoplasia** es una masa anormal de tejido que muestra crecimiento descoordinado y no tiene un propósito útil. La palabra a menudo se usa como sinónimo de **tumor**, que simplemente significa una hinchazón.
- Las neoplasias **benignas** por lo general tienen una tasa de crecimiento lento y permanecen confinadas a su sitio de origen. Aunque las neoplasias benignas por lo general tienen una evolución inocua, pueden ser peligrosas si comprimen estructuras cercanas vitales, o si la neoplasia secreta hormonas de manera incontrolable.
- Las neoplasias **malignas** tienen la capacidad para diseminarse o metastatizar hacia sitios distantes y producir tumores secundarios llamados metástasis que pueden crecer de manera independiente del tumor primario.
- **Cáncer** es un término amplio para cualquier neoplasia maligna.

Nomenclatura de las neoplasias

Neoplasias epiteliales

- Las neoplasias benignas de epitelio escamoso se llaman **acantomas** si son planas, o **papilomas** si crecen en ramificaciones.
- Las neoplasias benignas de epitelio glandular se llaman **adenomas**.
- Las enfermedades malignas epiteliales se llaman **carcinomas**. Los carcinomas que muestran diferenciación escamosa se llaman **carcinomas de células escamosas**. Los carcinomas que muestran diferenciación glandular se llaman **adenocarcinomas**.
- Los carcinomas suelen ir precedidos por una fase de **displasia** epitelial, en la cual el epitelio contiene células neoplásicas, pero todavía no ha ocurrido invasión más allá de los confines del epitelio.

Neoplasias de tejido conjuntivo

- El lipoma es un tumor adipocítico benigno.
- El leiomioma es un tumor benigno de músculo liso.
- El rabdomioma es un tumor benigno de músculo esquelético.
- El angioma es un tumor vascular benigno.
- El osteoma es un tumor óseo benigno.
- El liposarcoma es un tumor adipocítico maligno.
- El leiomiosarcoma es un tumor maligno de músculo liso.
- El rabdomiosarcoma es un tumor maligno de músculo esquelético.
- El angiosarcoma es un tumor vascular maligno.
- El osteosarcoma es un tumor óseo maligno.

Otros tipos de neoplasias

- Los linfomas, las leucemias y el mieloma son enfermedades malignas hematológicas derivadas de células de la sangre o de la médula ósea.
- El melanoma maligno es una neoplasia melanocítica maligna.
- El mesotelioma maligno es un tumor mesotelial maligno.
- Los tumores de células germinales son un grupo diverso de tumores que por lo general surgen en los testículos o los ovarios.
- Los tumores embrionarios son un grupo de tumores malignos que se observan sobre todo en niños, y están compuestos de células muy primitivas, p. ej., neuroblastoma (p. 250) y nefroblastoma (p. 170).

Carcinogénesis

Definición

- La secuencia de eventos que conduce a la aparición de una neoplasia maligna.

Causas

- Radiación o sustancias químicas que dañan el DNA, p. ej., la luz solar en los carcinomas cutáneos y el humo de cigarrillo en los carcinomas pulmonares.
- Enfermedades inflamatorias crónicas que estimulan la proliferación persistente de células, p. ej., la colitis ulcerosa predispone a carcinoma de colon.
- Concentraciones altas de hormonas que causan proliferación de tejidos con capacidad de respuesta a hormonas, p. ej., estrógenos en carcinomas mamarios y endometriales.
- Ciertos virus oncogénicos producen proteínas que promueven la división celular descontrolada, p. ej., HPV en el carcinoma cervical.

Patogenia

- El daño del DNA de genes cuyos productos proteínicos están involucrados en el control de la división celular permite el crecimiento desregulado de células.
- Los genes que controlan la división celular se dividen en **oncogenes** y **genes supresores tumorales**.

Oncogenes

- Genes mutados que promueven la división celular (figura 1.4).
- Las mutaciones por lo general dan lugar a sobreexpresión del producto de gen o activación constitutiva del producto proteínico.
- Los ejemplos de oncogenes comúnmente mutados en enfermedades malignas son KIT, RAS y MYC.

Genes supresores tumorales

- Genes que codifican para proteínas que normalmente inhiben el crecimiento celular.
- Para que haya un efecto promotor de tumor, por lo general se requiere pérdida de la actividad de ambas copias del gen.
- Los ejemplos de genes supresores tumorales comúnmente mutados en enfermedades malignas son P53, CDKN2A y RB (figura 1.5).

Metástasis

- La adquisición de potencial metastásico es un evento esencial en la evolución de una neoplasia; la diseminación hacia sitios distantes es una de las principales razones por las cuales los tumores malignos finalmente dan pie a la muerte.
- Las neoplasias malignas metastatizan por medio de tres rutas principales: **diseminación hematogena** hacia órganos distantes (p. ej., pulmones, hígado, hueso, cerebro), **diseminación linfática** hacia ganglios linfáticos regionales (p. ej., ganglios linfáticos axilares en carcinomas mamarios), y **diseminación transcelómica** en la cual los tumores malignos que crecen cerca de una cavidad corporal como la pleura o el peritoneo se pueden sembrar hacia estos espacios y diseminar a través de ellos hacia otros órganos.
- A fin de que las metástasis tengan éxito es necesario que las células malignas venzan varios obstáculos: pérdida de la adhesión desde células vecinas, erosión de la matriz extracelular, penetración en la luz de un vaso, supervivencia en la circulación mientras viajan hacia un sitio distante, salida del vaso sanguíneo, e implantación en el nuevo sitio y multiplicación exitosas.

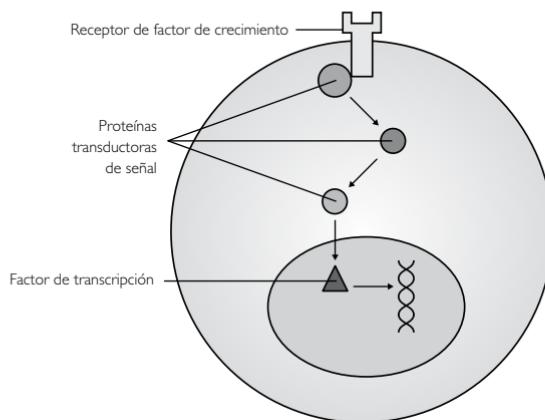


Figura 1.4 Oncoproteínas. Los oncogenes codifican para proteínas con funciones clave en las vías emisoras de señales celulares que estimulan el crecimiento. Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 56, figura 5.5.

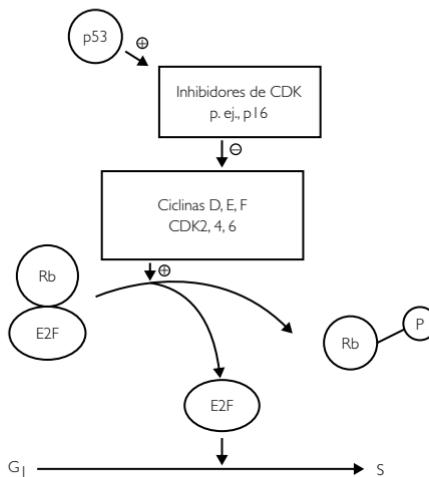


Figura 1.5 Función crucial de P53 y RB en el punto de control de G₁ a S. Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 57, figura 5.6.

Enfermedades infecciosas

Microbios **16**

Agentes antimicrobianos **17**

Virus de la inmunodeficiencia humana **18**

Tuberculosis **20**

Mononucleosis infecciosa **21**

Paludismo **22**

Sífilis **24**

Enfermedad de Lyme **25**

Leishmaniasis **26**

Microbios

Bacterias

- Organismos unicelulares cuyo DNA bicatenario yace libre en el citoplasma, rodeado por una membrana celular y una pared celular.
- Casi todas crecen en aire (anaerobios), pero pueden crecer sin él (anaerobios facultativos). Algunas sólo crecen en ausencia de oxígeno (anaerobios estrictos).
- Las bacterias grampositivas tienen una pared celular gruesa compuesta de peptidoglicano y un segundo polímero, a menudo ácido teicoico.
- Las bacterias gramnegativas tienen una pared de peptidoglicano más delgada cubierta por una membrana lípida externa compuesta de lipopolisacárido.
- Las micobacterias son un tipo de bacterias con una pared celular cérea gruesa que puede colorearse con la tinción de Ziehl-Nielsen.

Virus

- Microbios más pequeños y más simples compuestos de material genético en la forma de DNA o RNA encerrado en una cubierta de proteína (cápside). Algunos virus también tienen una membrana lipídica externa adquirida a partir de la célula huésped en la cual se formaron.
- Organismos intracelulares obligados que sólo pueden replicarse al infectar una célula huésped y secuestrar su aparato metabólico.
- Causan enfermedad al destruir células huésped (efecto citopático directo) o debido a la reacción inmunitaria contra la infección.
- Algunos virus son capaces de establecer infección latente, p. ej., el virus del herpes simple.
- Algunos virus son oncogénicos y están implicados en la transformación de la célula huésped y la aparición de enfermedad maligna, p. ej., HPV en el carcinoma cervical (p. 192) y EBV en el carcinoma nasofaríngeo (p. 61).

Hongos

- Contienen DNA dentro de un núcleo, y tienen una membrana celular que contiene ergosterol, y una pared celular externa compuesta de quitina.
- Las levaduras son hongos unicelulares que se reproducen mediante gemación, p. ej., *Candida*.
- Los mohos crecen como filamentos ramificados llamados hifas que se entrelazan y forman una masa enmarañada conocida como un micelio. Los micelios producen esporas.
- Algunos hongos pueden existir en formas de levadura y de moho, p. ej., *Histoplasma*.

Protozoos

- Organismos unicelulares que pueden vivir dentro de células huésped o en el ambiente extracelular.
- Los protozoos intracelulares obtienen nutrientes a partir de la célula huésped (p. ej., *Plasmodium*, *Leishmania*, *Toxoplasma*).
- Los protozoos extracelulares se alimentan mediante captación directa de nutrientes, o ingestión de células epiteliales desprendidas (p. ej., *Giardia*, *Trichomonas*), o de ambas maneras.

Helmintos

- Gusanos parásitos multicelulares complejos cuyo tamaño varía desde organismos microscópicos hasta organismos gigantes de varios metros de largo.
- Muchos tienen ciclos de vida complejos que involucran más de un huésped.
- Se dividen en nematodos (gusanos redondos), cestodos (tenias) y trematodos (duelas).

Agentes antimicrobianos

Agentes antibacterianos

Inhibidores de la síntesis de la pared celular

- Interfieren con la síntesis de peptidoglicano.
- β -lactámicos, p. ej., penicilinas y cefalosporinas.
- Glicopéptidos, p. ej., vancomicina y teicoplanina.

Inhibidores de la síntesis de proteína

- Se unen a ribosomas bacterianos y evitan el alargamiento de cadenas de proteína.
- Aminoglucósidos, p. ej., gentamicina.
- Tetraciclínas, p. ej., doxiciclina.
- Macrólidos, p. ej., eritromicina, claritromicina.

Inhibidores de la síntesis de ácido nucleico

- Interfieren con la síntesis de precursores de DNA o con la replicación de DNA.
- Sulfonamidas, p. ej., sulfametoxazol.
- Trimetoprim.
- Quinolonas, p. ej., ciprofloxacina.
- Rifamicinas, p. ej., rifampicina.
- Nitroimidazoles, p. ej., metronidazol.

Agentes antivirales

- El aciclovir es un análogo de la guanosina que es desfosforilado por la timidina cinasa viral. El trifosfato de aciclovir se incorpora hacia el DNA viral y termina la replicación de cadena.
- El ganciclovir se relaciona con el aciclovir; pero es más activo contra citomegalovirus (CMV).
- La terapia moderna contra el HIV comprende combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa.

Agentes antimicóticos

- Los azoles actúan al bloquear la síntesis de ergosterol, p. ej., fluconazol.
- Los polienos alteran la función de la membrana celular del hongo, p. ej., anfotericina y nistatina.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Agente patógeno

- Virus RNA con envoltura, con sentido positivo, monocatenario.
- Miembro del género lentivirus, parte de la familia de los retrovirus.

Datos epidemiológicos

- Muy común en todo el mundo, más notablemente en el África subsahariana.
- Declarado pandémico por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Transmisión

- Las principales rutas de transmisión son coito sin protección, agujas contaminadas, leche materna y transmisión desde la madre hacia el lactante en el momento del nacimiento.
- La transmisión por medio de productos de la sangre transfundidos ahora está casi eliminada por las pruebas de detección estrictas en donantes.

Inmunopatogenia

- Infecta linfocitos T auxiliares CD4+, macrófagos y células dendríticas.
- Ocurre siembra diseminada de tejido linfoide después de la infección.
- Células T citotóxicas CD8+ específicas para HIV inicialmente controlan la enfermedad.
- Finalmente, el HIV escapa al control inmunitario por medio de mutación antigenica.
- La carga viral aumenta con rapidez y los recuentos de CD4+ disminuyen precipitadamente.

Presentación

- La seroconversión aguda causa una enfermedad tipo gripe, con fiebre, linfadenopatía, dolor de garganta, mialgia, exantema y úlceras en la boca.
- A continuación sigue la fase de latencia, que por lo general es asintomática.
- La fase final se presenta con infecciones, neoplasias o ambas, oportunistas (figura 2.1).
- Las infecciones comunes son neumonía bacteriana (p. 72), tuberculosis pulmonar (p. 20), neumonía por *Pneumocystis*, candidosis esofágica (p. 88), criptosporidiosis y *Mycobacterium avium* en el intestino (p. 100), meningitis criptocócica, toxoplasmosis cerebral.
- Las neoplasias comunes son verrugas y carcinoma cervicales/anales, linfomas de células B no Hodgkin, y sarcoma de Kaposi.

Datos histopatológicos

- Los ganglios linfáticos muestran hiperplasia folicular evidente con lisis de folículos. Los linfomas por lo general son del tipo difuso de células B grandes (p. 278).
- La médula ósea tiene aspecto displásico con mezcla de las líneas hematopoyéticas y números aumentados de células plasmáticas.
- La piel puede mostrar foliculitis eosinofílica (infiltración de folículos pilosos por eosinófilos). El sarcoma de Kaposi cutáneo muestra una proliferación irregular de células fusiformes HHV-8-positivas en la dermis, que forman espacios vasculares parecidos a hendidura.
- La neumonía por *Pneumocystis* muestra una alveolitis linfocítica con organismos positivos para plata en los espacios alveolares.

Pronóstico

- Con la terapia moderna contra el HIV, muchos pacientes pueden esperar tener un lapso de vida casi normal, de modo que mueren con la infección por HIV más que por la misma.

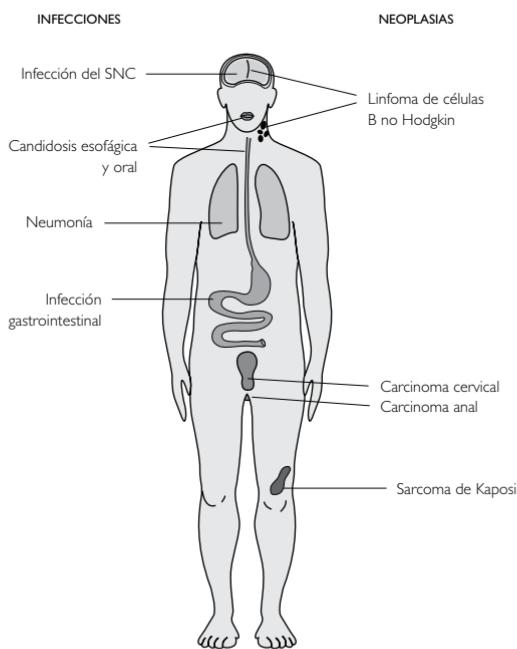


Figura 2.1 Manifestaciones de la infección avanzada por HIV.
Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 50, figura 4.8.

Tuberculosis

Agente patógeno

- *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo en forma de bastón ácido-alcohol resistente.

Datos epidemiológicos

- Es la enfermedad infecciosa más común en todo el mundo.
- Mata a dos millones de personas por año.

Transmisión

- Diseminación respiratoria desde un paciente infeccioso que padece tuberculosis (TB) pulmonar activa.

Inmunopatogenia

- Los bacilos inhalados son fagocitados por macrófagos alveolares, pero pueden sobrevivir y multiplicarse dentro de ellos.
- Las micobacterias se disemianan en macrófagos en la sangre hacia sitios ricos en oxígeno en el cuerpo, como los vértices pulmonares, los riñones, los huesos, y meninges.
- Despues de algunas semanas, células T auxiliares CD4+ específicas para micobacterias son activadas despues de presentación de antígeno-MHC clase II por macrófagos.
- Las células T auxiliares del subgrupo Th1 secretan IFN- γ , lo que activa macrófagos hacia macrófagos epitelioideos que se agregan hacia granulomas y aislan las micobacterias en un ambiente anóxico y ácido.
- La mayoría de los huéspedes inmunocompetentes refrena la infección, lo que lleva a formación de tejido cicatrizal.
- La enfermedad activa tiende a ocurrir en ancianos, pacientes malnutridos, diabéticos, inmunosuprimidos, o alcohólicos.
- La enfermedad activa puede ser pulmonar (75%) o extrapulmonar (25%).

Presentación

- La TB pulmonar se presenta como una neumonía crónica con tos persistente, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y pérdida del apetito.
- La TB extrapulmonar puede presentarse con meningitis, linfadenopatía, síntomas genitourinarios, y dolor óseo o articular.

Diagnóstico

- Pueden observarse bacilos ácido-alcohol resistentes en el esputo, el líquido pleural o el líquido de lavado broncoalveolar (BAL).
- El cultivo es la investigación definitiva, pero requiere hasta 12 semanas.
- Puede usarse reacción en cadena de polimerasa (PCR) para el diagnóstico y la identificación de cepas resistentes a fármacos.

Datos histopatológicos

- El dato histológico característico es la inflamación granulomatosa necrosante.

Pronóstico

- Con tratamiento antituberculoso, la mayoría de las personas tiene una recuperación completa.
- Sin tratamiento, alrededor de la mitad de las personas finalmente morirá por la infección.
- El pronóstico es peor con la infección coexistente por HIV, o en presencia de organismos con resistencia a múltiples fármacos.

Mononucleosis infecciosa

Agente patógeno

- Virus de Epstein-Barr (EBV), un herpesvirus DNA.

Datos epidemiológicos

- La mayoría de los pacientes son adolescentes o adultos jóvenes.
- No hay predilección por género o raza.

Transmisión

- Diseminación en la saliva o en gotitas desde una persona con infección por EBV.
- El periodo de incubación es de 4 a 5 semanas.

Patogenia

- El EBV infecta células epiteliales orofaríngeas por medio del receptor de C3d, y se replica dentro de ellas.
- El EBV también infecta linfocitos B donde el genoma lineal se hace cíclico y persiste como un episoma.
- La persistencia viral permite la replicación continua en células epiteliales orofaríngeas, y la liberación de partículas infecciosas hacia la saliva.

Presentación

- Dolor de garganta, fiebre, malestar general.
- El examen clínico puede revelar linfadenopatía, petequias en el paladar y esplenomegalia.

Diagnóstico

- Linfocitosis.
- El frotis de sangre periférica muestra linfocitos atípicos grandes (no específicos para EBV).
- Hay anticuerpos heterófilos en 90% (Paul–Bunnell; prueba Monospot).
- Los anticuerpos IgM específicos para EBV implican infección actual.

Datos histopatológicos

- Los ganglios linfáticos y las amígdalas muestran expansión paracortical notoria por blastos linfoides grandes que son una mezcla de células B y T.
- El antígeno EBV-LMP1 puede detectarse en algunos de los blastos B en el estudio inmunohistoquímico.

Pronóstico

- La enfermedad casi siempre es autolimitada.
- Las complicaciones raras comprenden meningitis, encefalitis, lesiones de pares craneales, síndrome de Guillain-Barré, depresión y fatiga.

Paludismo

Agente patógeno

- Protozoarios plasmódios: *Plasmodium (P.) falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*.

Datos epidemiológicos

- Es endémico en África tropical, Asia y Sudamérica.
- ~ 10 millones de infecciones nuevas cada año.
- ~ 1 millón de muertes cada año (en su mayor parte por *P. falciparum*).

Transmisión

- El mosquito *Anopheles* hembra inyecta esporozoitos de *Plasmodium* durante una comida de sangre.

Patogenia

- Los esporozoitos infectan hepatocitos y proliferan hacia merozoitos.
- Los merozoitos infectan eritrocitos y se multiplican en los mismos, lo que causa anemia hemolítica.
- El secuestro de eritrocitos densamente parasitados por *P. falciparum* causa insuficiencia renal aguda y paludismo cerebral (figura 2.2).

Presentación

- Enfermedad parecida a gripe, inespecífica, inicialmente con cefalea, malestar general y mialgia.
- A continuación hay fiebres y escalofríos.
- El paludismo cerebral se presenta con confusión, crisis convulsivas y coma.

Diagnóstico

- Los eritrocitos parasitados pueden observarse en el examen de frotis de sangre.

Pronóstico

- El paludismo no por *P. falciparum* genera mortalidad muy baja.
- El paludismo grave por *P. falciparum* puede matar. Los signos de mal pronóstico son cifras altas de parasitemia, hipoglucemía, coagulación intravascular diseminada (DIC) y deterioro renal.

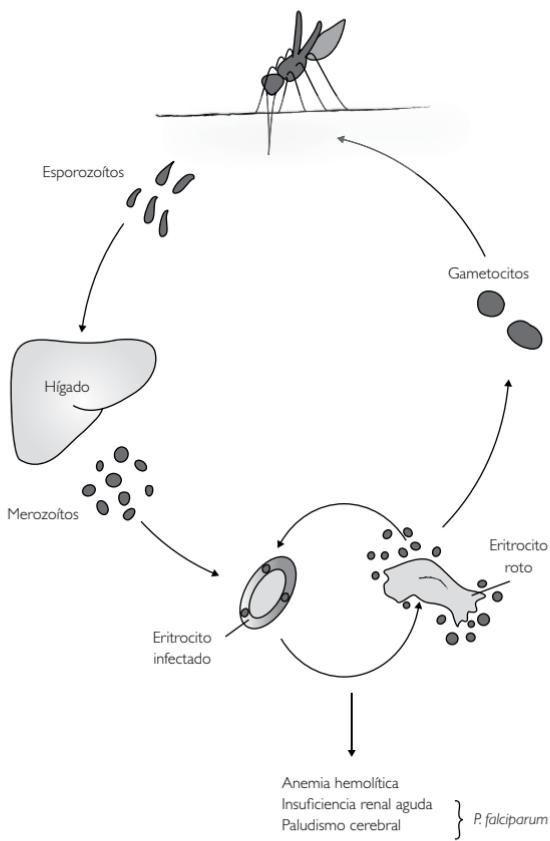


Figura 2.2 Ciclo de vida de *Plasmodium*. Un mosquito infectado inyecta esporozoitos hacia la sangre que se dirigen al hígado y se multiplican en hepatocitos, con la formación de merozoitos. Los merozoitos liberados hacia la sangre infectan eritrocitos y se multiplican de nuevo, rompen los eritrocitos e infectan más eritrocitos. Algunos merozoitos maduran hacia gametocitos que nuevamente infectan un mosquito, lo que completa el ciclo de vida.

Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 26, figura 3.5.

Sífilis

Agente patógeno

- *Treponema pallidum*, una espiroqueta en espiral.

Datos epidemiológicos

- Distribución mundial
- Incidencia creciente desde el decenio de 1990-1999.

Transmisión

- Casi siempre por contacto sexual con una persona infectada.
- Puede pasar de la madre al feto y causar sífilis congénita.

Patogenia

- Los organismos entran al cuerpo a través de abrasiones menores en superficies epiteliales.
- El organismo produce una cubierta de mucina no antigenica que facilita la diseminación rápida en todo el cuerpo por medio de la sangre y los linfáticos.

Presentación

- La sífilis primaria causa una úlcera cutánea indolora y firme ("chancro") que aparece unas tres semanas después de la exposición. El chancre se forma en el punto de contacto, y por lo general es genital o perianal. Puede haber agrandamiento leve de ganglios linfáticos regionales.
- La sífilis secundaria se presenta 1 a 2 meses después del chancre, con exantema, malestar general, linfadenopatía y fiebre.
- La sífilis terciaria se presenta años después de la exposición, con los llamados gomas en la piel, mucosa, hueso, articulaciones, pulmón y testículo. Los gomas son masas inflamatorias causadas por una reacción granulomatosa al organismo.
- La sífilis cuaternaria causa aneurismas aórticos ascendentes, parálisis de pares craneales, demencia y tabes dorsal.

Diagnóstico

- En la sífilis primaria los organismos pueden visualizarse mediante microscopia del líquido del chancre. El estudio serológico a menudo resulta negativo a esta etapa.
- En la sífilis secundaria, los organismos pueden observarse en las lesiones, y el estudio serológico por lo general resulta positivo.
- Los organismos por lo general no se observan en etapas más tardías de la sífilis, pero el estudio serológico por lo general permanece positivo.

Pronóstico

- La antibioticoterapia durante las etapas primaria o secundaria suele ser curativa, y evita el riesgo de complicaciones a plazo más largo relacionadas con enfermedad en etapa más tardía.

Enfermedad de Lyme

Agente patógeno

- *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta.

Datos epidemiológicos

- Se encuentra en zonas templadas de Europa, Norteamérica y Asia.

Transmisión

- Infección transmitida por artrópodos, en este caso garrapatas del género *Ixodes*.

Patogenia

- Los organismos *Borrelia* son inyectados en la piel mediante la mordedura de garrapata, donde establecen infección y proliferan.
- Días a semanas más tarde, *Borrelia* se disemina por medio del torrente sanguíneo hacia sitios distantes, entre los que destacan las articulaciones, el corazón y el sistema nervioso.
- *Borrelia* evade el sistema inmunitario por medio de variación antigenica de sus proteínas de superficie, y desactivación de componentes del complemento.

Presentación

- El signo más temprano es un exantema eritematoso que se expande de manera centrífuga en el sitio de la mordedura de garrapata, conocido como **eritema migratorio**. Muchos pacientes no se presentan con el exantema ni lo recuerdan.
 - Los signos más tardíos son artralgia, mialgia, neuropatías, cambios de la cognición y palpitaciones.
- La presencia de datos inespecíficos en múltiples sistemas puede hacer que el diagnóstico sea en extremo desafiante.

Diagnóstico

- Inmunolectrotransferencia Western, ELISA o análisis con PCR de sangre o CSF.

Pronóstico

- La mayoría de las personas diagnosticadas y tratadas se recupera por completo, sin complicaciones.

Leishmaniasis

Agente patógeno

- Protozoos *Leishmania*.

Datos epidemiológicos

- Uno a dos millones de casos nuevos cada año en todo el mundo.
- Se observa en África, India, Sudamérica, Oriente Medio y el Mediterráneo.

Transmisión

- Inoculación por la mordedura de una mosca de arena infectada.

Patogenia

- El parásito es inoculado en la dermis y fagocitado por macrófagos dérmicos.
- La capacidad de cada especie para sobrevivir dentro de macrófagos y evadir la inmunidad del huésped dicta el resultado clínico.

Presentación

- La **leishmaniasis cutánea**, causada por *Leishmania (L.) tropica* y *L. mexicana*, por lo general se presenta con un nódulo único que se ulcerá y cura con formación de tejido cicatrizal.
- La **leishmaniasis mucocutánea**, causada por *L. braziliensis*, se presenta con lesiones en la piel que semejan la forma cutánea, que puede diseminarse hacia la mucosa de la nariz, la boca y la faringe.
- La **leishmaniasis visceral** (*kala-azar*), causada por *L. donovani*, se presenta con fiebre, anemia, linfadenopatía y hepatosplenomegalia debido a diseminación difundida del organismo mediante macrófagos por medio del sistema reticuloendotelial.

Diagnóstico

- Estudio al microscopio, cultivo, FISH o PCR.

Datos histopatológicos

- Las biopsias cutáneas muestran un infiltrado inflamatorio dérmico denso, compuesto de linfocitos, células plasmáticas y muchos macrófagos parasitados.
- Los organismos son redondos u ovales, de 2 a 4 µm de tamaño, con un cinetoplasto excéntrico.

Pronóstico

- La enfermedad cutánea por lo general se resuelve de manera espontánea al cabo de un periodo de pocos meses.
- La enfermedad mucocutánea debe tratarse en etapas tempranas, porque el resultado es menos satisfactorio una vez que hay afección de sitios de mucosa.
- La enfermedad visceral es mortal sin tratamiento, debido a insuficiencia hepática e insuficiencia de la médula ósea.

Patología vascular

- Aterosclerosis 28
- Choque 30
- Hipertensión 31
- Isquemia crónica de extremidad inferior 32
- Isquemia aguda de extremidad inferior 33
- Disección aórtica 34
- Aneurisma aórtico abdominal 35
- Venas varicosas 36
- Trombosis venosa profunda 37

Aterosclerosis

Definición

- Una enfermedad inflamatoria de arterias sistémicas de calibre grande y mediano, caracterizada por la formación de placas ricas en lípidos en la pared del vaso.

Datos epidemiológicos

- Presente de manera casi universal hasta cierto grado en todos los individuos con el envejecimiento.

Causas

- Los factores de riesgo son edad, género masculino, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo e hiperlipidemia.
- Los varones que fuman tienen un incremento de 70% de la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en comparación con los no fumadores.

Patogenia

- La lesión endotelial lleva a una reacción inflamatoria y linfoproliferativa en la arteria, que culmina en aterosclerosis (hipótesis de la “respuesta a la lesión”).
- El endotelio puede quedar dañado por múltiples factores, entre ellos tabaquismo, hiperglucemias y LDL oxidada.
- La LDL oxidada es en particular potente para impulsar la aterosclerosis por medio de sus efectos proinflamatorio y procoagulante.
- Las placas estables con pocas células inflamatorias y una cubierta fibrosa gruesa estrechan la luz de la arteria, pero tienen menos probabilidades de causar complicaciones agudas.
- Las placas inestables con más células inflamatorias tienen una capa fibrosa delgada vulnerable a erosión, formación de grietas o rotura. La exposición del centro lípido altamente trombogénico a la sangre causa un evento isquémico agudo en el órgano regado por la arteria (figura 3.1).

Presentación

- Las placas estables causan síntomas de isquemia reversible en el órgano regado, por ejemplo, angina de pecho, isquemia crónica de extremidad inferior.
- Las placas inestables causan eventos isquémicos agudos, por ejemplo, síndromes coronarios agudos, apoplejía, isquemia aguda de extremidad inferior.

Aspecto macroscópico

- Las placas ateroscleróticas son lesiones ricas en lípido, de color amarillo, dentro de las paredes de arterias de calibre grande y mediano.
- El trombo superpuesto tiene un aspecto pardo oscuro.
- Los sitios de predilección son las arterias coronarias, la aorta abdominal, las arterias ilíacas, y bifurcaciones de la arteria carótida.

Datos histopatológicos

- La íntima es expandida por una placa compuesta de un núcleo rico en lípidos con tejido fibroso suprayacente.
- Si ha habido trombosis superpuesta, también puede haber un coágulo rico en fibrina, lo que ocuye la arteria.

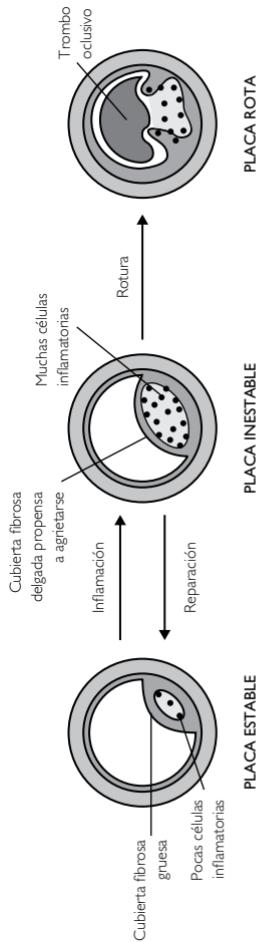


Figura 3.1 Estabilidad de placa. Las placas estables tienen pocas células inflamatorias, con una cubierta fibrosa gruesa. La actividad inflamatoria aumentada dentro de una placa aterosclerótica da lugar a adelgazamiento de la cubierta fibrosa, lo que la hace inestable y más propensa a complicaciones, como rotura. Reproducida con autorización de Clinical Pathology, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 79, figura 6.10.

Choque

Definición

- Fracaso generalizado de la perfusión tisular.

Causas

- Insuficiencia de bombeo, por ejemplo, infarto agudo de miocardio.
- Insuficiencia de la circulación periférica, por ejemplo, hipovolemia, sepsis, anafilaxia (p. 10), neumotórax a tensión (p. 81), émbolo pulmonar grande (p. 67).

Patogenia

- La insuficiencia del bombeo o de la circulación periférica da pie a colapso cardiovascular.
- La perfusión insuficiente prolongada de tejido plantea el riesgo de aparición de insuficiencia multiorgánica.

Presentación

- Taquicardia debida a impulso simpático aumentado.
 - La producción de orina declina (lo cual sólo se hace evidente si se sondea la vejiga).
 - Hipotensión.
- Note que puede perderse hasta 15% del volumen circulante antes de quedar de manifiesto signos clínicos.

Pronóstico

⚠ El choque es una enfermedad grave que conduce a la aparición de insuficiencia multiorgánica si no se aborda con rapidez.

Hipertensión

Definición

- Aumento persistente de la presión arterial a una cifra en la cual el beneficio del tratamiento es claro para ese individuo.
- Todos los pacientes con presión arterial $\geq 160/100$ mmHg deben recibir tratamiento.
- La decisión de tratar cifras $\geq 140/90$ mmHg depende de otros factores de riesgo.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.
- Hay notoria variabilidad geográfica y racial.
- Se cree que la incidencia es de hasta 25 a 30% en países occidentales.

Causas

- 95% es de causa desconocida ("esencial").
- 5% de los casos se debe a enfermedad renal crónica (p. 142), feocromocitoma (p. 248), adenoma corticosuprarrenal (p. 244), coartación de la aorta (p. 41), embarazo y anticonceptivos orales.

Patogenia

- Es muy compleja; múltiples factores, entre ellos la ingestión de sal y la susceptibilidad genética, parecen interactuar para producir hipertensión.
- La hipertensión sostenida promueve la aterosclerosis en arterias sistémicas de calibre mediano y grande, y causa engrosamiento de arterias de pequeño calibre (arteriosclerosis) y arteriolas (arteriolosclerosis).
- La hipertensión aumenta el trabajo del ventrículo izquierdo, lo que causa hipertrofia del mismo, y finalmente insuficiencia ventricular izquierda.

Presentación

- La mayoría de los pacientes es asintomática y se diagnostica cuando se mide su presión arterial.
- Otros se presentan con síntomas relacionados con daño de órgano terminal causado por la hipertensión, p. ej., hemorragia intracerebral, insuficiencia ventricular izquierda, nefropatía crónica.

Pronóstico

- La enfermedad no tratada o tratada de manera deficiente aumenta el riesgo de insuficiencia ventricular izquierda, hemorragia intracerebral, nefropatía crónica y disección aórtica.

Isquemia crónica de extremidad inferior

Definición

- Alteración persistente del riego arterial a las extremidades inferiores.

Datos epidemiológicos

- Es común.
- Afecta a 7% de los varones > 50 años de edad.
- La proporción ♂:♀ es de 2:1.

Causas

- La mayor parte de los casos se origina por aterosclerosis, que afecta los vasos aortoiliaco, femoral o poplíteo y de la pantorrilla, sea de manera aislada o en combinación.

Patogenia

- La enfermedad de un solo nivel por lo general da lugar a claudicación intermitente.
- La enfermedad de dos niveles suele dar por resultado isquemia crítica de extremidad.

Presentación

- La claudicación intermitente se caracteriza por dolor en la pantorrilla o el muslo, desencadenado por ejercicio, y que se alivia con el reposo.
- La isquemia crítica de extremidad se caracteriza por dolor en reposo o necrosis tisular (gangrena o ulceración) o presión Doppler en el tobillo < 50 mmHg.

Pronóstico

- Un tercio de los pacientes mejora, un tercio permanece estable y el otro tercio se deteriora.
- Un 4% requiere una intervención y 1% da lugar a amputación.

Isquemia aguda de extremidad inferior

Definición

- Cese repentino y súbito del riego arterial a una extremidad inferior.

Datos epidemiológicos

- La incidencia se reporta en $14 \times 100\,000$ habitantes por año.

Causas

- Un 60% se debe a trombosis aguda en un vaso con aterosclerosis preexistente.
- Un 30% se debe a tromboembolia desde un sitio distante, por lo general, el corazón. Las asociaciones cardíacas comunes son fibrilación auricular; infarto agudo de miocardio o aneurisma ventricular. Los sitios comunes de impactación son la arteria poplítea, la arteria femoral común y la bifurcación aórtica.
- Las causas más raras son disección aórtica, traumatismo y lesión iatrogénica.
- La lesión iatrogénica se está haciendo más común con el uso creciente de procedimientos endovasculares.

Patogenia

- Oclusión repentina del riego arterial de la pierna causa isquemia.
- Sin intervención ocurre daño de tejido irreversible en el transcurso de 6 h.
- La necrosis muscular masiva lleva a hipertotasemia, acidosis, insuficiencia renal aguda y paro cardiaco.

Presentación

- Inicio repentino de dolor y pérdida de la sensación en la extremidad.
- En el examen, la extremidad está pálida y fría, con pulsos reducidos o nulos.

Pronóstico

- Pérdida de la extremidad en 40% de los casos.
- Muerte en 20% de los casos.

Disección aórtica

Definición

- Un desgarro en la pared de la aorta a través del cual la sangre crea una trayectoria.

Datos epidemiológicos

- La mayor parte de los casos ocurre en adultos de 50 a 70 años de edad.
- La proporción ♂:♀ es de 2:1.

Causas

- La mayor parte de los casos se relaciona con hipertensión.
- Otras asociaciones son síndrome de Marfan y válvula aórtica bicúspide congénita (☞ p. 41).

Patogenia

- Hay controversias respecto al modo preciso en que la hipertensión da pie a disección aórtica.
- Se propone que el evento iniciador es hemorragia a partir de un *vasa vasorum* hacia la media de la aorta. La íntima se coloca bajo tensión y se desgarra, lo que permite que la sangre pase hacia la media y la diseque a lo largo.
- Las disecciones pueden propagarse en la dirección del flujo normal de la sangre aórtica (en dirección anterógrada) o contra el flujo normal de la sangre, hacia la raíz aórtica (en dirección retrógrada).
- Las disecciones pueden volver a entrar en la luz de la aorta en un sitio distante (lo cual crea una llamada aorta "con doble luz") o romperse hacia el exterior, hacia la cavidad pericárdica, la cavidad pleural, o la cavidad peritoneal.
- ~ 75% afecta la aorta ascendente o el cayado aórtico (tipo A).
- ~25% afecta la aorta descendente, sin afectación de la aorta ascendente o el cayado aórtico (tipo B).

Presentación

- Dolor retroesternal "lacerante" grave, agudo, que puede imitar de manera estrecha infarto agudo de miocardio.
- La rotura externa causa hemorragia interna masiva y choque.

Datos macroscópicos

- Por lo general es visible un desgarro en la íntima de la aorta donde la disección empieza y termina.
- Si la disección se rompe al exterior, se encontrarán grandes cantidades de coágulo de sangre alrededor del sitio de rotura.

Datos histopatológicos

- El estudio al microscopio tiene valor limitado para explicar por qué ocurre disección.
- Sin embargo, la presencia de cambios degenerativos considerables en la pared aórtica de pacientes < 60 años de edad suscita la posibilidad de una aortopatía hereditaria, como el síndrome de Marfan.

Pronóstico

- En ausencia de tratamiento la tasa de mortalidad es alta (50% en el transcurso de la primera semana).
- Los casos tratados tienen buena supervivencia inicial, pero permanecen en riesgo de muerte por rotura de la disección o formación de una nueva disección.

Aneurisma aórtico abdominal

Definición

- Una dilatación permanente de la aorta abdominal > 3 cm de diámetro.

Datos epidemiológicos

- La incidencia reportada es de 5 a 10%.

Causas

- Casi todos se originan por aterosclerosis aórtica.

Patogenia

- Las enzimas proteolíticas debilitan la media de la aorta, lo que conduce a cambio aneurismático.
- En aortas que muestran aneurismas se han encontrado concentraciones aumentadas de metaloproteinasas de matriz. Se sabe que estas enzimas degradan la elastina.

Presentación

- Los aneurismas no rotos a menudo son asintomáticos, pero pueden causar dolor abdominal o de espalda. Casi todos se descubren de manera incidental en el examen del abdomen o en estudios de imágenes del mismo.
- Los aneurismas de la aorta abdominal rotos se presentan como una urgencia quirúrgica, con dolor abdominal y choque.

Macroscopia

- La aorta está dilatada, por lo general por debajo del nivel de las arterias renales.
- Siempre hay aterosclerosis extensa, a menudo con trombosis y calcificación secundarias.

Pronóstico

- La evolución natural es agrandamiento gradual.
- El riesgo de rotura muestra relación exponencial con el diámetro.
- La mortalidad después de rotura excede 80%.
- Debe considerarse reparación quirúrgica electiva para aneurismas con un diámetro máximo de 5.5 cm o más.

Venas varicosas

Definición

- Venas superficiales tortuosas y dilatadas de las piernas, asociadas con incompetencia valvular.

Datos epidemiológicos

- Afectan hasta 20% de la población.
- Notoria predilección por el sexo femenino (proporción ♀:♂ de 9:1).

Causas

- La mayor parte de los casos son primarios e idiopáticos.
- Las causas secundarias son embarazo, fibroides grandes y masas ováricas.

Patogenia

- Se cree que las cúspides valvulares se degeneran y que se forman agujeros dentro de ellas.
- La incompetencia de las válvulas aumenta la tensión sobre la válvula torrente abajo.
- Finalmente, una columna de válvulas se hace incompetente, lo que lleva a dilatación de la vena.

Presentación

- La mayoría de los pacientes se presenta debido a la naturaleza antiestética de las venas.
- Puede haber molestias, dolor, picazón y tumefacción asociados.
- Los síntomas pueden ser peores al final del día.

Complicaciones

- Dermatitis por estasis (varicosa).
- Ulceración varicosa.
- Lipodermatoesclerosis.
- Sangrado.
- Trombosis (tromboflebitis superficial).

Trombosis venosa profunda

Definición

- Trombosis dentro de las venas profundas de la pierna.

Datos epidemiológicos

- ~ 1 en 1000 habitantes cada año.

Causas

- Se relacionan con estasis de sangre, incremento de la coagulabilidad de la sangre, o ambos.
- Los factores de riesgo son inmovilidad, embarazo, intervención quirúrgica reciente (en particular de una extremidad inferior o la pelvis), enfermedad maligna, vuelos de larga distancia, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, hormonoterapia de reemplazo y trombofilia.

► A menudo operarán múltiples factores contribuidores dentro de un individuo.

Patogenia

- El flujo sanguíneo lento, o la coagulabilidad aumentada de la sangre, o ambos, superan la actividad anticoagulante natural y causan la formación de trombos en las venas profundas de las piernas.
- El trombo puede agrandarse conforme se propaga a lo largo de la luz de la vena.

Presentación

- Extremidad inferior hinchada, dolorosa, roja y caliente.
- Algunos casos pueden no generar síntomas o signos.

Complicaciones

► ► Tromboembolia pulmonar (p. 67)

Patología cardiaca

- Cardiopatía congénita **40**
- Angina de pecho **42**
- Angina inestable **43**
- Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST **44**
- Infarto de miocardio con elevación del segmento ST **46**
- Insuficiencia ventricular izquierda **48**
- Insuficiencia ventricular derecha **50**
- Cardiopatía valvular **51**
- Miocardiopatías **52**
- Endocarditis infecciosa **53**
- Miocarditis **54**
- Pericarditis **55**

Cardiopatía congénita

Defecto del tabique interventricular

- Es el tipo más común de cardiopatía congénita (CHD).
- Un orificio anormal en el tabique interventricular.
- Puede ocurrir en cualquier lugar en el tabique, pero casi todos se observan en la parte alta.
- Un defecto del tabique interventricular (VSD) pequeño puede tener poca importancia funcional, y quizás se cierre de manera espontánea con la edad. Sin embargo, persiste un riesgo de endocarditis infecciosa.
- Un VSD más grande causa un cortocircuito de izquierda a derecha y carga de volumen aumentada sobre el ventrículo derecho, con síntomas de insuficiencia cardiaca.

Conducto arterioso permeable

- Persistencia del conducto arterioso después de los 10 días de vida.
- Sangre sistémica fluye desde la aorta hacia la arteria pulmonar; lo que causa un cortocircuito de izquierda a derecha.
- El flujo sanguíneo hacia los pulmones está aumentado dos veces al igual que el retorno de volumen hacia el hemicardio izquierdo, lo que causa hipertrofia ventricular izquierda.
- La endocarditis infecciosa es una complicación frecuente.

Defecto del tabique interauricular

- Un orificio anormal en el tabique interauricular.
- El sitio más común es en la parte media del tabique, lejos de las válvulas auriculoventriculares.
- La sangre fluye desde la aurícula izquierda hacia la aurícula derecha, lo que causa un incremento de la circulación por los pulmones.
- Puede ser asintomático o causar fatigabilidad fácil durante la niñez.
- Puede presentarse durante la adultez debido a arritmias auriculares.

Defecto del tabique auriculoventricular

- Un defecto en la unión de los tabiques auricular y ventricular.
- En un defecto completo del tabique auriculoventricular (AVSD), hay una combinación de un defecto en la parte baja del tabique interauricular (ASD) y un VSD alto (en esencia un orificio exactamente en el centro del corazón).
- Casi todos funcionan como un VSD, con sobrecarga de volumen del ventrículo derecho.
- La forma más común de CHD se observa en niños con síndrome de Down.

Tetralogía de Fallot

- Comprende estenosis pulmonar, VSD, aorta cabalgada e hipertrofia ventricular derecha.
- La estenosis pulmonar causa un cortocircuito de derecha a izquierda y flujo sanguíneo reducido a los pulmones, lo que da lugar a cianosis.

Transposición de las grandes arterias

- Colocación incorrecta de la aorta hacia el ventrículo derecho y de la arteria pulmonar hacia el ventrículo izquierdo.
- Siempre hay un defecto asociado que permite la mezcla de sangre proveniente de ambas circulaciones (p. ej., VSD o conducto arterioso permeable [PDA]); de otro modo la anormalidad es incompatible con la vida.

Coartación de la aorta

- Un estrechamiento localizado de la luz del arco aórtico en posición distal al origen de la arteria subclavia izquierda.
- En la forma infantil, un PDA en posición distal a la coartación permite que haya gasto cardíaco hacia la parte baja del cuerpo, pero la mayor parte de esto consta de sangre desoxigenada que proviene del hemicardio derecho, de modo que hay cianosis de la mitad inferior del cuerpo.
- En la forma adulta, no hay PDA. Hay aumento del flujo sanguíneo hacia la mitad superior del cuerpo, y la mayoría de los pacientes presenta hipertensión de extremidad superior. Esta forma a menudo no se reconoce sino hasta la vida adulta.

Válvulas aórticas bicúspides

- Tienden a funcionar bien en el momento del nacimiento y no se detectan.
- En casi todas las válvulas bicúspides finalmente sobreviene estenosis aórtica calcificada (a una edad más temprana que la estenosis aórtica "senil" típica) o regurgitación aórtica.
- Riesgo aumentado de disección aórtica durante la vida adulta (p. 34).

Angina de pecho

Definición

- Episodios transitorios recurrentes de dolor retroesternal debido a isquemia miocárdica.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.

Causas

- Casi siempre se origina por aterosclerosis de arteria coronaria.
- Los principales factores de riesgo son tabaquismo, hipertensión, diabetes e hiperlipidemia.
- La hipertensión y la estenosis aórtica también pueden contribuir al causar hipertrofia ventricular izquierda y aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.

Patogenia

- La isquemia miocárdica ocurre siempre que la demanda miocárdica de oxígeno sobrepasa el aporte.
- Una estenosis fija importante de una arteria coronaria altera el flujo sanguíneo coronario cuando la demanda miocárdica de oxígeno aumenta, p. ej., durante el ejercicio.

Presentación

- Molestias en la parte central del pecho que suelen describirse como sensación de presión, pesantez, estrechez u opresión.
- El dolor a menudo se irradia en dirección ascendente por el cuello hacia la mandíbula, y a través de los hombros y la parte alta de los brazos.
- Puede asociarse con náuseas y sudoración.
- Los episodios de angina típicamente son precipitados por ejercicio o estrés emocional, duran algunos minutos, y terminan con el reposo o al tomar medicamentos.

Datos macroscópicos

- Estenosis importante de una arteria coronaria por aterosclerosis.
- No hay cambios macroscópicos visibles en el miocardio.

Datos histopatológicos

- La observación con el microscopio óptico no muestra características específicas en el miocardio.

Pronóstico

- La aterosclerosis a menudo es generalizada, de modo que los pacientes no sólo tienen riesgo por otras formas de cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda [LVF]), sino también por aneurisma aórtico abdominal, vasculopatía periférica, y apoplejía.

Angina inestable

Definición

- Isquemia miocárdica aguda grave sin necrosis miocárdica.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.

Causas

- Casi siempre se debe a aterosclerosis de arteria coronaria.

Patogenia

- La erosión de la superficie de una placa aterosclerótica inestable estimula la agregación plaquetaria sobre la placa.
- También pueden desprenderse fragmentos de plaquetas y embolizar por la arteria.
- La reducción del flujo sanguíneo coronario causa isquemia aguda del miocardio afectado, pero no necrosis miocárdica.

Presentación

- Síndrome coronario agudo con inicio repentino de dolor retroesternal prolongado por isquemia cardiaca en reposo o con esfuerzo mínimo.
- El electrocardiograma (ECG) muestra cambios propios de isquemia, pero no elevación del segmento ST.

Datos bioquímicos

- No hay aumento de la concentración sanguínea de troponina.

Datos macroscópicos

- Estenosis importante de la arteria coronaria afectada por una placa aterosclerótica complicada.
- No hay cambios macroscópicos visibles en el miocardio.

Datos histopatológicos

- La microscopía óptica no revela datos específicos en el miocardio.

Pronóstico

- Los pacientes tienen riesgo alto de eventos coronarios agudos futuros y aparición subsiguiente de LVF.

Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

Definición

- Necrosis de espesor parcial de un área del miocardio.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.

Causas

- Casi siempre se debe a aterosclerosis de arteria coronaria.

Patogenia

- La formación de grietas o fisuras en una placa aterosclerótica inestable estimula la formación de un trombo rico en plaquetas.
- El trombo causa estrechamiento prolongado importante de la arteria, de modo que parte del territorio del miocardio regado por dicha arteria sufre necrosis isquémica.

Presentación

- Síndrome coronario agudo con dolor retroesternal prolongado por isquemia cardíaca en reposo o con esfuerzo mínimo.
- El ECG muestra cambios propios de isquemia, pero no elevación del segmento ST.

Datos bioquímicos

- La concentración de troponina en sangre está alta.

Datos macroscópicos

- Estenosis importante de la arteria coronaria afectada por una placa aterosclerótica complicada.

Datos histopatológicos

- El cambio más temprano de infarto de miocardio es la eosinofilia citoplasmática aumentada, y pérdida de núcleos dentro de los miocitos afectados después de alrededor de 8 a 12 h.
- Hacia las 24 h, neutrófilos infiltran el área necrótica, y después de algunos días hay depósito de tejido de granulación.
- Al cabo de varias semanas, el tejido de granulación es reemplazado por tejido cicatrizal.

Pronóstico

- Los pacientes tienen riesgo alto de eventos coronarios agudos futuros, y aparición subsiguiente de LVF.

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Definición

- Necrosis de espesor total de un área del miocardio.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.

Causas

- Casi siempre es una complicación de aterosclerosis de arteria coronaria.

Patogenia

- La rotura de una placa aterosclerótica inestable de arteria coronaria estimula la formación de un trombo rico en fibrina, oclusivo, sobre la placa.
- La oclusión completa de la arteria coronaria lleva a necrosis de espesor total del área de miocardio regado por esa arteria (figura 4.1).

Presentación

- Dolor retroesternal intenso por isquemia cardíaca, que no se resuelve.
- Los pacientes a menudo describen una sensación de muerte inminente.
- El ECG muestra elevación del segmento ST o bloqueo de inicio reciente de la rama izquierda del fascículo.

Datos bioquímicos

- La concentración de troponina en sangre está alta.

Datos macroscópicos

- La arteria coronaria afectada muestra oclusión completa por un trombo que está sobre una placa aterosclerótica.
- El miocardio infartado no es discernible sino hasta alrededor de 15 h después del evento, cuando tiene aspecto blando y tumefacto, con un color rojo más oscuro.
- Hacia las 24 a 48 h, la zona infartada se torna de color amarillo.
- Al cabo de un periodo de semanas a meses, la zona de infarto queda reemplazada por tejido cicatrizal de color blanco, y la pared ventricular se adelgaza.

Datos histopatológicos

- El cambio más temprano propio del infarto de miocardio es la eosinofilia citoplasmática y pérdida de núcleos dentro de los miocitos afectados después de ~ 8 a 12 h.
- Hacia las 24 h, el área necrótica es infiltrada por neutrófilos, y después de algunos días hay depósito de tejido de granulación.
- Al cabo de semanas a meses, el tejido de granulación es reemplazado por tejido cicatrizal fibroso.

Pronóstico

- Las complicaciones inmediatas son arritmias ventriculares (que pueden ser mortales) e insuficiencia cardíaca aguda en casos graves. La rotura de la pared libre del ventrículo infartado causa hemopericardio con taponamiento cardíaco y muerte rápidos. El trombo que se forma sobre el miocardio acinético puede desprenderse y dar lugar a émbolos sistémicos.
- Las complicaciones más tardías son formación de aneurisma ventricular y la aparición de LVF.

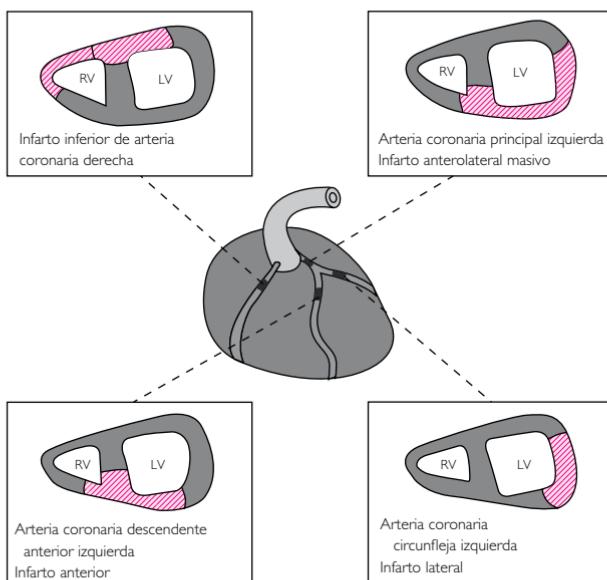


Figura 4.1 Territorios de infarto de miocardio de acuerdo con la arteria coronaria afectada. Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 90, figura 6.17.

Insuficiencia ventricular izquierda

Definición

- Un síndrome que se produce por gasto insuficiente del ventrículo izquierdo.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.
- Ocurre en ~ 1% de las personas después de los 75 años de edad, y en 2% después de los 80 años.

Causas

- Cardiopatía isquémica.
- Cardiopatía hipertensiva.
- Valvulopatía aórtica o mitral.

► Note que todas estas son comunes y, así, la LVF a menudo se debe a una combinación de dos o más de estas enfermedades.

Patogenia

- El gasto cardíaco en disminución desencadena un decremento de la presión arterial. La presión arterial baja estimula los barorreceptores y disminuye el flujo sanguíneo renal.
- Esto conduce a gran actividad simpática, y activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona.
- La presión arterial es restituida a expensas de incremento de la frecuencia cardíaca, de la resistencia vascular periférica (poscarga) y del volumen sanguíneo (precarga).
- Lamentablemente, esta solución a corto plazo es perjudicial a largo plazo porque el trabajo del corazón aumenta aún más (figura 4.2).
- En respuesta, el ventrículo izquierdo muestra hipertrofia, pero esto reduce el volumen de la cavidad ventricular y aminora el volumen sistólico.
- Finalmente, el corazón queda sobrecargado con sangre y se dilata.

Presentación

- Falta de aliento, fatiga, palpitaciones.
- En la enfermedad avanzada hay una tendencia a la aparición de edema periférico y ascitis.

Datos macroscópicos

- El corazón es pesado, y el ventrículo izquierdo muestra hipertrofia y dilatación.
- La o las causas subyacentes también pueden ser evidentes, p. ej., aterosclerosis de arteria coronaria o enfermedad valvular.

Datos histopatológicos

- El estudio histológico revela datos inespecíficos, por lo general hipertrofia de miocitos en placas, y fibrosis intersticial como resultado de lesión crónica de la cavidad.

Pronóstico

- El pronóstico es ominoso; muchos pacientes mueren en el transcurso de tres años luego del diagnóstico.
- Se asocia con mala calidad de vida y admisiones frecuentes al hospital.
- Las arritmias ventriculares mortales son una causa común de muerte repentina.

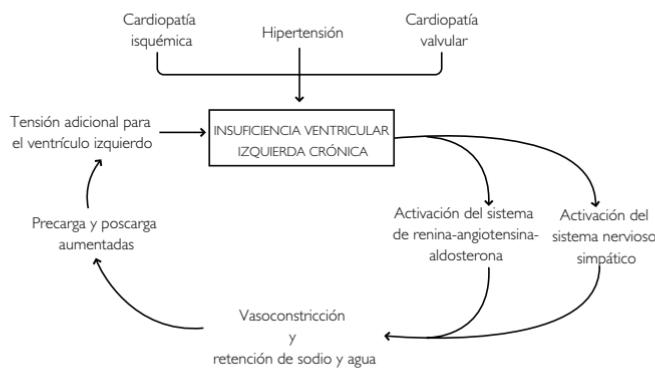


Figura 4.2 La respuesta neurohormonal en la insuficiencia ventricular izquierda crónica.
Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 84, figura 6.13.

Insuficiencia ventricular derecha

Definición

- Un síndrome que se produce por gasto insuficiente del ventrículo derecho.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- Se observa con frecuencia mucho menor que la LVF.

Causas

- La mayor parte de los casos se origina por enfermedades pulmonares crónicas, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis pulmonar; bronquiectasias y émbolos pulmonares recurrentes.
- Las causas más raras son cardiopatía isquémica que afecta el ventrículo derecho, y cardiopatía valvular del lado derecho.

Patogenia

- La insuficiencia ventricular derecha (RVF) casi siempre depende de hipertensión pulmonar causada por enfermedades pulmonares crónicas.
- La hipertensión pulmonar aumenta el trabajo del ventrículo derecho al requerir una presión de cavidad más alta para mantener gasto adecuado.
- Al principio hay hipertrofia del ventrículo derecho, pero después la cavidad se dilata y se hace insuficiente.

Presentación

- Empeoramiento de falta de aiento preexistente y aparición de edema periférico.

Datos macroscópicos

- El ventrículo derecho está hipertrófico y dilatado.

Datos histopatológicos

- El estudio histopatológico revela datos inespecíficos; por lo general muestra hipertrofia de miocitos en placas o atrofia con fibrosis intersticial.

Pronóstico

- Probabilidad alta de muerte por una combinación de insuficiencias cardíaca y respiratoria.
- Muchos pacientes mueren de manera repentina por una arritmia ventricular mortal que surge en el ventrículo derecho enfermo.

Cardiopatía valvular

Estenosis aórtica

- Es la valvulopatía más común.
- Casi siempre se origina por calcificación de una válvula tricúspide anatómicamente normal en el anciano (estenosis aórtica calcificada senil). Las válvulas aórticas bicúspides se calcifican a una edad más joven.
- La enfermedad reumática crónica también puede causar estenosis aórtica.
- Se cree que años de flujo sanguíneo turbulento a través de la válvula causan daño seguido por calcificación.
- Se presenta con dolor retroesternal, síncope y falta de aliento.

Regurgitación aórtica

- Causada por enfermedades que dilatan la raíz aórtica, p. ej., síndrome de Marfan, espondilitis anquilosante.
- Las anomalías congénitas de las hojuelas valvulares también pueden causar regurgitación aórtica (AR).
- La dilatación de la raíz aórtica causa tracción sobre el anillo de la válvula aórtica y evita el cierre estrecho de las hojuelas.
- Se presenta con falta de aliento y palpitaciones.

Estenosis mitral

- Por lo general es el resultado de cardiopatía valvular reumática crónica.
- El estrechamiento de la válvula evita el flujo libre de sangre desde la aurícula hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole ventricular.
- El aumento de la presión en la aurícula izquierda se transmite hacia el sistema venoso pulmonar; lo que origina edema pulmonar y falta de aliento.
- La aurícula izquierda se agranda y propende a presentar fibrilación auricular.
- Las válvulas mitrales estenóticas muestran engrosamiento notorio de las hojuelas valvulares y de las cuerdas tendinosas fijas a ellas. La fusión de las hojuelas da lugar al llamado aspecto en "boca de pez".

Regurgitación mitral

- Por lo general se debe a prolapso valvular mitral o cardiopatía isquémica.
- En el prolapso de válvula mitral, las hojuelas valvulares anormales se abomban hacia la aurícula izquierda durante la sístole ventricular.
- En la cardiopatía isquémica, la regurgitación se origina por una combinación de disfunción papilar isquémica y ampliación del anillo de la válvula mitral debido a dilatación del ventrículo izquierdo.
- Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante algún tiempo conforme el ventrículo y la aurícula izquierdos se agrandan para afrontar el volumen aumentado, pero por último hay descompensación y aparición de LVF.

Miocardiopatías

Miocardiopatía hipertrófica

- Es poco común, con una incidencia de 0.5%.
- ~ 70% de los casos se ha enlazado a mutaciones en genes que codifican para proteínas sarcoméricas, como la cadena pesada de β -miosina, troponina T, proteína de unión a miosina y α -tropomiosina.
- Amplio espectro de presentación, que incluye falta de aliento, angina, sícope, palpitaciones y muerte repentina.
- Los datos macroscópicos casi siempre comprenden hipertrofia ventricular izquierda asimétrica que afecta de modo predominante el tabique. El movimiento anterior sistólico asociado de la válvula mitral a menudo da pie a una placa de fibrosis endocárdica sobre el tabique, conocida como lesión por impacto mitral subaórtico.
- Algunos casos originan hipertrofia simétrica del ventrículo izquierdo, indistinguible de la causada por hipertensión o estenosis aórtica.
- El dato histológico característico de la HCM es la presencia de hipertrofia de miocitos, desarreglo de miocitos y fibrosis intersticial. El desarreglo de miocitos se refiere a la pérdida de la disposición paralela normal de los miocitos que, en lugar de eso, adoptan organizaciones oblicuas al azar.

Miocardiopatía dilatada idiopática

- Es poco común, con una incidencia de 0.2%.
- El modo de herencia comprende formas autosómica dominante, ligada a X y autosómica recesiva, así como herencia mitocondrial.
- Se han descrito mutaciones en varios genes, incluso los que codifican para actina cardíaca, desmina, sarcoglucano, troponina y tropomiosina.
- Se presenta con falta de aliento, fatiga y palpitaciones. La formación de trombo sobre el miocardio acinético puede causar émbolos sistémicos.
- Los datos macroscópicos comprenden masa aumentada del corazón, con dilatación y adelgazamiento de las cavidades cardíacas en ausencia de cualquier causa que la explique (p. ej., arteriopatía coronaria, enfermedad valvular; hipertensión, abuso del consumo de alcohol).
- Los datos microscópicos son inespecíficos, pero pueden mostrar atenuación de miocitos y pérdida de miofibrillas, con el agrandamiento de núcleos de miocitos, junto con fibrosis intersticial.

Miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica

- Se desconocen la incidencia y prevalencia exactas en la población general.
- Se han descrito mutaciones en genes que codifican para moléculas de adhesión celular.
- Las mutaciones llevan a desprendimiento y apoptosis de miocitos bajo tensión mecánica, con reemplazo por grasa y formación de tejido cicatrizal subsiguientes.
- Se presenta con palpitaciones o muerte repentina.
- Los datos macroscópicos consisten en adelgazamiento del ventrículo derecho, a menudo la vía de salida de dicho ventrículo, con aspecto amarillo debido a reemplazo por grasa.
- En el estudio al microscopio se observa reemplazo del miocardio normal del ventrículo derecho por grasa y fibrosis. El proceso morboso por lo general empieza en la región epicárdica, y avanza hacia la superficie endocárdica.

Endocarditis infecciosa

Definición

- Una infección de la superficie interior del corazón, por lo general una válvula cardíaca.

Clasificación

- La endocarditis aguda se origina por organismos patógenos que infectan un corazón estructuralmente normal.
- La endocarditis subaguda es una enfermedad más insidiosa causada por organismos débilmente patógenos que infectan un corazón estructuralmente anormal.

Datos epidemiológicos

- Es poco común, pero es importante reconocerla.

Datos microbiológicos

- La endocarditis aguda por lo general se debe a *Staphylococcus (S.) aureus*.
- La endocarditis subaguda se debe más comúnmente a *Streptococcus (S.) viridans* o a *enterococcus*.

Patogenia

- *S. aureus* por lo general tiene acceso a la sangre desde la piel por medio de catéteres vasculares a permanencia o por abuso de drogas por vía intravenosa.
- *S. viridans* entra a la sangre desde la orofaringe después del cepillado dental o de manipulación odontológica.
- Los enterococcus logran acceder al torrente sanguíneo después de instrumentación del intestino (endoscopia) o de la vejiga urinaria (cistoscopia o sondeo).

Presentación

- La endocarditis aguda del hemicardio izquierdo se presenta de manera aguda con fiebre y signos de daño de válvula. Los eventos embólicos sistémicos mayores también son comunes; los émbolos sépticos pueden viajar a múltiples órganos y causar abscesos.
- La endocarditis aguda del hemicardio derecho se presenta con fiebres, escalofríos y síntomas pulmonares prominentes debido a numerosos émbolos sépticos en los pulmones.
- La endocarditis subaguda causa fiebre leve y síntomas constitucionales. El diagnóstico puede ser difícil y es fácil que se pase por alto.

Datos macroscópicos

- La superficie endocárdica afectada está cubierta con vegetaciones friables.
- Los casos agudos pueden mostrar extensa destrucción de tejido subyacente, y formación de absceso.

Datos histopatológicos

- Las vegetaciones están compuestas de una mezcla de fibrina, células inflamatorias y colonias bacterianas que, casi siempre, son cocos grampositivos.

Pronóstico

- La endocarditis aguda genera mortalidad alta debido a destrucción rápida de válvula y a la aparición de insuficiencia cardiaca aguda.
- La endocarditis subaguda tiene una evolución más prolongada, pero persiste como una enfermedad grave en ausencia de diagnóstico y tratamiento.

Miocarditis

Definición

- Inflamación del miocardio no relacionada con isquemia.

Datos epidemiológicos

- Es rara.

Causas

- Casi siempre es de origen infeccioso.
- También han quedado implicados fármacos y toxinas.
- Algunos casos son idiopáticos.

Datos microbiológicos

- El virus coxsackie es el organismo más comúnmente implicado.
- Otros organismos son HIV, *Clostridium*, meningococos, *Mycoplasma*, *Borrelia*, *Leptospira* y *Trypanosoma*.

Patogenia

- La lesión de miocitos causa un grado variable de necrosis e inflamación.

Presentación

- Depende de la extensión de la necrosis miocárdica.
- Los casos leves pueden causar una enfermedad parecida a gripe sin síntomas de localización al corazón obvios y no se diagnostican.
- Los casos más graves causan falta de aliento, dolor retroesternal y palpitaciones.
- Los casos muy graves se presentan como una urgencia médica, con insuficiencia cardiaca aguda y choque cardiógenico, lo que imita un infarto agudo masivo de miocardio.

Datos macroscópicos

- Los cambios macroscópicos varían ampliamente, dependiendo de la gravedad.
- Es importante que muchos casos de miocarditis no producen alteraciones anatomo-patológicas macroscópicas, y el corazón tiene aspecto normal a simple vista.
- Los casos de miocarditis muy graves que producen necrosis extensa pueden generar una anormalidad macroscópica similar a infarto de miocardio.

Datos histopatológicos

- Todas las formas de miocarditis muestran un infiltrado celular inflamatorio junto con necrosis o degeneración miocárdica.
- El infiltrado por lo general es una mezcla de linfocitos e histiocitos.
- A veces se observa un infiltrado rico en eosinófilos (miocarditis por hipersensibilidad) o el miocardio contiene células gigantes (miocarditis de células gigantes).

Pronóstico

- La recuperación casi siempre es completa, sin complicaciones.
- La miocarditis de células gigantes tiene una evolución fulminante, con aparición casi inevitable de insuficiencia cardiaca y con mortalidad alta.

Pericarditis

Definición

- Inflamación del pericardio.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.

Causas

- Las infecciones son una causa común, y pueden ser virales (coxsackie, EBV, HIV), bacterianas (extensión desde una neumonía, fiebre reumática aguda, tuberculosis) o micóticas.
- El infarto agudo de miocardio de espesor total causa pericarditis sobre el infarto.
- Otras causas diversas comprenden insuficiencia renal grave (pericarditis "urémica"), hipotiroidismo, enfermedades autoinmunitarias multisistémicas (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), intervención quirúrgica cardiaca, radioterapia, infiltración maligna, y algunos fármacos.

Patogenia

- La lesión del pericardio causa una respuesta inflamatoria.

Presentación

- Dolor en el centro del pecho que empeora con la inspiración o en decúbito, y se alivia al sentarse hacia adelante.
- Un derrame pericárdico grande superpuesto puede causar falta de aliento.

Datos macroscópicos

- La superficie epicárdica del corazón es rugosa debido a la presencia de un exudado inflamatorio.
- Puede haber filamentos de material fibrinoso entre las dos superficies pericárdicas.
- El exudado puede ser purulento si se asocia con infección bacteriana.
- Es posible que haya un derrame pericárdico asociado.

Datos histopatológicos

- El pericardio está infiltrado por células inflamatorias, a menudo con depósito de fibrina.
- Pueden observarse células malignas en casos debidos a infiltración maligna.

Pronóstico

- La pericarditis infecciosa a menudo se resuelve con tratamiento apropiado.
- La pericarditis asociada con un infarto agudo de miocardio está regida por el resultado del infarto.
- La pericarditis urémica implica insuficiencia renal grave, con riesgo acompañante de mortalidad.
- La pericarditis maligna por lo general implica enfermedad metastásica importante, y mal pronóstico.
- Cualquier causa de pericarditis puede llevar a un derrame pericárdico reactivo que, si es grande, requiere drenaje urgente para prevenir taponamiento cardíaco.

Patología respiratoria

- Malformaciones de las vías respiratorias **58**
- Enfermedades benignas de la nariz y los senos paranasales **59**
- Enfermedades malignas de la nariz y los senos paranasales **60**
- Enfermedades nasofaríngeas **61**
- Enfermedades laringeas **62**
- Insuficiencia respiratoria **63**
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda **64**
- Bronquiectasias **65**
- Fibrosis quística **66**
- Tromboembolia pulmonar **67**
- Hipertensión pulmonar **68**
- Asma **69**
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica **70**
- Neumonía bacteriana **72**
- Fibrosis pulmonar idiopática **74**
- Neumonitis por hipersensibilidad **76**
- Cáncer pulmonar **78**
- Derrame pleural **80**
- Neumotórax **81**
- Mesotelioma maligno **82**

Malformaciones de las vías respiratorias

Hernia diafragmática congénita

- Un defecto en el diafragma causado por falta de cierre de los canales pleuroperitoneales durante las semanas 8 a 10 de la gestación.
- Asas de intestino e hígado pueden pasar hacia el tórax y comprimir el pulmón en desarrollo, lo que causa hipoplasia pulmonar.
- Los lactantes por lo general se presentan con insuficiencia respiratoria y 50% fallece en el transcurso de 24 horas después del nacimiento.

Malformación adenomatoide (quística) congénita

- Una masa pulmonar compuesta de bronquiolos terminales. No existen alvéolos normales.
- Por lo regular hay afección de un solo lóbulo.
- Muchos casos se diagnostican mediante ultrasonografía prenatal a las 20 semanas de gestación.
- Casi todas causan cierto grado de dificultad respiratoria y, de esta manera, se extirpan quirúrgicamente.

Secuestro pulmonar

- Una masa de tejido pulmonar separada que carece de conexión normal con las vías respiratorias.
- Los secuestros tienen un riego sanguíneo sistémico.
- Casi todos son intrapulmonares y se encuentran en el lóbulo inferior izquierdo.
- Hasta 50% de los secuestros extrapulmonares puede relacionarse con otras anomalías.
- Los secuestros pulmonares pueden quedar infectados o causar hemoptisis masiva.

Laringomalacia

- Enfermedad relativamente común en la cual la epiglotis y los cartílagos aritenoides se colapsan durante la inspiración.
- Los recién nacidos afectados se presentan con estridor inspiratorio durante las primeras semanas de vida.
- El estridor puede empeorar hasta casi los seis meses de edad y después muestra mejoría gradual.
- La mayoría de los niños está libre de síntomas hacia los 24 meses de edad.

Enfermedades benignas de la nariz y los senos paranasales

Pólipos de la nariz y los senos paranasales

- Lesiones polipoïdes benignas del tracto sinonasal.
- Por lo general se relacionan con episodios repetidos de inflamación por infección o rinitis alérgica.
- Predominan en adultos. La presencia en niños debe hacer que se sospeche la posibilidad de fibrosis quística.
- Presentes con obstrucción nasal.
- En el estudio histológico, los pólipos comprenden un centro de estroma inflamado edematoso cubierto por epitelio tipo sinonasal.

Papilomas de Schneider

- Un grupo de lesiones papilares benignas que surgen a partir del epitelio sinonasal.
- El tipo exofítico se presenta a partir del tabique nasal y está compuesto de arborizaciones papilares cubiertas por epitelio escamoso blando.
- El tipo endofítico (invertido) surge a partir de la pared lateral de la nariz y está compuesto de lóbulos invertidos de epitelio de transición/escamoso con muchos microquistes intraepiteliales.
- El tipo oncocítico (ciliárdico) se observa a partir de la pared nasal lateral y está compuesto de proliferaciones exofítica y endofítica de epitelio oncocítico cilíndrico con muchos microquistes intraepiteliales.
- Todos los tipos tienen riesgo de recurrencia local si la extirpación es incompleta. El riesgo de recurrencia es más alto con el tipo invertido.

Sinusitis micótica alérgica

- Reacción alérgica a antígenos micóticos omnipresentes.
- Se presenta con escozor y secreción nasales.
- Los casos graves pueden dar lugar a una masa inflamatoria destructiva grande.
- El estudio histológico muestra una disposición estratificada de material mucoide con abundantes eosinófilos y restos celulares eosinóflicos. Las hifas de hongos suelen ponerse de relieve dentro del material con tinciones especiales.

Enfermedades malignas de la nariz y los senos paranasales

Carcinoma de células escamosas de la nariz y los senos paranasales

- Es la neoplasia maligna más común del tracto sinonasal.
- Se presenta en ancianos con síntomas de una lesión de masa.
- Los sitios más comunes son el seno maxilar; pared nasal lateral y tabique nasal.
- Los tumores nasales tienden a ser queratinizantes y a estar bien diferenciados.
- Los tumores de los senos paranasales tienden a ser no queratinizantes y a estar menos bien diferenciados.
- El pronóstico para tumores confinados a la cavidad nasal es bueno (supervivencia de 80% a 5 años); para tumores de los senos paranasales es menos favorable.

Adenocarcinomas de la nariz y los senos paranasales

- Son la segunda neoplasia maligna más común del tracto sinonasal.
- La incidencia de los adenocarcinomas de tipo salival es igual en ambos géneros y casi todos surgen en los senos maxilares. El tipo histológico más común es el carcinoma quístico adenoidal.
- El adenocarcinoma tipo intestinal muestra una notoria predilección por varones, y por lo general surge en el seno etmoidal y la cavidad nasal. Hay una asociación bien reconocida con exposición ocupacional, en particular en trabajadores de la madera.
- Los adenocarcinomas de tipo no intestinal tienden a afectar los senos etmoidal y maxilar.

Carcinoma indiferenciado de la nariz y los senos paranasales

- Enfermedad maligna rara, pero muy agresiva que surge en el tracto sinonasal.
- Se presenta con una masa grande, con destrucción ósea.
- El estudio histológico muestra hojas de células indiferenciadas con actividad mitótica alta y necrosis.
- El pronóstico es ominoso, con supervivencia a cinco años de 20%.

Neuroblastoma olfatorio

- Enfermedad maligna sinonal rara que surge a partir del epitelio olfatorio.
- La edad de inicio es bimodal, de los 10 a 20 y 50 a 60 años de edad.
- Se presenta con obstrucción nasal, anosmia y cefaleas.
- El estudio histológico muestra lobulillos de células de color azul redondas, pequeñas, estrechamente empacadas, que pueden formar seudorosetas o rosetas verdaderas.

Melanoma maligno

- Enfermedad maligna de la nariz y los senos paranasales muy rara que se presenta con síntomas de obstrucción nasal, secreción y dolor.
- El estudio histológico muestra melanocitos malignos que pueden crecer en multitud de patrones diferentes.
- El pronóstico por lo general es malo.

Enfermedades nasofaríngeas

Angiofibroma nasofaríngeo

- Tumor benigno raro de tejido blando que surge de manera exclusiva en la nasofaringe de varones jóvenes (edad máxima de inicio 15 años).
- El estudio histológico presenta una neoplasia altamente vascular en la cual vasos de tamaño variable están rodeados por un estroma fibroblástico celular. La lesión está cubierta por un epitelio sinonasal intacto.
- Ocurre recurrencia local en ~ 20% de los pacientes después de intervención quirúrgica.

Carcinoma nasofaríngeo

- Neoplasia epitelial maligna que surge en la nasofaringe.
- Se presenta en adultos con obstrucción nasal, pérdida de la audición y tinnitus.
- La incidencia muestra notoria variación geográfica; es en particular común en el sur de China, Tailandia y Filipinas.
- Fuerte relación con EBV y la dieta.
- En el estudio histológico se reconocen tres subtipos: no queratinizantes, queratinizantes y basaloides.
- La mayor parte de los casos se trata con radioterapia radical.
- La supervivencia a cinco años es de ~ 60%.

Enfermedades laríngeas

Nódulos de las cuerdas vocales

- Tumores benignos de la mucosa laríngea.
- Los nódulos se ven en su mayor parte en mujeres jóvenes, relacionadas con abuso vocal.
- Se presentan con cambios vocales.
- Lesiones pequeñas que surgen en el tercio medio de ambas cuerdas vocales.
- El estudio histológico indica un nódulo con un estroma edematoso, que a continuación se torna fibrótico.

Pólipo de cuerdas vocales

- Crecimiento benigno de la mucosa laríngea.
- Ocurre a cualquier edad y con igual incidencia en ambos géneros.
- Se presenta con cambios vocales.
- Afecta el espacio ventricular o espacio de Reinke de una cuerda vocal.
- El estudio histológico muestra un pólipos con un estroma que puede ser variablemente edematoso, mixoide, hialino o fibroso.

Amiloidosis laríngea

- Una forma localizada de amiloidosis.
- Por lo regular surge en la cuerda vocal falsa.
- Se presenta con cambios vocales.
- El estudio histológico presenta un depósito de material eosinófilo amorfo por debajo del epitelio. El amiloide se tiñe con rojo Congo, y muestra cambios cromáticos bajo luz polarizada.
- El amiloide por lo común se deriva de inmunoglobulinas de cadena ligera.

Papilomas escamosos

- Son las neoplasias laríngeas benignas más comunes.
- Se relacionan con virus del papiloma humano (HPV) tipos 6 y 11.
- La incidencia por edad es bimodal, < 5 años y 20 a 40 años de edad.
- Se presentan con cambios vocales.
- El estudio histológico muestra arborizaciones papilares exofíticas ramificadas cubiertas por epitelio escamoso blando.
- Los niños suelen presentar una enfermedad más agresiva, con recurrencias tempranas y cambio más alto de diseminación más allá de la laringe.
- Los adultos tienden a mostrar una evolución más favorable, con recurrencias menos frecuentes.

Carcinoma de células escamosas

- Es la neoplasia maligna más frecuente de la laringe.
- Ocurre en adultos de edad avanzada, con predominio en varones.
- Se vincula con abuso del consumo de tabaco y de alcohol.
- Se presenta con cambios vocales.
- En el estudio histológico se observan nidos infiltrantes de células epiteliales malignas que muestran diferenciación escamosa.
- El pronóstico depende del estadio del tumor en el momento de la presentación.

Insuficiencia respiratoria

Definición

- pO_2 arterial < 8 kPa.

Subtipos

- El tipo 1 se relaciona con pCO_2 normal o baja.
- El tipo 2 se vincula con pCO_2 aumentada.

Causas

- Tipo 1: neumonía grave, embolia pulmonar, asma aguda, fibrosis pulmonar, insuficiencia ventricular izquierda aguda.
- Tipo 2: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), trastornos neuromusculares que alteran la ventilación.

Patogenia

- La insuficiencia respiratoria tipo 1 es un resultado de desproporción ventilación/perfusión en áreas de los pulmones. La ventilación aumentada elimina cualquier exceso de dióxido de carbono, pero no puede compensar para la pO_2 baja.
- La insuficiencia respiratoria tipo 2 es un resultado de una hipovenitilación alveolar generalizada. Se observa alteración de la transferencia tanto de oxígeno como de dióxido de carbono, de modo que la pCO_2 está aumentada, además de la pO_2 baja.

Presentación

- Es característico que la insuficiencia respiratoria aguda aparezca de manera repentina en un paciente con pulmones por lo demás sanos. Existe dificultad respiratoria obvia, con hiperventilación.
- La insuficiencia respiratoria crónica es un problema más persistente en aquellos con enfermedades pulmonares crónicas. En contraste, el cuadro clínico puede ser de manera sorprendente leve a pesar de pO_2 baja, debido a mecanismos compensatorios.

Complicaciones

- La hipoxia crónica prolongada causa hipertensión pulmonar y, por último, insuficiencia ventricular derecha.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Definición

- Una forma muy grave de lesión pulmonar aguda definida como una proporción de $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ en presencia de infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax y en ausencia de insuficiencia ventricular izquierda.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.

Causas

- Cualquier lesión grave del pulmón puede llevar a síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS).
- Las causas comunes son neumonía grave, choque, traumatismo, transfusiones múltiples y semiahogamiento.

Patogenia

- El daño grave del pulmón provoca necrosis alveolar difundida, con deterioro grave del intercambio de gases normal.

Presentación

- Falta de aliento grave además de signos de la causa subyacente.

Datos macroscópicos

- Es característico que ambos pulmones sean notoriamente pesados y estén llenos de líquido; a menudopesan $> 1\,000 \text{ g}$ cada uno (un pulmón normal pesa ~ 300 a 400 g).

Datos histopatológicos

- El dato histopatológico característico es **daño alveolar difuso** que se caracteriza por la presencia de membranas hialinas que revisten espacios alveolares.
- Las membranas hialinas están compuestas de una mezcla de fibrina y células epiteliales alveolares necróticas.

Pronóstico

- Enfermedad grave con mortalidad alta que promedian 30 a 50%, dependiendo de la causa.
- Los sobrevivientes por lo general presentan anomalías funcionales pulmonares residuales.

Bronquiectasias

Definición

- Dilatación permanente anormal de bronquios, acompañada por inflamación en sus paredes y en el parénquima pulmonar adyacente.

Datos epidemiológicos

- Es poco común en países desarrollados.
- Es una causa de morbilidad importante en países menos desarrollados.

Causas

- Una enfermedad estructural que se produce por varias causas.
- En países desarrollados, las bronquiectasias por lo general se relacionan con obstrucción de un área del pulmón (p. ej., tumor o cuerpo extraño) o en asociación con fibrosis quística. Muchos casos resultan ser idiopáticos.
- En países menos desarrollados, las infecciones pulmonares graves son una importante causa.

Patogenia

- Se cree que son el resultado de debilitamiento de las paredes bronquiales provocada por inflamación recurrente.
- La formación de tejido cicatrizal en el parénquima pulmonar adyacente ejerce tracción sobre los bronquios debilitados, lo que hace que se dilaten de manera permanente.

Presentación

- Tos productiva persistente y hemoptisis (que puede ser masiva).

Datos macroscópicos

- Las áreas afectadas del pulmón contienen vías respiratorias visiblemente dilatadas, llenas con material mucopurulento que se extiende hasta la superficie pleural.
- En casos obstructivos, la causa suele observarse en posición proximal, p. ej., un tumor.

Datos histopatológicos

- Dilatación bronquial con inflamación crónica notoria en la pared, a menudo con agregados linfoides y centros germinales.
- Los alvéolos adyacentes pueden mostrar una neumonía aguda y con organización.

Complicaciones

- Hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha.
- Depósito de proteína amiloide A en hojas con plegamiento β en múltiples órganos (amiloidosis AA).

Fibrosis quística

Definición

- Trastorno hereditario causado por una mutación en el gen que codifica para el **regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística** (CFTR).

Datos epidemiológicos

- Es la enfermedad genética mortal más común en países europeos.
- ~ 1 de cada 2 500 lactantes nacidos en el Reino Unido tiene fibrosis quística (CF).

Aspectos genéticos

- Se hereda de manera autosómica recesiva.
- El gen que codifica para el CFTR está en el cromosoma 7q y codifica para un canal de ion cloruro.
- Se han descrito más de 1 400 mutaciones, aunque la más frecuente es una delección en la posición 508 que lleva a pérdida de un aminoácido fenilalanina (la mutación ΔF508).

Patogenia

- La mutación ΔF508 causa plegamiento anormal de la proteína del CFTR y su degradación subsiguiente en la célula.
- Otras mutaciones pueden dar lugar a una proteína con ubicación correcta, pero con función anormal.
- La falta del CFTR normal causa transferencia defectuosa de electrólito a través de membranas de células epiteliales, lo que da lugar a secreciones mucosas espesas.

Presentación

- La mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad pulmonar debido a infecciones recurrentes. Al principio, bacterias comunes colonizan los pulmones, pero más tarde *Pseudomonas aeruginosa* a menudo se hace el organismo predominante.
- También es común la insuficiencia pancreática.
- Puede ocurrir obstrucción intestinal durante el periodo neonatal debido a meconio espeso (ileo meconial), o aparecer en etapas más avanzadas de la niñez.
- La enfermedad del hígado aparece en etapas tardías.
- Algunos casos pueden diagnosticarse cuando se encuentra tripsina inmunorreactiva sérica alta en pruebas de detección neonatales.

Datos macroscópicos

- Los pulmones de niños de mayor edad por lo general muestran bronquiectasias difundidas.
- El hígado puede tener aspecto graso y, en casos graves, puede ser cirrótico.

Datos histopatológicos

- Los pulmones muestran vías respiratorias bronquiectásicas que contienen moco espeso. Puede observarse inflamación aguda si existe infección activa.
- El hígado muestra bilis espesa en conductos biliares intrahepáticos. Puede haber fibrosis periportal que, en casos más graves, progresiona hacia cirrosis.

Pronóstico

- El lapso de vida promedio hoy día es de ~ 35 años.
- La mayoría de los pacientes muere como resultado de enfermedad pulmonar.

Tromboembolia pulmonar

Definición

- Oclusión de una arteria pulmonar por trombos embólicos.

Datos epidemiológicos

- Es muy común y a menudo el diagnóstico es insuficiente.

Causas

- Puesto que los émbolos pulmonares se originan a partir de trombosis venosa profunda, los factores de riesgo son los mismos que para esa enfermedad, esto es, inmovilidad, enfermedad médica aguda, intervención quirúrgica reciente, enfermedad maligna, embarazo, trastornos trombóticos congénitos y adquiridos.

Patogenia

- Un fragmento de trombo desprendido desde una trombosis venosa profunda emboliza por medio del hemicardio derecho hacia la circulación arterial pulmonar y se aloja en una arteria pulmonar.

Presentación

- La presentación clínica depende del tamaño de la arteria pulmonar bloqueada por el émbolo.
- El bloqueo de una arteria pulmonar importante por lo normal conduce a la muerte instantánea debido a un aumento enorme y repentino de la presión arterial pulmonar, insuficiencia ventricular derecha aguda y paro cardíaco.
- El bloqueo de arterias de mediano calibre causa un área de desproporción ventilación-perfusión en los pulmones, con falta de aliento.
- Los émbolos pulmonares más pequeños suelen llevar a síntomas sutiles de falta de aliento, dolor torácico y mareo; es fácil que éstos no se diagnostiquen.

Datos macroscópicos

- Los émbolos son visibles como fragmentos de trombos dentro de arterias pulmonares.
- Los trombos son firmes y de color pardo, y la superficie de corte puede mostrar bandas visibles (líneas de Zahn).

Datos histopatológicos

- Los tromboémbolos frescos están compuestos de una mezcla de fibrina y células sanguíneas enmarañadas, a menudo dispuestas en bandas lineales alternantes que corresponden a las líneas de Zahn macroscópicas.
- Los tromboémbolos se organizan después de 2 a 3 días con crecimiento interno de tejido de granulación compuesto de fibroblastos y capilares que provienen de la pared del vaso.
- Los tromboémbolos de evolución prolongada llegan a ser evidentes como nódulos fibrosos que se proyectan desde la pared del vaso o como bandas fibrosas que cruzan la luz de una arteria pulmonar.

Pronóstico

- ~ 30% de los pacientes muere por embolia pulmonar.
- El riesgo de muerte es mucho más alto si el diagnóstico no se realiza de inicio.

Hipertensión pulmonar

Definición

- Una presión media en la arteria pulmonar > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante ejercicio.

Subtipos

- La hipertensión pulmonar secundaria es una complicación de enfermedad pulmonar o cardiaca crónica.
- La hipertensión pulmonar primaria se presenta en ausencia de enfermedad pulmonar o cardiaca crónica.

Datos epidemiológicos

- La hipertensión pulmonar secundaria es muy común.
- La hipertensión pulmonar primaria es rara.

Causas

- Las causas comunes de hipertensión secundaria son COPD, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia ventricular izquierda y tromboémbolos pulmonares crónicos.
- La hipertensión pulmonar primaria puede ser idiopática o relacionarse con ciertos fármacos, infección por HIV, vasculopatía del colágeno y cortocircuitos congénitos desde la circulación sistémica hacia la pulmonar.

Patogenia

- La hipoxia crónica y la fibrosis pulmonar obliterante llevan a la aparición de presión aumentada en la circulación arterial pulmonar.

Presentación

- La hipertensión pulmonar secundaria causa empeoramiento de los síntomas de la enfermedad preexistente, con falta de aliento cada vez mayor.
- La hipertensión pulmonar primaria se presenta con disnea de esfuerzo y fatiga. También los mareos y el síncope son comunes.

Datos macroscópicos

- La presencia de aterosclerosis en arterias pulmonares de gran calibre es un indicio de hipertensión pulmonar subyacente.
- También puede haber hipertrofia del ventrículo derecho.

Datos histopatológicos

- Todos los casos muestran hipertrofia muscular y proliferación íntima de arterias pulmonares de pequeño calibre y muscularización de arteriolas pulmonares.
- En casos graves se observan lesiones plexiformes, que se caracterizan por una proliferación de espacios vasculares parecidos a hendidura desde la pared arterial.
- En casos muy graves puede existir necrosis fibrinoide de la pared arterial.

Pronóstico

- La hipertensión pulmonar secundaria por lo general implica enfermedad cardiaca o pulmonar subyacente importante, con pronóstico ominoso.
- El pronóstico de la hipertensión pulmonar primaria también es muy malo, con supervivencia a cinco años de sólo 25 a 50%.

Asma

Definición

- Trastorno inflamatorio crónico de vías respiratorias grandes, que se caracteriza por episodios recurrentes de estrechamiento reversible de las vías respiratorias.

Datos epidemiológicos

- Es muy común; afecta >10% de los niños y a 5% de los adultos.

Causas

- La mayor parte de los casos se relaciona con **atopia**, una tendencia genética del sistema inmunitario a producir IgE en respuesta a alérgenos ambientales comunes.
- La causa del asma no atópico es incierta, pero algunos médicos han sugerido un enlace con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Patogenia

- Los individuos atópicos muestran respuesta a alérgenos ambientales comunes al producir grandes cantidades de IgE específica para alérgeno, que se une a la superficie de mastocitos.
- La reexposición al alérgeno causa formación de enlaces covalentes de alérgeno-anticuerpos IgE específicos y desgranulación de mastocitos.
- Los mastocitos desgranulados estimulan la inflamación de las vías respiratorias y el broncoespasmo.
- La inflamación continua da lugar a vías respiratorias hipersensibles que reaccionan a diversos estímulos, entre ellos el ejercicio, aire frío y humo de cigarrillos.

Presentación

- Episodios intermitentes de falta de aliento, sibilancias y sensación de estrechez en el tórax.
- También es común la tos, en particular por la noche.

Datos macroscópicos

- El aspecto macroscópico de los pulmones de la mayoría de los asmáticos suele ser normal.
- Quizá se observen tapones de moco espeso en las vías respiratorias en presencia de enfermedad grave.

Datos histopatológicos

- Las vías respiratorias muestran evidencia de actividad inflamatoria con eosinófilos que por lo general no se observa en las vías respiratorias normales.
- Además puede haber engrosamiento de la membrana basal, hiperplasia de células caliciformes y músculo liso prominente.

Pronóstico

- En general es bueno con tratamiento apropiado.
- Hay una tasa de mortalidad pequeña relacionada con asma agudo grave.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Definición

- Enfermedad crónica de los pulmones que se caracteriza por falta de aiento debido a obstrucción del flujo de aire poco reversible y progresiva.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.
- En su mayor parte es una enfermedad de fumadores adultos entre la edad mediana y ancianos.

Causas

- La mayor parte de los casos se presentan por tabaquismo.
- Los casos en individuos más jóvenes pueden deberse a deficiencia de α -1-antitripsina.

Patogenia

- Se cree que la inflamación de bronquiolos pequeños y la formación de tejido cicatrizal en los mismos es la fuente principal de obstrucción del flujo de aire.
- El desequilibrio de proteasas y antiproteasas causa destrucción del parénquima pulmonar, con dilatación de espacios aéreos terminales (enfisema) y atrapamiento de aire.
- La hiperplasia de glándulas mucosas y los efectos irritantes del humo causan tos productiva (bronquitis crónica).

Presentación

- Inicio repentino de falta de aiento con el esfuerzo en un trasfondo de tos y producción de esputo prolongadas.
- La espirometría típicamente muestra un FEV1 bajo y proporción FEV1/FVC baja (figura 5.1).

Datos macroscópicos

- Los pulmones están hiperinflados y se observa moco espeso en las vías respiratorias, y en espacios aéreos terminales dilatados.
- Puede haber ampollas.

Datos histopatológicos

- Inflamación crónica y fibrosis de bronquiolos pequeños (bronquiolitis obstructiva crónica).
- Macrófagos finamente pigmentados en bronquiolos respiratorios (bronquiolitis respiratoria).
- Espacios aéreos terminales dilatados (enfisema).
- Las vías respiratorias más grandes suelen mostrar hiperplasia de glándulas de moco.

Pronóstico

- Declinación gradual de la función pulmonar con episodios de exacerbación aguda debidos a infección, neumotórax o embolia pulmonar.
- A continuación ocurren hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha.
- A menudo coexiste insuficiencia ventricular izquierda debido a cardiopatía isquémica.
- La muerte suele relacionarse con una combinación de insuficiencias respiratoria y cardiaca.

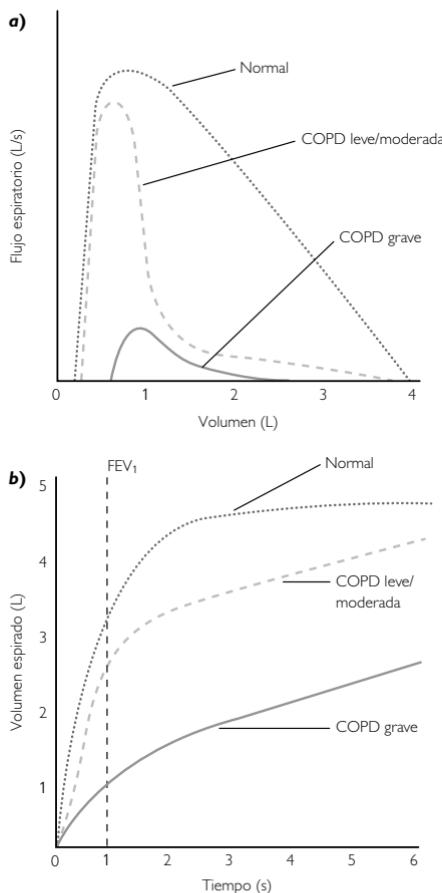


Figura 5.1 a) Asas de flujo-volumen en un individuo normal en comparación con pacientes que padecen COPD. En la COPD leve a moderada, el flujo inmediato es relativamente normal (esta es la razón por la cual el flujo máximo puede ser normal en aquellos con COPD temprana, pero después el flujo de aire disminuye con rapidez). En la COPD grave, el flujo de aire es muy inadecuado, con notorio atrapamiento de aire (note cómo al inicio de la inspiración ya hay casi 1 L de aire en los pulmones). b) Espirometría en un individuo normal en comparación con pacientes con COPD. Nótese cómo en la COPD el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) está reducido, pero el volumen final espirado es relativamente normal (sólo tardan más tiempo en llegar ahí!). Por ende, la proporción entre FEV_1 y FVC está disminuida. Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 115, figura 7.7.

Neumonía bacteriana

Definición

- Infección del parénquima pulmonar provocada por bacterias.

Clasificación

- Adquirida en la comunidad.
- Adquirida en el hospital.
- Por aspiración.
- Por inmunosupresión.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.

Datos microbiológicos

- Adquirida en la comunidad: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*.
 - Adquirida en el hospital: bacterias gramnegativas, p. ej., *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*.
 - Por aspiración: bacterias aerobias y anaerobias mixtas.
 - Por inmunosupresión: todas las ya mencionadas son posibles (así como viral, por micobacterias y por *Pneumocystis*).
- Las infecciones coexistentes múltiples son comunes en pacientes inmunosuprimidos.

Patogenia

- Las bacterias atacan las defensas del pulmón y establecen infección dentro de los alvéolos.

Presentación

- Tos productiva, falta de aliento, dolor torácico y fiebre.

Datos macroscópicos

- El parénquima pulmonar infectado se palpa firme y tiene aspecto amarillento.
- Puede exprimirse material purulento a partir de vías respiratorias pequeñas.
- La pleura suprayacente puede mostrar evidencia de pleuritis.

Datos histopatológicos

- Los espacios alveolares están llenos con un infiltrado inflamatorio rico en neutrófilos. A menudo son visibles colonias de bacterias dentro del exudado.
- En casos de neumonía por aspiración, puede haber material alimentario dentro del parénquima pulmonar.
- Los casos graves complicados por formación de absceso muestran destrucción del tejido pulmonar y reemplazo por hojas confluentes de neutrófilos.

Pronóstico

- En general se espera recuperación con terapia antimicrobiana apropiada en un individuo por lo demás sano.
- Las complicaciones son insuficiencia respiratoria, septicemia, derrame pleural, empiema y absceso pulmonar. Éstas son más probables en presencia de organismos virulentos o en sujetos con enfermedad cardíaca y pulmonar coexistente.

Fibrosis pulmonar idiopática

Definición

- Neumonía intersticial idiopática limitada al pulmón y relacionada con un aspecto histológico de neumonía intersticial habitual.

Datos epidemiológicos

- La mayoría de los pacientes tiene de 50 a 70 años de edad.
- Los varones quedan afectados alrededor de dos veces más a menudo que las mujeres.

Causas

- Se desconocen.

Patogenia

- Se piensa que se debe a episodios repetidos de daño focal del epitelio alveolar.
- Las células epiteliales alveolares lesionadas expresan citocinas profibróticas, como factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) e interleucina-10 (IL-10) que estimulan la formación irreversible de tejido cicatrizal en los pulmones (figura 5.2).

Presentación

- Falta de aliento y tos no productiva progresivas.

Datos macroscópicos

- Fibrosis pulmonar notoria con cambio en panal de abeja.
- La enfermedad es más visible en las periferias de los lóbulos inferiores.

Datos histopatológicos

- Proceso fibrótico no uniforme, heterogéneo, que se caracteriza por áreas del pulmón con formación notoria de tejido cicatrizal yuxtapuestas a islas del pulmón relativamente normal ("variabilidad espacial").
 - Hay evidencia de fibrosis activa en la forma de numerosos sitios fibroblásticos ("variabilidad temporal").
- Este cuadro histopatológico, que se conoce como **neumonía intersticial habitual (UIP)**, siempre se observa en la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), pero no es específico para ella.

Pronóstico

- Muy ominoso, con supervivencia promedio de sólo 2 a 3 años a partir del momento del diagnóstico.
- Un evento terminal común es una exacerbación aguda de IPF, que en el estudio histológico se caracteriza por daño alveolar difuso sobre un trasfondo del patrón de UIP.

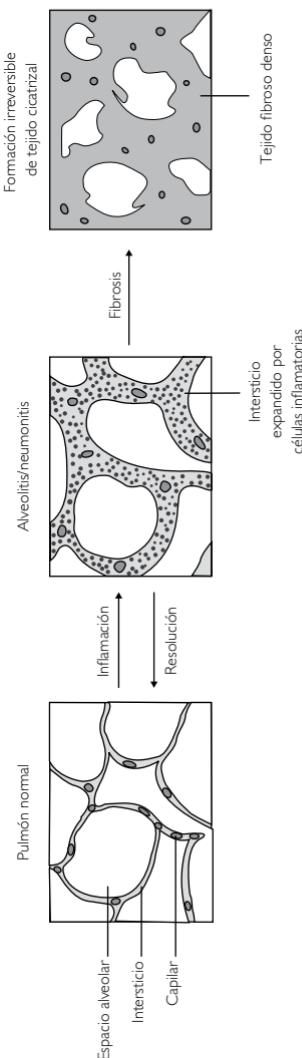


Figura 5.2 Evolución de la enfermedad pulmonar parenquimatoso difusa (DPLD). El intersticio normal es delgado y contiene capilares arteriales pulmonares. En la DPLD, el intersticio queda expandido por un infiltrado de células inflamatorias ("neumonitis" o "alveolitis"), lo que deteriora el intercambio de gases. Puede haber resolución completa, pero el peligro es la formación de fibrosis que destruye de forma permanente el parénquima pulmonar.

Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Raman, Oxford University Press, p. 126, figura 7.10.

Neumonitis por hipersensibilidad

Definición

- Una enfermedad pulmonar intersticial causada por una reacción inmunitaria a antígenos inhalados.

Sinónimos

- Alveolitis alérgica extrínseca.
- Formas individuales de la enfermedad también se conocen con muchos otros nombres (pulmón del granjero, pulmón del humidificador, pulmón del descortezador del arce, pulmón del trabajador de setas, pulmón del criador de palomas, pulmón del criador de aves, etcétera).

Datos epidemiológicos

- Es poco común.

Causas

- Bacterias termófilas (heno, composta, o conductos de aparatos de aire acondicionado, contaminados).
- Hongos (cebada, polvo de madera, o corteza de arce, mohos).
- Proteínas aviares (heces y plumas de aves).

Patogenia

- Los antígenos inhalados llevan a una reacción inmunitaria anormal en los pulmones.
- Comprende una combinación de reacciones de hipersensibilidad mediadas por anticuerpos (tipo 2), por inmunocomplejos (tipo 3), y por células (tipo 4) (p. 10).

Presentación

- La enfermedad aguda sigue a la exposición a grandes cantidades de antígeno, y causa falta de aliento, tos y fiebre intensas 4 a 6 h después de la exposición. La resolución ocurre en el transcurso de 12 a 18 h después de que cesa la exposición.
- La enfermedad crónica se produce por exposición prolongada a pequeñas cantidades de antígeno, con inicio gradual de falta de aliento, tos seca y fatiga.

Datos radiográficos

- La tomografía computarizada (CT) de alta resolución muestra opacidades intersticiales lineales y nódulos pequeños que predominan en los lóbulos medio a superior.
- A menudo se asocia con bronquiectasias por tracción y áreas en panal de abeja.

Datos histopatológicos

- Neumonía intersticial crónica celular con acentuación peribronquiolar.
- También puede haber focos de neumonía en organización y granulomas con formación incompleta.

Pronóstico

- En general es bueno si se identifica el antígeno causal y se evita la exposición al mismo.
- La exposición persistente puede llevar a fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria irreversibles.

Carcinoma pulmonar

Definición

- Tumor epitelial maligno que se presenta en el pulmón.

Datos epidemiológicos

- El cáncer más común y mortal, con > 1 millón de muertes al año.

Causas

- Hasta 90% de los casos se atribuyen de manera directa al tabaquismo.

Carcinogénesis

- Las mutaciones de TP53 son comunes en todos los tipos de carcinoma pulmonar.
- Sobrexpresión de HER2 y KRAS en adenocarcinomas.
- Sobrexpresión de EGFR y pérdida de 3p en carcinomas de células escamosas.
- La desactivación de RB es casi universal en carcinomas de células pequeñas.

Presentación

- Los síntomas relacionados con el crecimiento local del tumor son falta de aliento progresiva, tos, dolor torácico, ronquera o pérdida de la voz, hemoptisis, pérdida de peso y neumonía recurrente.
- Pueden presentarse dolores abdominal, óseo y síntomas neurológicos por metástasis.
- Una pequeña proporción de carcinomas de células pequeñas se observa con síndromes paraneoplásicos o el síndrome de la vena cava superior.

Datos macroscópicos

- Una masa tumoral firme, blanca/gris dentro del pulmón.
- Puede observarse consolidación amarilla en el parénquima pulmonar en posición distal a tumores proximales grandes debido a una neumonía obstructiva.
- Llega a observarse fruncimiento pleural sobre tumores periféricos que han infiltrado la pleura.
- En ocasiones se observan depósitos tumorales metastásicos en ganglios linfáticos hiliares.

Datos histopatológicos

- El **adenocarcinoma** es un tumor epitelial maligno que muestra diferenciación glandular o producción de mucina, o ambos.
- El **carcinoma de células escamosas** es un tumor epitelial maligno que muestra queratinización o puentes intercelulares, o ambos.
- El **carcinoma de células pequeñas** es un tumor epitelial maligno que consta de células pequeñas con citoplasma escaso, bordes celulares poco definidos, cromatina finamente granular y falta de核elos. El recuento mitótico es alto y la necrosis suele ser extensa.
- El **carcinoma de células grandes** es un carcinoma de células indiferenciadas (no pequeñas) y no muestra evidencia de diferenciación escamosa o glandular.

Pronóstico

- Es malo; en casi todos los países la supervivencia a cinco años es de ~ 10%.

Estadificación anatomo-patológica TNM 7 de carcinomas pulmonares

Tumor primario (T)

T1a: Tumor ≤ 2 cm de tamaño, confinado al pulmón.

T1b: Tumor > 2 a 3 cm de tamaño, confinado al pulmón.

T2: Tumor de 3 a 7 cm de tamaño; tumor de cualquier tamaño que afecta el bronquio principal en posición 2 cm o más distal a la carina, invade la pleura visceral y causa atelectasia parcial.

T3: Tumor > 7 cm de tamaño; tumor de cualquier tamaño que invade la pared torácica, diafragma, pericardio, pleura mediastínica, bronquio principal < 2 cm en posición distal a la carina, causa atelectasia total; nódulos tumorales múltiples en el mismo lóbulo.

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade el mediastino, corazón, grandes vasos, carina, tráquea, esófago, vértebras; múltiples nódulos tumorales en el mismo pulmón, pero en lóbulos diferentes.

Ganglios linfáticos regionales (N)

N0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales o hilares ipsilaterales.

N2: Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos o por debajo de la carina ipsilaterales.

N3: Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos o hilares contralaterales o en cualesquier ganglios linfáticos escalenos o supraclaviculares.

Derrame pleural

Definición

- Acumulación de líquido excesivo dentro del espacio pleural.

Datos epidemiológicos

- Es común.

Causas

- Insuficiencia ventricular izquierda.
- Neumonía.
- Embolia pulmonar.
- Enfermedad maligna.
- Enfermedades autoinmunitarias multisistémicas (p. ej., lupus, artritis reumatoide).

Patogenia

- Congestión venosa pulmonar elevada (insuficiencia ventricular izquierda), inflamación de la pleura (neumonía, embolia pulmonar, enfermedad autoinmunitaria), infiltración de la pleura (enfermedad maligna).

Presentación

- Los derrames pequeños suelen ser asintomáticos (pero, pueden ser visibles en estudios de imágenes).
- Los derrames grandes causan falta de aliento.

Datos macroscópicos

- Se observa líquido dentro del espacio pleural.
- El líquido puede ser de color paja, hemorrágico o purulento.

Datos citopatológicos

- El examen citológico del líquido pleural en enfermedades benignas muestra células mesoteliales y números variables de células inflamatorias, dependiendo de la causa.
- El líquido pleural debido a enfermedad maligna puede contener células malignas con núcleos pleomórficos agrandados.

Pronóstico

- Los derrames paraneumónicos y los que se deben a émbolos pulmonares se resuelven al momento del tratamiento.
- El derrame pleural debido a insuficiencia ventricular izquierda por lo general implica enfermedad avanzada y pronóstico ominoso.
- El derrame pleural debido a enfermedad maligna siempre se debe a enfermedad metastásica y tiene muy mal pronóstico.

Neumotórax

Definición

- Presencia de aire en el espacio pleural.

Datos epidemiológicos

- Es común.
- Afecta más a varones que a mujeres.

Causas

- El neumotórax espontáneo típicamente se presenta en varones jóvenes altos y delgados. Se cree que se debe a la rotura de burbujas apicales delicadas pequeñas de tejido pulmonar que se producen por distensión de los pulmones.
- Enfermedad pulmonar subyacente, por ejemplo, COPD, asma, neumonía, tuberculosis, fibrosis quística, sarcoidosis, carcinoma pulmonar; IPF. Las enfermedades raras que suelen relacionarse con neumotórax son histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomatosis pulmonar y endometriosis torácica.
- Traumatismo, por ejemplo, herida torácica penetrante, fracturas de costillas.
- Iatrogénico, por ejemplo, canulación de la vena subclavia, biopsia pulmonar.

Patogenia

- El aire escapa del pulmón dañado hacia el espacio pleural hasta que las presiones se igualan.
- El pulmón se colapsa a un grado variable, dependiendo del tamaño del neumotórax.
- Rara vez, los tejidos cerca del defecto pulmonar actúan como válvula unidireccional, lo que evita que la presión se iguale. La acumulación continua de presión y volumen en el espacio pleural desplaza las estructuras mediastínicas, lo que causa paro cardiorrespiratorio (**neumotórax a tensión**).

Presentación

- Inicio repentino de dolor torácico pleurítico unilateral.
- Puede haber falta de aliento, dependiendo del tamaño del neumotórax. Los pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente por lo regular notarán empeoramiento de los síntomas.

Datos radiográficos

- Existe aire dentro del espacio pleural junto con colapso pulmonar de magnitud variable.

Datos histopatológicos

- El tejido pulmonar apical extirpado de pacientes con neumotórax espontáneo muestra una o más ampollas relacionadas con colapso alveolar y fibrosis subpleurales.
- La pleura visceral suprayacente muestra hiperplasia mesotelial reactiva e inflamación (que a menudo es abundante en eosinófilos).

Pronóstico

- Casi una tercera parte de los pacientes con neumotórax espontáneo sufre episodios recurrentes, por lo general en el mismo lado.

Mesotelioma maligno

Definición

- Un tumor maligno que se presenta en la pleura a partir de células mesoteliales y que muestra un patrón de crecimiento difuso sobre las superficies pleurales.

Datos epidemiológicos

- La mayor parte de los casos se observa en varones > 60 años de edad.
- La incidencia aún está aumentando debido al periodo de latencia prolongado entre la exposición a asbestos y la aparición del tumor.
- Se espera que la incidencia alcance un máximo entre 2015 y 2020.

Causas

- Más de 90% de los casos es atribuible de manera directa a la exposición a asbestos.
- El asbestos anfibol es el tipo más potente, seguido por el crisotilo y después el amosite.
- Otras posibles causas comprenden fibras minerales no asbestos y radiación terapéutica.

Patogenia

- Las fibras de asbestos inhaladas quedan atrapadas de manera permanente en el pulmón.
- Casi ninguna suscita una reacción tisular y éstas quizás son las que causan los efectos carcinogénicos.
- Una minoría queda cubierta con hierro, lo que forma cuerpos de asbestos.

Presentación

- Falta de aliento, a menudo debida a un derrame pleural unilateral grande y dolor torácico.
- La pérdida de peso y el malestar general a menudo son intensos.

Datos macroscópicos

- De inicio se observan múltiples nódulos pequeños que tachonan la pleura parietal.
- Conforme crece el tumor, los nódulos se hacen confluentes y forman una masa tumoral que encierra todo el pulmón y se fusiona a la pared torácica.

Datos citopatológicos

- Los mesoteliomas epiteloides tienen mayor probabilidad de sembrarse hacia el líquido pleural, donde se observan células malignas que forman láminas, agrupaciones y papilas.

Datos histopatológicos

- El **mesotelioma epitelioide** está compuesto de células redondas, que forman túbulos y papilas.
- El **mesotelioma sarcomatoide** está compuesto de células malignas fusiformes alargadas.
- El **mesotelioma bifásico** contiene una mezcla de tipos epitelioide y sarcomatoide.
- El **mesotelioma desmoplásico** es una variante compuesta de números pequeños de células malignas ubicadas en tejido colagenoso muy denso.

Pronóstico

- Muy malo.

Patología gastrointestinal

- Malformaciones gastrointestinales 84
- Enfermedades de la cavidad oral 86
- Enfermedades de las glándulas salivales 87
- Esofagitis 88
- Pólips y nódulos esofágicos 89
- Cáncer esofágico 90
- Gastritis 92
- Pólips gástricos 93
- Cáncer gástrico 94
- Tumores del estroma gastrointestinal 96
- Duodenitis péptica 97
- Enfermedad celiaca 98
- Infarto de intestino delgado 99
- Infecciones intestinales 100
- Obstrucción intestinal 102
- Apendicitis aguda 103
- Enfermedad de Crohn 104
- Colitis ulcerosa 105
- Colitis microscópica 106
- Pólips colorrectales 108
- Cáncer colorrectal 110
- Enfermedad diverticular 112
- Patología anal 113

Malformaciones gastrointestinales

Atresia esofágica

- Ocurre en uno de cada 3 500 nacidos vivos.
- Se produce por división fallida del intestino anterior hacia los canales traqueal y esofágico durante el primer mes de la vida embrionaria.
- Casi siempre existe una comunicación entre la parte distal del esófago y la tráquea, conocida como fistula traqueoesofágica.
- Los recién nacidos se presentan con tos y sofocación durante la alimentación.
- Al menos la mitad de los lactantes afectados tiene otras malformaciones congénitas y los defectos cardíacos explican casi todas las muertes en lactantes con atresia esofágica.

Atresia duodenal

- Es menos común que la atresia esofágica.
- Se relaciona con síndrome de Down en 30% de los casos.
- Se origina por fracaso de la apoptosis epitelial y canalización incompleta de la luz duodenal hacia las ocho semanas de gestación.
- La obstrucción por lo regular es distal a la ampolla de Vater.
- La ecografía prenatal muestra dilatación de la parte proximal del duodeno, y del estómago, con polihidramnios.

Exonfalos

- Defecto de la pared abdominal anterior en el ombligo, que hace que el contenido del abdomen sobresalga a través del ombligo.
- El abultamiento está cubierto por un saco transparente compuesto de membrana amniótica y peritoneo.
- Ocurre debido al fracaso del intestino medio para regresar al abdomen desde el celoma umbilical durante la embriogénesis.

Gastrosquisis

- Defecto de la pared abdominal anterior que yace al lado del ombligo, a través del cual sobresalen asas de intestino.
- A diferencia del exonfalo, no está cubierta por un saco protector.

Malrotación

- Posición anómala del intestino y el mesenterio debido a la falta de rotación del intestino en desarrollo conforme regresa del celoma umbilical al abdomen durante el desarrollo.
- Un intestino con malrotación tal vez tiene una base mesentérica estrecha, lo que predispone a volvulo alrededor de la arteria mesentérica superior.
- El riego arterial alterado lleva a necrosis isquémica de todo el intestino medio, que se extiende desde el duodeno hasta el colon transverso.
- La necrosis causa sangrado hacia el intestino y genera un riesgo alto de perforación.
- Sin intervención quirúrgica expedita, la enfermedad puede ser mortal.

Divertículo de Meckel

- Un remanente del conducto vitelino-intestinal, la estructura que conecta el intestino primitivo al saco vitelino.
- Se estima que existe en 2% de la población normal.
- La mucosa del divertículo puede contener áreas de tejido gástrico o pancreático (heterotopia).
- La mayoría de los niños con un divertículo de Meckel son asintomáticos.

- El síntoma más común es sangrado rectal indoloro debido a ulceración en un divertículo que contiene mucosa gástrica secretora de ácido.
- Además puede sobrevenir obstrucción del intestino delgado, relacionada con invaginación o incarceración.

Ano imperforado

- Término que abarca cualquier estado atrésico del recto o el ano.
- La gravedad de las lesiones varía desde estenosis del canal anal hasta agenesia anorrectal.
- Desde el punto de vista quirúrgico se consideran anomalías altas o bajas, dependiendo del nivel de terminación del intestino respecto al piso pélvico.
- Los defectos bajos son más fáciles de corregir y la función posoperatoria es buena.
- Los defectos más altos son más difíciles de corregir porque tienen mayor probabilidad de relacionarse con fistulas entre el recto y el tracto genitourinario, así como con un piso pélvico deficiente.

Enfermedad de Hirschsprung

- No es estrictamente una malformación, sino una enfermedad gastrointestinal congénita en la cual hay falta de células ganglionares en un tramo variable de la pared intestinal.
- Se produce por fracaso de la migración de los neuroblastos desde el esófago hacia el canal anal durante las semanas 5 a 12 de gestación.
- La falta de células ganglionares provoca espasmo en el segmento aganglionar.
- Se presenta con obstrucción intestinal y falta de expulsión de meconio 24 horas después del nacimiento.
- La biopsia rectal por aspiración es el estándar para el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung. El dato clave es la falta de células ganglionares en la submucosa y fibras nerviosas anormalmente gruesas en la capa mucosa.

Enfermedades de la cavidad oral

Candidiasis

- Micosis que es más común en inmunosuprimidos.
- En clínica existe eritema con formación de seudomembrana.

Actinomicosis

- Bacterias anaerobias grampositivas que forman parte de la flora oral normal y colonizan las criptas de amígdalas, placa dental y encías.
- Puede ocurrir infección patológica si los organismos entran al tejido más profundo mediante traumatismo (p. ej., exodoncia).

Líquen plano

- A menudo afecta la cavidad oral (libro p. 288).

Pénfigo vulgar

- Por lo común afecta la cavidad oral (libro p. 291).

Penfigoide de mucosas

- También conocido como penfigoide cicatrizal.
- Enfermedad ampollar autoinmunitaria que afecta de modo predominante a mucosas.
- Se presenta entre los 50 y 70 años de edad con formación de ampollas orales.
- A menudo también hay afección de la conjuntiva, las vías respiratorias superiores y la piel.
- El estudio histológico muestra separación del epitelio escamoso desde el tejido conjuntivo subyacente con un infiltrado inflamatorio variable.
- El estudio con inmunofluorescencia directa muestra depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la zona de la membrana basal.

Papiloma escamoso

- Proliferación exofítica benigna de epitelio escamoso.
- Casi siempre ocurre en personas de 30 a 50 años de edad.
- Muestra predilección por los paladares duro y blando, y por la úvula.
- El estudio histológico muestra arborizaciones papilares revestidas por epitelio escamoso maduro.

Fibroma

- Proliferación benigna de tejido fibroso en respuesta a irritación.
- Casi siempre se presenta como una masa oral indolora en un adulto de 30 a 50 años de edad.
- El estudio histológico muestra una masa subepitelial de tejido colagenoso denso.

Granuloma piógeno

- Lesión vascular benigna que es mejor denominarla “hemangioma capilar lobulillar”.
- Se presenta con una masa polipoide de color rojo oscuro, que a menudo se ulcerá.
- El estudio histológico muestra una proliferación lobulillada de vasos sanguíneos de pequeño calibre.

Carcinoma de células escamosas

- Es la enfermedad maligna más común de la cavidad oral.
- Muestra fuerte vinculación con el consumo de alcohol y con el tabaquismo.
- 30% tiene metástasis hacia ganglios linfáticos regionales en el momento de la presentación.
- En general la supervivencia a cinco años es de ~ 50%.

Enfermedades de las glándulas salivales

Mucocele

- Acumulación de moco salival debido a bloqueo de un conducto salival.
- Ocurre por lo común en el labio inferior.
- El estudio histológico muestra una lesión quística llena de mucina y revestida por epitelio (mucocele de retención) o tejido de granulación (mucocele de extravasación).

Adenoma pleomorfo

- Es la neoplasia más común de las glándulas salivales.
- Casi siempre ocurre en la glándula parótida como una masa de crecimiento lento e indolora.
- El estudio citológico mediante aspiración con aguja fina (FNA) es celular, con abundantes células epiteliales y mioepiteliales, y fragmentos de estroma fibrilar.
- El estudio histológico muestra un tumor circunscrito compuesto de una mezcla de endotelio ductal, células mioepiteliales y un estroma mixocondroide.
- Es un tumor benigno, pero puede recurrir después de escisión incompleta.

Tumor de Warthin

- Es la segunda neoplasia más común de glándula salival.
- Casi todos ocurren en la glándula parótida como una masa de crecimiento lento, indolora.
- El estudio citológico de FNA muestra láminas de células epiteliales oncocíticas con abundantes células linfoides en el fondo.
- El estudio histológico muestra un tumor circunscrito compuesto de una doble capa de epitelio oncocítico, con un estroma linfóide denso subyacente.
- Es un tumor benigno, pero puede recurrir después de escisión incompleta.

Carcinoma mucoepidermoide

- Es la neoplasia maligna más común de la glándula salival.
- Se presenta con una masa hipersensible relacionada con una glándula salival importante.
- El estudio citológico de FNA muestra moco, células intermedias y mucosas.
- El estudio histológico muestra un tumor infiltrativo compuesto de una mezcla de células intermedias, escamoideas y mucosas. Puede observarse cambio quístico.
- Casi todos los tumores son de bajo grado y se comportan bien, con una supervivencia > 95%.
- Los tumores de alto grado son agresivos, con supervivencia de ~ 45%.

Carcinoma de células acinares

- Tumor maligno de glándula salival que se origina en su mayor parte en la parótida.
- Se presenta con una masa que puede ser dolorosa.
- El estudio histológico muestra un tumor compuesto de células acinares serosas con citoplasma granular que puede crecer en diversos patrones estructurales.
- La supervivencia a cinco años es de ~ 80%.

Carcinoma quístico adenoide

- Tumor maligno de glándula salival que surge en su mayor parte en glándulas salivales menores.
- Se presenta con una masa de crecimiento lento que puede ser dolorosa.
- El estudio histológico muestra un tumor infiltrativo compuesto de células epiteliales basaloïdes y células mioepiteliales, que clásicamente forman hojas cribiformes. Con mucha frecuencia se observa invasión perineural.
- La supervivencia a cinco años es de ~ 60%.

Esofagitis

Definición

- Inflamación del esófago.

Presentación

- Dolor retroesternal ardoroso (pirosis).
- También pueden sobrevenir disfagia e hipo.

Esofagitis por reflujo

- Causada por ácido gástrico que refluye hacia la parte inferior del esófago.
- Es muy común; es más predominante en varones de raza blanca adultos, pero puede ocurrir en varones y mujeres de todas las razas, y en niños.
- Los estados y enfermedades predisponentes son consumo de alcohol, medicamentos, hipotiroidismo, embarazo, hernia hiatal, diabetes y obesidad.
- La biopsia de mucosa muestra cambios degenerativos del epitelio escamoso, demostrados por hiperplasia de células basales y extensión de papillas vasculares hacia la parte alta del epitelio. La inflamación típicamente es leve con eosinófilos dispersos.
- ~ 10% de los pacientes presenta metaplasia glandular de la parte baja del esófago, que es visible en la endoscopia (**esófago de Barrett**).
► El esófago de Barrett se relaciona con incremento de 50 veces del riesgo de adenocarcinoma esofágico (p. 90). Los pacientes con esófago de Barrett deben considerarse para ingreso en un programa de vigilancia con endoscopia y biopsia regulares para verificar si existe displasia epitelial glandular.

Esofagitis inducida por fármacos (“por píldoras”)

- Causada por toxicidad directa de medicamentos para la mucosa esofágica.
- Ocurre en su mayoría en ancianos.
- Los fármacos causales comunes son tabletas de bifosfonatos y hierro.
- La biopsia de mucosa muestra inflamación aguda con erosión o ulceración del epitelio de superficie. En casos causados por tabletas de hierro puede observarse pigmento de hierro de color oro-pardusco cubierto con costras.
- Por lo regular se resuelve después de que se suspende el fármaco causal.

Esofagitis eosinofílica

- Enfermedad poco común que ocurre en su mayor parte en individuos atópicos con un antecedente de alergia, asma y sensibilidad a fármacos.
- La biopsia de mucosa muestra infiltración densa de la mucosa por eosinófilos, que con frecuencia forman agrupaciones.
- El pronóstico es bueno si se diagnostica y trata en etapas tempranas. Si se deja sin tratamiento puede llevar a estrecheces esofágicas graves.

Esofagitis infecciosa

- Se observa casi de manera exclusiva en aquellos con alteraciones inmunitarias, porque en circunstancias normales el esófago es muy resistente a la infección.
- La biopsia de mucosa muestra inflamación junto con seudohifas en *Candida*; multinucleación, y marginación de cromatina en el herpes simple e inclusiones en la infección por citomegalovirus.

Pólipsos y nódulos esofágicos

Papiloma escamoso

- Lesión poco común que se observa como un pólipo pequeño, de color blanco, en la parte distal del esófago en la endoscopia.
- Aunque se ha especulado infección por virus del papiloma humano (HPV), en casi ningún estudio se ha identificado material de HPV dentro de ellos.
- El estudio histológico muestra epitelio escamoso que forma proyecciones papilares.

Leiomiorama

- Tumor benigno poco común de músculo liso que se origina a partir de las capas musculares del esófago.
- Por lo general produce una masa polipoide cubierta por mucosa, que suele mostrar ulceración superficial.
- El estudio histológico muestra fascículos entrelazados de células de músculo liso.

Tumor de células granulares

- Tumor neural poco común que puede ocurrir en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, pero que se observa con mayor frecuencia en lengua y esófago.
- Forma un pequeño nódulo de mucosa elevado y firme en la parte baja del esófago.
- En el estudio histológico se caracteriza por agregados de células poligonales grandes con citoplasma granular conspicuo.
- Casi todos son benignos, aunque se han informado raros casos malignos.

Pólipo fibrovascular

- Rara lesión esofágica que de manera característica se presenta con disfagia.
- Puede alcanzar un tamaño de modo alarmante grande (¡hasta 25 cm de largo!), de modo que puede regurgitar hacia la faringe o la boca.
- En la endoscopia es visible como una lesión pedunculada sobre un tallo largo.
- El estudio histológico muestra una lesión polipoide cubierta por epitelio escamoso con un centro de estroma subyacente compuesto de tejido fibroso laxo, grasa y una vasculatura prominente.

Cáncer esofágico

Definición

- Tumor epitelial maligno que surge en el esófago.
- Se distinguen dos subtipos principales: **carcinoma de células escamosas** y **adenocarcinoma**.

Datos epidemiológicos

- Ambos tipos se observan a una edad mediana de 65 años de edad.
- El adenocarcinoma esofágico ha atraído mucho la atención en países desarrollados debido al incremento notorio y continuo de la incidencia durante decenios recientes.

Causas

- Consumo inveterado de tabaco y alcohol para el carcinoma de células escamosas.
- La enfermedad por reflujo gastroesofágico crónica, que da pie a esófago de Barrett, es la causa más común del adenocarcinoma.

Carcinogénesis

- Ambos tipos suelen albergar mutaciones de TP53.

Presentación

- Disfagia, dolor retroesternal o epigástrico y pérdida de peso.
- Para el momento en que la mayoría de los pacientes busca ayuda, el tumor ya está avanzado.

Datos macroscópicos

- Masa tumoral en el esófago que puede crecer hacia la luz de una manera exofítica o infiltrar hacia la pared de una manera tipo placa.
- Los carcinomas de células escamosas tienden a ocurrir en la parte media del esófago, mientras que los adenocarcinomas lo hacen en la parte baja del esófago.

Datos histopatológicos

- Los carcinomas de células escamosas muestran células epiteliales malignas infiltrantes, con evidencia de diferenciación escamosa, esto es, puentes intercelulares o queratinización, o ambos.
- Los adenocarcinomas presentan células epiteliales malignas infiltrantes con evidencia de diferenciación glandular; esto es, formación de túbulos o producción de mucina, o ambas. La mucosa esofágica adyacente puede mostrar displasia de alto grado dentro de un área de esófago de Barrett.

Pronóstico

- Por lo general es ominoso debido a presentación tardía.
- Las tasas de supervivencia a cinco años son de ~ 10 a 20%.

Estadificación anatomo-patológica TNM 7 del carcinoma esofágico

Tumor primario (T)

- pT1a: El tumor invade hasta planos no más profundos que la submucosa.
- pT2: El tumor invade la *muscularis propia*.
- pT3: El tumor invade la adventicia.
- pT4: El tumor invade estructuras adyacentes.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- pN0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.
- pN1: Una o dos metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.
- pN2: Tres a seis metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.
- pN3: Siete o más metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

Gastritis

Gastritis hemorrágica aguda

- Causada por un fenómeno adverso repentino para la mucosa gástrica.
- A menudo es el resultado de un periodo de autoindulgencia no controlada y exagerada en el consumo de bebidas alcohólicas, pero cualquier enfermedad médica aguda que reduzca el flujo sanguíneo gástrico también puede causar gastritis aguda.
- La endoscopia muestra muchas erosiones puntiformes que resuman sangre.
- Las formas graves pueden causar hemorragia importante del tracto gastrointestinal superior.
- El estudio histológico enseña infiltración neutrofílica de la mucosa gástrica, con hemorragia y necrosis de mucosa.
- La gastritis aguda por lo general se resuelve con rapidez y sin contratiempos.

Gastritis química/reactiva

- Causada por cualquier lesión de bajo grado de la mucosa gástrica.
- Se ve en su mayor parte en el antro en relación con reflujo de bilis o con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).
- La endoscopia revela eritema de la mucosa gástrica.
- Los datos histológicos indican congestión vascular, hiperplasia foveolar y proliferación de músculo liso. La inflamación es mínima o nula.
- La gastritis reactiva por lo general se resuelve sin complicaciones si se elimina la causa.

Gastritis por píldoras de hierro

- Causada por los efectos corrosivos de tabletas de hierro ingeridas.
- El estudio histológico muestra inflamación aguda con erosión o ulceración de la mucosa gástrica. Puede observarse pigmento amarillo-pardusco.

Gastritis por *Helicobacter*

- Una causa muy común de gastritis, que por lo regular predomina en el antro.
- La mayor parte de los casos depende de *Helicobacter pylori*, un bastón gramnegativo flagelado curvo.
- *H. heilmannii*, que forma una espiral más estrecha, explica < 1% de los casos.
- El estudio histológico muestra un infiltrado inflamatorio linfoide denso en la lámina propia, con infiltración de neutrófilos de la mucosa superficial.
- Los organismos pueden identificarse en tinciones sistemáticas, pero se visualizan mejor en tinciones especiales que ponen de relieve las bacterias.
- La gastritis casi siempre cura al erradicar el organismo.
- En una pequeña proporción de casos no tratados, la gastritis puede complicarse por ulceración péptica, carcinoma gástrico (p. 94), o linfoma gástrico de células B de la zona marginal (p. 279).

Gastritis autoinmunitaria

- Causada por ataque autoinmunitario dirigido a células parietales en glándulas del fondo.
- El estudio histológico muestra infiltración de la mucosa del cuerpo por linfocitos y células plasmáticas. El infiltrado es dirigido hacia glándulas del fondo con pérdida de células principales y parietales. La metaplasia de tipos pilórico e intestinal es común.
- Existe riesgo aumentado de tumores neuroendocrinos y carcinoma gástricos.
- También algunos pacientes presentan anticuerpos contra el factor intrínseco, lo que lleva a agotamiento de vitamina B₁₂ y anemia megaloblástica (p. 258).

Pólipsos gástricos

Pólipo hiperplásico

- Pólipo común que ocurre en su mayor parte en el antró o el cuerpo.
- Lesión reactiva no neoplásica que se cree que representa una respuesta regenerativa exagerada a lesión de la mucosa.
- Por lo general se relaciona con enfermedad gástrica subyacente, como gastritis por *Helicobacter* o autoinmunitaria.
- El estudio histológico muestra un pólipo que contiene epitelio foveolar tortuoso alargado y dilatado en una lámina propia inflamada edematoso.

Pólipo de glándula del fondo

- Pólipo común que sólo se presenta en el cuerpo o el fondo.
- Puede ocurrir de manera esporádica o en vinculación con poliposis adenomatosa familiar (FAP).
- Los pólipos relacionados a FAP tienen más probabilidades de ser múltiples y ocurren a una edad más joven.
- Los pólipos esporádicos en circunstancias normales no se vinculan con enfermedad de la mucosa subyacente.
- En algunas publicaciones se ha descrito una relación con inhibidores de la bomba de protones, pero esta observación después se ha cuestionado.
- El estudio histológico muestra un pólipo que contiene glándulas del fondo con dilatación quística revestidas por células parietales y principales aplastadas.

Adenoma gástrico

- Pólipo neoplásico poco común que puede ocurrir en todo el estómago.
- El estudio al microscopio revela que está compuesto de glándulas displásicas con núcleos hipercromáticos estratificados.
- Se describen dos tipos, intestinal y foveolar.
- Los tipos intestinales tienen muchas probabilidades de mostrar displasia de alto grado o de albergar carcinoma gástrico que el tipo foveolar.

Xantoma gástrico

- Pólipo poco común que se presenta en cualquier lugar del estómago.
- Aparece como un nódulo de color amarillo pálido debido a su contenido de lípido.
- El estudio histológico muestra muchos macrófagos cargados de lípido en la lámina propia.

Pólipo fibroide inflamatorio

- Lesión rara que ocurre en su mayor parte en el antró.
- El estudio histológico muestra una lesión submucosa compuesta de células fusiformes dispuestas alrededor de vasos prominentes, todos asentados en un estroma mixoide laxo que contiene eosinófilos conspicuos.

Cáncer gástrico

Definición

- Tumor epitelial maligno que se detecta en el estómago.

Datos epidemiológicos

- La incidencia indica notoria variabilidad geográfica debido a disimilitudes de la dieta.
- Los cambios de la nutrición en países con una incidencia tradicionalmente alta están llevando a declinación constante de la incidencia mundial.

Causas

- La dieta es el factor más constante. La alta ingestión de sal es un fuerte factor de riesgo, mientras que las frutas y verduras frescas son protectoras debido a sus efectos antioxidantes.
- Las gastritis por *H. pylori* y autoinmunitaria son otros factores de riesgo, porque ambas promueven una secuencia de gastritis crónica → atrofia gástrica → metaplasia intestinal → displasia epitelial → carcinoma.

Carcinogénesis

- Los radicales libres, oxidantes y especies de oxígeno reactivas producidas por la infección por *H. pylori* y por carcinógenos de la dieta, causan daño del DNA.
- Los blancos de gen comunes comprenden TP53 y KRAS.
- Los carcinomas de tipo difuso a menudo muestran pérdida de E-cadherina.

Presentación

- El cáncer gástrico temprano suele ser asintomático o causar síntomas inespecíficos, como dispepsia.
- Los casos avanzados causan dolor abdominal persistente, con pérdida de peso.
- También los tumores pueden presentar sangrado, lo que causa hematemesis u obstruir la salida gástrica, lo que lleva a vómitos.

Datos macroscópicos

- Una masa tumoral en la pared del estómago que puede ser exofítica o difusamente infiltrativa.

Datos histopatológicos

- Casi todos son adenocarcinomas.
- El adenocarcinoma de tipo intestinal presenta células epiteliales malignas infiltrantes que forman estructuras glandulares reconocibles.
- El adenocarcinoma del tipo difuso muestra células epiteliales malignas infiltrantes que crecen como células poco cohesivas, con poca o ninguna formación de glándulas. Células malignas individuales pueden contener vacuolas intracitoplasmáticas llenas con mucina. Las células distendidas con mucina de modo que el núcleo está desplazado hacia un lado también se conocen como células en "anillo de sello". Los tumores con abundantes células en anillo de sello tienden a ser ampliamente infiltrativos.

Pronóstico

- Depende del estadio, pero lo común se presenta en etapas tardías, con pronóstico ominoso.

Estadificación anatomopatológica TNM 7 de carcinomas gástricos

Tumor primario (T)

- pT1a: El tumor invade la lámina propia.
- pT1b: El tumor invade la submucosa.
- pT2: El tumor invade la *muscularis propria*.
- pT3: El tumor invade la subserosa.
- pT4a: El tumor perfora la serosa.
- pT4b: El tumor invade estructuras adyacentes.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- pN0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.
- pN1: Metástasis en 1 o 2 ganglios linfáticos regionales.
- pN2: Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales.
- pN3: Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales.

Tumores del estroma gastrointestinal

Definición

- Tumores mesenquimatosos de potencial maligno variable que se observan dentro de la pared del tracto gastrointestinal y recapitulan el fenotipo de la célula intersticial de Cajal, la célula marcapasos del plexo de Auerbach.

Datos epidemiológicos

- Incidencia de alrededor de ~ 15 por millón de habitantes por año.
- Casi todos surgen en adultos a una edad mediana de 50 a 60 años de edad.

Causas

- Se desconoce la causa de casos esporádicos.
- Una pequeña proporción se presenta en vinculación con neurofibromatosis tipo 1, la tríada de Carney y familias con mutaciones de KIT en la línea germinal.

Aspectos genéticos

- La mayoría muestra mutaciones activadoras del oncogén, KIT.
- El resto muestra mutaciones activadoras en el gen relacionado, PDGFRA.

Presentación

- Masa palpable en la parte alta del abdomen, dolor o sangrado.
- Los tumores malignos suelen presentarse con síntomas relacionados con metástasis.

Sitios de afección

- Pueden formarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el recto.
- Casi todos surgen en el estómago (60 a 70%) o el intestino delgado (20 a 30%).
- Un pequeño número parece aparecer principalmente dentro del ovario.

Datos macroscópicos

- Masa tumoral bien definida centrada en la capa submucosa, mucosa o serosa del intestino.
- Varía de tamaño de 1 a > 20 cm.

Datos histopatológicos

- Está compuesto de células fusiformes, a menudo con vacuolas paranucleares.
- También puede haber células epiteloides regordetas y algunos tumores suelen ser de naturaleza por completo epitelioide.
- Los tumores del intestino delgado también pueden tener las llamadas fibras "esquenoides".
- Casi todos expresan los marcadores CD117 (c-kit) y DOG-1.

Pronóstico

- Todos deben considerarse en potencia malignos.
- Con base en ubicación, tamaño y actividad mitótica, se clasifican en categorías de riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto para enfermedad maligna.

Duodenitis péptica

Definición

- Inflamación ± ulceración de la mucosa duodenal debida a excesivo ácido gástrico.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta hasta 10% de la población.
- En su mayoría se observa en varones > 40 años de edad.

Causas

- Se cree que la infección crónica por *H. pylori* es el factor etiológico clave.
- También el tabaquismo y los NSAID son factores de riesgo importantes.
- Las úlceras duodenales múltiples recurrentes, en particular si están presentes más allá de la primera parte del duodeno, deben suscitar la sospecha de posible síndrome de Zollinger-Ellison.

Patogenia

- La producción elevada de ácido gástrico causa lesión de la mucosa duodenal, que varía desde sólo erosiones leves hasta ulceración grave.

Presentación

- Dolor epigástrico ardoroso que se alivia al comer.
- Los casos graves causan dolor epigástrico persistente, náuseas y vómito.

Datos macroscópicos

- La duodenitis péptica muestra eritema ± erosiones superficiales de la mucosa.
- Las úlceras pépticas aparecen como defectos de la mucosa en sacabocado bien circunscritos con tejido de granulación en la base.

Datos histopatológicos

- En la duodenitis péptica se observa inflamación aguda, edema y hemorragia en la lámina propia. El epitelio de superficie típicamente muestra áreas de metaplasia gástrica. Pueden identificarse organismos *H. pylori* sobre el epitelio gástrico metaplásico.
- Las úlceras pépticas presentan pérdida completa de toda la capa mucosa, con reemplazo por tejido de granulación y tejido cicatrizal subyacente.

Pronóstico

- La erradicación de *H. pylori* y la terapia supresora de ácido disminuyen los síntomas y llevan a curación.
- La cicatrización de úlceras puede conducir a formación de estrechez y obstrucción.
- La rotura de un vaso sanguíneo de gran calibre por una úlcera péptica es una causa común de hemorragia aguda de la parte alta del tubo digestivo.
- La perforación libre causa peritonitis generalizada aguda, que requiere intervención quirúrgica urgente.

Enfermedad celiaca

Definición

- Trastorno autoinmunitario provocado por una respuesta inmunitaria anormal a gluten en la dieta.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta a ~ 1% de la población.

Causas

- El gluten y proteínas relacionadas en la dieta.

Patogenia

- Las proteasas intestinales digieren mal las proteínas causales.
- Peptidos intactos entran a la lámina propia y son desamidados por la transglutaminasa tisular; lo que hace que tengan carga negativa.
- Los péptidos con carga negativa se unen de manera más eficiente a receptores de HLA sobre células presentadoras de antígeno que son reconocidas como células T intestinales.
- Las células T activadas estimulan una reacción inmunitaria en la pared intestinal.

Presentación

- Puede haber síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal, como pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea.
- Sin embargo, muchos están asintomáticos, y sólo se diagnostican durante investigación de una anemia por deficiencia de hierro.

Datos serológicos

- La presencia de anticuerpos IgA séricos contra el endomisio o contra la transglutaminasa es muy específica y sensible para enfermedad celiaca.

Datos macroscópicos

- La microscopía de disección puede revelar vellosidades achatadas y aplanas.

Datos histopatológicos

- Los casos desarrollados por completo dejan ver linfocitos intraepiteliales aumentados, muchos linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia, atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas.
- Los casos más leves quizás sólo muestren linfocitos intraepiteliales aumentados sin atrofia de las vellosidades.

► Nótense que ninguno de estos cambios es específico para enfermedad celiaca; pueden observarse cambios idénticos en varias otras enfermedades. Los datos de la biopsia deben interpretarse a la luz de los cuadros clínico y serológico.

Pronóstico

- El apego estricto a una dieta libre de gluten lleva a resolución de los síntomas y normalización de las alteraciones histológicas.
- Existe riesgo aumentado de diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, dermatitis herpetiforme, carcinoma orofaríngeo y esofágico, adenocarcinoma del intestino delgado y una forma rara, pero muy agresiva de linfoma de células T, conocida como linfoma de células T vinculada a enteropatía.

Infarto de intestino delgado

Definición

- Necrosis isquémica de un segmento de intestino delgado.

Datos epidemiológicos

- Por lo regular se observa en pacientes > 50 años de edad.

Causas

- Trombosis sobre una placa aterosclerótica inestable en la arteria mesentérica superior.
- Tromboémbolos provenientes del ventrículo izquierdo o la aurícula izquierda.
- Hipovolemia.

Patogenia

- La reducción súbita del flujo sanguíneo por la arteria mesentérica superior conduce a necrosis isquémica de un segmento de intestino delgado.
- La hemorragia copiosa hacia el intestino infartado causa hipovolemia.
- Las bacterias penetran con rapidez en la pared intestinal desvitalizada, lo que lleva a sepsis.

Presentación

- Inicio agudo de dolor abdominal intenso con diarrea sanguinolenta e hipovolemia.

Datos macroscópicos

- El intestino delgado infartado tiene un color violáceo.
- Al abrir el segmento del intestino, se encuentran grandes cantidades de sangre en la luz, y la superficie mucosa es friable y muestra necrosis.

Datos histopatológicos

- Necrosis de espesor total de la pared del intestino.

Pronóstico

- La laparotomía temprana es primordial para resear el segmento de intestino infartado.
- La supervivencia por lo general es breve debido a la aparición rápida de hipovolemia y sepsis, lo que causa insuficiencia multiorgánica.

Infecciones intestinales

Campylobacter, Salmonella, Shigella, E. coli

- Causas bacterianas comunes de infección gastrointestinal.
- Las biopsias de mucosa por lo normal muestran una colitis aguda con presencia de neutrófilos en la lámina propia y dentro de criptas.
- *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) es una causa común de diarrea en viajeros. ETEC tiene fimbrias que permiten a la bacteria adherirse a células epiteliales del intestino delgado, y produce toxinas, lo que causa pérdida copiosa de líquido.
- *E. coli* enterohemorrágica produce una citotoxina, que da origen a necrosis hemorrágica de la mucosa del colon y diarrea sanguinolenta. Los individuos susceptibles, en particular los niños, tienen riesgo de presentar microangiopatía trombótica, que lleva a hemólisis e insuficiencia renal aguda (síndrome hemolítico-urémico).

Clostridium difficile

- Una importante causa de colitis, a menudo relacionada a uso de antibióticos de amplio espectro en pacientes hospitalizados.
- El cuadro clínico es muy variado, desde diarrea leve hasta colitis fulminante con riesgo de perforación y muerte.
- Desde el punto de vista macroscópico, la colitis lleva a la formación de seudomembranas de color crema sobre la superficie mucosa del colon.
- Desde el punto de vista microscópico, criptas distendidas con neutrófilos y mucina están cubiertas por seudomembranas compuestas de fibrina y neutrófilos.

Mycobacterium avium

- Agente patógeno oportunista importante en sujetos inmunosuprimidos.
- La infección diseminada de principio a fin de los intestinos delgado y grueso causa diarrea crónica.
- La biopsia de la mucosa presenta infiltración extensa de la lámina propia por macrófagos llenos con bacilos ácido-alcohol resistentes.

Rotavirus

- Es la causa más común de diarrea grave en lactantes y niños de corta edad.
- La transmisión es fecal-oral.
- Se observa inmunidad durante la niñez, de modo que la infección en adultos es rara.

Norovirus

- Causa común de brotes epidémicos de gastroenteritis.
- Es muy infeccioso; se transmite mediante alimentos o agua contaminados, contacto de una persona a otra y superficies contaminadas.
- A menudo se observa en comunidades cerradas, como instituciones, hospitales y barcos crucero.

Citomegalovirus

- Por lo general se relaciona con alteración inmunitaria.
- La infección por citomegalovirus (CMV) es una causa importante de deterioro clínico repentino en sujetos inmunosuprimidos que tienen enfermedad inflamatoria intestinal.
- Al microscopio, los cambios varían desde inflamación leve hasta ulceración profunda. Se encuentran inclusiones de CMV en células endoteliales y del estroma.

Giardia lamblia

- Protozoo transmitido por agua de bebida contaminada con quistes del organismo.
- El agente patógeno maduro se fija al borde en cepillo de las células epiteliales de la parte alta del intestino delgado.
- La reacción inflamatoria provoca una enfermedad diarréica leve que dura ~ 1 semana y después se resuelve.
- Los individuos con alteraciones inmunitarias pueden presentar infección crónica.

Entamoeba histolytica

- Infección común por protozoos que daña a ~ 10% de la población en todo el mundo.
- Los síntomas varían desde diarrea y dolor abdominal leves hasta una colitis fulminante grave.
- La infección puede diseminarse hacia otros sitios, como hígado y, rara vez, pueden formarse masas inflamatorias grandes (amebomas).
- Los casos leves sólo muestran infiltración de neutrófilos, pero los casos más graves se relacionan con ulceración profunda del intestino.
- Los organismos son estructuras redondas con núcleo en forma de frijol y citoplasma espumoso que contiene eritrocitos ingeridos.

Enterobius vermicularis

- Nematodo oxiuro transmitido por transferencia de huevos de la mano a la boca.
- Las larvas maduran hacia organismos adultos y residen por lo normal en el ciego.
- Por la noche, nematodos hembra migran hacia el ano para depositar huevos que causan notorio escozor perianal.

Necator americanus y Ancylostoma duodenale

- Nematodos uncinarias que se fijan a la mucosa yeyunal.
- Usan un mecanismo de bombeo para ingerir sangre y líquido intersticial desde el huésped. Las altas cargas de gusanos pueden llevar a importante pérdida acumulativa de sangre.
- La infestación por uncinarias es la principal causa de anemia por deficiencia de hierro en todo el mundo.

Obstrucción intestinal

Definición

- Bloqueo mecánico de un segmento de intestino.

Datos epidemiológicos

- Es común.

Causas

- Obstrucción del intestino delgado: adhesiones, hernias, invaginación, volvulo.
- Obstrucción del intestino grueso: tumores, volvulo sigmoideo, estrecheces diverticulares.

Patogenia

- El bloqueo mecánico del intestino evita movimientos peristálticos normales.

Presentación

- Obstrucción del intestino delgado: dolor abdominal de tipo cólico agudo, distensión abdominal, inicio temprano de vómitos, inicio más tardío de estreñimiento absoluto (no existe expulsión de flatus ni de heces).
- Obstrucción del intestino grueso: dolor abdominal de tipo cólico agudo, distensión abdominal, inicio temprano de estreñimiento absoluto, inicio más tarde de vómitos.

Datos macroscópicos

- El intestino proximal a la obstrucción por lo general está dilatado.
- La causa subyacente de la obstrucción por lo regular es manifiesta, por ejemplo, adhesiones, tumor; invaginación.

Datos histopatológicos

- Puede haber cambios isquémicos en casos prolongados.
- Quizá también se observen datos de la causa subyacente.

Pronóstico

- Depende de la causa subyacente.
- Las causas benignas de obstrucción por lo común tienen un buen pronóstico después de resolución espontánea o intervención quirúrgica.
- La obstrucción del intestino grueso debida a carcinoma colorrectal por lo general implica enfermedad avanzada y peor pronóstico.

Apéndicitis aguda

Definición

- Proceso inflamatorio agudo del apéndice, relacionado con obstrucción.

Datos epidemiológicos

- La incidencia máxima es entre los 5 y 15 años de edad, pero puede ocurrir a cualquier edad.

Causas

- Se cree que es el resultado de obstrucción de la luz del apéndice por un fecalito, alimento no digerido o tejido linfoide agrandado.

Patogenia

- La obstrucción de la luz del apéndice lleva a infección superpuesta en la mucosa, que a continuación se disemina a través de toda la pared del apéndice.

Presentación

- Dolor en la fosa iliaca derecha acompañado de fiebre y malestar general.
- Muchas veces no se observan los datos típicos, lo cual tal vez se relaciona con la posición precisa del apéndice dentro del individuo.

Datos macroscópicos

- El apéndice suele tener aspecto normal en casos tempranos en los cuales la inflamación está confinada a la capa mucosa.
- En casos más avanzados, el apéndice está dilatado y puede observarse un exudado fibrinopurulento sobre la superficie serosa.

Datos histopatológicos

- En casos tempranos se observan neutrófilos dentro de criptas (abscesos de criptas) y erosiones del epitelio de superficie.
- A continuación se extienden neutrófilos hacia la lámina propia de la mucosa y se acumulan dentro de la luz del apéndice.
- En casos más tardíos el proceso inflamatorio agudo se extiende hacia la submucosa, *muscularis propria* y serosa.
- La necrosis extensa de *muscularis propria* puede llevar a perforación.

Pronóstico

- El pronóstico es excelente siempre y cuando se proceda de inmediato a apendicectomía.
- El retraso del tratamiento plantea el riesgo de perforación del apéndice inflamado, con complicaciones potenciales como formación de absceso intraabdominal o peritonitis generalizada.

Enfermedad de Crohn

Definición

- Enfermedad inflamatoria intestinal idiopática que se caracteriza por áreas multifocales de inflamación que suelen afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- La incidencia es más alta entre los 20 y 30 años de edad.

Causas y patogenia

- Se cree que se origina por una respuesta inmunitaria anormal de la mucosa a bacterias de la luz en individuos que tienen susceptibilidad genética.
- Mutaciones en el gen CARD15 (que codifica para un receptor intracelular para porciones peptidoglucano bacterianas) se han relacionado con enfermedad de Crohn del intestino delgado en poblaciones de raza blanca.
- El tabaquismo eleva el riesgo.
- Aún no se prueba una causa infecciosa verdadera.

Presentación

- Dolor de tipo cólico en la fosa iliaca derecha y diarrea que por lo general no es sanguinolenta.
- Fiebre, malestar general y pérdida de peso son comunes.

Datos macroscópicos

- La enfermedad por lo general afecta el ileón terminal y colon.
- El intestino afectado se encuentra engrosado, con fijación de grasa mesentérica alrededor del borde antimesentérico del intestino ("envoltura de grasa").
- Pueden verse adhesiones y fistulas entre asas de intestino adyacentes.
- La superficie de la mucosa muestra ulceración lineal y aspecto en guijarro.

Datos histopatológicos

- Biopsias de la mucosa: el dato clave es variabilidad de inflamación dentro de una biopsia única y entre varias biopsias. Esto de manera típica se manifiesta por áreas separadas de inflamación adyacentes a criptas normales desde el punto de vista histológico. Puede haber erosiones y ulceración de superficie. Es posible que se observen granulomas con formación incompleta, pero éstos por lo general son poco comunes.
- Especímenes de resección: úlceras con fisuras profundas separadas por mucosa relativamente normal. Hay agregados linfoides en las capas submucosa y muscular. Puede observarse formación incompleta de granulomas.

Pronóstico

- Evolución con recaídas y remisiones.
- La mayoría de los pacientes necesita intervención quirúrgica en algún momento para aliviar síntomas de obstrucción o formación de fistula.
- Riesgo aumentado de adenocarcinoma de los intestinos delgado y grueso.
- Las manifestaciones extragastrointestinales son artropatía enteropática (p. 315), uveítis anterior, cálculos biliares, eritema nodoso (p. 294) y pioderma gangrenoso (p. 295).

Colitis ulcerosa

Definición

- Enfermedad inflamatoria intestinal idiopática caracterizada por inflamación restringida a la mucosa del intestino grueso, que siempre daña al recto y se extiende en dirección proximal de una manera continua en una distancia variable.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- La incidencia más alta es entre 15 y los 25 años de edad.

Causas y patogenia

- Se cree que se debe a una respuesta inmunitaria anormal de la mucosa a bacterias luminales.
- El enlace genético es más débil que para la enfermedad de Crohn.
- El tabaquismo parece disminuir el riesgo de colitis ulcerosa (UC).
- Una observación poco común, pero confirmada de forma constante es el efecto protector de la apendicectomía sobre la aparición subsiguiente de UC.

Presentación

- Episodios recurrentes de diarrea sanguinolenta, a menudo con defecación imperiosa y tenesmo.

Datos macroscópicos

- Mucosa eritematosa con una superficie erosionada friable y hemorragia.
- La mucosa inflamada puede formar proyecciones polipoides (pólips inflamatorios).
- La enfermedad siempre afecta el recto y se extiende de manera continua para dañar una cantidad variable de colon.

Datos histopatológicos

- Las biopsias enseñan inflamación difusa de la mucosa con criptitis y formación de abscesos de criptas. La inflamación por lo general es más grave en posición distal.
- Los especímenes de resección muestran inflamación difusa limitada a la capa mucosa. Puede haber pólipos inflamatorios.
- En la UC aguda muy grave puede presentarse extensión de la inflamación hacia la capa submucosa o muscular; pero la inflamación aún permanece más densa en la capa muscular.

Pronóstico

- En general es bueno con tratamiento.
- Existe riesgo elevado de carcinoma colorrectal, de modo que por lo general se recomienda colonoscopia de vigilancia varios años después del diagnóstico.
- Las manifestaciones extragastrointestinales son artropatía enteropática (p. 315), colangitis esclerosante primaria (p. 122), eritema nodoso (p. 294), pioderma gangrenoso (p. 295), uveítis y amiloidosis AA.

Colitis microscópica

Definición

- Forma crónica de colitis que se caracteriza por diarrea acuosa crónica, datos normales o casi normales en la colonoscopia y evidencia microscópica de inflamación del colon.

Subtipos

- Se reconocen dos subtipos: **colitis linfocítica** y **colagenosa**.

Colitis linfocítica

- Incidencia de 3 por 100 000 habitantes.
- La incidencia es igual en ambos sexos.
- La edad media de inicio es a los 50 años de edad.
- Hay fuerte vinculación con enfermedad celiaca.
- Los especímenes de biopsia de mucosa muestran números aumentados de células plasmáticas en la lámina propia y linfocitos intraepiteliales aumentados.
- La mayoría de los pacientes deja ver respuesta a la terapia médica.

Colitis colagenosa

- Incidencia de 1 a 2 por 100 000 habitantes.
- Predilección importante por mujeres ($\text{Q}:\text{O} = 8:1$).
- La edad media de inicio es a los 60 años de edad.
- Vinculación con NSAID y enfermedad celiaca.
- Los especímenes de biopsia de mucosa muestran depósito subepitelial de colágeno, números aumentados de células plasmáticas en la lámina propia y linfocitos intraepiteliales aumentados.
- La mayoría de los pacientes presenta respuesta a la terapia médica.

Pólipsos colorrectales

Pólipsos hiperplásicos

- Pólipsos muy comunes, que ocurren con mayor frecuencia en la parte distal del colon.
- Se encuentran lesiones por lo general pequeñas, < 1 cm de tamaño, en la cresta de un pliegue de mucosa.
- El estudio al microscopio revela que están compuestas de criptas dilatadas y serradas en la porción superficial y son estrechas en la base.
- Lesiones benignas sin riesgo de progresión hacia carcinoma.

Pólipsos adenomatosos

- Pólipsos muy comunes que suelen formarse en cualquier lugar en el intestino grueso.
- Casi todos ocurren de manera esporádica, pero también se relacionan con **poliposis adenomatosa familiar (FAP)**.
- La FAP es una enfermedad hereditaria en la cual el colon queda tapizado con miles de adenomas a una edad joven, con la aparición inevitable de carcinoma colorrectal en ausencia de colectomía profiláctica.
- Pólipsos neoplásicos que albergan mutaciones frecuentes de APC, KRAS y TP53.
- En el estudio al microscopio, los pólipos contienen glándulas displásicas revestidas por células epiteliales con núcleo hipercromático estratificado que crece en túbulos complejos o proyecciones vellosas digitiformes.
- El grado de displasia se clasifica en alto o bajo, de acuerdo al grado de anormalidad citológica y estructural.
- ~ 10% de los adenomas presenta carcinoma.
- La probabilidad de transformación maligna es más alta con pólipos más grandes, displasia de alto grado y una estructura vellosa.

Adenomas serrados sésiles

- Pólipsos caracterizados en fecha reciente que tienden a ser > 1 cm y tienen más probabilidades de encontrarse en el hemicolon derecho.
- Desde el punto de vista genético, tienden a albergar mutaciones en genes de reparación de errores de emparejamiento.
- En el estudio al microscopio muestran criptas serradas, con dilatación notoria y ampliadas en su base.
- Se relacionan con aumento del riesgo de carcinoma colorrectal subsiguiente.

Pólipsos inflamatorios

- Lesiones filiformes delgadas que se presentan después de cualquier lesión de mucosa, pero se observan a menudo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- El estudio al microscopio revela que están cubiertos por mucosa en todos los lados, con sólo una pequeña cantidad de tejido submucoso.

Prolapso de mucosa

- Fragmentos protuberantes de mucosa que aparecen como proyecciones polipoïdes.
- Pueden ocurrir en cualquier sitio en el intestino grueso, pero es común que se observen sobre la pared rectal anterior o en vinculación con enfermedad diverticular.
- Pueden ulcerarse e imitar carcinoma colorrectal.
- En el estudio al microscopio muestran criptas anguladas deformadas que se asientan en una lámina propia que contiene fascículos de músculo liso.

Pólips fibroblásticos benignos

- Pólips casi siempre incidentales que se encuentran en adultos en quienes se practica colonoscopia de detección.
- El estudio al microscopio muestra una proliferación de células fusiformes en la lámina propia. Las células fusiformes no muestran una línea de diferenciación específica desde el punto de vista inmunohistoquímico.

Leiomomas

- Tumores benignos de músculo liso que surgen a partir de *muscularis mucosae*.
- Por lo general pólipos pequeños ubicados, la mayoría, en la parte distal del intestino grueso.
- El estudio al microscopio revela fascículos de células de músculo liso fusiformes.

Pólips juveniles

- Son los pólipos del colon que se encuentran por lo común en niños.
- Se cree que son de naturaleza hamartomatosa.
- En el estudio al microscopio muestran glándulas del colon desorganizadas, dilatadas e irregulares en un estroma edematoso.
- La presencia de múltiples pólipos juveniles puede ser un marcador para **poliposis juvenil**, una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones de la línea germinal en SMAD4 o BMPR1A.

Carcinoma colorrectal

Definición

- Tumor epitelial maligno que se origina en el colon o el recto.
- Nótese que en ese sitio sólo se consideran malignos los tumores que han penetrado a través de *muscularis mucosae* hacia la submucosa. Esto contrasta con carcinomas en otros sitios, donde una invasión de la membrana basal que está directamente por debajo del epitelio es suficiente para clasificar un tumor epitelial como maligno.

Datos epidemiológicos

- Es el tercer cáncer más común en el Reino Unido, con un riesgo durante toda la vida de 1 en 16 varones y 1 en 20 mujeres.
- Es la segunda causa más común de muerte relacionada con cáncer.

Causas

- Una dieta alta en grasa de origen animal y baja en fibra, junto con un estilo de vida sedentario, elevan el riesgo.
- Otras vinculaciones son enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, FAP y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC).

Carcinogénesis

- Casi todos se desarrollan a través de una secuencia de focos de criptas aberrantes (displasia en una sola cripta) → pólipos adenomatosos → carcinoma invasivo.
- Las aberraciones genéticas comunes son la pérdida de APC, TP53 y SMAD4.
- Algunos tumores se caracterizan por la desactivación de genes de reparación de errores de emparejamiento, reconocida mediante el epifenómeno de inestabilidad de microsatélites.

Presentación

- Cambio de los hábitos de defecación, tenesmo, dolor abdominal, anemia por deficiencia de hierro.
- Pueden descubrirse tumores asintomáticos por programas de pruebas de detección o de vigilancia.

Datos macroscópicos

- Casi todos los tumores crecen como masas polipoides que se proyectan hacia la luz del intestino, a menudo con áreas de ulceración de superficie. Algunos tumores, en particular en el colon distal, forman lesiones estenosantes circunferenciales.
- La superficie de corte muestra una masa tumoral de color blanco, firme, con márgenes poco definidos, que infiltra hacia la pared del intestino.
- En carcinomas mucinosos se observan grandes acumulaciones de material gelatinoso.

Datos histopatológicos

- Casi todos son adenocarcinomas, es decir, tumores epiteliales malignos infiltrantes que muestran evidencia de diferenciación glandular.
- Los tumores bien diferenciados muestran formación tubular abundante, mientras que en los poco diferenciados la formación de glándulas es mínima.
- Casi todos los tumores están moderadamente diferenciados y a menudo contienen abundantes restos necroinflamatorios dentro de los espacios glandulares (la llamada necrosis "sucia").

- ~ 10% de los tumores de colon y 30% de los rectales muestran extensa producción de mucina, de modo que las células malignas se observan flotando en acumulaciones grandes de mucina extracelular; éstos se denominan **adenocarcinomas mucinosos**.

Pronóstico

- La supervivencia a cinco años es de ~ 50%.
- Los factores pronóstico importantes son el estadio, la presencia de invasión vascular, la diferenciación del tumor y la completitud de la extirpación quirúrgica.

Programa de detección de cáncer intestinal del National Health Service (NHS)

- Ofrece pruebas de detección cada dos años a varones y mujeres de 60 a 69 años de edad.
- Las personas > 70 años no son invitadas de manera sistemática, pero pueden solicitar pruebas de detección.
- Se envía al hogar de los pacientes elegibles un kit de prueba de sangre oculta en heces, con instrucciones sobre cómo completar la prueba y enviar su muestra a su laboratorio más cercano.
- La prueba resulta positiva en ~ 2% de las personas y por lo general se les ofrece una colonoscopia.
- De esas, en 50% la colonoscopia resulta normal, en 40% se encontrará que tienen un pólipos, y en 10% se encontrará que tienen carcinoma.

Estadificación anatomo patológica TNM 7 de carcinomas colorrectales

Tumor primario (T)

pT1: El tumor invade la submucosa.

pT2: El tumor invade la *muscularis propia*.

pT3: El tumor invade a través de la *muscularis propia* hacia la subserosa o hacia tejidos pericálicos o perirrectales no peritonealizados.

pT4a: El tumor perfora el peritoneo visceral.

pT4b: El tumor invade de manera directa otros órganos o estructuras.

Ganglios linfáticos regionales (N)

pN0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

pN1a: Metástasis en un ganglio linfático regional.

pN1b: Metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales.

pN2a: Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.

pN2b: Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales.

Enfermedad diverticular

Definición

- Presencia de eventraciones de la mucosa del colon que se ha herniado a través de la capa muscular circular del intestino grueso. Casi todos se observan en colon sigmoideo.

Datos epidemiológicos

- Es muy común. Es en su mayor parte una enfermedad de adultos > 60 años de edad.

Causas

- Una dieta baja en fibra y alta en carne es el factor de riesgo más fuerte.

Patogenia

- Las heces firmes requieren presiones intraluminales más altas para ser propulsadas.
- La presión intraluminal alta fuerza el paso de bolsas de mucosa del colon a través de un punto anatómico débil en la capa muscular, donde los vasos sanguíneos pasan para regar las capas submucosas.

Presentación

- Dolor abdominal intermitente, hábitos de defecación alterados, anemia por deficiencia de hierro. ► Estos síntomas suelen imitar de manera estrecha un carcinoma colorrectal.
- La inflamación aguda en un divertículo (diverticulitis aguda) se presenta con dolor intenso en la fosa iliaca izquierda.
- A veces, la erosión de un vaso submucoso grande puede causar sangrado rectal grave.

Datos macroscópicos

- Se observa que los divertículos se hernian entre las cintillas longitudinales del colon sigmoideo.
- La capa muscular circular a menudo enseña engrosamiento notorio y hay muchos pliegues de mucosa redundantes, que se proyectan hacia la luz.
- En la diverticulitis aguda, puede ser visible una masa inflamatoria rodeando un divertículo.
- Las estrecheces diverticulares causan estrechamiento fibroso de la luz del intestino, que puede imitar de manera estrecha un carcinoma estenosante.

Datos histopatológicos

- Se observa hernia de divertículos a través de una capa muscular circular engrosada. Sólo una cubierta delgada de músculo longitudinal produce una separación entre el divertículo y la grasa pericólica.
- En casos de diverticulitis aguda, existe inflamación aguda superpuesta relacionada con un divertículo; los casos graves pueden mostrar formación de absceso pericálico.

Pronóstico

- La diverticulitis aguda puede complicarse por formación de absceso pericálico, de fistula perforación libre.
- La perforación libre causa peritonitis generalizada que puede ser mortal en pacientes ancianos frágiles.

Patología anal

Hemorroides

- Almohadillas anales de manera anormal dilatadas y abultadas.
- Son en extremo comunes.
- Se cree que se deben a alteración de los mecanismos suspensorios normales causada por el esfuerzo crónico al defecar.
- Causan sangrado de color rojo brillante y molestias rectales.
- El examen al microscopio de hemorroides extirpadas muestra vasos sanguíneos dilatados grandes, con epitelio escamoso hiperplásico suprayacente.

Apéndices anales

- Proyecciones polipoideas de mucosa y submucosa anales.
- No se relacionan con hemorroides, pero a menudo se confunden con éstas.
- El estudio al microscopio revela que están compuestos de un centro fibrovascular cubierto por epitelio escamoso. El centro fibrovascular carece de los vasos ectásicos típicos de las hemorroides.

Fisura anal

- Un desgarro en la mucosa del canal anal inferior, que casi siempre está ubicado en posición posterior en la línea media.
- No está clara la causa, pero la infección crónica puede llevar a la pérdida de la elasticidad normal de la mucosa, de modo que el paso de heces duras puede precipitar el desgarro.
- Por lo común se presenta con dolor intenso.

Absceso anorrectal

- Una acumulación de pus dentro del tejido perianal profundo.
- Una complicación de infección dentro de una glándula anal profunda.
- Se presenta con eritema, tumefacción y dolor perianales.

Fistula anorrectal

- Una vía anormal, revestida de epitelio, que conecta el canal anal a la piel perianal.
- Por lo regular es el resultado de infección en una glándula anal que tiene una trayectoria hasta la superficie de la piel.
- Las fistulas perianales múltiples también pueden ser una manifestación de enfermedad de Crohn.

Cáncer anal

- Es poco común y siempre se relaciona con infección por HPV.
- Casi todos son carcinomas de células escamosas que surgen a partir de áreas de displasia escamosa conocida como neoplasia intraepitelial anal (AIN)

Patología hepatobiliar

- Hepatitis viral aguda 116
- Hepatitis viral crónica 117
- Enfermedad hepática alcohólica 118
- Enfermedad de hígado graso no alcohólica 119
- Hepatitis autoinmunitaria 120
- Cirrosis biliar primaria 121
- Colangitis esclerosante primaria 122
- Enfermedad de Wilson 123
- Hemocromatosis hereditaria 124
- Cirrosis 125
- Lesiones benignas del hígado 126
- Cáncer hepatocelular 127
- Colangiocáncer intrahepático 128
- Colecistitis 129
- Cáncer de conducto biliar extrahepático 130

Hepatitis viral aguda

Definición

- Infección del hígado por virus de la hepatitis A, B, C o E, que tiene una duración de seis meses o menos.

Datos epidemiológicos

- El virus de la hepatitis A (HAV) y el de la hepatitis C (HCV) son comunes en todo el mundo.
- El virus de la hepatitis B (HBV) es común en regiones de Asia y China.
- El virus de la hepatitis E (HEV) es común en el sudeste de Asia, India y Centroamérica.
- Puede afectar a individuos de todas las edades.

Datos virológicos

- El HAV es un picornavirus RNA monocatenario, de sentido positivo, que se transmite vía oral por contaminación fecal de alimentos o agua.
- El HBV es un hepadnavirus DNA parcialmente bicatenario, que se transmite por medio de agujas contaminadas, por contacto sexual o de manera vertical desde una madre infectada hacia su lactante.
- El HCV es un hepadnavirus RNA monocatenario, de sentido positivo transmitido a partir de agujas contaminadas, en su mayor parte por abuso del consumo de drogas por vía intravenosa.
- El HEV es un herpesvirus RNA monocatenario, de sentido positivo, que se transmite vía oral por contaminación fecal de alimentos o agua.

Inmunopatogenia

- Los virus se localizan en el hígado. Después de un periodo de incubación variable, se monta una respuesta de linfocitos T específica para el virus.
- La actividad necroinflamatoria en el hígado causa un episodio de hepatitis aguda.

Presentación

- Muchos casos son silenciosos en clínica o causan una enfermedad inespecífica parecida a gripe.
- Los casos manifiestos en clínica causan náuseas, vómito, malestar general e ictericia.

Datos serológicos

- La presencia de anticuerpos IgM contra virus de la hepatitis en el suero confirma infección reciente.

Datos macroscópicos

- El hígado puede estar hinchado y pigmentado con bilis.

Datos histopatológicos

- Los lobulillos hepáticos están infiltrados por células inflamatorias mononucleares.
- La lesión de hepatocitos se manifiesta desde el punto de vista morfológico por tumefacción ("balonización") o encogimiento y picnosis (cuerpos acidófilos).
- En casos graves se observan áreas confluentes de necrosis de hepatocitos y colapso del parénquima.

► Note que estos cambios histológicos no son específicos para la hepatitis viral y pueden observarse en la lesión hepática aguda por otras causas.

Pronóstico

- La infección aguda por HAV nunca progresa a infección crónica.
- La infección aguda por HBV progresa a infección crónica en ~ 10% de los casos.
- La infección aguda por HCV progresa a infección crónica en ~ 90% de los casos.

Hepatitis viral crónica

Definición

- Infección del hígado por virus de la hepatitis B o C, que dura > 6 meses.

Datos epidemiológicos

- La infección crónica por HCV es común en todo el mundo; ~ 3% de la población mundial está infectada.
- La infección crónica por HBV muestra más variación geográfica; es más rara en países occidentales, pero es muy común en regiones de Asia, incluso China, donde las tasas de infección son de hasta 15%.

Inmunopatogenia

- La hepatitis viral crónica es el resultado de una respuesta inmunitaria que no logra eliminar el virus después de la infección.
- 10% de las personas no logra eliminar la infección por HBV.
- 90% de las personas no logra eliminar la infección por HCV.

Presentación

- A menudo es asintomática y se diagnostica de manera incidental con base en resultados anormales en pruebas de función hepática.
- Muchos pacientes no se presentan sino hasta que existe cirrosis avanzada con ascitis.

Datos serológicos

- Infección crónica por HBV: presencia de HBsAg y anticuerpos contra HBcAg en el suero.
- Infección crónica por HCV: presencia de anticuerpos contra HCV en el suero y RNA de HCV mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Datos macroscópicos

- A la palpación el hígado puede sentirse un poco firme debido a fibrosis.

Datos histopatológicos

- La inflamación portal es dominante y está compuesta en su mayor parte de linfocitos.
- Hepatitis de interfase ("necrosis periportal o en sacabocados") se refiere a la extensión del infiltrado inflamatorio portal hacia los hepatocitos en la placa limitante relacionada con degeneración de hepatocitos.
- La inflamación lobulillar por lo general es focal y leve en la hepatitis viral crónica (en comparación con la hepatitis viral aguda, en la cual es el sitio dominante).
- La fibrosis es un marcador de qué tan avanzada está la enfermedad. La fibrosis con formación de puentes extensa en todo el hígado termina en cirrosis.

► Note que todos estos cambios pueden verse en la lesión hepática crónica por diversas causas. Sin embargo, es posible que haya indicios respecto a una causa viral, por ejemplo, hepatocitos en "vidrio esmerilado" en la hepatitis B y agregados linfoides portales en la hepatitis C.

Pronóstico

- El pronóstico depende en su mayor parte de la extensión de la fibrosis presente en la biopsia hepática.
- También el genotipo viral es importante en la hepatitis C.
- Existe riesgo alto de carcinoma hepatocelular en particular con la infección crónica por HBV.

Enfermedad hepática alcohólica

Definición

- Enfermedad del hígado por consumo excesivo de alcohol. Se reconocen tres patrones de enfermedad: **esteatosis**, **esteatohepatitis alcohólica (ASH)** y **cirrosis**.

Datos epidemiológicos

- Es en extremo común.

Patogenia

- El metabolismo del alcohol en el hígado genera concentración alta de NADH que estimula la síntesis de ácidos grasos y la producción de triglicéridos, lo que lleva a esteatosis.
- En algunos individuos, el estrés oxidativo por el metabolismo del alcohol da pie a lesión de hepatocitos y a actividad necroinflamatoria (ASH).
- La actividad necroinflamatoria continua causa fibrosis del hígado, que puede progresar a cirrosis.

Presentación

- La esteatosis y la ASH leve por lo general son asintomáticas, pero son una causa común de anormalidad leve en las pruebas de función hepática.
- La hepatitis alcohólica grave después de periodos de autoindulgencia no controlada en el consumo de bebidas alcohólicas causa malestar general y fiebre, con elevación notoria de los resultados en las pruebas de función hepática. Es posible que ocurra ictericia si hay pérdida notoria de la función del hígado.
- La cirrosis alcohólica se presenta con complicaciones de cirrosis, por ejemplo, ascitis o várices esofágicas rotas.

Datos macroscópicos

- La esteatosis causa un hígado graso blando agrandado.
- La ASH puede causar una textura firme debido a fibrosis en el hígado.
- La cirrosis causa nodularidad difusa del hígado.

Datos histopatológicos

- La esteatosis muestra gotas grandes de grasa en hepatocitos, que desplazan el núcleo hacia un lado (esteatosis macrovesicular).
- La ASH muestra hepatocitos balonizados que pueden contener hialino de Mallory (agrupaciones de material denso de color rosado) y un infiltrado inflamatorio rico en neutrófilos. La fibrosis en la ASH típicamente es pericelular, pero al final forma puentes fibrosos.
- La cirrosis muestra reemplazo difuso del hígado por nódulos de hepatocitos en regeneración rodeados por bandas fibrosas. Puede no haber esteatosis y hepatitis de fondo.

Pronóstico

- La esteatosis simple es por completo reversible si cesa el consumo de alcohol.
- La hepatitis alcohólica suele resolverse con cese del consumo de alcohol o puede progresar hacia fibrosis y cirrosis.
- La cirrosis alcohólica tiene mal pronóstico, con supervivencia a cinco años de sólo 50%.

Enfermedad de hígado graso no alcohólica

Definición

- Manifestación hepática del síndrome metabólico (obesidad central, tolerancia anormal a la glucosa, hiperlipidemia). La enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD) comprende una gama de enfermedades, incluso **esteatosis** simple (hígado graso), **esteatohepatitis** no alcohólica (NASH) y **cirrosis**.

Datos epidemiológicos

- Es muy común y la incidencia va en aumento debido a tasas de obesidad crecientes.
- Ahora es la causa más común de resultados anormales en pruebas de función hepática.
- Alguna vez se creyó que muchos casos de cirrosis eran criptogénicos, y ahora se piensa que representan NAFLD terminal.

Causas

- La obesidad y la diabetes son las vinculaciones más comunes.
- También se relaciona con algunos fármacos y con nutrición parenteral.

Patogenia

- La resistencia a la insulina parece ser el factor clave, y está enlazada con obesidad.
- La resistencia a la insulina causa la acumulación de grasa y lesión de hepatocitos.
- La inflamación en respuesta a lesión de hepatocitos lleva a fibrosis y, por último, a cirrosis en algunos individuos.

Presentación

- La mayor parte de los casos es asintomática y se descubre debido a resultados anormales en pruebas de función hepática.
- Casos ocasionales se presentan con complicaciones relacionadas con cirrosis.

Datos macroscópicos

- El hígado está agrandado, blando y grasoso.
- En hígados cirróticos se ve nodularidad difusa.

Datos histopatológicos

- La esteatosis muestra acumulación de grasa dentro de hepatocitos sin actividad inflamatoria importante.
 - En la NASH se observa esteatosis junto con la presencia de hepatocitos balonizados y neutrófilos. Puede haber fibrosis variable, dependiendo de la etapa de la enfermedad.
- Note que estos datos histológicos son en esencia idénticos a los que se encuentran en la enfermedad hepática alcohólica. A veces puede ser difícil excluir esta última porque muchos pacientes informan de manera muy insuficiente su ingestión de alcohol.

Pronóstico

- La esteatosis tiene un riesgo muy bajo de progresión hacia enfermedad hepática crónica.
- La NASH progresa hacia cirrosis en ~ 10 a 15% de los casos de más de ocho años de evolución.
- Los pacientes con cirrosis debida a NAFLD por lo común tienen una tasa de supervivencia más prolongada que aquellos con cirrosis debida a hepatopatía alcohólica.

Hepatitis autoinmunitaria

Definición

- Enfermedad del hígado debida a una respuesta autoinmunitaria dirigida contra dicho órgano.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- Típicamente afecta a mujeres de mediana edad.

Causas

- Se desconocen con certeza, pero se cree que se desencadena por infección o fármacos.

Patogenia

- El pensamiento actual sugiere que el daño del hígado por una infección o fármaco hace que las personas que tienen susceptibilidad genética queden sensibilizadas a su hígado y monten una respuesta contra él.

Presentación

- La mayor parte de los casos es asintomática durante las etapas tempranas, pero suele diagnosticarse de manera incidental debido a anomalías en las pruebas de función hepática.
- Algunos pacientes se presentan en etapas tardías con síntomas y signos de enfermedad hepática crónica o cirrosis terminal.
- ~ 25% de los casos se presenta de manera repentina con un episodio de hepatitis aguda con ictericia.
- Rara vez, ocurre daño hepático agudo masivo y el paciente se presenta con insuficiencia hepática aguda.

Datos serológicos

- La IgG sérica por lo general está elevada.
- Puede haber diversos autoanticuerpos, por ejemplo, anticuerpos antinucleares, microsómicos contra hígado-riñón y contra músculo liso.

Datos macroscópicos

- Existen pocos cambios macroscópicos, excepto en pacientes con cirrosis, o en casos de hepatitis aguda grave con necrosis masiva de hepatocitos.

Datos histopatológicos

- Patrón de lesión de hepatitis crónica, con inflamación portal, hepatitis de interfaz, inflamación lobulillar y fibrosis variable.
- En contraste con la hepatitis viral crónica, la hepatitis de interfaz y la inflamación lobulillar tienden a ser más prominentes. Las células plasmáticas a menudo son un componente notorio del infiltrado de células inflamatorias.

Pronóstico

- La mayoría de los pacientes tiene buena respuesta a la terapia inmunosupresora.
- El pronóstico a largo plazo depende de la extensión de la fibrosis en el hígado en el momento del diagnóstico.

Cirrosis biliar primaria

Definición

- Una enfermedad crónica del hígado caracterizada por destrucción autoinmunitaria de conductos biliares intrahepáticos de pequeño calibre y la presencia de anticuerpos antimitocondriales.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- Ocurre con mayor frecuencia en mujeres de mediana edad, y se relaciona con otras enfermedades autoinmunitarias.

Causas

- Se desconocen, pero puede desencadenarse por infecciones por organismos que muestran mimetismo molecular con antígenos presentes en el epitelio biliar.

Patogenia

- Se cree que es una enfermedad autoinmunitaria en la cual el sistema inmunitario monta una respuesta anormal contra el epitelio biliar.

Presentación

- Es asintomática en sus etapas tempranas, aunque puede detectarse por concentración alta de fosfatasa alcalina.
- Los pacientes que se presentan con síntomas por lo regular lo hacen con fatiga o prurito debido a la acumulación de sales biliares.

Datos serológicos

- Más de 95% de los casos se vincula con la presencia de anticuerpos antimitocondriales dirigidos contra un componente del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa ubicado en la matriz mitocondrial interna.

Datos macroscópicos

- En la enfermedad temprana hay pocos cambios macroscópicos en el hígado.
- En la enfermedad avanzada el hígado es cirrótico y está teñido con bilis.

Datos histopatológicos

- La primera característica es la infiltración y destrucción de conductos biliares interlobulillares por linfocitos y macrófagos ("lesión de conducto florida"). Los macrófagos pueden mostrar coalescencia y formar granulomas.
- Conforme progresa la enfermedad, existe inflamación y destrucción de hepatocitos en los bordes de los tractos portales (hepatitis de interfaz), lo que empieza una secuencia de fibrosis periportal → formación de puentes portal-portal → cirrosis.

Pronóstico

- Progresión gradual hacia cirrosis al cabo de 15 a 20 años.
- La terapia con ácido ursodesoxicólico disminuye la tasa de progresión.

Colangitis esclerosante primaria

Definición

- Enfermedad crónica del hígado que se caracteriza por inflamación y formación de tejido cicatrizal en el árbol biliar. Por lo general hay afección de todo el árbol biliar; pero en ocasiones sólo están afectados conductos biliares interlobulillares pequeños (colangitis esclerosante primaria [PSC] de conductos pequeños).

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- Se observa de manera predominante en varones jóvenes con UC (~ 70% de los pacientes con PSC también tiene UC).

Causas

- Se desconocen, aunque se presenta un enlace genético con ciertos tipos de HLA.

Patogenia

- La inflamación biliar crónica va seguida por formación de tejido cicatrizal fibrótico que estrecha los conductos biliares afectados. La obstrucción dentro del sistema biliar conduce a fibrosis progresiva dentro del hígado, que termina en cirrosis. También la estasis biliar promueve la infección y la formación de cálculos.

Presentación

- Es asintomática en sus etapas tempranas, pero a menudo se detecta cuando se encuentra concentración alta de fosfatasa alcalina en un paciente que se sabe que tiene UC.

Datos radiográficos

- La demostración de estrecheces y dilataciones dentro del árbol biliar en los estudios de imágenes es muy sugestiva de PSC.

Datos macroscópicos

- La PSC temprana por lo regular no origina cambios macroscópicos. La enfermedad avanzada causa un hígado cirrótico con coloración con bilis. Puede haber estrecheces biliares fibróticas manifestadas en los conductos biliares importantes.

Datos histopatológicos

- Los especímenes de hígado explantados muestran fibrosis e inflamación en conductos biliares grandes, con bilis espesa y cálculos. Existe un patrón biliar de cirrosis con nódulos de hepatocitos tipo rompecabezas, irregulares, grandes.
- Los especímenes de biopsia hepática muestran características variables, dependiendo del sitio de la biopsia. Si la biopsia se obtiene a partir de un área no afectada por la enfermedad primaria, pero distal a una estrechez de conducto grande, el hígado presenta características de obstrucción de conducto (esto es, edema portal con proliferación de conductillos biliares). Si la biopsia proviene de un área afectada por PSC, los conductos biliares de tamaño medio muestran edema periductal y fibrosis concéntrica, mientras que a menudo hay falta completa de conductos biliares pequeños.

Pronóstico

- Enfermedad hepática progresiva que al final termina en cirrosis.
- Hay riesgo alto de carcinoma de conducto biliar, que aparece en ~ 20% de los pacientes (p. 130) y tiene muy mal pronóstico.

Enfermedad de Wilson

Definición

- Trastorno hereditario del metabolismo del cobre, que lleva a la acumulación de cifras tóxicas de cobre en el hígado y el cerebro.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- La mayor parte de los casos se observa durante la niñez o en adultos jóvenes; empero, el diagnóstico debe considerarse como una posible causa de enfermedad hepática que se presenta a cualquier edad.
- Afecteda a ambos sexos por igual.

Aspectos genéticos

- Trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen ATP7B que codifica para una ATPasa transportadora de cobre.
- Se han descrito ~ 100 mutaciones distintas y la mayoría de los pacientes es heterocigótica compuesta (esto es, tiene dos alelos mutados de manera diferente).

Patogenia

- La posesión de dos alelos ATP7B mutados causa alteración del transporte de cobre normal y acumulación de cifras tóxicas de cobre en los hepatocitos y los ganglios basales.

Presentación

- La mayoría de los pacientes se presenta durante la niñez o en etapas tempranas de la adultez, con enfermedad hepática crónica o cirrosis.
- Una pequeña proporción de los sujetos se presenta en insuficiencia hepática.
- Alrededor de la mitad de los enfermos también presenta síntomas neuropsiquiátricos debidos a acumulación de cobre en el cerebro, aunque esto por lo general ocurre después de que se presenta la enfermedad hepática.

Datos macroscópicos

- Hacia el momento de la presentación, la mayoría de los pacientes tiene enfermedad avanzada y el hígado está firme debido a fibrosis extensa o cirrosis.

Datos histopatológicos

- Las biopsias de hígado muestran un patrón de hepatitis crónica con inflamación portal, inflamación lobulillar dispersa y cantidades variables de fibrosis, dependiendo de la etapa de la enfermedad.
- El diagnóstico es fuertemente sugerido por la presencia de concentración alta de cobre teñible o proteína relacionada a cobre en hepatocitos.

Pronóstico

- La enfermedad es progresiva y sin tratamiento termina en cirrosis.
- El tratamiento de por vida con agentes quelantes de metal evita esta progresión si el diagnóstico se hace en etapas tempranas.
- El riesgo de carcinoma hepatocelular es bajo.

Hemocromatosis hereditaria

Definición

- Trastorno hereditario que se caracteriza por aumento de la absorción intestinal de hierro, lo que da pie a sobrecarga de hierro en múltiples órganos, en particular en el hígado, y a veces da pie a daño de órgano.

Datos epidemiológicos

- La prevalencia genética del gen mutado es de 0.4% en sujetos de raza blanca, aunque la penetrancia clínica es mucho más baja.
- Afecta a ambos sexos por igual, aunque las mujeres por lo común se presentan en etapas más avanzadas de la vida debido a la pérdida menstrual de hierro.

Aspectos genéticos

- Trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen HFE en el cromosoma 6p.
- El HFE codifica para una hormona reguladora de hierro llamada **hepcidina**.
- El daño más común es una mutación de sentido erróneo en el codón 282, lo que hace que un residuo de cisteína sea cambiado por una tirosina (C282Y).

Patogenia

- La hepcidina controla la concentración plasmática de hierro al inhibir la exportación de hierro por la ferroportina desde los enterocitos y macrófagos duodenales.
- La deficiencia de hepcidina da lugar a concentración plasmática aumentada de hierro y acumulación de este último en múltiples órganos, incluso hígado, páncreas, corazón, articulaciones e hipofisis.

Presentación

- Los síntomas tempranos son inespecíficos e incluyen fatiga y artropatía.
- En etapas más avanzadas puede haber pigmentación de la piel, cirrosis, hipogonadismo, insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus.
- Si se presenta aumento de la saturación de transferrina y de la ferritina sérica, deben efectuarse pruebas para la mutación C282Y.

Datos macroscópicos

- Los casos avanzados causan nodularidad difusa debida a cirrosis.

Datos histopatológicos

- El cambio histológico más temprano es la acumulación de hierro dentro de hepatocitos periportal, que se pone de relieve mediante tinción de Perl.
- Conforme avanza la enfermedad, se acumula hierro dentro de los hepatocitos en todos los lobulillos hepáticos, lo cual se relaciona con expansión de tractos portales por fibrosis.
- Por último, ocurre fibrosis con formación de puentes que termina en cirrosis.

Pronóstico

- La mortalidad general no es más alta en pacientes con diagnóstico oportuno y terapia de disminución de hierro adecuada.
- ~ 5% de los varones y 1% de las mujeres presentan cirrosis; ésta tiene un peor pronóstico, incluso con tratamiento y conlleva un riesgo importante de carcinoma hepatocelular (p. 127).

Cirrosis

Definición

- Reemplazo irreversible de la estructura normal del hígado por bandas de tejido fibroso que separan nódulos de hepatocitos en regeneración.

Datos epidemiológicos

- Es común y la incidencia está creciendo debido al consumo de alcohol y a la obesidad.

Causas

- Las causas más comunes son consumo de alcohol, hepatitis viral crónica y NAFLD.
- Son menos comunes la PBC, PSC, hepatitis autoinmunitaria (AIH), enfermedad de Wilson y hemocromatosis.
- En algunos casos, la causa permanece desconocida (cirrosis criptogénica).

Patogenia

- La lesión persistente del hígado hace que las células de Kupffer que revisten los sinusoides vasculares liberen citocinas que activan células estrelladas hepáticas (de Ito).
- Las células estrelladas activadas proliferan y secretan grandes cantidades de colágeno denso, lo que lleva a fibrosis hepática y pérdida de hepatocitos irreversibles.
- La cirrosis causa varios defectos funcionales: síntesis reducida de factores de la coagulación; reservas bajas de glucógeno; depuración reducida de organismos por las células de Kupffer; hipertensión portal con hiperesplenismo y várices esofágicas; vasodilatación esplánica → flujo sanguíneo renal disminuido → hiperaldosteronismo secundario → ascitis.

Presentación

- Síntomas inespecíficos de cansancio y malestar general.
- Por lo general hay signos de enfermedad hepática crónica en el examen clínico, y las pruebas de función hepática por lo regular resultan anormales.
- Los pacientes a menudo se presentan con una complicación relacionada con la presencia de cirrosis, por ejemplo, hemorragia de la parte alta del tubo digestivo.

Datos macroscópicos

- El hígado puede ser de tamaño normal o estar agrandado o encogido.
- La superficie de corte tiene una textura firme y muestra nodularidad difusa.

Datos histopatológicos

- Todo el hígado queda reemplazado por nódulos de hepatocitos en regeneración rodeados por bandas fibrosas.
- Las bandas fibrosas contienen un infiltrado inflamatorio variable y muestran proliferación reactiva de conductillos biliares.
- En algunos casos, las características suelen orientar hacia una causa particular.

Pronóstico

- En general es malo, con riesgo alto de complicaciones importantes como infecciones (incluso peritonitis bacteriana), sangrado de la parte alta del tubo digestivo, insuficiencia renal y carcinoma hepatocelular.

► La aparición de complicaciones puede llevar al paciente a insuficiencia hepática terminal que se caracteriza por ictericia profunda, coagulopatía grave, encefalopatía hepática y alto riesgo de mortalidad.

Lesiones benignas del hígado

Hemangioma

- Es el tumor más común del hígado.
- El estudio macroscópico revela tumores de color rojo bien circunscritos, con una textura esponjosa debida a muchos vasos dentro de ellos.
- En el estudio al microscopio se observa que están compuestos de muchos vasos sanguíneos dilatados revestidos por células endoteliales.
- Lesiones benignas que por lo normal son asintomáticas y no requieren tratamiento.

Adenoma hepático

- Raro tumor que se ve de manera casi exclusiva en mujeres jóvenes en edad reproductiva.
- Se cree que se relaciona con el uso de anticonceptivos orales.
- En el estudio macroscópico se observa que las lesiones son solitarias, a menudo > 10 cm de tamaño, con una consistencia más blanda y un color más claro que el hígado adyacente.
- El estudio al microscopio revela hepatocitos dispuestos en placas de 1 a 3 células de grosor. Suele haber vasos grandes dentro de la lesión, pero no hay tractos portales.
- A menudo se procede a extirpación quirúrgica a fin de evitar la complicación en potencia mortal de rotura y hemoperitoneo.

Hiperplasia nodular focal

- Lesión no neoplásica benigna que por lo general se observa en mujeres jóvenes en edad reproductiva.
- Se cree que representa un área localizada de hiperplasia hepática en respuesta a cambios del flujo sanguíneo vinculados con una malformación arterial preexistente.
- El estudio macroscópico revela un área nodular bien definida con un color más claro que el del hígado adyacente. Casi todas las lesiones tienen una cicatriz central característica.
- En el estudio al microscopio se presentan nódulos de hepatocitos separados por estroma fibroso que contiene conductillos biliares. Muy a menudo existen vasos de gran calibre, de pared gruesa y constituyen un indicio diagnóstico útil.
- Es benigna y no se relaciona con riesgo de hemorragia.

Hamartoma biliar

- Se cree que es una malformación de placa ductal.
- En el estudio macroscópico es una lesión de color gris y regular, pequeña (< 5 mm) del hígado, que puede ser multifocal.
- En el estudio al microscopio se observa que está compuesto de conductillos irregulares pequeños embebidos en un estroma fibroso denso. Es posible que haya bilis espesa dentro de los conductillos.

Adenoma de conducto biliar

- Quizá no sea una neoplasia verdadera, sino más bien una proliferación reactiva de estructuras ductulares.
- En el estudio macroscópico se ven lesiones de color blanco firmes, pequeñas (pero por lo general más grandes que los hamartomas biliares), que a menudo son subcapsulares.
- El estudio al microscopio revela conductillos uniformes pequeños que están más estrechamente empacados que un hamartoma biliar. No existe bilis en los conductillos.

Carcinoma hepatocelular

Definición

- Neoplasia epitelial maligna del hígado, derivada de hepatocitos.

Datos epidemiológicos

- Es común en todo el mundo, pero con una amplia variación geográfica.
- Las cifras de incidencia corren parejas en su mayor parte con las tasas de infección por HBV, lo que hace que el carcinoma hepatocelular (HCC) sea en particular común en regiones de África y Asia.

Causas

- El HCC por lo regular surge sobre un trasfondo de cirrosis hepática.
- La hepatitis B crónica y la hemocromatosis son sustratos en particular carcinogénicos.
- También se sabe que las aflatoxinas producidas por hongos *Aspergillus* son potentes carcinógenos hepáticos y pueden ingerirse en la dieta.

Carcinogénesis

- La pérdida de la función de genes supresores tumorales, como TP53, es común.
- Las mutaciones activadoras de oncogenes parecen ser raras.
- El producto del gen X del virus de la hepatitis B altera la función de p53 e inhibe la reparación por escisión de nucleótido.

Presentación

- Se presenta en etapas tardías con pérdida de peso inespecífica y dolor en abdomen.
- Los pacientes con cirrosis conocida pueden ser diagnosticados después de investigación de una alfa-fetoproteína sérica creciente o en la vigilancia ecográfica.

Datos macroscópicos

- Masa tumoral expansible en el hígado, a menudo con depósitos satélite.
- El tumor puede tener un tinte verde debido a la producción de bilis.
- Puede ser difícil distinguir entre depósitos tumorales y nódulos cirróticos.

Datos histopatológicos

- El HCC clásico está compuesto de células epiteliales que semejan hepatocitos, que de manera típica crecen en trabéculas que semejan placas de células hepáticas engrosadas. Puede observarse producción de bilis por el tumor.
- El HCC fibrolaminar es una variante rara, pero distintiva, que típicamente surge en pacientes jóvenes que no tienen cirrosis de fondo. En el estudio histológico, el tumor está compuesto de nidos de células neoplásicas muy grandes con citoplasma granular abundante de color rosado, separados por bandas fibrosas densas.

Pronóstico

- En general es muy malo, con supervivencia a cinco años < 5%.
- El HCC fibrolaminar tiene un pronóstico un poco mejor, con tasas de supervivencia a cinco años de ~ 60%.

Colangiocarcinoma intrahepático

Definición

- Neoplasia epitelial maligna que surge en el hígado y que está compuesta de células que semejan conductos biliares.

Datos epidemiológicos

- Es raro en casi todas las poblaciones.

Causas

- Duelas hepáticas (*Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*).
- Hepatolitiasis.
- PSC (p. 122).
- Exposición a Thorotrast (un medio de contraste que se usó de 1930 a 1955).
- Malformaciones biliares.

Carcinogénesis

- Las mutaciones de RAS y TP53 son las anomalías genéticas más comunes.

Presentación

- Casi todos se presentan en etapas tardías porque pueden crecer hasta un tamaño grande dentro del hígado antes de mostrar síntomas de malestar general, pérdida de peso y dolor abdominal.
- Los tumores que infiltran la región hilar del hígado pueden presentarse con ictericia obstructiva.

Datos macroscópicos

- El hígado contiene nódulos confluentes grandes de tumor de color blanco grisáceo, a menudo con depósitos satélite.
- El hígado de fondo por lo común no es cirrótico.

Datos histopatológicos

- Adenocarcinomas en los cuales las células epiteliales malignas infiltrantes forman estructuras glandulares y papilares.
- Un dato típico es la presencia de estroma fibroblástico abundante.

Pronóstico

- Por lo general es malo, con supervivencia a cinco años de 40 a 50%, dependiendo de la etapa.

Colecistitis

Definición

- Inflamación de la vesícula biliar.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.

Causas

- La mayor parte de los casos se origina por cálculos biliares (colecistitis calculosa).
- También se presenta colecistitis acalculosa, en particular en ancianos.

Patogenia

- Se cree que se debe a lesión química de la mucosa causada por bilis.
- La estasis biliar puede originarse por obstrucción de la salida de la vesícula biliar por un cálculo o por motilidad inadecuada de la vesícula.

Presentación

- Cólico biliar, que se caracteriza por dolor intenso en la parte alta del abdomen, que se soluciona de manera espontánea luego de varias horas.
- La colecistitis aguda es una enfermedad más grave, con dolor prolongado en la parte alta del abdomen, fiebre y taquicardia.

Datos macroscópicos

- La pared de la vesícula biliar está engrosada y la mucosa puede ser friable.
- Por lo general existen cálculos biliares.

Datos histopatológicos

- La colecistitis aguda muestra edema, células inflamatorias agudas y tejido de granulación.
- La colecistitis crónica muestra hipertrofia y fibrosis musculares, inflamación crónica leve, y la presencia de divertículos de la mucosa que se hernian a través de la capa muscular (senos de Rokitansky-Aschoff).
- La colecistitis xantogranulomatosa es una variante de la colecistitis crónica en la cual hay láminas de macrófagos y fibroblastos, tal vez en reacción a un seno de Rokitansky-Aschoff roto.

Pronóstico

- La colecistectomía cura a la mayoría de los pacientes que presentan colecistitis calculosa.

Cáncer de conducto biliar extrahepático

Definición

- Tumor epitelial maligno que surge en un conducto biliar extrahepático.

Datos epidemiológicos

- Es raro; no hay variaciones geográficas de la incidencia.

Causas

- PSC.
- Infestación por duelas hepáticas.
- Quistes del colédoco.

► La coledocolitiasis no parece ser importante.

Carcinogénesis

- Se describen mutaciones de KRAS y TP53.

Presentación

- Ictericia obstructiva.
- La colangitis superpuesta puede causar fiebres y temblores.

Datos macroscópicos

- El conducto biliar afectado contiene un tumor que suele ser polipoide, estenosante o difusamente infiltrativo.

Datos histopatológicos

- Casi todos son adenocarcinomas bien diferenciados o moderadamente diferenciados, en los cuales las células epiteliales malignas infiltrantes forman estructuras glandulares que semejan conductos biliares.

Pronóstico

- La supervivencia a cinco años en pacientes con tumores resecables y márgenes quirúrgicos libres de tumor es de 20 a 40%.
- Los tumores que surgen sobre un trasfondo de PSC tienen un pronóstico en particular ominoso, con supervivencia a cinco años < 10%.

Patología pancreática

- Malformaciones pancreáticas **132**
- Pancreatitis aguda **133**
- Pancreatitis crónica **134**
- Carcinoma ductal pancreático **135**
- Tumores endocrinos pancreáticos **136**
- Tumores quísticos pancreáticos **138**
- Carcinoma de células acinares **139**

Malformaciones pancreáticas

Páncreas ectópico

- Anormalidad común vinculada con el desarrollo, en la cual hay tejido pancreático situado fuera de la posición normal del páncreas.
- El duodeno es el sitio más común, pero puede observarse en el yeyuno y el ileon, y dentro de un divertículo de Meckel (p. 84).
- La mayor parte de los casos son datos incidentales, pero algunos pacientes se presentan con síntomas relacionados con sangrado u obstrucción.

Páncreas dividido

- Anormalidad común del desarrollo en la cual los primordios pancreáticos dorsal y ventral no se fusionan.
- El conducto de Santorini se convierte en el sistema ductal dominante del páncreas. Dado que este conducto drena hacia el duodeno por medio de la papila menor más pequeña, existe una tendencia a la estasis de las secreciones pancreáticas y susceptibilidad a pancreatitis.
- Por lo general es asintomático y se descubre de manera incidental en estudios de imágenes, aunque algunos pacientes suelen presentarse con pancreatitis durante la adultez.

Páncreas anular

- Rara anomalía del desarrollo en la cual los primordios pancreáticos dorsal y ventral se fusionan alrededor del duodeno.
- El anillo del páncreas puede causar obstrucción del duodeno.
- La mayoría de los enfermos se presenta alrededor del año de edad, con vómitos y distensión abdominal después de las comidas.

Pancreatitis aguda

Definición

- Inflamación aguda del páncreas y de los tejidos peripancreáticos.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.

Causas

- Los cálculos biliares y el abuso de alcohol explican la mayor parte de los casos.
- Otras causas son traumatismo abdominal, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP), fármacos, hipercalcemia, páncreas dividido e infección viral.
- Muchos casos son idiopáticos.

Patogenia

- La lesión del páncreas lleva a la liberación y activación de enzimas digestivas que causan necrosis de tejido pancreático y peripancreático.
- La exudación de plasma hacia el espacio retroperitoneal conduce a hipovolemia e inestabilidad cardiovascular.
- También puede ocurrir ileo paralítico como una reacción a la inflamación extensa que está ocurriendo alrededor del intestino.

Presentación

- Inicio repentino de dolor de gran intensidad en la parte alta del abdomen, que se irradia hacia la espalda, relacionado con náuseas, vómito y fiebre.
- Suele haber hipotensión que, en casos graves, causa choque.

Datos bioquímicos

- Un aumento significativo de la amilasa sérica es casi diagnóstico de pancreatitis aguda en la situación clínica correcta.

Datos macroscópicos

- El páncreas está hinchado y blando.
- Hay motas de color blanco de necrosis grasa en tejidos peripancreáticos.
- En casos graves sobreviene hemorragia hacia el páncreas necrótico.

Datos histopatológicos

- Inflamación aguda, edema y necrosis focal dentro del páncreas.
- El tejido peripancreático circundante muestra necrosis grasa.
- Los casos graves muestran necrosis diseminada y hemorragia hacia la glándula.

Pronóstico

- Muchos casos son leves y se resuelven con tratamiento de sostén.
- Los casos graves pueden poner en peligro la vida y requieren apoyo de órgano en una unidad de cuidado intensivo.
- La infección superagregada del tejido pancreático necrótico es una complicación ominosa; a menudo da inicio a coagulación intravascular diseminada e insuficiencia multiorgánica.
- El seudoquiste pancreático (una acumulación de líquido dentro de la región del páncreas) es una complicación tardía común.

Pancreatitis crónica

Definición

- Proceso inflamatorio crónico del páncreas, que lleva a pérdida irreversible de la función pancreática.
- La pancreatitis crónica puede imitar de manera estrecha a carcinoma pancreático en clínica, en estudios radiográficos, y en el estudio anatopatológico.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.

Causas

- La mayor parte de los casos se relaciona con abuso del consumo de alcohol.
- Se cree que una pequeña proporción es de origen autoinmunitario.

Patogenia

- La inflamación crónica en el páncreas lleva al reemplazo de tejido pancreático funcional por tejido cicatrizal fibroso.

Presentación

- Dolor persistente en la parte alta del abdomen y pérdida de peso.
- En etapas tardías, una vez que existe destrucción de casi toda la glándula, ocurren esteatorrea y diabetes mellitus.

Datos macroscópicos

- El páncreas es reemplazado por tejido fibroso firme dentro del cual hay conductos dilatados y áreas de calcificación.
- La masa cicatrizada es tan firme que su aspecto macroscópico puede imitar de manera estrecha a carcinoma.

Datos histopatológicos

- El páncreas enseña un infiltrado celular inflamatorio crónico, con formación de tejido cicatrizal y pérdida del tejido exocrino. El tejido endocrino típicamente es preservado hasta etapas tardías de la enfermedad. Los conductos grandes están dilatados y contienen secreciones espesas. La calcificación también es común. ► Los conductos atróficos residuales pequeños asentados en un trasfondo fibroso pueden imitar de manera estrecha carcinoma pancreático infiltrante.
- Hoy día se ha descrito una variante de pancreatitis crónica, en la cual hay infiltrado crónico de células inflamatorias periductal y perivenular prominente, rico en células plasmáticas IgG4+. Los pacientes a menudo tienen concentración sérica aumentada de IgG4. Se cree que esta variante es de naturaleza autoinmunitaria.

Pronóstico

- La pancreatitis crónica alcohólica tiende a vincularse con resultado bastante malo. El tratamiento sólo es de sostén y la mayoría de los pacientes tendrá otra enfermedad relacionada con el consumo de alcohol.
- El pronóstico es mejor para aquellos con pancreatitis autoinmunitaria, porque ésta muestra respuesta a la terapia con esteroides.

Carcinoma ductal pancreático

Definición

- Tumor epitelial maligno que surge en el páncreas, compuesto de estructuras parecidas a conductos infiltrantes.

Datos epidemiológicos

- Es el tipo más común de neoplasia pancreática.
- Por lo general se ve en personas > 60 años de edad, y es un poco más común en varones.
- La incidencia en países desarrollados varía de 1 a 10 por 100 000 habitantes.

Causas

- El tabaquismo es el principal factor de riesgo reconocido.

Carcinogénesis

- Mutaciones de KRAS activadoras.
- Pérdida de las funciones de TP53, P16 y DPC4.

Presentación

- Dolor persistente en la parte alta del abdomen y pérdida de peso acentuada.
- Los tumores en la cabeza del páncreas pueden causar ictericia obstructiva.
- El inicio repentino de diabetes mellitus también es un dato sospechoso.

Datos macroscópicos

- Hay una masa tumoral firme, poco definida, dentro del páncreas.
- Casi todos se presentan dentro de la cabeza, pero pueden ocurrir en cualquier sitio en el páncreas.

Datos histopatológicos

- Casi todos los carcinomas pancreáticos son adenocarcinomas entre bien diferenciados y moderadamente diferenciados, en los cuales las células malignas infiltrantes forman estructuras glandulares bien desarrolladas.
- Un dato característico es la presencia de abundante estroma fibroblástico alrededor de las glándulas infiltrantes.
- La invasión perineuronal también es común, y quizás explica las tasas altas de extensión del tumor peripancreático.

Pronóstico

- Es en extremo ominoso, con supervivencia a cinco años < 5%.

Tumores endocrinos pancreáticos

Definición

- Grupo de tumores epiteliales del páncreas que muestran diferenciación endocrina. Los tumores pueden ser funcionales o no funcionales, dependiendo de si hay un síndrome de secreción inapropiada de hormona.

Datos epidemiológicos

- Tumores raros que explican ~ 2% de todos los tumores pancreáticos.
- La incidencia máxima se ve entre los 30 y 60 años de edad.

Causas

- Se desconocen en casos esporádicos.
- ~ 15% se relaciona con neoplasia endocrina múltiple (MEN)-1.

Aspectos genéticos

- Las pérdidas en los cromosomas 1 y 11q, y las ganancias de 9q, parecen ser eventos tempranos.
- La acumulación de alteraciones adicionales se vincula con conducta maligna.

Presentación

- Los tumores funcionales se presentan con características relacionadas con producción excesiva de hormona, por ejemplo, hipoglucemias (tumores productores de insulina), ulceración duodenal recurrente (tumores productores de gastrina), eritema migratorio necrolítico (tumores productores de glucagón).
- Los tumores no funcionales se detectan de manera incidental en estudios de imágenes o se presentan cuando crecen lo suficiente como para producir síntomas de enfermedad local o metástasis.

Datos macroscópicos

- Casi todos son tumores bien demarcados dentro del páncreas.

Datos citopatológicos

- Los frotis de muestras obtenidas por aspiración con aguja fina (FNA) son celulares y están compuestos de una población monótona de células presentes de manera única, en agrupaciones laxas o como seudorosetas.
- Los núcleos por lo regular tienen un patrón de cromatina granular característico ("sal y pimienta").

Datos histopatológicos

- Casi todos los tumores están compuestos de células con citoplasma granular; lo que forma nidos sólidos, trabéculas, glándulas o rosetas.
- La inmunotinción confirma la naturaleza endocrina de las células, con reactividad para marcadores CD56, cromogranina y sinaptofisina.

Pronóstico

- A menudo es difícil de predecir con certeza.

- Todos los tumores deben considerarse en potencia malignos y el seguimiento a largo plazo es fundamental porque pueden aparecer metástasis muchos años después de la extirpación de la lesión primaria.

Clasificación clínico-patológica de tumores endocrinos pancreáticos

Tumor endocrino bien diferenciado

Conducta benigna: confinado al páncreas, no angioinvasivo, < 2 cm de tamaño, ≤ 2 mitosis/10 campos de alto poder (hpf), ≤ 2% de células Ki-67-positivas/10 hpf.

Conducta incierta: confinado al páncreas y una o más de las características que siguen ≥ 2 cm de tamaño, 2 a 10 mitosis/10 hpf, > 2% de células Ki-67-positivas/10 hpf, angioinvasión, invasión perineural.

Cáncer endocrino bien diferenciado

De bajo grado en el estudio histológico, pero con evidencia de invasión local macroscópica o metástasis, o ambas.

Cáncer endocrino poco diferenciado

De alto grado en el estudio histológico > 10 mitosis/10 hpf.

Tumores quísticos pancreáticos

Neoplasia mucinosa papilar intraductal

- Un tumor visible a simple vista, productor de mucina, que crece dentro del sistema ductal pancreático.
- Casi todos se presentan dentro de la cabeza del páncreas en varones.
- El estudio macroscópico revela quistes llenos de mucina dentro del páncreas, que se comunican con el sistema de conductos.
- El estudio histológico muestra que los quistes están revestidos por células epiteliales cilíndricas que secretan mucina y que forman proyecciones papilares hacia el quiste. Las células epiteliales suelen mostrar una gama de atipia desde bajo hasta alto grados. Puede surgir carcinoma invasivo dentro de esta lesión.

Neoplasias quísticas mucinosas

- Una amplia gama de lesiones, la mayor parte de las cuales es benigna.
- Casi todas ocurren en mujeres y se presentan con síntomas de una masa abdominal.
- En el estudio macroscópico son tumores quísticos bien circunscritos con celdillas grandes que contienen material mucoide. Los quistes no se comunican con el sistema de conductos pancreáticos.
- En el estudio histológico se ve que los quistes están revestidos por células epiteliales cilíndricas que secretan moco, por debajo de las cuales existe un estroma tipo ovárico, densamente celular. El componente epitelial puede mostrar una gama de atipia, desde bajo grado hasta alto grado. Puede surgir carcinoma invasivo dentro de estas lesiones.

Neoplasias quísticas serosas

- Una abundante gama de lesiones, la mayor parte de las cuales es benigna.
- Casi todas ocurren en mujeres y se presentan con síntomas de una masa en el abdomen.
- El tipo más común es el **adenoma microquístico seroso** que da lugar a una masa pancreática bien circunscrita que contiene muchos quistes pequeños con una cicatriz central. En el estudio histológico se observa que los quistes pequeños están revestidos por células cúbicas con un núcleo redondo y citoplasma transparente debido a la acumulación de glucógeno.

Neoplasia seudopapilar sólida

- Neoplasia del páncreas que a menudo muestra cambio quístico.
- Ocurre en su mayor parte en mujeres jóvenes que tienen síntomas de una masa en el abdomen.
- Los tumores pueden ocurrir en cualquier lugar en el páncreas, como una masa sólida con áreas quísticas y hemorragia.
- En el estudio histológico, el tumor está compuesto de células redondas uniformes que forman láminas y cordones. Las células tienden a ser poco cohesivas, y se desprenden, lo que crea zonas seudopapilares y quísticas.
- Los tumores por lo general tienen una conducta biológica de muy bajo grado; la mayoría de los pacientes se encuentra libre de tumor muchos años después de la resección.

Carcinoma de células acinares

Definición

- Neoplasia epitelial maligna del páncreas que muestra evidencia de producción de enzimas por las células neoplásicas.

Datos epidemiológicos

- Tumor raro que explica ~ 1% de los tumores pancreáticos.
- Casi todos se ven en adultos de edad avanzada.

Causas

- Se desconocen.

Carcinogénesis

- Se han descrito anomalías en la vía de la APC/β-catenina.
- No muestran las mutaciones genéticas que de manera característica se encuentran en el adenocarcinoma ductal.

Presentación

- Síntomas inespecíficos de dolor en el abdomen, pérdida de peso, náuseas y diarrea.
- ~ 10% de los pacientes tiene un síndrome de necrosis grasa multifocal y poliartralgia debida a secreción de lipasa.

Datos macroscópicos

- Tumor grande, bien demarcado, blando, de color canela, que surge dentro del páncreas.
- Puede haber extensión hacia afuera del páncreas.

Datos histopatológicos

- Tumores celulares compuestos de células epiteliales neoplásicas que crecen en láminas, trabéculas y acinos.
- Algunas células tienen citoplasma eosinófilo abundante, finamente granular.
- Las células muestran inmunorreactividad positiva para lipasa, tripsina y quimotripsina.

Pronóstico

- Tumores malignos agresivos.
- La supervivencia mediana es de 18 meses desde el diagnóstico, con supervivencia a cinco años < 10%.

Patología renal

- Enfermedad renal crónica 142
- Insuficiencia renal aguda 144
- Nefropatía hipertensiva 145
- Nefropatía diabética 146
- Enfermedad de cambio mínimo 147
- Glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS) 148
- Nefropatía membranosa 149
- Nefropatía por IgA (IgAN) 150
- Lesión tubular aguda 151
- Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos 152
- Enfermedad antimembrana basal glomerular 153
- Nefropatía por reflujo 154
- Nefropatía obstructiva 155

Enfermedad renal crónica

Definición

- Declinación progresiva e irreversible de la función renal, que se clasifica en cinco etapas de acuerdo con la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) (cuadro 9.1).

Datos epidemiológicos

- Es común; se debe en su mayor parte a la incidencia alta de diabetes y enfermedad vascular del riñón.

Causas

- Las nefropatías diabética e hipertensiva son las causas más comunes.
- Otras causas son nefropatías por reflujo, obstructiva, por IgA (IgAN), membranosa, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), lupus eritematoso sistémico (SLE), mieloma, amiloidosis, fármacos, gota y enfermedad renal poliquística del adulto (APKD).

Patogenia

- Se sabe que una reducción de la masa de nefronas por debajo de cierto nivel causa daño renal progresivo que es independiente de la actividad de la enfermedad subyacente.
- Se cree que la secuencia de eventos que causan daño renal progresivo es hiperfiltración glomerular → hipertensión glomerular → lesión glomerular → glomeruloesclerosis → fibrosis tubulointersticial.
- El factor de crecimiento transformante (TGF)- β parece ser un mediador clave en la estimulación de la formación de tejido cicatrizal en los riñones.

Presentación

- La enfermedad temprana es asintomática y sólo se detectará si se mide la eGFR en pacientes que se sabe que tienen riesgo, por ejemplo, diabéticos e hipertensos.
- Con la progresión, los sujetos se sienten cansados y presentan dolor óseo.
- Algunos pacientes se presentan en insuficiencia renal terminal, con notoria sobrecarga de líquido y alteración metabólica que requiere terapia de reemplazo renal inmediata.

Datos bioquímicos

- ↑ Urea y creatinina debido a excreción alterada de productos de desecho.
 - ↓ Calcio debido a falta de calcitriol activo.
 - ↑ Fosfato debido a excreción alterada de fosfato.
 - Hiperparatiroidismo secundario debido a hipocalcemia.
 - ↓ Hemoglobina debido a secreción reducida de eritropoyetina.
- Note que la pérdida del equilibrio ácido básico y de sodio/potasio se presenta en etapas tardías en la enfermedad renal crónica.

Complicaciones

- Incidencia alta de enfermedad cardiovascular debido a una combinación de hipertensión, calcificación vascular e hiperlipidemia.
- La alteración del metabolismo del calcio y fosfato lleva a enfermedad ósea de origen renal, que es una mezcla compleja de enfermedad ósea hiperparatiroides, osteomalacia y osteoporosis (figura 9.1).

Cuadro 9.1 Etapas y prevalencia de la enfermedad renal crónica.

Etapa	Descripción	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Prevalencia (%)
1	GFR normal o ↑	> 90	2
2	↓ Leve de la GFR	60 a 89	3
3	↓ Moderada de la GFR	30 a 59	8
4	↓ Grave de la GFR	15 a 29	0.35
5	Insuficiencia renal terminal	< 15	0.25

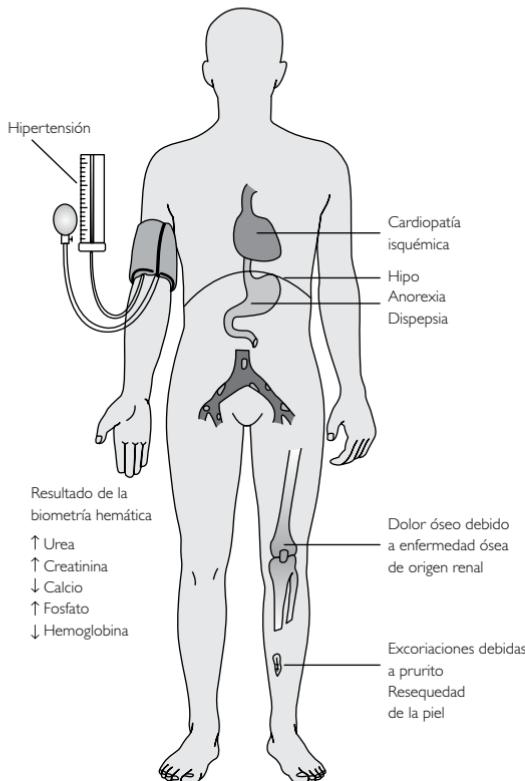


Figura 9.1 Síntomas y signos de insuficiencia renal crónica avanzada.
Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly, y Ramani, Oxford University Press, p. 208, figura 10.4.

Insuficiencia renal aguda

Definición

- Deterioro importante de la función renal que sucede en el transcurso de horas o días.

Datos epidemiológicos

- Es común.
- Suele ocurrir como una complicación de la enfermedad preexistente que causa alteración circulatoria.

Causas

- Prerrenal:** hipoperfusión, por ejemplo, hipovolemia, sepsis.
 - Renal ("intrínseca"):** lesión tubular aguda, nefritis intersticial aguda inducida por fármacos, enfermedad antimembrana basal glomerular; vasculitis de vasos pequeños (p. 350), síndrome hemolítico-urémico (HUS) (p. 100), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) (p. 265), hipertensión grave.
 - Posrenal:** obstrucción bilateral (u obstrucción de un solo riñón).
- Con mucho las principales causas son hipoperfusión y lesión tubular aguda.

Patogenia

- El daño repentino de los riñones provoca un deterioro súbito de la función renal.

Presentación

- La mayor parte de los casos es anunciada por el inicio de oliguria (expulsión de volúmenes pequeños de orina), aunque en algunos casos puede haber pocos síntomas o signos.
- Los casos muy graves causan edema pulmonar notorio, encefalopatía y pericarditis.

Datos bioquímicos

- Los datos característicos son ↑ urea y creatinina séricas.
 - A menudo también hay hiperpotasemia y acidosis metabólica.
- La hiperpotasemia grave es proarrítmica y puede llevar a paro cardíaco, de modo que debe tratarse con prontitud.

Pronóstico

- La insuficiencia renal aguda (ARF) prerrenal o posrenal puede ser reversible si se trata con prontitud mediante restitución del volumen circulante o alivio de la obstrucción.
- Las formas intrínsecas de ARF por lo regular requieren diálisis, mientras se trata la causa subyacente y se recupera la función renal.

Nefropatía hipertensiva

Definición

- Enfermedad renal crónica que se supone se debe a hipertensión.

Datos epidemiológicos

- Una causa común de enfermedad renal crónica.

Causas

- Hipertensión.

Patogenia

- Se han sugerido dos teorías fisiopatológicas, que pueden no ser mutuamente excluyentes.
- La primera sugiere que el estrechamiento de arteriolas causa isquemia y formación de tejido cicatrizal, glomerulares.
- La segunda sugiere que la hipertensión glomerular conduce a hiperfiltración glomerular y glomeruloesclerosis progresiva.

Presentación

- Disfunción renal y proteinuria en un paciente con hipertensión de larga evolución en ausencia de otras causas de nefropatía.
- Es posible que se presenten otros signos de hipertensión, por ejemplo, hipertrrofia ventricular izquierda.

Datos macroscópicos

- Ambos riñones muestran disminución de tamaño, con superficie cortical finamente granular.

Datos histopatológicos

- Se observan depósitos hialinos en las paredes de arteriolas aferentes.
 - Las arterias interlobulillares y de mayor calibre muestran hipertrofia de la media y engrosamiento de la íntima.
 - Los glomérulos pueden mostrar arrugas y disminución de tamaño, seguidas por formación de tejido cicatrizal de todo el penacho, o agrandamiento del penacho seguido por formación de tejido cicatrizal segmentario.
 - Este conjunto de datos anatomopatológicos a menudo se denomina **nefroesclerosis**, un término que significa endurecimiento del riñón.
- Note que la presencia de nefroesclerosis no es específica para la nefropatía hipertensiva, porque pueden observarse cambios idénticos con el envejecimiento y en pacientes con diabetes. Sin embargo, estas características en una biopsia renal apoyan un diagnóstico de nefropatía hipertensiva siempre y cuando el cuadro clínico sea compatible.

Pronóstico

- Al igual que con todas las formas de enfermedad renal crónica, existe una tendencia a enfermedad progresiva.
- La declinación de la función renal puede lentificarse mediante control energético de la presión arterial.

Nefropatía diabética

Definición

- Enfermedad renal crónica ocasionada por diabetes mellitus.

Datos epidemiológicos

- Es una causa común de la enfermedad renal crónica.

Causas

- Diabetes mellitus.
- Sólo 30 a 40% de los diabéticos presenta nefropatía, de modo que están involucrados otros factores.

Patogenia

- La concentración alta de glucosa causa daño endotelial en capilares de los glomérulos, lo que da pie a glomeruloesclerosis y pérdida de nefronas.

Presentación

- Inicio de proteinuria en pacientes con diabetes mellitus.
- Típicamente esto empieza como microalbuminuria, pero progresá hacia proteinuria, manifiesta que puede ser suficientemente intensa como para causar síndrome nefrótico.
- Siempre existe hipertensión.

Datos histopatológicos

- Incremento difuso de la matriz mesangial (glomeruloesclerosis) que suele formar nódulos (nódulos de Kimmelstiel-Wilson).
 - Membrana basal glomerular engrosada.
 - Hialinización de arteriolas aferentes y eferentes.
 - Fibrosis tubulointersticial proporcional al grado de daño glomerular.
- Note que la biopsia renal no es necesaria para confirmar un diagnóstico de nefropatía diabética siempre y cuando el cuadro clínico sea típico. La biopsia por lo regular se reserva para casos atípicos en los cuales existe la posibilidad de un diagnóstico alternativo.

Estudio de inmunofluorescencia

- Puede verse depósito lineal de IgG en las membranas basales glomerular y tubular.

Microscopia electrónica

- Se observa engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular y expansión de la matriz mesangial.
- No se presentan inmunocomplejos.

Pronóstico

- Deterioro gradual de la función renal.
- Los pacientes con hipertensión grave y proteinuria notoria tienen una peor evolución.
- El control de la presión arterial es la piedra angular de la lentificación del proceso morboso.

Enfermedad de cambio mínimo

Definición

- Glomerulopatía que se caracteriza en clínica por el síndrome nefrótico y en el estudio histológico por glomérulos que tienen aspecto normal en la microscopia óptica.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- Por lo general surge en niños, con una incidencia máxima de 2 a 6 años de edad, pero también puede observarse en adultos.

Causas

- No se conocen con certeza, pero la evidencia actual piensa que se origina por una disfunción inmunitaria.
- La enfermedad de cambio mínimo (MCD) después de administración de fármacos, picaduras de abejas y exposición a veneno está bien documentada.

Patogenia

- Se cree que el podocito es la célula clave afectada en la MCD.
- La función normal de podocito se pierde, de modo que la barrera de filtración glomerular se hace anormalmente permeable a proteínas.

Presentación

- Síndrome nefrótico.

Microscopia óptica

- Por definición, los glomérulos tienen aspecto normal en la microscopia óptica.

Estudio de inmunofluorescencia

- No se presenta depósito inmunitario específico.

Microscopia electrónica

- Los procesos podálicos de podocitos muestran simplificación y borramiento difundidos.
- No hay inmunocomplejos.

Pronóstico

- En la MCD por lo general ocurre recuperación completa, en particular en niños.
- Los adultos con enfermedad resistente a esteroides deben vigilarse de manera cuidadosa porque puede resultar que tengan FSGS (p. 148), que no quedó de manifiesto en la biopsia debido a la naturaleza focal de esa enfermedad.

Glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS)

Definición

- Glomerulopatía primaria caracterizada en el estudio histológico por esclerosis que afecta algunos glomérulos, pero no todos (focal), y que sólo daña una porción del penacho glomerular (segmentaria).
- Note que la glomeruloesclerosis segmentaria es meramente un marcador de lesión glomerular; *puede observarse en muchos contextos y no es patognomónica de FSGS.* Por ende, la exclusión cuidadosa de otras causas conocidas de glomeruloesclerosis segmentaria es primordial antes de hacer un diagnóstico de FSGS, porque esto etiqueta al paciente con una enfermedad que se espera que progrese con rapidez a insuficiencia renal terminal.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.

Causas

- Se desconocen, aunque la recurrencia de la enfermedad en riñones trasplantados sugiere un factor circulante.
- También hay una forma hereditaria rara de la enfermedad.

Patogenia

- Estudios recientes sugieren que el podocito es la fuente primaria del daño.
- La lesión de podocitos causa proteinuria intensa y va seguida por formación de tejido cicatrizal del glomérulo y enfermedad renal rápidamente progresiva.

Presentación

- Síndrome nefrótico.

Microscopia óptica

- Los glomérulos afectados muestran colapso de un segmento del penacho y reemplazo por esclerosis.
- El segmento esclerótico a menudo muestra adhesión a las células epiteliales del espacio de Bowman suprayacentes.
- La glomeruloesclerosis por lo regular se acompaña de fibrosis tubulointersticial alrededor del glomérulo afectado.

Estudio de inmunofluorescencia

- Puede observarse atrapamiento inespecífico de IgM y C3 en las áreas de esclerosis.

Microscopia electrónica

- Hay borramiento de procesos podálicos de podocitos.
- No existen depósitos inmunitarios.

Pronóstico

- Casi todos los casos de FSGS son progresivos; en la mayoría de los pacientes sobreviene una insuficiencia renal terminal en el transcurso de algunos años luego del diagnóstico.

Nefropatía membranosa

Definición

- Glomerulopatía causada por depósitos inmunitarios subepiteliales globales difusos dentro de glomérulos.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.

Causas

- Casi todos los casos son idiopáticos, en los cuales se cree que los inmunocomplejos se desarrollan *in situ*. No se ha identificado el antígeno causante.
- Algunos casos son secundarios a otros estados o enfermedades, entre ellos enfermedades malignas, fármacos, infecciones y SLE; los inmunocomplejos quizás se forman en otro sitio y circulan hacia los riñones donde son depositados dentro de los glomérulos.

Patogenia

- Los inmunocomplejos dentro del glomérulo alteran la barrera de filtración normal, lo que causa proteinuria intensa.

Presentación

- Síndrome nefrótico.

Microscopia óptica

- Todos los glomérulos tienen asas capilares rígidas y engrosadas.
- La tinción argéntica muestra "orificios" en la membrana basal glomerular, que representan los depósitos inmunitarios y "puntas" que indican la reacción de la membrana basal glomerular a los depósitos.
- También los casos más avanzados pueden mostrar fibrosis tubulointersticial.

Estudio de inmunofluorescencia

- Por definición, existen depósitos granulares de IgG y C3 presentes de manera difusa a lo largo de las asas capilares.
- Si también se presentan depósitos de IgA, IgM y C1q, debe considerarse el diagnóstico de nefropatía membranosa secundaria a SLE.

Microscopia electrónica

- Hay depósitos inmunitarios electrodensos subepiteliales con una reacción variable de la membrana basal circundante.
- Los podocitos muestran borramiento difuso de procesos podálicos.

Pronóstico

- Alrededor de una tercera parte de los pacientes tiene enfermedad progresiva.

Nefropatía por IgA (IgAN)

Definición

- Glomerulopatía causada por depósito dominante o codominante de IgA en glomérulos.

Datos epidemiológicos

- Es la glomerulopatía más común en el mundo.

Causas

- Se desconocen, aunque la IgAN suele recurrir en un riñón transplantado, lo que sugiere una base sistémica.
- Una hipótesis es que un sistema inmunitario de las mucosas anormal produce una forma de IgA que es resistente a la desintegración, entra a la circulación y es depositada en glomérulos.

Patogenia

- El depósito de IgA en el mesangio altera la función glomerular normal, lo que lleva a escape de sangre y proteinuria hacia la orina.

Presentación

- Hematuria (microscópica o macroscópica) y proteinuria.

Microscopia óptica

- La IgAN puede causar diversos cambios en los glomérulos, que varían desde sólo expansión mesangial leve hasta lesiones proliferativas focales y difusas.
- En los casos más graves pueden verse medialunas.

Estudio de inmunofluorescencia

- Por definición, hay tinción dominante o codominante con IgA en la región mesangial de los glomérulos.

Microscopia electrónica

- Existen depósitos inmunitarios electrodensos en las áreas mesangiales de glomérulos.

Pronóstico

- Alrededor de una tercera parte de los pacientes tiene enfermedad renal progresiva.
- Varias características clínicas pueden ayudar a predecir el riesgo de progresión (proteinuria, hipertensión, función renal).
- La clasificación de Oxford de IgAN ha mostrado que cuatro características histopatológicas también proporcionan valor pronóstico independiente en la predicción del resultado de la IgAN (hipercelularidad mesangial, glomeruloesclerosis segmentaria, hipercelularidad endocapilar y atrofia tubular/fibrosis intersticial).

Lesión tubular aguda

Definición

- Deterioro renal agudo provocado por lesión de túbulos renales.

Datos epidemiológicos

- Es una de las causas más comunes de ARF.

Causas

- Isquemia debida a hipoperfusión prolongada.
- Neurotoxinas, como fármacos, medio de contraste radiográfico, ácido úrico, hemoglobina, mioglobina y etilenglicol.

Patogenia

- Las células epiteliales de los túbulos son activas desde el punto de vista metabólico y muy sensibles a daño por isquemia o toxinas.

Presentación

- ARF.

Datos macroscópicos

- Los riñones están tumefactos y enseñan masa aumentada (> 200 g).
- La corteza renal tiene aspecto pálido en la superficie de corte.

Datos histopatológicos

- Los túbulos lesionados están dilatados con aplanamiento de células epiteliales de los túbulos y pérdida del borde en cepillo.
- Pueden verse cilindros de células epiteliales necróticas desprendidas, en la luz de túbulos distales.
- El compartimiento intersticial es expandido por edema, pero no hay infiltrado celular inflamatorio importante.
- Quizá haya indicios respecto a la causa subyacente, por ejemplo, cristales de oxalato birefringentes en la intoxicación por etilenglicol o cilindros pigmentados en la rabdomiolisis.

Pronóstico

- Por lo general se relaciona con alteración circulatoria grave y tasa de mortalidad importante.

Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos

Definición

- Deterioro renal causado por una reacción de hipersensibilidad a un fármaco.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.

Causas

- NSAID.
- Antibióticos.
- Diuréticos.
- Alopurinol.
- Inhibidores de la bomba de protones.

Patogenia

- Una reacción de hipersensibilidad al fármaco causal origina inflamación tubulointersticial y daño en túbulos.

Presentación

- La presentación típica es ARF con fiebre y exantema.
- Muchos pacientes tienen eosinofilia, eosinofiluria y concentración sérica elevada de IgE.
- Los pacientes con enfermedad inducida por NSAID también pueden mostrar proteinuria intensa.
- La presentación casi siempre ocurre en el transcurso de días luego del inicio del fármaco, aunque a veces puede no ocurrir sino hasta varios meses de exposición.

Datos macroscópicos

- Los riñones están tumefactos, pálidos y pesados.

Datos histopatológicos

- El intersticio está expandido por edema y un infiltrado de células inflamatorias mixto que incluye números conspicuos de eosinófilos y puede formar microabscesos con eosinófilos.
- También se observan linfocitos que infiltran los túbulos ("tubulitis").

Pronóstico

- El cese del fármaco causal por lo general da lugar a recuperación completa.

Enfermedad antimembrana basal glomerular

Definición

- Enfermedad renal grave causada por la aparición de autoanticuerpos contra la membrana basal glomerular.

Datos epidemiológicos

- Es rara. La mayor incidencia se observa en adultos de 20 a 40 años de edad.

Causas

- Autoanticuerpos contra el dominio C-terminal del colágeno tipo IV.

Patogenia

- Los autoanticuerpos se unen a la membrana basal glomerular e inician un ataque autoinmunitario contra los glomérulos.

Presentación

- ARF debida a lesión glomerular aguda grave.
- Algunos pacientes también se presentan con hemorragia pulmonar si el anticuerpo además muestra reacción cruzada con la membrana basal alveolar.

Microscopía óptica

- Los glomérulos muestran una glomerulonefritis necrosante segmentaria con soluciones de continuidad en la membrana basal glomerular y la formación de medialunas en el espacio de Bowman.
- Los segmentos no afectados de los glomérulos tienen aspecto normal.
- Hay un infiltrado de células inflamatorias linfoplasmacítico en el intersticio que rodea los glomérulos afectados.

Estudio de inmunofluorescencia

- Se observa fuerte tinción lineal de IgG y C3 en la membrana basal glomerular.
- También a veces se observa tinción lineal en membranas basales de túbulos.

Microscopía electrónica

- No existen depósitos inmunitarios.

Pronóstico

- Aunque las terapias inmunosupresoras expeditas pueden suspender la actividad de la enfermedad, el daño ya sufrido en los riñones suele ser irreversible.

Nefropatía por reflujo

Definición

- Formación de tejido cicatrizal en los riñones relacionada con reflujo vesicoureteral (VUR), un trastorno congénito en el cual la orina regurgita desde la vejiga hacia la parte alta del tracto urinario.

Datos epidemiológicos

- Es una causa importante de enfermedad renal crónica; se estima que provoca hasta 30% de los casos en niños y 10% de los adultos.

Causas

- VUR.
- ▶ Nótese que no todos los casos de VUR se complican por nefropatía por reflujo (RN).

Patogenia

- Se cree que es el resultado de reflujo de orina infectada hacia el riñón.
- El reflujo intrarrenal tiende a presentarse en los polos de los riñones donde se encuentran papillas compuestas.
- Las papillas compuestas son más susceptibles al reflujo porque los conductos papilares se abren a ángulos menos oblicuos sobre una superficie plana o cóncava.
- La respuesta inflamatoria aguda a la infección causa formación de tejido cicatrizal renal.
- Una vez que se ha perdido una masa de nefronas suficiente, ocurre enfermedad renal progresiva.

Presentación

- Los pacientes típicamente se presentan con hipertensión o con proteinuria, o con ambas.
- Una vez que la formación de tejido cicatrizal en el riñón es extensa, queda de manifiesto evidencia bioquímica de disfunción renal.

Datos macroscópicos

- Los polos de los riñones muestran áreas de tejido cicatrizal vasto en la corteza renal.

Datos histopatológicos

- Las áreas cicatrizadas enseñan características de pielonefritis crónica con atrofia de túbulos y fibrosis intersticial vinculada con un infiltrado de células inflamatorias mononucleares.
- Algunos túbulos están colapsados, mientras que otros suelen estar dilatados y llenos de material proteináceo ("tiroidización").
- Los glomérulos residuales muestran hipertrofia y glomeruloesclerosis secundaria.

▶ Este conjunto de características no es específico para la nefropatía por reflujo y puede verse en otros contextos, entre los que destaca la nefropatía obstructiva. Por lo general es posible la distinción entre ambas, con base en el cuadro clínico y en el patrón de formación de tejido cicatrizal.

Complicaciones

- Infección recurrente de las vías urinarias.
- Cálculos renales.
- Enfermedad renal crónica.

Nefropatía obstructiva

Definición

- Daño renal causado por obstrucción en las vías urinarias.

Datos epidemiológicos

- Se observa de manera predominante en niños (debido a anomalías congénitas de las vías urinarias) y en ancianos (debido a hiperplasia prostática).

Causas

- La obstrucción puede iniciarse en cualquier lugar de las vías urinarias (p. 162).
- Las causas comunes son cálculos urinarios, obstrucción de la unión pieloureteral, hiperplasia prostática, tumores uroteliales y compresión de los uréteres por masas abdominales/pélvicas.

Patogenia

- Se cree que el daño renal es de manera predominante un fenómeno relacionado con presión, aunque la infección superpuesta también puede ser contribuidora.

Presentación

- Los datos clínicos son variados, dependiendo de la extensión de la enfermedad y de la lateralidad.
- Los pacientes suelen estar asintomáticos o presentarse con hipertensión, poliuria o insuficiencia renal.

Datos macroscópicos

- El riñón es pequeño y muestra disminución de tamaño, con hidronefrosis, dilatación difusa de cálices, papilas achatadas y adelgazamiento cortical.

Datos histopatológicos

- El parénquima renal muestra características de pielonefritis crónica con fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular extensas.
 - Los túbulos atróficos a menudo están dilatados y llenos con material proteináceo ("tiroïdización").
 - El sistema colector muestra inflamación crónica notoria con agregados y folículos linfoides.
 - Los glomerulos residuales pueden mostrar hipertrofia y glomeruloesclerosis secundaria.
- Note que el término "pielonefritis crónica" se remite a un conjunto de datos anatomopatológicos que no son específicos para la nefropatía obstructiva y pueden mostrarse en otros contextos, como la nefropatía por reflujo. La distinción por lo general es posible con base en el cuadro clínico y el patrón de formación de tejido cicatrizal.

Pronóstico

- Los pacientes con enfermedad bilateral importante tienen riesgo de presentar deterioro renal progresivo.

Patología urológica

- Malformaciones genitourinarias 158
- Infección de las vías urinarias 160
- Obstrucción de las vías urinarias 162
- Cálculos urinarios 164
- Enfermedades renales quísticas 165
- Tumores renales benignos 166
- Carcinoma de células renales 168
- Tumores renales durante la niñez 170
- Carcinomas uroteliales 172
- Hiperplasia prostática benigna 174
- Carcinoma de la próstata 176
- Tumores de células germinales testiculares 178
- Tumores de células no germinales testiculares 180
- Enfermedades paratesticulares 181
- Enfermedades uretrales 182
- Enfermedades del pene 183
- Enfermedades del escroto 184

Malformaciones genitourinarias

Agenesia renal

- Falta de uno o ambos riñones.
- La agenesia renal bilateral es uniformemente mortal *in utero* o poco después del nacimiento.
- La agenesia renal unilateral por lo general es asintomática, aunque a menudo se relaciona con otras anomalías del tracto genital.

Fusión renal

- Puede dañar algunas porciones o todas de cada riñón.
- La forma más común de fusión renal es el **riñón en herradura**, en el cual los polos inferiores de cada riñón están fusionados hacia una masa renal única en la línea media.
- Los pacientes están propensos a presentar obstrucción.

Anomalías de rotación

- Ocurren debido a falta de rotación de la pelvis renal desde una posición anterior hacia una medial.
- Puede presentarse en un riñón por lo demás normal o acompañar a fusión o ectopia renal.

Displasia renal

- Se refiere a un riñón con desarrollo néfrico anormal.
- La enfermedad unilateral causa agrandamiento del riñón y una masa en el flanco durante la lactancia.
- La enfermedad bilateral por lo general es mortal.
- En el estudio macroscópico, el riñón puede estar agrandado y ser quístico, o ser pequeño y sólido.
- El estudio histológico revela que el riñón contiene estructuras de nefrona formadas de manera anormal, a menudo con cambio quístico. La presencia de cartílago fetal es un dato característico.

Obstrucción de la unión pieloureteral

- Es una causa común de uropatía obstructiva congénita.
- Se debe a una malformación intrínseca del músculo liso de la pared de la vía de salida en ese sitio.
- Es más común en niños varones.
- A menudo es unilateral y es más común a la izquierda.
- Puede presentarse durante la niñez con dolor abdominal.

Duplicación ureteral

- Una anomalía común en la cual el riñón tiene dos pelvis renales separadas, lo cual se acompaña de replicación parcial o completa del uréter.
- Cuando existe duplicación completa, la parte superior del uréter típicamente entra en la vejiga en posición posterior en el sitio normal del orificio ureteral en el trígono de la vejiga. El uréter inferior por lo común entra en la vejiga en posición lateral con una trayectoria intramural corta, lo que lo predispone a reflujo vesicoureteral.

Reflujo vesicoureteral

- La insuficiencia de la válvula vesicoureteral causa reflujo anormal de orina hacia el uréter cuando la vejiga se contrae.

- Predispone a infección de las vías urinarias (UTI) en niños. En casos graves, llega a complicarse por reflujo intrarrenal y formación de tejido cicatrizal renal, una enfermedad conocida como **nefropatía por reflujo** (p. 154).

Válvulas uretrales posteriores

- Pliegues de mucosa anormales en la parte posterior de la uretra prostática que causan uropatía obstructiva.
- Su presencia por lo general es indicada cuando se detecta hidronefrosis bilateral en una ecografía prenatal.

Criptorquidia

- Se presenta cuando el testículo no desciende hacia su posición normal en el escroto.
- Es necesario proceder a movilización del testículo y fijación en el escroto (orquidopexia) hacia los dos años de edad a fin de preservar la fecundidad.
- La criptorquidia es importante debido a su vinculación con riesgo más alto de tumores de células germinales testiculares (p. 178).

Hipospadias

- Es la anomalía más común del pene.
- Se refiere a la abertura anormal del meato uretral sobre la superficie inferior del pene.
- Suele ser un defecto aislado, aunque la incidencia de criptorquidia parece ser más alta en niños con hipospadias.

Infección de las vías urinarias

Agentes patógenos

- *Escherichia (E.) coli* es el principal organismo.
- *Staphylococcus saprophyticus* y *Proteus mirabilis* son otros agentes patógenos.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.
- ~ 60% de las mujeres tendrá una UTI en algún momento de su vida.

Transmisión

- Diseminación ascendente de bacterias intestinales endógenas hacia la uretra.
- La uretra más corta de las mujeres y su proximidad al ano se cree que es la principal razón por la cual las mujeres son más susceptibles.

Factores de riesgo

- Género femenino, coito, embarazo, diabetes, sondeo, obstrucción o malformación de las vías urinarias.

Patogenia

- Las cepas patógenas de *E. coli* tienen pelos que les permiten adherirse a receptores que contienen galactosa sobre la superficie de células uroteliares.
- Otros factores importantes de virulencia son la hemolisina, que permite la invasión de tejidos, y el antígeno K, que protege al organismo contra fagocitosis por neutrófilos.

Presentación

- La infección de la vejiga (**cistitis**) causa polaquiuria, micción imperiosa, disuria, hematuria y dolor suprapúbico.
 - La diseminación ascendente hacia los riñones (**pielonefritis aguda**) causa una enfermedad más grave, con fiebre, temblores, vómitos y dolor en la parte baja de la espalda.
- Puede presentarse con confusión aguda en ancianos.

Diagnóstico

- El examen general de orina que muestra leucocitos o nitritos es una prueba de detección rápida útil.
- El estándar es el cultivo microbiológico de un espécimen de orina recolectado de manera correcta de la parte media del chorro. Un crecimiento puro de $> 10^5$ organismos/ml de orina se considera diagnóstico.

Obstrucción de las vías urinarias

Definición

- La obstrucción de las vías urinarias (**uropatía obstructiva**) es un bloqueo del flujo de orina en algún punto en el tracto urinario (figura 10.1).

Datos epidemiológicos

- Se observa en su mayor parte en varones de edad avanzada (debido a hipertrfia prostática benigna) y niños (debido a anomalías congénitas del tracto urinario).

Causas

- Cálculos urinarios.
- Tumores uroteliales.
- Compresión extrínseca por masas abdominales/pélvicas.
- Hiperplasia prostática.
- Malformaciones de las vías urinarias.
- Estrecheces.

Presentación

- Síntomas directamente sugestivos de obstrucción (p. ej., cólico ureteral).
- Función renal alterada.
- UTI recurrentes.

El cuadro clínico preciso depende de si la obstrucción es aguda o crónica, afecta la parte alta o baja del tracto urinario y de si es unilateral o bilateral.

Datos macroscópicos

- Hay dilatación del tracto urinario por arriba del nivel de la obstrucción, lo cual causa hidrouréter e hidronefrosis.
- El daño renal se relaciona con pérdida de tejido renal y formación de tejido cicatrizal en el riñón.

Complicaciones

- La obstrucción eleva el riesgo de infección, formación de cálculo y daño renal (**nefropatía obstructiva**) (p. 155).

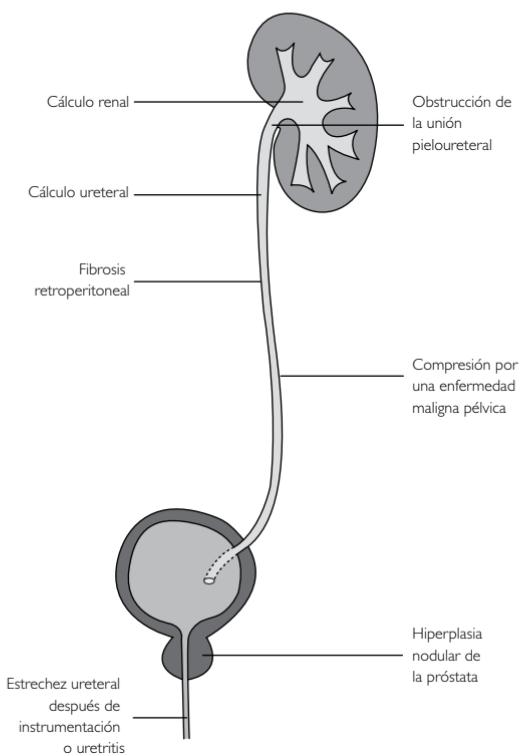


Figura 10.1 Causas comunes de obstrucción en las vías urinarias.
Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 226, figura 11.2.

Cálculos urinarios

Definición

- Agregados de cristal que se forman en los conductos colectores renales, pero que pueden quedar depositados en cualquier lugar del tracto urinario.

Datos epidemiológicos

- Son comunes, con una incidencia de hasta 15% durante toda la vida.
- Los varones tienen más riesgo que las mujeres (3:1).

Tipos de cálculo

- Oxalato de calcio (75%).
- Fosfato amonio magnesio (15%).
- Cálculos de ácido úrico (5%).

Patogenia

- Los cálculos de calcio se vinculan con hipercaliuria. La mayoría de los pacientes tiene hipercaliuria por absorción, en la cual se absorbe demasiado calcio a partir del intestino. Otros tienen hipercaliuria renal en la cual la absorción de calcio a partir del túbulo proximal está alterada. Sólo una minoría tiene hipercaliuria debida a hipercalcemia, que por lo regular se debe a hiperparatiroidismo primario.
- Se forman cálculos triples en su mayor parte como resultado de infecciones por organismos como *Proteus* que producen la enzima ureasa que divide la urea hacia amoniaco. Éste alcaliniza la orina y promueve la precipitación de sales de fosfato amonio magnesio. Los cálculos triples pueden hacerse muy grandes y formar masas que se ramifican y que llenan toda la pelvis y los cálices renales (**cálculos en asta de ciervo**).
- Los cálculos de ácido úrico pueden formarse en pacientes con hiperuricemia, como en pacientes con gota y enfermedades con recambio celular rápido (p. ej., leucemias). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tiene hiperuricemia ni excreción urinaria aumentada de ácido úrico. Se cree que éstos tienen una tendencia a producir orina un poco ácida, que muestra propensión a formar cálculos de ácido úrico.

Presentación

- Los cálculos grandes tienden a permanecer confinados al riñón. Pueden ser asintomáticos o detectarse después de investigación de hematuria o de UTI recurrentes.
- Los cálculos de menor tamaño suelen pasar hacia el uréter y quedar impactados, lo que causa cólico ureteral. Los puntos de impacción comunes son la unión pieloureteral, el borde de la pelvis y la unión vesicoureteral.

Complicaciones

- ▶ La obstrucción completa de las vías urinarias exige intervención urgente para extraer el cálculo.
- ▶▶ La infección superagregada en un tracto urinario obstruido o cualquier obstrucción dentro del tracto de un riñón solitario es una urgencia urológica que requiere intervención inmediata.

Enfermedades renales quísticas

Enfermedad renal poliquística del adulto (APKD) (dominante)

- Enfermedad renal quística más común, con una frecuencia de hasta 1 en 500 y una causa principal de insuficiencia renal terminal.
 - 90% de los casos se origina por una mutación hereditaria en el gen PKD1 en el cromosoma 16.
 - Los defectos de la función de la proteína PKD1 llevan a cambio quístico en túbulos renales y pérdida de tejido renal normal.
 - La mayoría de los pacientes la presenta durante la adultez, por lo general entre 30 y 40 años de edad con hipertensión, dolor de flanco y hematuria.
 - En el estudio macroscópico se ve agrandamiento masivo de los riñones (pesan > 2 kg), mismos que están por completo reemplazados por quistes.
 - El estudio histológico muestra que ambos riñones contienen muchos quistes revestidos por epitelio cúbico aplanado con poco parénquima renal normal interpuesto.
 - Las manifestaciones extrarrenales son quistes hepáticos y aneurismas cerebrales saculados.
- La hemorragia subaracnoidal a partir de un aneurisma cerebral saculado roto es una complicación grave de la APKD y una causa común de muerte repentina.

Enfermedad renal poliquística infantil (recesiva)

- Una rara enfermedad hereditaria que causa riñones poliquísticos bilaterales y fibrosis hepática congénita.
- Se origina por mutaciones en el gen PKHD1 en el cromosoma 6p que codifica para una proteína, la fibrocistina, un componente de los cilios en células epiteliales de conductos colectores.
- En el estudio macroscópico se observa que los riñones están agrandados y contienen muchos quistes.
- El estudio histológico revela que los quistes están revestidos por epitelio cúbico aplanado.
- Los casos graves provocan muerte neonatal por hipoplasia pulmonar.
- Los pacientes con enfermedad renal menos grave que sobreviven hasta la niñez sufren fibrosis hepática congénita y complicaciones de hipertensión portal.

Enfermedad quística medular

- Presencia congénita de muchos quistes en la unión corticomedular, que varían de tamaño desde < 1 mm hasta 2 cm.
- La enfermedad durante la niñez (nefronoptisis juvenil) es autosómica recesiva y se relaciona con mutaciones en los genes NPH1, 2 o 3.
- La enfermedad en adultos (enfermedad quística medular urémica) es autosómica dominante y se vincula con mutaciones en los genes MCDK1 o 2.

Riñón esponjoso medular

- Se relaciona con agrandamiento irregular de los conductos colectores, lo que lleva a cambio microquístico de las médulas y papillas renales con calcificación.
- La enfermedad por lo general se presenta durante la adultez con infecciones recurrentes.

Enfermedad quística renal adquirida

- Formación de múltiples quistes corticales y medulares bilaterales en sujetos con enfermedad renal terminal en diálisis.
- Una característica adicional importante es la aparición aumentada de tumores renales que a menudo son de tipo papilar y pueden ser múltiples.

Tumores renales benignos

Adenoma papilar

- Tumor epitelial renal benigno con una estructura papilar o tubulopapilar y un tamaño de 5 mm o menos.
- Suele encontrarse de manera incidental en especímenes de nefrectomía o en la necropsia.
- El estudio macroscópico revela nódulos corticales bien circunscritos que miden 5 mm o menos.
- En el estudio histológico se observa que están compuestos de células epiteliales que crecen en patrón papilar o tubulopapilar.

Oncocitoma

- Tumor epitelial renal oncocítico benigno que por lo común se descubre de manera incidental en adultos.
- La mayor parte de los casos es esporádica, pero algunos se vinculan con síndromes genéticos (p. ej., síndrome de Birt-Hogg-Dubé).
- En el estudio macroscópico se observa que son tumores bien circunscritos con un color caoba pardo, a menudo con formación de tejido cicatrizal central.
- En el estudio histológico se caracterizan por células con citoplasma eosinófilo granular abundante, que crecen en nidos dentro de un estroma edematoso.
- Los oncocitomas son tumores benignos que carecen de capacidad de diseminación metastásica. Empero, los tumores grandes a menudo se extirpan.
- Puede observarse infiltración de células tumorales hacia la grasa perirrenal y esto carece de consecuencias adversas.

Angiomielipoma

- Tumor mesenquimatoso benigno del riñón, compuesto de cantidades variables de grasa, músculo liso y vasos sanguíneos de paredes gruesas.
- Casi todos ocurren de manera esporádica en adultos, pero una proporción pequeña se vincula con esclerosis tuberosa; éstos tienen más probabilidades de ser múltiples y bilaterales.
- Aunque casi todos se detectan de manera incidental, a veces se presentan con dolor de flanco debido a hemorragia hacia el tumor.
- En el estudio macroscópico se observan masas renales lobulilladas que pueden tener aspecto más bien amarillo si su contenido de grasa es alto.
- El estudio histológico muestra que están compuestos de una mezcla de tejido adiposo, fascículos de músculo liso y vasos sanguíneos de pared gruesa en cantidades variables.

Nefroma quístico

- Tumor renal quístico benigno que muestra una notoria predilección por mujeres.
- En el estudio macroscópico se observa que son lesiones multiquísticas encapsuladas sin un componente sólido.
- El estudio al microscopio revela que los quistes están revestidos por una capa única de células epiteliales cúbicas atenuadas.
- Los tabiques pueden mostrar áreas celulares que semejan estroma ovárico y es interesante que los núcleos de las células dentro de los tabiques a menudo reaccionen con anticuerpos contra receptores de estrógeno y progesterona.

Leiomomas

- Tumores de músculo liso benignos que por lo general surgen a partir de la cápsula renal.
- Casi todos ocurren en adultos como tumores capsulares bien circunscritos, pequeños, incidentales.
- En el estudio histológico se observan fascículos de células de músculo liso.

Tumor de células intersticiales renomedular

- Tumores renales benignos comunes que a menudo se encuentran de modo incidental en riñones en la necropsia.
- En el estudio macroscópico se aprecian nódulos de color blanco pequeños (1 a 5 mm) centrados sobre una pirámide medular.
- El estudio histológico muestra que están compuestos de células estrelladas o poligonales pequeñas asentadas en un estroma laxo. Pueden encontrarse túbulos atrapados en el borde de la lesión.

Carcinoma de células renales

Definición

- Tumor epitelial maligno que surge en el riñón.

Datos epidemiológicos

- Explica ~ 2% de todos los cánceres en todo el mundo.
- Es más común en países desarrollados con una incidencia promedio de ~ 10 por 100 000 en varones y 3 por 100 000 en mujeres.

Causas

- Los factores de riesgo reconocidos son tabaquismo, hipertensión, obesidad, sustancias químicas ambientales y diálisis a largo plazo.
- Algunos síndromes genéticos se relacionan con carcinoma de células renales (RCC), como enfermedad de Von Hippel Lindau y esclerosis tuberosa.

Aspectos genéticos

- Los RCC de células claras muestran pérdidas en el cromosoma 3p.
- Los RCC papilares muestran disomía de los cromosomas 7 y 17, y pérdida del cromosoma Y en varones.
- Los RCC cromófobos muestran pérdidas cromosómicas extensas.

Presentación

- Alrededor de la mitad de los casos muestra hematuria indolora.
- La mayor parte de los restantes es detectada de manera incidental en estudios de imágenes.
- Una pequeña proporción se presenta con enfermedad metastásica.

Datos macroscópicos

- Los tumores por lo general están centrados en la corteza renal.
- Los tipos de células claras son heterogéneos, con áreas de color amarillo oro.
- Los tumores papilares pueden ser friables.
- Los tumores cromófobos por lo regular son sólidos y de color pardo.

Datos histopatológicos

- El **RCC de células claras** (70%) está compuesto de células con citoplasma claro o eosinófilo asentado dentro de una red vascular delicada.
- El **RCC papilar** (15%) tiene un patrón de crecimiento papilar o tubulopapilar y mide > 5 mm de tamaño.
- El **RCC cromófobo** (5%) está compuesto de láminas de células grandes con bordes celulares bien definidos. La vasculatura dentro del tumor es de pared gruesa.
- El resto se compone de una mezcla de subtipos raros, como el carcinoma de conductos colectores y el carcinoma tubular mucinoso y de células fusiformes.

Pronóstico

- La supervivencia a 5 años general es de ~ 60%.
- El estadio y el grado son los factores pronósticos más importantes.
- El sistema de clasificación por grados de uso más común es el sistema de Fuhrman con cuatro estratos que se basa en tamaño, forma, patrón de cromatina y prominencia nucleolar, del núcleo. El grado I tiene el mejor pronóstico y el grado 4, el peor.

Estadificación anatomopatológica TNM 7 de carcinoma de células renales

Tumor primario (T)

- pT1a: Tumor ≤ 4 cm, limitado al riñón.
- pT1b: Tumor > 4 cm, pero ≤ 7 cm, limitado al riñón.
- pT2a: Tumor > 7 cm, pero ≤ 10 cm, limitado al riñón.
- pT2b: Tumor > 10 cm, limitado al riñón.
- pT3a: El tumor se extiende hacia la grasa perirenal o las venas renales.
- pT3b: El tumor se extiende hacia la vena cava por debajo del diafragma.
- pT3c: El tumor se extiende hacia la vena cava por arriba del diafragma.
- pT4: El tumor invade de manera directa la glándula suprarrenal o más allá de la fascia de Gerota.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- pN0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.
- pN1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Tumores renales durante la niñez

Nefroblastoma (tumor de Wilms)

- Neoplasia renal maligna de la niñez.
- Es la segunda enfermedad maligna más común durante la niñez con una incidencia de ~ 1 en 8 000.
- La mayoría de los niños la presenta a los 2 a 5 años de edad con una masa abdominal.
- En el estudio macroscópico se observa que son tumores bien demarcados con un color gris o canela.
- En el estudio histológico casi todos los nefroblastomas contienen una mezcla de células de color azul redondas, pequeñas, indiferenciadas (blastemas) con áreas de componentes epiteliales y del estroma más diferenciados (los llamados tumores "trifásicos").
- Casi todos los nefroblastomas son de estadio bajo, con características histológicas favorables y tienen un excelente pronóstico con tratamiento.
- ~ 5% de los casos muestra datos histológicos desfavorables caracterizados por anaplasia nuclear o la presencia de figuras mitóticas multipolares; estos casos se vinculan con un resultado adverso.

Carcinoma de células claras

- Un raro sarcoma renal de la niñez con notoria propensión a metastatizar hacia hueso.
- La mayoría de los niños lo presenta entre 1 y 2 años de edad.
- El estudio macroscópico típicamente muestra tumores grandes centrados sobre la médula renal.
- En el estudio histológico el patrón clásico es de nidos o cordones de células separados por tabiques fibrovasculares.

Tumor rabdoide

- Un raro tumor renal altamente maligno propio de niños de corta edad.
- Casi todos lo presentan alrededor del año de edad con hematuria o síntomas de enfermedad diseminada.
- En el estudio macroscópico se encuentran tumores grandes e infiltrativos con áreas de necrosis.
- El estudio histológico indica que las células malignas tienen cromatina vesicular, nucléolos de color rojo cereza prominentes e inclusiones intracitoplasmáticas de color rosado hialinas. Por lo general es evidente invasión vascular extensa.
- El pronóstico es en extremo ominoso, con mortalidad de más de 80% en el transcurso de dos años luego del diagnóstico.

Nefroma mesoblástico congénito

- Sarcoma renal fibroblástico de bajo grado que surge en niños de corta edad.
- Puede diagnosticarse en una ecografía prenatal o presentarse en el transcurso del primer año de vida con una masa abdominal.
- En el estudio macroscópico se ve que el tumor está centrado sobre el seno renal y tiene un aspecto en espiral firme o una superficie de corte quística más blanda.
- En el estudio histológico se reconocen dos tipos: un "clásico" compuesto de fascículos de células fusiformes y un "celular" compuesto de hojas de células más redondas densamente aglomeradas.
- El pronóstico por lo normal es excelente cuando el tumor se extirpa por completo mediante nefrectomía.

Carcinomas uroteliales

Definición

- Grupo de neoplasias que surgen en el tracto urotelial.

Sinónimo

- Carcinomas de células transicionales.

Datos epidemiológicos

- Son comunes; en más de 250 000 casos nuevos en todo el mundo.
- Pueden presentarse en cualquier lugar del tracto urotelial, pero casi todos surgen en la vejiga urinaria, seguida por la pelvis renal y por los uréteres (50:3:1, respectivamente).
- Los tumores de la vejiga quizá son más comunes porque los carcinógenos que pasan por el tracto urinario permanecen más tiempo en la vejiga.

Causas

- Tabaquismo.
- Exposición ocupacional a aminas aromáticas.

Aspectos genéticos

- Los carcinomas uroteliales papilares de bajo grado, no invasivos, muestran pocas alteraciones genéticas; las más comunes son pérdida del cromosoma 9.
- Los carcinomas uroteliales papilares de alto grado no invasivos, el carcinoma urotelial *in situ* y los carcinomas uroteliales infiltrantes muestran inestabilidad genética con muchas aberraciones cromosómicas, incluso mutaciones de TP53 y RB.

Presentación

- Casi todos se presentan con hematuria.

Datos macroscópicos

- Tumores papilares no invasivos que por lo regular crecen como masas parecidas a ramas desde la mucosa urotelial.
- Los carcinomas uroteliales infiltrantes por lo general son masas sólidas que infiltran hacia tejidos subyacentes.
- El carcinoma urotelial *in situ* es una lesión plana que puede ser invisible a simple vista o manifestarse como un área de mucosa eritematosa.

Estudio citopatológico de la orina

- Es poco sensible para detectar carcinomas uroteliales de bajo grado.
- Es adecuado para detectar lesiones de alto grado en las cuales las células uroteliales gravemente atípicas muestran núcleos pleomórficos grandes con cromatina oscura con gránulos gruesos.

Datos histopatológicos

- El carcinoma urotelial capilar de bajo grado no invasivo está compuesto de papilas delgadas revestidas por urotelio que muestran trastorno leve y atipia nuclear de bajo grado.
- El carcinoma urotelial papilar de alto grado no invasivo está compuesto de papilas fusionadas, ramificadas, revestidas por urotelio que muestra trastorno notorio y atipia nuclear de alto grado.

- El **carcino^ma urotelial *in situ*** es una lesión plana en la cual el urotelio muestra atipia nuclear de manera inequívoca de alto grado.
- El **carcino^ma urotelial infiltrante** es un tumor urotelial que ha invadido más allá de la membrana basal. Este grupo no se subdivide de modo formal en bajo y alto grados, aunque casi todos muestran atipia nuclear de alto grado.

Pronóstico

- Todos muestran tendencia a multifocalidad y recurrencia.
- Los carcinomas uroteliales papilares de bajo grado no invasivos conllevan un riesgo muy bajo de progresión hacia invasión y muerte (< 5%).
- Los carcinomas uroteliales papilares de alto grado no invasivos y el carcinoma urotelial *in situ* conllevan un riesgo de progresión mucho más alto.
- El pronóstico del carcinoma urotelial infiltrante depende en su mayor parte del estadio de la enfermedad. La presencia de invasión linfovascular es un factor de pronóstico adverso.

Estadificación anatomopatológica TNM 7 de carcinomas de la vejiga

Tumor primario (T)

pTa: Tumor no invasivo.

pT1: El tumor invade la lámina propia.

pT2: El tumor invade la *Muscularis propia*.

pT3: El tumor invade tejido perivesical.

pT4: El tumor invade órganos adyacentes (próstata, útero, vagina, pared pélvica).

Ganglios linfáticos regionales (N)

pN1: Ganglio linfático positivo único en la región de drenaje primario.

pN2: Múltiples ganglios linfáticos positivos en la región de drenaje primario.

pN3: La afectación de ganglios ilíacos es común.

Estadificación anatomopatológica TNM 7 de carcinomas de la pelvis renal y del uréter

Tumor primario (T)

pTa: Tumor no invasivo.

pT1: El tumor invade la lámina propia.

pT2: El tumor invade la *Muscularis propia*.

pT3: El tumor invade más allá de la *Muscularis propia* hacia la grasa peripélvica o el parénquima renal (pelvis renal) o hacia la grasa periureteral (uréter).

pT4: El tumor invade órganos adyacentes o a través del riñón hacia la grasa perirrenal.

Ganglios linfáticos regionales (N)

pN0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

pN1: Metástasis en un solo ganglio linfático, de 2 cm o menos de dimensión.

pN2: Metástasis en un ganglio linfático único, > 2 cm, pero no > 5 cm, o múltiples ganglios linfáticos, ninguno > 5 cm.

pN3: Metástasis en un ganglio linfático, > 5 cm de dimensión.

Hiperplasia prostática benigna

Definición

- Agrandamiento de la próstata debido a un incremento del número de células.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.
- La enfermedad sintomática afecta a ~ 3% de los varones de 45 a 49 años de edad, lo cual eleva a cerca de 25% de los varones hacia los 80 años de edad.
- Hay evidencia histológica en 90% de los varones hacia los 80 años de edad.

Causas

- No están claras.

Patogenia

- Los andrógenos son cruciales en la aparición de hiperplasia prostática benigna (BPH), de manera más específica la concentración local aumentada de dihidrotestosterona en la próstata.
- Evidencia actual sugiere que la concentración incrementada de estrógeno en la sangre (que aumenta con la edad) induce receptores de andrógeno en el tejido de la próstata y estimula la hiperplasia.

Presentación

- Polaqueria, micción imperiosa, nicturia, retraso del inicio de la micción, flujo inadecuado y goteo terminal (conocidos en conjunto como síntomas de la parte baja del tracto urinario o "LUTS").
- Algunos pacientes se presentan con UTI, retención urinaria aguda o insuficiencia renal.

Datos macroscópicos

- La próstata muestra agrandamiento nodular que por lo normal afecta la zona de transición.
- Hay poca correlación entre el tamaño de la próstata y la intensidad de los síntomas.

Datos histopatológicos

- Hay proliferación de elementos tanto epiteliales como del estroma de la próstata, que forman nódulos.
- La proporción entre elementos epiteliales y del estroma varía de manera considerable entre los pacientes; en algunos es predominantemente epitelial y en otros es predominantemente del estroma.

Complicaciones

- Retención urinaria.
- UTI recurrentes.
- Cálculos en la vejiga.
- Nefropatía obstructiva (p. 155).

Cáncer de próstata

Definición

- Tumor epitelial maligno que se presenta en la próstata.

Datos epidemiológicos

- Es el tumor maligno más común en varones.
- La incidencia se está incrementando debido a esperanza de vida más alta y detección elevada.
- Una causa menos notoria de muerte relacionada con cáncer puesto que muchos casos se comportan de una manera relativamente indolente.

Causas

- El trasfondo racial y los factores genéticos son importantes, con aumento de 5 a 10 veces del riesgo en varones que tienen dos o más familiares de primer grado afectados.
- Hay vinculación con productos animales en la dieta, en particular carne roja.

Carcinogénesis

- Surge a partir de una lesión precursora conocida como **neoplasia intraepitelial prostática** (PIN), que se caracteriza por transformación neoplásica del epitelio de revestimiento de los conductos y acinos prostáticos.
- Alberga mutaciones en varios genes, entre ellos GST-pi, PTEN, AMACR, p27 y E-cadherina (note que no son genes supresores tumorales oncogenes clásicos).

Presentación

- Casi todos los cánceres de próstata son asintomáticos y se diagnostican cuando se realiza una biopsia con aguja por un antígeno específico para próstata (PSA) aumentado o una próstata sospechosa en el examen digital del recto (DRE).
- Puede haber LUTS.
- Rara vez, los pacientes se presentan con síntomas de enfermedad metastásica.

Datos macroscópicos

- Los casos tempranos de cáncer de próstata latente tienen pocas probabilidades de ser visibles a simple vista.
- Los tumores más extensos suelen ser visibles como áreas más firmes cuyo color difiere del de la próstata circundante.

Datos histopatológicos

- Casi todos los carcinomas de la próstata son tumores epiteliales formadores de glándulas, esto es, adenocarcinomas.
- Una de las características diagnósticas clave del cáncer de próstata es la estructura anormal de las glándulas malignas, que muestran aglomeración y un patrón de crecimiento al azar en comparación con acinos normales adyacentes.
- Las células epiteliales malignas tienen núcleo agrandado con nucléolo prominente y citoplasma anofílico más denso.
- Las glándulas malignas con frecuencia tienen cristaloides (estructuras parecidas a cristal densas), secreciones de color rosado o mucina con tinte azul, intraluminales.
- Un diagnóstico morfológico o la sospecha de carcinoma de próstata puede confirmarse con estudio inmunohistoquímico al demostrar una falta de células basales alrededor de las glándulas malignas. Los marcadores de células basales comunes usados para este propósito son p63 y queratinas de alto peso molecular.

Pronóstico

- El indicador más exacto es el grado histológico, conocido como la **puntuación de Gleason** en honor al patólogo que ideó el sistema.
- La puntuación de Gleason varía de 2 a 10, y se calcula al sumar dos números del 1 al 5, con base en los patrones de crecimiento estructural del tumor: En la práctica, los patrones 1 y 2 casi nunca se diagnostican y, así, casi todos los cánceres de próstata tienen una puntuación de Gleason entre 6 y 10. Una puntuación más alta se relaciona con menos diferenciación del tumor y peor resultado.
- Otros factores importantes son la concentración de PSA y el estadio de la enfermedad.

Pruebas para detectar cáncer de próstata

- Las pruebas de detección usando PSA sérico son un tema controversial.
- Hasta el momento casi ningún país cuenta con un programa organizado de pruebas para detectar cáncer de próstata.
- La evidencia actual sugiere que las pruebas de detección darían por resultado sobrediagnóstico y sobretratamiento de muchos varones que presentan cáncer de próstata que tiene pocas probabilidades de comportarse de una manera agresiva.

Estadificación anatomicopatológica TNM 7 de carcinomas prostáticos

Tumor primario (T)

- pT1a: Dato histológico incidental de tumor en 5% o menos del tejido de TURP.
pT1b: Hallazgo histológico incidental de tumor en más de 5% del tejido de TURP.
pT1c: Tumor identificado mediante biopsia con aguja (p. ej., debido a PSA alto).
pT2a: El tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos.
pT2b: El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
pT2c: El tumor afecta ambos lóbulos.
pT3a: Extensión extracapsular o invasión microscópica del cuello de la vejiga.
pT3b: El tumor invade una vesícula seminal o ambas.
pT4: El tumor invade estructuras adyacentes que no son las vesículas seminales.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- pN0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.
pN1: Metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

Tumores de células germinales testiculares

Definición

- Grupo de tumores malignos de los testículos que surgen a partir de células germinales.

Datos epidemiológicos

- > 90% de los tumores testiculares son tumores de células germinales.
- Casi todos surgen en varones jóvenes de 20 a 45 años de edad.

Causas

- El factor de riesgo más constante es la presencia de criptorquidia (p. 159) que aumenta el riesgo 3 a 5 veces.
- Otros factores de riesgo prenatales son peso bajo al nacer y lactante pequeño para la edad gestacional.
- No se han identificado factores de riesgo constantes durante la adultez.

Carcinogénesis

- Casi todos los tumores de células germinales surgen a partir de una lesión precursora conocida como **neoplasia de células germinales intratubular** (ITGCN), caracterizada por la presencia de células germinales neoplásicas confinadas a los túbulos seminíferos.
- Tal vez el proceso morboso empieza durante la vida fetal, y que la ITGCN esté presente durante la niñez y la etapa de adulto joven, periodo durante el cual aberraciones genéticas adicionales llevan a una transformación maligna.
- Una aberración cromosómica estructural observada de manera constante es la ganancia de secuencias 12p.

Presentación

- La mayoría de los pacientes se presenta con una masa testicular indolora.
- ~ 10% se presenta con síntomas relacionados con enfermedad metastásica, más comúnmente dolor de espalda por metástasis hacia ganglios linfáticos retroperitoneales o tos/disnea por metástasis pulmonares.

Marcadores tumorales séricos

- La alfa-fetoproteína (AFP) típicamente se relaciona con la presencia de elementos del saco vitelino.
- La gonadotropina coriónica humana beta (β HCG) se vincula con la presencia de células sincitiotrofoblasticas; éstas pueden estar presentes de manera individual dentro de un seminoma puro o como un componente integral de coriocarcinoma.

Datos macroscópicos

- Los seminomas puros tienden a producir lesiones de color canela lobulilladas.
- Los teratomas a menudo muestran áreas quísticas y sólidas.
- Los tumores mixtos tienden a mostrar un aspecto abigarrado.

Datos histopatológicos

- El **seminoma** está compuesto de láminas o nidos de células poligonales con citoplasma claro o eosinófilo y núcleo redondo que contiene 1 o 2 nucleolos. Por lo general hay un infiltrado linfocítico dentro del tumor.

- El **teratoma** está compuesto de tejidos que semejan tejidos de tipo fetal inmaduros o tejidos de tipo adulto maduros, o ambos.
 - El **carcinoma embrionario** está compuesto de células anaplásicas con núcleo vesicular grande que contiene nucléolo grande. Los tumores pueden crecer en láminas sólidas o formar estructuras glandulares.
 - El **tumor del saco vitelino** está compuesto de células pequeñas levemente pleomórficas que forman una amplia variedad de patrones estructurales, los más comunes de los cuales son reticular y microquístico.
 - El **coriocarcinoma** está compuesto de una mezcla de células sincitiotrofoblásticas y citotrofoblásticas. Suele haber hemorragia y necrosis extensas.
- Los tumores de células germinales pueden estar compuestos en su totalidad de un subtipo o de una mezcla de diferentes subtipos.

Pronóstico

- Es excelente, con supervivencia a cinco años de ~ 98% en casi todos los países.
- Es un reflejo de la sensibilidad alta de los tumores de células germinales a los regímenes quimioterápicos basados en platino modernos.

Estadificación anatopatológica TNM 7 de tumores de células germinales testiculares

Tumor primario (T)

pT1: Tumor limitado al testículo sin invasión linfovascular.

pT2: Tumor limitado al testículo con invasión linfovascular o tumor que se extiende a través de la túnica albugínea con afección de la túnica vaginal.

pT3: El tumor invade el cordón espermático con invasión linfovascular o sin ella.

pT4: El tumor invade el escroto con invasión linfovascular o sin ella.

Tumores de células no germinales testiculares

Linfomas testiculares

- ~ 5% de los tumores testiculares.
- Se presentan en su mayor parte en ancianos.
- El testículo por lo general queda reemplazado por una masa grande de color gris/canela que puede extenderse hacia el cordón.
- El tipo histológico más común es el **linfoma difuso de células B grandes** (p. 278).
- La supervivencia en general es breve.

Tumor de células de Leydig

- Un tumor del estroma de cordón sexual que explica ~ 3% de los tumores testiculares.
- Puede verse a cualquier edad.
- Durante el periodo prepupal tienden a presentarse con signos de pubertad precoz debido a la producción de andrógeno.
- Despues de la pubertad, se presentan con una masa testicular.
- En el estudio macroscópico se observa que son tumores bien circunscritos, a menudo con una superficie de corte de color pardo.
- El estudio histológico revela que están compuestos de hojas o nidos de células poligonales con citoplasma eosinófilo y núcleo redondo con un solo nucleo. Pueden observarse cristales de Reinke (cristales intracitoplasmáticos de forma romboide).
- Casi todos los tumores de células de Leydig se comportan de una manera benigna; no obstante, ~ 10% muestra conducta maligna.
- El estudio histológico no siempre es por completo fiable para predecir cuáles tumores se comportarán de manera agresiva; sin embargo, los datos preocupantes son tamaño del tumor > 5 cm, necrosis, invasión vascular, pleomorfismo celular y actividad mitótica elevada.

Tumor de células de Sertoli

- Un tumor del estroma de cordón sexual que explica ~ 1% de los tumores testiculares.
- Casi todos se presentan como una masa testicular en varones jóvenes y de mediana edad.
- En el estudio macroscópico por lo regular se observan tumores sólidos de color amarillo o blanco.
- El estudio histológico revela que están compuestos de células ovales que forman estructuras tubulares huecas o sólidas.
- ~ 10% de los tumores es maligno; para predecir conducta maligna se usan criterios histológicos similares a los que se emplean para tumores de células de Leydig.

Enfermedades paratesticulares

Quiste del epidídimo

- Lesión quística benigna del epidídimo.
- Por lo común se presenta como una tumefacción paratesticular pequeña que puede ser hipersensible.
- A simple vista aparece como una lesión quística translúcida de pared delgada.
- El estudio histológico muestra que el quiste está revestido por una capa atenuada delgada de células epiteliales.

Epididimitis

- Por lo general se produce por infección ascendente desde la parte baja de las vías urinarias.
- En varones jóvenes < 35 años de edad, por lo regular se debe a una infección transmitida por contacto sexual, como *Chlamydia (C.) trachomatis* o *Neisseria (N.) gonorrhoeae*.
- En varones de > 35 años de edad, por lo normal se debe a *E. coli*.

Varicocele

- Una dilatación anormal persistente del plexo venoso pampiniforme en el cordón espermático.
- Es más común en el lado izquierdo, donde la vena testicular drena hacia la vena renal.
- Por lo general está presente con nodularidad en el lado lateral del escroto.
- Algunos causan un dolor sordo, en especial después de permanecer de pie durante un periodo prolongado o hacia el final del día.
- Puede contribuir a subfecundidad masculina porque el flujo sanguíneo elevado incrementa la temperatura del escroto y altera la espermatogénesis.

Hidrocele

- Es una acumulación anormal de líquido en el espacio entre las dos capas de la túnica vaginal.
- Es una causa común de tumefacción del escroto.
- Por lo general se origina por traumatismo o por una reacción a una enfermedad subyacente, como epididimitis, orquitis o un tumor.

Tumor adenomatoide

- Es la neoplasia paratesticular benigna más común.
- Suele ocurrir en el epidídimo, cordón espermático y túnica albugínea.
- Casi todos se presentan en adultos jóvenes.
- A simple vista, son tumores firmes, sólidos, pequeños, de color gris/blanco, que por lo regular miden < 3 cm.
- El estudio histológico revela que están compuestos de estructuras tubulares dilatadas revestidas por células mesoteliales atenuadas.

Sarcomas paratesticulares

- Son tumores paratesticulares raros, pero bien reconocidos.
- Los dos tipos más comunes son **liposarcoma bien diferenciado** en adultos y **rabdomiosarcoma embrionario** en niños/adolescentes.

Enfermedades uretrales

Uretritis

- Por lo normal se origina por infecciones transmitidas por contacto sexual.
- Se divide en uretritis gonocócica y no gonocócica.
- La uretritis no gonocócica es más común y casi siempre se origina por *C. trachomatis*. Los pacientes típicamente describen una sensación de "picazón" uretral.
- La uretritis gonocócica se debe a infección por *N. gonorrhoeae*. Los pacientes tienden a presentarse con una secreción más purulenta y con disuria.
- La tinción de Gram de la secreción uretral permite detectar *N. gonorrhoeae* como diplococos gramnegativos intracelulares. Si no se detectan estos organismos, pero la presencia de muchos neutrófilos confirma una uretritis, se supone que existe uretritis no gonocócica.
- *C. trachomatis* por lo común se detecta mediante métodos moleculares, porque el cultivo es lento y poco fiable.

Pólipo uretral prostático

- Lesión de la uretra prostática que contiene epitelio prostático.
- De manera característica se presenta con hematuria.
- A simple vista, son lesiones papilares que se proyectan hacia la uretra prostática.
- El estudio histológico indica que están compuestos de acumulaciones aglomeradas de glándulas de tipo prostático cubiertas por urotelio.

Carúncula uretral

- Lesión polipoide relativamente común en la parte distal de la uretra en mujeres.
- Se presenta con disuria y sangrado en manchas.
- La carúncula es visible como una masa polipoide en el meato uretral.
- En el estudio histológico se observa que contiene un infiltrado de células inflamatorias denso, que es rica en vasos sanguíneos y que está cubierta por epitelio hiperplásico.

Carcinomas uretrales

- Son raros, pero son más comunes en mujeres.
- A menudo se presentan a un estadio avanzado con mal pronóstico.
- Casi todos son carcinomas de células escamosas (70%) y se presentan en la parte distal de la uretra cerca del meato.
- Los otros son carcinomas uroteliales (20%) o adenocarcinomas (10%) y tienden a surgir en la parte proximal de la uretra.

Melanoma maligno

- Es raro, pero está bien descrito en la uretra.
- A simple vista se ven como masas uretrales polipoideas no ulceradas.
- El estudio histológico muestra que están compuestos de células epiteloides o fusiformes atípicas. Con frecuencia es amelanótico, lo cual puede llevar a dificultad diagnóstica.
- La reactividad inmunohistoquímica de las células malignas para marcadores melanocíticos (S100, HMB-45, Melan-A) ayuda a asegurar el diagnóstico.

Enfermedades del pene

Líquen escleroso

- El líquen escleroso del pene (balanitis xerótica obliterante) es una enfermedad inflamatoria que por lo general daña el prepucio o el glande.
- La mayor parte de los casos se presenta durante la adultez con fimosis.
- En el estudio macroscópico se observa que las áreas afectadas son de color blanco y atróficas.
- El estudio histológico muestra atrofia epidérmica e hiperqueratosis, con bandas subyacentes de colágeno hialinizado y un infiltrado de células inflamatorias crónico.

Líquen plano

- La afección del pene se ve comúnmente en pacientes que tienen líquen plano generalizado (p. 288).
- Las lesiones a menudo afectan el glande.
- El estudio histológico muestra un infiltrado inflamatorio tipo banda ceñido al epitelio. El infiltrado a menudo contiene células plasmáticas, en contraste con las lesiones cutáneas en las cuales predominan los linfocitos y macrófagos.

Balanitis de Zoon

- Por lo regular se presenta como un área de color roja solitaria en ancianos no circuncidados.
- Imita en clínica la enfermedad de Bowen del pene.
- El estudio histológico presenta adelgazamiento de la epidermis, espongiosis, queratinocitos en forma de pastilla y un infiltrado inflamatorio tipo banda, denso, rico en células plasmáticas.

Condilomas

- Causados por infección de virus del papiloma humano (HPV), por lo general tipos 6 y 11. Se observa en su mayor parte en varones jóvenes con actividad sexual.
- En el estudio macroscópico los condilomas aparecen como tumores papilares planos o tipo arborización.
- El estudio histológico revela una proliferación escamosa papilomatosa con coilocitos (queratinocitos que muestran cambios citopáticos propios de HPV).

Enfermedad de Peyronie

- También conocida como fibromatosis del pene, pero tal vez no relacionada con las otras formas de fibromatosis (p. 318).
- Se presenta entre 40 y 60 años de edad con engrosamiento de los cuerpos cavernosos, lo que da pie a dolor del pene y curvatura con la erección.
- El examen histológico de tejido extirpado muestra tejido cicatrizal colagenoso hipocelular con agregados de células inflamatorias crónicas.

Cáncer del pene

- Rara enfermedad maligna que por lo normal surge en el glande de ancianos.
- Los factores de riesgo son infección por HPV, tabaquismo, fimosis y líquen escleroso de larga evolución. La circuncisión se relaciona con disminución del riesgo.
- En el estudio macroscópico se observa que son masas exofíticas que suelen ulcerarse.
- El estudio histológico revela que casi todos son carcinomas de células escamosas que surgen a partir de áreas de displasia escamosa (a veces denominada neoplasia intraepitelial del pene).

Enfermedades del escroto

Quistes epidermoides

- Son una causa común de una masa en la piel del escroto.
- En el estudio macroscópico se observa que contienen restos queratinosos de color amarillo.
- El estudio histológico muestra que están revestidos por epitelio escamoso con queratinización de tipo epidermoide.

Calcinosis escrotal

- Un trastorno poco común en el cual se forman múltiples nódulos calcificados en la piel del escroto.
- Se cree que la calcificación es de tipo distrófico y quizás representa calcificación de quistes epidermoides antiguos.

Angioqueratomas

- Lesiones vasculares benignas que por lo general se presentan como múltiples lesiones pequeñas de color azul/rojo de la piel del escroto.
- En el estudio histológico se observa que están compuestos de conductos vasculares dilatados en la dermis papilar, relacionados con hiperplasia e hiperqueratosis de la epidermis suprayacente.

Gangrena de Fournier

- Variante clínica de la fascitis necrosante (p. 296) que afecta el pene, escroto, periné y pared abdominal de varones.
- Los principales factores de riesgo son diabetes e inmunosupresión.
- Por lo general, una infección polimicrobiana causada por una mezcla de bacterias aerobias y anaerobias.
- El estudio histológico muestra un proceso inflamatorio necrosante grave que afecta la piel y el tejido subcutáneo profundo.
- La mortalidad es de 15 a 20%.

Carcinoma de células escamosas del escroto

- Es una enfermedad maligna muy rara.
- En su mayor parte es de interés histórico debido a su vinculación con la exposición ocupacional a carcinógenos en trabajadores de chimeneas.

Patología ginecológica

- Enfermedades cutáneas de la vulva 186
- Tumores vulvares benignos 187
- Carcinoma vulvar 188
- Infecciones vaginales 190
- Tumores vaginales 191
- Carcinoma cervical 192
- Pruebas de detección cervicales 194
- Endometriosis 195
- Carcinoma endometrial 196
- Leiomomas uterinos 198
- Quistes ováricos funcionales 200
- Síndrome de ovario poliquístico 202
- Tumores ováricos benignos 204
- Carcinomas ováricos 206
- Enfermedad inflamatoria pélvica 208
- Embarazo ectópico 209
- Molas hidatidiformes 210
- Preeclampsia 212

Enfermedades cutáneas de la vulva

Eccemas

- Por lo común surgen sobre la piel vulvar.
- La dermatitis seborreica y por contacto irritante son los dos tipos más frecuentes.
- La dermatitis tiene aspecto similar al de las que aparecen en otros lugares de la piel (p. 286).

Líquen simple crónico

- Placas engrosadas de piel que quizás representan una reacción inespecífica a escozor crónico.
- El labio mayor es el sitio predominante en la vulva.
- El estudio histológico muestra notorio engrosamiento de la epidermis, con hiperqueratosis e hipergranulosis suprayacentes.

Psoriasis

- La psoriasis vulvar de manera característica es del tipo flexural, con eritema notorio y sin descamación.
- El estudio histológico típicamente muestra hiperplasia epidérmica psoriasiforme con placas de parakeratosis y pérdida de la capa granular. Hay neutrófilos dentro de la parakeratosis.
- Sin embargo, la psoriasis vulvar puede mostrar datos histológicos atípicos, lo que dificulta más el diagnóstico.

Líquen plano

- Suele encontrarse en pacientes con enfermedad generalizada (p. 288) o restringirse a la región genital.
- Las lesiones son pápulas brillantes, con parte superior plana, de color púrpura. Puede ocurrir enfermedad erosiva, que lleve a la formación de tejido cicatrizal.
- El estudio histológico revela un infiltrado de células inflamatorias tipo banda que contiene linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. La epidermis suprayacente muestra daño de células basales y puede estar engrosada o atrófica.
- El líquen plano conlleva un pequeño aumento del riesgo de aparición de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) y de carcinoma de células escamosas de la vulva.

Líquen escleroso

- Una dermatosis inflamatoria de causa desconocida con predilección por la piel anogenital de mujeres.
- En clínica existen pápulas y placas de color blanco con una superficie arrugada. Puede haber áreas de atrofia y hemorragia. El escozor, ardor y dispareunia son síntomas comunes.
- El estudio histológico muestra engrosamiento de la epidermis y cambio de interfase. Hay una banda de hialinización por debajo de la epidermis y un infiltrado de células inflamatorias crónico subyacente.
- El líquen escleroso conlleva un pequeño aumento de la aparición de VIN y carcinoma de células escamosas de la vulva.

Tumores vulvares benignos

Quistes del conducto de Bartholin

- Aparecen debido a obstrucción del conducto de una glándula de Bartholin.
- Se presentan como masas indoloras en la vulva en mujeres jóvenes.
- El estudio histológico muestra que están revestidos por epitelio de tipo transicional, con áreas de metaplasia escamosa.

Hidradenoma papilar

- Tumor benigno de las glándulas sudoríparas que por lo regular se presenta en mujeres de mediana edad como una pequeña masa vulvar indolora.
- El estudio histológico muestra que son tumores papilares bien circunscritos de la dermis. El epitelio que cubre las papilas tiene dos capas, con células cilíndricas altas internas y células mioepiteliales pequeñas externas.

Condilomas

- Lesiones solitarias o múltiples relacionadas con ciertos tipos de infección por virus del papiloma humano (HPV).
- En el estudio histológico, muestran proliferaciones escamosas papilares con coilocitos (queratinocitos que muestran efecto citopático del HPV).
- Llegan a observarse condilomas vulvares diseminados en pacientes con inmunosupresión.

Tumor de células granulares

- Tumor neural poco común que se presenta en la vulva.
- Desde el punto de vista histológico, está compuesto de nidos de células poligonales grandes con abundante citoplasma granular.
- Casi todos se comportan de una manera benigna.

Angiomiofibroblastoma

- Neoplasia mesenquimatosa benigna que aparece de manera casi exclusiva en la región vulvovaginal de mujeres jóvenes.
- Se presenta como una masa subcutánea pequeña, que con frecuencia se confunde con un quiste.
- El estudio histológico muestra lesiones bien circunscritas compuestas de vasos de tamaño de capilar, dilatados, asentados en un estroma edematoso que contiene muchas células del estroma epiteloides regordetas.

Angiofibroma celular

- Neoplasia mesenquimatosa benigna que se observa como una pequeña masa subcutánea indolora en la región vulvovaginal de mujeres en edad reproductiva.
- El estudio histológico revela lesiones celulares bien circunscritas compuestas de células fusiformes y muchos vasos sanguíneos de pequeño calibre, de pared gruesa.

Angiomixoma profundo

- Neoplasia mesenquimatosa que produce infiltración local, pero que no emite metástasis, que se presenta como una masa grande asentada en planos profundos en la pelvis y el perineo de mujeres en edad reproductiva.
- El estudio histológico indica tumores infiltrativos, paucicelulares, compuestos de pequeños números de células fusiformes en un estroma mixoide que contiene vasos sanguíneos de pared gruesa.

Carcinoma vulvar

Definición

- Tumor epitelial maligno que surge en la vulva.

Datos epidemiológicos

- Es raro; la incidencia anual es de 0.8 por 100 000 casos.
- Casi todos se ven en ancianas, pero también pueden ocurrir en mujeres más jóvenes.

Causas

- Se desconocen en muchos casos.
- Algunos están enlazados con dermatosis vulvares crónicas, como liquen escleroso o liquen plano.
- La mayor parte de los casos que surgen en mujeres más jóvenes están enlazados con infección de la vulva por HPV de alto riesgo.

Carcinogénesis

- La mayor parte de los casos se presenta a partir de una lesión precursora conocida como **neoplasia intraepitelial vulvar (VIN)**.
- La VIN es una lesión displásica del epitelio escamoso de la vulva y se divide en dos tipos: **clásica y diferenciada**.
- El tipo clásico se observa en mujeres jóvenes y se relaciona con infección por HPV.
- El tipo diferenciado se presenta en mujeres de edad avanzada y se relaciona con inflamación vulvar crónica.
- Tanto la VIN como los carcinomas vulvares muestran aberraciones genéticas que incluyen mutaciones de TP53 y PTEN.

Presentación

- Casi todos se ven con una masa vulvar que puede ulcerarse y sangrar.

Datos macroscópicos

- Es una masa tumoral vulvar que puede ser nodular o verrugosa, o estar ulcerada.

Datos histopatológicos

- La mayor parte de los casos son **carcinomas de células escamosas**, compuestos de células epiteliales malignas infiltrantes que muestran diferenciación escamosa.
- El epitelio escamoso adyacente al tumor puede mostrar VIN.

Pronóstico

- Los indicadores pronósticos más importantes son el tamaño del tumor, profundidad de la invasión y extensión de metástasis hacia ganglios linfáticos.
- Los tumores con profundidad de invasión ≤ 1 mm plantean un riesgo muy bajo de metástasis hacia ganglios linfáticos y tienen buena probabilidad de curación después de escisión local.
- La supervivencia a 5 años en pacientes con enfermedad de ganglio linfático unilateral es de 65%, mientras que con la enfermedad bilateral disminuye a 25%.

Estadificación de la FIGO de carcinomas vulvares

Estadio IA: Tumor confinado a la vulva o el perineo, de \leq 2 cm de tamaño con invasión del estroma \leq 1 mm, con ganglios linfáticos negativos.

Estadio IB: Tumor confinado a la vulva o el perineo, de $>$ 2 cm de tamaño o con invasión del estroma $>$ 1 mm, con ganglios linfáticos negativos.

Estadio II: Tumor de cualquier tamaño con extensión hacia estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano), con ganglios linfáticos negativos.

Estadio III: Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión hacia estructuras perineales adyacentes, con ganglios linfáticos inguinofemorales positivos.

Estadio IV: El tumor invade otras estructuras regionales o estructuras distantes.

Infecciones vaginales

Vaginosis bacteriana

- Es la causa más común de una secreción vaginal anormal.
- Se origina por sobrecrecimiento de bacterias anaeróbicas como *Gardenerella vaginalis* y especies de *Bacteroides*.
- Los productos metabólicos de estas bacterias comprenden aminas volátiles e imparten a la secreción un olor a pescado característico.
- No existe inflamación real de la pared vaginal, de ahí que se aplique el término vaginosis y no vaginitis.

Candidosis vulvovaginal

- Conocida como "algodoncillo".
- Infección muy común en mujeres jóvenes provocado por *Candida albicans*.
- La presentación típica consiste en escozor y ardor vulvovaginales, dispareunia y disuria. Es normal una secreción de color blanco espesa.
- El estudio al microscopio de una preparación húmeda de la secreción muestra seudohifas micóticas.
- El organismo también puede cultivarse en el laboratorio de microbiología.
- Las infecciones por *Candida* recurrentes pueden ser un signo de diabetes mellitus o inmunosupresión subyacente.

Tricomoniasis

- Infección transmitida por contacto sexual, causada por el protozoario flagelado *Trichomonas vaginalis*.
- La pareja masculina por lo general es asintomática y la mitad de las afectadas también es asintomática.
- Las mujeres con síntomas por lo general se quejan de escozor vaginal y una secreción desagradable, espumosa, delgada. También pueden ocurrir dispareunia y disuria.
- La microscopia de una preparación húmeda de la secreción muestra tricomonas móviles.

Tumores vaginales

Carcinoma vaginal

- Es poco común en comparación con los carcinomas cervical y vulvar.
- Casi todos son carcinomas de células escamosas que se presentan a partir de una lesión displásica precursora conocida como **neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN)**.
- Los factores de riesgo son infección por HPV, tabaquismo e inmunosupresión.
- El pronóstico en general es ominoso, con supervivencia a cinco años de ~ 60%.

Pólipo del estroma fibroepitelial

- Lesión benigna de la parte distal del tracto genital femenino, que daña más comúnmente la vagina, pero que también puede observarse en la vulva.
- Lesiones con capacidad de respuesta a hormona que ocurren en mujeres en edad reproductiva como una masa polipoide pequeña.
- El estudio histológico revela que están compuestas de un centro fibrovascular cubierto con epitelio escamoso hiperplásico. Típicamente se ven células del estroma estrelladas y multinucleadas dentro del centro, cerca de la superficie epitelial.

Rabdomioma genital

- Tumor benigno que muestra diferenciación hacia músculo esquelético, que ocurre de forma más común en la vagina.
- Se presenta en mujeres de mediana edad, con síntomas relacionados con una lesión de masa.
- El estudio histológico muestra que está compuesto de proliferación al azar de células fusiformes con citoplasma eosinófilo brillante y abundante, que contiene estricaciones cruzadas.

Rabdomiosarcoma embrionario

- Tumor maligno que muestra diferenciación hacia músculo esquelético, que puede surgir en la vagina de niñas.
- La mayor parte de los casos se observa en niñas de < 5 años de edad, con sangrado vaginal. Puede verse el tumor que se proyecta a través de la abertura vaginal.
- El estudio macroscópico revela que el tumor está compuesto de nódulos polipoides edematosos que se proyectan desde la pared vaginal.
- El estudio histológico revela que el tumor consta de células tumorales redondas y fusiformes pequeñas, condensadas por debajo del epitelio escamoso de la pared vaginal. Algunas células tumorales tienen citoplasma eosinófilo brillante; quizás sean visibles estrías transversales citoplasmáticas.
- En general, el pronóstico después del tratamiento es excelente, con tasas de supervivencia a 10 años de > 90%.

Carcinoma cervical

Definición

- Tumor epitelial maligno que surge en el cérvix.

Datos epidemiológicos

- En el mundo, el carcinoma cervical es la enfermedad maligna más común del tracto genital femenino y la segunda enfermedad maligna no cutánea más común en mujeres, después del cáncer mamario.
- En países desarrollados, el carcinoma cervical es la tercera enfermedad maligna más común del tracto genital femenino, después de los carcinomas endometrial y ovárico. La incidencia más baja es atribuible en su mayor parte al éxito de los programas de pruebas de detección cervicales.

Causas

- Casi todos se originan por infección por HPV de alto riesgo (tipos 16 y 18).
- Otros factores de riesgo son tabaquismo y uso de anticonceptivos orales, que tal vez actúan al aumentar la persistencia del HPV en el cérvix.

Carcinogénesis

- 80% son carcinomas de células escamosas, que surgen a partir de una lesión precursora conocida como **neoplasia intraepitelial cervical** (CIN).
- 20% son adenocarcinomas que surgen a partir de una lesión precursora conocida como **neoplasia intraepitelial glandular cervical** (CGIN).
- La carcinogénesis cervical mediada por HPV está enlazada a la presencia de dos genes virales, E6 y E7.
- Las proteínas E6 y E7 interactúan con las proteínas supresoras tumorales, P53 y RB, y las establecen como objetivo para degradación. La pérdida de la función de estas proteínas da lugar a proliferación descontrolada de las células infectadas.

Presentación

- Sangrado no menstrual y secreción vaginales.

Datos macroscópicos

- Los tumores visibles indican una masa tumoral sólida en el cérvix, que puede ser exofítica o endofítica.

Datos histopatológicos

- Los **carcinomas de células escamosas** se caracterizan por nidos irregulares infiltrantes de células epiteliales malignas que muestran diferenciación escamosa. Puede observarse CIN residual adyacente a tumores pequeños.
- Los **adenocarcinomas** se caracterizan por células epiteliales malignas infiltrantes que forman estructuras glandulares. Puede verse CGIN residual adyacente a tumores pequeños.

Pronóstico

- Depende de varios factores, entre ellos edad, estadio y la presencia o ausencia de invasión linfovascular.

Estadificación de la FIGO de carcinomas cervicales

IA1: Tumor microscópico con invasión del estroma \leq 3 mm de profundidad, \leq 7 mm de diseminación horizontal.

IA2: Tumor microscópico con invasión del estroma $>$ 3 mm de profundidad y no más de 5 mm con una diseminación horizontal \leq 7 mm.

IB: Cualquier lesión visible en clínica confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que IA1/2.

II: El tumor invade más allá del útero, pero no hasta la pared lateral pélvica ni hasta el tercio inferior de la vagina.

III A: El tumor afecta el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared lateral de la pelvis.

III B: El tumor se extiende a la pared pélvica lateral, o causa hidronefrosis o falta de función del riñón, o ambas.

IV A: El tumor invade la mucosa de la vejiga urinaria o del recto, o se extiende más allá de la pelvis verdadera, o ambos.

IV B: Metástasis a distancia.

Pruebas de detección cervicales

- El principal objetivo de las pruebas de detección cervicales es la detección de CIN.

Programa de pruebas de detección cervicales del NHS

- Todas las mujeres de 25 a 64 años de edad son elegibles para pruebas de detección cervicales.
- Las pruebas de detección sistemáticas se realizan cada tres años de los 25 a los 49 años de edad y cada cinco años de los 50 a los 64 años de edad.
- La prueba de detección es una muestra ("frotis") cervical para **estudio citológico basado en líquido**.
- Se usa un dispositivo especial para cepillar células desde el cérvix. A continuación la cabeza del cepillo se rompe y se introduce en un pequeño frasco ampolla de vidrio que contiene fijador o se enjuaga de manera directa en el fijador.
- Se envía la muestra al laboratorio local, donde un aparato procesador crea una monocapa delgada de células sobre una laminilla de vidrio para examen citológico.

Datos citopatológicos

- El objetivo principal del examen citológico de muestras cervicales es la detección de **células epiteliales escamosas discaróticas**.
- La discarosis se clasifica por grados en leve, moderada o grave, dependiendo de qué tan anormal parece la célula.
- Las mujeres con una prueba que indica discarosis moderada o grave deben ser remitidas para colposcopia.
- En circunstancias ideales, las mujeres que tienen una prueba que muestra discarosis leve también deben ser remitidas para colposcopia, pero aún es aceptable repetir primero la prueba de detección. Las mujeres con dos pruebas reportadas como discarosis leve deben ser remitidas para colposcopia.

Colposcopia

- La colposcopia es un examen detallado del cérvix usando un microscopio binocular llamado colposcopio y una fuente de luz intensa.
- La aplicación de ácido acético y de yodo en el cérvix ayuda a identificar áreas de posible CIN para biopsia dirigida.

Datos histopatológicos

- Se practican biopsias cervicales dirigidas para examen histopatológico a fin de confirmar la presencia de CIN y proporcionar un grado de 1 a 3.
- La CIN 1 muestra displasia escamosa en la cual las anormalidades están concentradas en el tercio basal de la epidermis.
- La CIN 2 muestra displasia escamosa en la cual las anormalidades están concentradas en los dos tercios basales del epitelio.
- La CIN 3 enseña displasia escamosa en la cual las anormalidades se extienden hasta el tercio superior del epitelio.

Manejo

- Las CIN 2 y 3 son lesiones de alto grado que deben ser extirpadas mediante escisión de la zona de transformación.
- La CIN 1 es una lesión de bajo grado y se puede manejar de manera conservadora o extirpar, dependiendo de la situación clínica.

Endometriosis

Definición

- Es la presencia de tejido endometrial fuera del cuerpo uterino. La mayor parte de los casos se presenta dentro de la pelvis, más comúnmente en ovarios, ligamentos uterosacros, peritoneo pélvico, fondo de saco de Douglas y colon sigmoideas. La endometriosis también es reconocida en sitios fuera de la pelvis, como cicatrices quirúrgicas y los pulmones, pero esto es más raro.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta hasta a 10% de las mujeres.

Patogenia

- La **teoría de la implantación** propone que glándulas endometriales son regurgitadas hacia la cavidad peritoneal durante la menstruación y se implantan sobre la superficie del peritoneo. La inducción experimental de endometriosis en animales al colocar tejido endometrial en la cavidad peritoneal da credibilidad a esta teoría.
- La **teoría metaplásica** propone que la endometriosis inicia debido a metaplasia del epitelio de superficie peritoneal hacia epitelio de tipo endometrial. Dado que el peritoneo y el tracto genital femenino surgen a partir de las mismas células embrionarias (epitelio celómico), esto parece plausible y explicaría depósitos de endometriosis en áreas en las cuales la implantación es poco probable.
- La **teoría metastásica** propone que la endometriosis surge debido a diseminación hematogena de tejido endometrial que entra a la circulación durante la menstruación. Esto explicaría casos que se observan en sitios donde la implantación y la metaplasia son poco probables, como los pulmones.

Presentación

- Dismenorrea causada por tumefacción de depósitos endometrióticos durante la menstruación.
- Subfecundidad por mecanismos no claros, aunque se han propuesto fracaso de la implantación o disfunción endocrina, o ambos. Existe poca evidencia para apoyar la deformación tubaria como una causa en la mayoría de las mujeres.

Datos macroscópicos

- La afección ovárica típicamente da lugar a quistes llenos de sangre alterada de color pardo oscuro ("quistes de chocolate"). La afección peritoneal causa nódulos pequeños que a menudo son de color pardo/negro.

Datos histopatológicos

- La microscopia es diagnóstica; demuestra la presencia de glándulas endometriales y células del estroma endometrial en tejidos que no son el cuerpo uterino. A menudo hay hemorragia circundante copiosa.

Pronóstico

- La endometriosis es crónica y progresiva en 50% de las pacientes.
- Se cree que la endometriosis ovárica es un precursor de carcinomas endometrioides ováricos (p. 196).

Carcinoma endometrial

Definición

- Tumor epitelial maligno que surge en el endometrio.

Datos epidemiológicos

- Es el tumor maligno más frecuente del tracto genital femenino en países desarrollados.
- 85% son tumores dependientes de estrógeno ("tipo 1"), que ocurren en mujeres de 50 a 69 años de edad.
- 15% son tumores independientes de estrógeno ("tipo 2"), que ocurren en mujeres de edad avanzada de 70 a 89 años de edad.

Causas

- Los tumores dependientes de estrógeno se relacionan con diabetes, obesidad, nuliparidad, menarca temprana, menopausia tardía y síndrome de ovario poliquístico.
- La causa de los tumores independientes de estrógeno es menos clara.

Carcinogénesis

- Los tumores dependientes de estrógeno se desarrollan a partir de una lesión precursora llamada **neoplasia intraepitelial endometrial** (hiperplasia atípica) sobre un trasfondo de hiperplasia endometrial (simple). La pérdida de la función de PTEN es característica.
- Los tumores independientes de estrógeno se desarrollan a partir de una lesión precursora llamada **carcinoma intraepitelial endometrial** sobre un trasfondo de atrofia endometrial. La pérdida de la función del gen TP53 es típica.

Presentación

- El sangrado posmenopáusico es el síntoma clave.

Datos macroscópicos

- Una masa friable exofítica llena la cavidad endometrial e infiltra en un grado variable el miometrio subyacente.
- En casos avanzados, el tumor suele atravesar la superficie serosa o invadir el cérvix.

Datos histopatológicos

- Los tumores dependientes de estrógeno por lo general son **adenocarcinomas endometrioides** bien diferenciados, en los cuales las células epiteliales malignas forman estructuras vellogglandulares complejas.
- Los tumores independientes de estrógeno por lo normal son **carcinomas serosos** o **carcinomas de células claras**, que tienen aspecto idéntico a sus homólogos ováricos. Ambas son enfermedades malignas de alto grado, con diseminación extensa en el momento de la presentación.

Pronóstico

- Los tumores dependientes de estrógeno por lo regular tienen un resultado favorable.
- Los tumores independientes de estrógeno son muy agresivos y por lo común son mortales.

Estadificación de la FIGO de carcinomas endometriales

- IA: Tumor confinado al endometrio o que invade menos de la mitad del miometrio.
- IB: El tumor invade la mitad o más del miometrio.
- II: El tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero.
- III A: El tumor invade la serosa uterina o los anexos, o ambos.
- III B: El tumor invade la vagina o el parametrio, o ambos.
- III C: Metástasis hacia ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos, o ambos.
- IV A: El tumor invade la mucosa de la vejiga o del intestino, o de ambos.
- IV B: Metástasis a distancia.

Leiomiomas uterinos

Definición

- Tumores de músculo liso benignos que surgen en el miometrio.

Sinónimo

- Fibroides.

Datos epidemiológicos

- Tumores en extremo comunes que se encuentran en hasta 75% de todas las mujeres.
- Los fibroides sintomáticos afectan a ~ 20% de las mujeres.

Causas

- No está clara la causa precisa, pero los factores de riesgo comprenden raza y paridad; las mujeres de raza negra y las nulíparas tienen más probabilidades de quedar afectadas.

Patogenia

- Tumores impulsados por hormonas, que ocurren de manera casi exclusiva en mujeres en edad reproductiva, crecen con rapidez durante el embarazo y muestran regresión después de la menopausia.
- Estudios genéticos indican que son neoplasias clonales con aberraciones cromosómicas.

Presentación

- Menorragia.
- Subfecundidad: esto quizás se debe a deformación del endometrio, lo que evita la implantación.
- Dolor pélvico: esto puede relacionarse con infarto del tumor o torsión de un fibroide pedunculado.
- Masa palpable: los fibroides suelen ser suficientemente grandes como para palparse en el abdomen.

Datos macroscópicos

- Tumores en espiral, de color blanco, bien circunscritos, que sobresalen de manera característica desde el endometrio circundante cuando se cortan.
- A menudo son múltiples y pueden ser intramurales o proyectarse desde la superficie serosa (subserosos) o hacia la cavidad endometrial (submucosos).
- La calcificación es muy común.
- Los tumores infartados son de color rojo más que blanco ("degeneración roja").

Datos histopatológicos

- Los fibroides clásicos están compuestos de fascículos de células de músculo liso que se intersecan, con núcleos con extremo romo y citoplasma eosinófilo. Las zonas de hialinización y calcificación son comunes.
- Se reconocen diversas variantes histológicas, todas las cuales se comportan de una manera benigna; éstas incluyen leiomioma celular, leiomioma altamente celular, leiomioma con actividad mitótica y leiomioma atípico.

Pronóstico

- Son tumores benignos sin capacidad de conducta maligna.

Leiomiosarcoma uterino

El leiomiosarcoma uterino es un tumor maligno de músculo liso que surge en el miometrio. Aunque es poco común, representa el sarcoma uterino más común. Si bien el agrandamiento rápido de una masa uterina puede dar pie a sospecha de leiomiosarcoma, muchos no se sospechan durante el preoperatorio y se supone que son fibroides grandes.

En el estudio macroscópico, los leiomiosarcomas están poco circunscritos y tienden a no abultarse desde el miometrio circundante debido a su naturaleza infiltrativa. Son más blandos que los fibroides y pueden mostrar evidencia de necrosis.

En el estudio histológico, los leiomiosarcomas son tumores de músculo liso que presentan diversas características atípicas, como atipia citológica difusa, necrosis de células tumorales y actividad mitótica alta.

Los leiomiosarcomas son enfermedades malignas agresivas, con una tendencia a recurrencia local y metástasis, en particular hacia el hígado y los pulmones.

Quistes ováricos funcionales

Definición

- Folículos ováricos que muestran cambio quístico patológico.
- Un punto de corte propuesto entre folículos quísticos normales y quistes funcionales es de 2.5 cm.

Terminología

- Los quistes derivados de folículos preovulatorios se conocen como **quistes foliculares** y los derivados del cuerpo amarillo como **quistes del cuerpo amarillo**.

Datos epidemiológicos

- Son muy comunes.

Causas

- Se cree que los quistes foliculares reflejan un trastorno de la función del eje hipófisis-ovárico.
- Los quistes del cuerpo amarillo se producen por hemorragia excesiva en un cuerpo amarillo.

Presentación

- Casi todos se descubren de manera incidental sea en estudios de imágenes o por un cirujano que está explorando la pelvis.
- En ocasiones, los quistes grandes pueden verse como una masa pélvica.

Datos macroscópicos

- Los quistes foliculares por lo general son únicos y miden 2.5 a 10 cm. Tienen un revestimiento liso y contienen líquido transparente.
- Los quistes del cuerpo amarillo por lo regular miden 2.5 a 5 cm. El quiste contiene líquido sanguinolento y la pared a menudo es de color amarillo.

Datos citopatológicos

- El líquido aspirado a partir de un quiste folicular contiene muchas células de la granulosa con núcleo redondo, cromatina basta y un pequeño anillo de citoplasma. Pueden observarse surcos nucleares. También algunos quistes pueden contener células luteinizadas.
- El líquido aspirado a partir de un quiste del cuerpo amarillo contiene sangre, macrófagos cargados de hemosiderina y muchas células de la granulosa luteinizadas por completo; éstas son células poliédricas grandes con citoplasma abundante, finamente granular. Los núcleos son redondos a ovales, con cromatina finamente granular y nucléolo prominente. No hay surcos nucleares.

Datos histopatológicos

- Los quistes foliculares están revestidos por células de la granulosa y células de la teca, que pueden mostrar cierta luteinización.
- Los quistes del cuerpo amarillo contienen abundante hemorragia central. El revestimiento está compuesto de células de la granulosa y de la teca por completo luteinizadas.

Pronóstico

- Los quistes ováricos funcionales son por completo benignos. Son de manera predominante de importancia clínica porque los quistes grandes pueden despertar preocupación respecto a una neoplasia quística.

Síndrome de ovario poliquístico

Definición

- Síndrome metabólico caracterizado por exceso de andrógeno, insuficiencia ovulatoria y, en algunas mujeres, ovarios poliquísticos.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta a ~ 5% de las mujeres.

Causas

- La resistencia a la insulina parece ser la causa subyacente clave (figura 11.1).

Patogenia

- Resistencia a la insulina → obesidad y ↑ producción de andrógeno por los ovarios.
- ↑ Andrógenos → hirsutismo, acné y maduración anormal de folículo.
- Maduración anormal de folículo → ovario poliquístico en algunas mujeres.
- Anovulación crónica → subfecundidad y ↑ producción de estrógeno.
- Exposición prolongada a estrógeno → hiperplasia endometrial y riesgo de aparición de neoplasia intraepitelial endometrial y carcinoma endometrial (p. 196).

Presentación

- La subfecundidad es una presentación común.
- Algunas mujeres se presentan con hirsutismo y acné.

Datos radiográficos

- En algunas mujeres pueden observarse ovarios poliquísticos pero no en todas.

Datos bioquímicos

- Andrógenos sanguíneos altos.
- Tolerancia alterada a la glucosa o diabetes franca.

Pronóstico

- Los principales problemas son las complicaciones relacionadas con obesidad y el riesgo de carcinoma endometrial.
- La reducción de peso, los agentes que disminuyen la resistencia a la insulina y la administración de progesterona, actúan para reducir estas complicaciones.

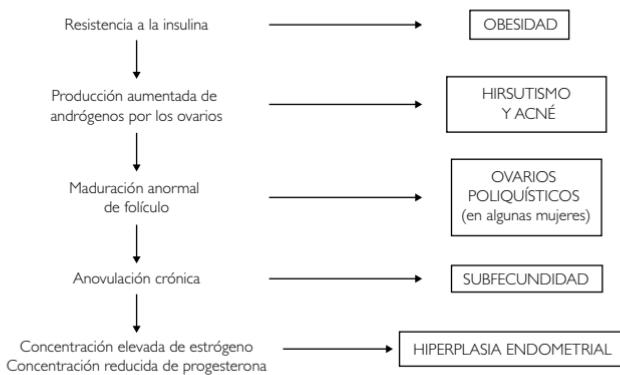


Figura 11.1 Fisiopatología y características clínicas del síndrome de ovario poliquístico.

Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 272, figura 12.11.

Tumores ováricos benignos

Teratoma quístico maduro

- Tumor ovárico de células germinales benigno, conocido como "quiste dermoide".
 - Ocurre en mujeres jóvenes, con una incidencia máxima entre 20 y 29 años de edad.
 - Muchos son asintomáticos y se descubren de manera incidental, pero los tumores más grandes suelen causar dolor pélvico. La complicación más grave es la torsión o la rotura, que lleva a un abdomen agudo.
 - El estudio macroscópico muestra que el tumor es quístico y contiene material de color amarillo, blando y grasoso. Quizá sean visibles pelo, cartílago, hueso y dientes.
 - El estudio histológico revela que el tumor consta de tejidos de tipo adulto maduros de casi cualquier tipo, incluso tejido cutáneo, cerebral, adiposo, de músculo liso, cartilaginoso, respiratorio y gastrointestinal.
- Note que casi todos los otros tumores ováricos de células germinales (p. ej., disgerminoma, teratoma inmaduro) son mucho más raros, pero muestran un comportamiento maligno.

Cistadenoma seroso

- Tumor ovárico epitelial benigno que por lo común ocurre en mujeres premenopáusicas.
- Puede detectarse de manera incidental con síntomas de una masa pélvica o con un abdomen agudo debido a torsión.
- En el estudio macroscópico, suele ser unilocular o multilocular. Los quistes contienen líquido transparente y tienen una pared delgada con un revestimiento liso.
- En el estudio histológico, los quistes están revestidos por una capa única de células cilíndricas pueden ser ciliadas o no ciliadas.

Cistadenoma mucinoso

- Tumor ovárico epitelial benigno que por lo normal ocurre en mujeres premenopáusicas.
- Puede detectarse de manera incidental con síntomas de una masa pélvica o con un abdomen agudo debido a torsión.
- En el estudio macroscópico, el tumor por lo general es unilateral, con un tamaño medio de 10 cm, pero se han reportado tumores masivos. El tumor está compuesto de quistes únicos o múltiples llenos con material mucoide gelatinoso.
- El estudio histológico revela que los quistes están revestidos por una capa única de células cilíndricas que pueden ser de tipo endocervical o de tipo intestinal.

Fibroma ovárico

- Tumor ovárico del estroma del cordón sexual, benigno, compuesto de fibroblastos y colágeno.
- Ocurre en un amplio rango de edades, aunque casi todos se encuentran en mujeres de > 50 años de edad. A menudo son pequeños y se descubren de manera incidental. Un tumor grande puede causar dolor abdominal y ascitis.
- En el estudio macroscópico, el tumor es firme y tiene una superficie de corte de color blanco compacta.
- El estudio histológico enseña que el tumor está compuesto de células fusiformes que crecen en un estroma colagenoso.

Tumores ováricos epiteliales limítrofes

Los tumores ováricos epiteliales limítrofes son un grupo de tumores que muestran proliferación más pronunciada que los tumores epiteliales benignos, pero que tienden a comportarse de una manera indolente.

Casi todos los tumores epiteliales limítrofes son de tipo seroso (tumores serosos limítrofes). En el estudio macroscópico, son tumores quísticos, por lo general multiloculares, grandes, que suelen ser bilaterales. Los quistes a menudo muestran muchas excrecencias papilares que crecen desde la superficie. El estudio histológico revela que los tumores están compuestos de papillas ramificadas complejas cubiertas por células epiteliales cilíndricas en proliferación, que muestran atipia nuclear de bajo grado.

Una característica extraña de los tumores serosos limítrofes es la presencia de "implantes" de tumor pequeños en el peritoneo o el epiplón en ~ 15 a 30% de las pacientes. Desde el punto de vista histológico, estos implantes se dividen en tipos no invasivo e invasivo. Casi todos son del tipo no invasivo y estos pacientes tienden a tener un pronóstico favorable. Los implantes invasivos por lo regular se vinculan con un pronóstico adverso, pero son mucho más raros.

Carcinomas ováricos

Definición

- Grupo de tumores epiteliales malignos que surgen en el ovario.

Datos epidemiológicos

- Son poco comunes, pero son la causa principal de muerte relacionada con cáncer debido a su presentación tardía.

Causas

- La paridad alta y el uso de anticonceptivos orales se relacionan de manera constante con disminución del riesgo de carcinoma ovárico.
- Las mujeres posmenopáusicas tratadas con terapia de reemplazo de estrógeno tienen riesgo aumentado.
- Evidencia que está surgiendo, sugiere que la obesidad se vincula con un incremento del riesgo.

Carcinogénesis

- Evidencia morfológica y genética reciente sugiere que los carcinomas ováricos suelen agruparse en categorías separadas de acuerdo con su origen probable y su conducta.
- Un grupo (seroso de bajo grado, mucinoso, de Brenner) se comporta de manera indolente y rara vez muestra mutaciones de TP53. Algunos investigadores creen que estos tumores surgen a partir de epitelio de Muller paraovárico por medio de una secuencia de cistadenoma benigno → neoplasia limítrofe → carcinoma invasivo.
- El segundo grupo (carcinomas seroso de alto grado, endometrioide de alto grado, indiferenciado) son enfermedades malignas altamente agresivas que suelen mostrar mutaciones de TP53. Algunos investigadores piensan que estos tumores de hecho pueden surgir en otros órganos pélvicos (p. ej., las trompas de Falopio) y afectar de manera secundaria los ovarios.
- Se cree que los carcinomas ováricos endometrioide y de células claras surgen a partir de endometriosis ovárica.

Presentación

- Dolor abdominal, fatiga, distensión abdominal y diarrea.
 - La naturaleza vaga e inespecífica de los síntomas a menudo hace que las mujeres concedan poca importancia a los síntomas y los atribuyan a estrés o los relacionen con la menopausia.
 - Es fácil que las mujeres que buscan atención médica reciban un diagnóstico temprano erróneo de enfermedades gastrointestinales o urinarias benignas.
- La mayoría de las mujeres tiene enfermedad avanzada hacia el momento del diagnóstico.

Datos macroscópicos

- El ovario está agrandado y reemplazado por una masa tumoral que a menudo es en parte sólida y en parte quística.
- Los tumores mucinosos suelen contener material gelatinoso.

Datos histopatológicos

- Los **carcinomas serosos** comprenden células epiteliales malignas que crecen en papilas con ramificación irregular y que forman espacios glandulares parecidos a hendidura. Puede haber cuerpos psamoma.

- Los **carcinomas endometrioides** comprenden células epiteliales malignas que forman glándulas redondas u ovales que semejan carcinomas endometriales. Las zonas de diferenciación escamosa son comunes.
- Los **carcinomas mucinosos** comprenden células epiteliales malignas con citoplasma mucinoso que forman estructuras glandulares. La distinción entre el carcinoma mucinoso ovárico primario y carcinoma mucinoso metastásico que proviene del tracto gastrointestinal puede resultar en extremo difícil.
- Los **carcinomas de células claras** comprenden células epiteliales malignas con citoplasma claro y en claveteado que crecen en túbulos y papillas pequeños.
- Los **carcinomas de células transicionales** semejan carcinomas uroteliales desde el punto de vista morfológico (p. 172), pero en el estudio inmunofenotípico se observa que se parecen mucho más a los carcinomas serosos.

Pronóstico

- En general es malo porque la mayoría de las mujeres se presenta con enfermedad avanzada (estadios III y IV según la clasificación de la FIGO) que se relaciona con una supervivencia a cinco años de 25 a 30% (en comparación con 80 a 90% con el carcinoma en estadios I o II según la estadificación de la FIGO).

Estadificación de la FIGO de carcinomas ováricos

IA: Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, no hay tumor sobre la superficie del ovario; no existen células malignas en el líquido de ascitis ni en el líquido de lavado peritoneal.

IB: Tumor limitado a ambos ovarios; cápsula intacta, no se presenta tumor sobre la superficie del ovario; no hay células malignas en el líquido de ascitis ni en el líquido de lavado peritoneal.

IC: Tumor limitado a uno o ambos ovarios, con cualesquiera de los que siguen: cápsula rota, tumor sobre la superficie del ovario, células malignas en el líquido de ascitis o en el líquido de lavado peritoneal.

IIA: Extensión o implantes, o ambos, sobre el útero o sobre una o ambas trompas, o sobre ambos; no hay células malignas en el líquido de ascitis ni en el líquido de lavado peritoneal.

IIB: Extensión hacia otros tejidos pélvicos; no existen células malignas en el líquido de ascitis ni en el líquido de lavado peritoneal.

IIC: Extensión pélvica con células malignas en el líquido de ascitis o en el líquido de lavado peritoneal.

IIIA: Metástasis peritoneales microscópicas más allá de la pelvis.

IIIB: Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis, de 2 cm o menos de tamaño.

IIIC: Metástasis peritoneales más allá de la pelvis, > 2 cm de tamaño o metástasis hacia ganglios linfáticos regionales, o ambos.

IV: Metástasis a distancia.

Enfermedad inflamatoria pélvica

Definición

- Infección de la parte alta del tracto genital femenino.

Datos epidemiológicos

- La mayor parte de los casos se ve en mujeres jóvenes de 15 a 25 años de edad, que tienen actividad sexual.
- La incidencia verdadera es difícil de estimar porque muchos casos no se diagnostican.

Causas

- La mayor parte de los casos se origina por infección ascendente por *Chlamydia (C.) trachomatis* o *Neisseria (N.) gonorrhoeae*. Ambos organismos son bacterias que se transmiten por contacto sexual.
- Los casos no relacionados con infección transmitida por contacto sexual a menudo se relacionan con dispositivos intrauterinos o con productos de la concepción retenidos después de parto o de aborto espontáneo.

Presentación

- Por lo general hay síntomas persistentes de dolor pélvico, dispareunia y sangrado poscoito o intermenstrual.
 - Los casos graves suelen causar una enfermedad aguda con fiebre, dolor abdominal y peritonismo.
- Note que muchas mujeres son asintomáticas y no son diagnosticadas.

Complicaciones

- Esterilidad: el riesgo de esterilidad se eleva con cada episodio de infección. Las mujeres con tres o más episodios de enfermedad inflamatoria pélvica (PID) tienen 40% de probabilidad de ser estériles.
- Embarazo ectópico: hay incremento de seis veces del riesgo, tal vez debido a deformación de la trompa de Falopio y formación de tejido cicatrizal en la misma.
- Dolor pélvico y dispareunia crónicos.

Embarazo ectópico

Definición

- Implantación anormal de un óvulo fecundado, fuera de la cavidad uterina. Casi todos ocurren en las trompas de Falopio, por lo general en la región ampollar. Otros sitios son los ovarios y la cavidad abdominal, pero éstos son raros.

Datos epidemiológicos

- La incidencia anual es de 12 por 1 000 embarazos, y está aumentando.

Causas

- La formación de tejido cicatrizal en las trompas por episodios previos de PID es el factor predisponente más común.
- Otros factores de riesgo son intervención quirúrgica tubaria previa y endometriosis.
- Casi la mitad ocurre sin razón subyacente manifiesta.

Patogenia

- La implantación del trofoblasto dentro de la trompa de Falopio causa hemorragia intensa hacia la trompa.
- El embrión puede desprenderse y ser liberado o absorbido hacia la pared de la trompa.
- La rotura de la pared de la trompa puede ser repentina o gradual.

Presentación

- La presentación típica es dolor abdominal y sangrado transvaginal que va aumentando de manera gradual.
 - La rotura repentina causa un abdomen agudo con peritonismo y choque.
- Se considera el diagnóstico en cualquier mujer en edad reproductiva que presenta dolor abdominal.

Datos macroscópicos

- La trompa de Falopio afectada indica dilatación y congestión notorias.
- La luz de la trompa está llena de sangre y material friable.

Datos histopatológicos

- Se observan vellosidades coriónicas y trofoblasto extravelloso infiltrante dentro de la trompa de Falopio.

Pronóstico

- El pronóstico es bueno siempre y cuando se haga el diagnóstico y vaya seguido por manejo apropiado.
- El antecedente personal de un embarazo ectópico se vincula con riesgo más alto de embarazos ectópicos futuros.

Molas hidatidiformes

Definición

- Tipo de enfermedad trofoblástica gestacional que se caracteriza por proliferación trofoblástica anormal. Se reconocen dos tipos: **molas completas** y **molas parciales**.

Datos epidemiológicos

- En el mundo occidental ~ 1 en 1 000 embarazos es molar.
- Por razones que se desconocen, son mucho más comunes en regiones del Lejano Oriente, donde las tasas de incidencia son de hasta 1 en 80.

Aspectos genéticos

- Las molas completas por lo general son diploides (46 XX o 46 XY); todos los cromosomas se derivan del padre. Se presentan por fecundación de un óvulo anucleado por un espermatozoide haploide que a continuación duplica su material genético.
- Las molas parciales son triploides (69 XYY, 69 XXX o 69 XYY) con un juego de cromosomas maternos y dos de cromosomas paternos. Surgen por fecundación de un óvulo por dos espermatozoides.

Presentación

- Casi todas se presentan con aborto espontáneo temprano. Por lo regular no hay sospecha clínica de embarazo molar; el diagnóstico se hace después del examen histopatológico de los productos de la concepción evacuados.

Datos macroscópicos

- Casi todos los productos de la concepción molares son poco notorios en el aspecto macroscópico.
- Los casos que se presentan en etapas tardías suelen contener vellosidades visiblemente hidrólicas.

Datos histopatológicos

- Las molas completas muestran vellosidades con una estructura "con gemación" lobulada característica. Las vellosidades tienen un estroma mixoide que contiene vasos sanguíneos vacíos colapsados, y restos cariorrécticos. Existe hiperplasia trofoblástica no polar anormal, y es posible que haya láminas de trofoblasto extravellososo pleomórfico. A menudo se observa una reacción notoria en el sitio de implantación, pero con falta del taponamiento normal por trofoblasto de vasos sanguíneos deciduales.
- Las molas parciales muestran vellosidades con esbozos "tentado" o "geográficos" irregulares. Las vellosidades a menudo son fibróticas y contienen seudoinclusiones vellosas prominentes y vasos sanguíneos vellosos con eritrocitos fetales nucleados. Hay hiperplasia trofoblástica no polar anormal, aunque esto por lo común es focal y menos notorio que en molas completas. El sitio de implantación por lo general es poco notorio, con taponamiento normal por trofoblasto de vasos sanguíneos deciduales.

Pronóstico

- La evacuación del tejido molar casi siempre es curativa y la concentración de β HCG disminuye con rapidez a lo normal. La persistencia de concentración alta de β HCG es indicativa de enfermedad trofoblástica gestacional persistente; esto complica ~ 15% de las molas completas y ~ 1% de las molas parciales, y requiere quimioterapia para su curación.

Coriocarcinoma gestacional

Otro tipo de enfermedad trofoblástica gestacional es el coriocarcinoma, un tumor trofoblástico raro, pero muy maligno. Alrededor de 50% se desarrolla a partir de una mola hidatidiforme precedente y el resto después de un embarazo normal o aborto espontáneo no molar.

El estudio histológico revela que los coriocarcinomas están compuestos de una mezcla de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, que de manera característica forman estructuras bilaminares. Por definición, no hay vellosidades coriónicas.

Los coriocarcinomas tienen gran propensión a invasión vascular; lo que lleva a la diseminación temprana hacia múltiples sitios distantes. Afortunadamente, los coriocarcinomas gestacionales muestran respuesta en extremo buena a la quimioterapia y el pronóstico para la mayoría de las mujeres es excelente.

Preeclampsia

Definición

- Hipertensión con proteinuria inducidas por el embarazo.

Datos epidemiológicos

- Complica ~ 5% de los embarazos.
- Es más frecuente en mujeres que portan su primer hijo.

Causas

- La placentación anormal es el problema subyacente clave (figura 11.2).

Patogenia

- Invasión anormalmente superficial de trofoblasto con falta de conversión fisiológica de arterias espirales intradeciduales y arterias basales hacia vasos de calibre grande de baja resistencia.
- La presión arterial materna se eleva en un intento por compensar, pero el resultado neto es isquemia placentaria.
- Sustancias tóxicas liberadas a partir de la placenta isquémica entran en la circulación materna y causan daño endotelial.
- La progresión hacia eclampsia es anunciada por la formación difundida de trombos de fibrina dentro de la microcirculación y plantea riesgo de insuficiencias renal, hepática, cardíaca, así como hemorragia cerebral.

Presentación

- La mayoría de las mujeres es diagnosticada cuando en la vigilancia prenatal sistemática se detecta hipertensión después de las 20 semanas de gestación, junto con proteinuria.

Datos macroscópicos

- Las placas tienden, en promedio, a ser más pequeñas que las de embarazos normales.
- La incidencia de infartos placentarios es mucho más alta.

Datos histopatológicos

- Las vellosidades placentarias muestran número y prominencia aumentados de citotrofoblasto veloso, con engrosamiento irregular de la membrana basal. Los vasos sanguíneos vellosos a menudo son pequeños y poco notorios. Las arterias deciduales maternas muestran falta de conversión fisiológica por trofoblasto. También una minoría muestra necrosis fibrinoide de la pared arterial, junto con acumulación intramural de macrófagos cargados de lípido ("aterosis").
- Los riñones muestran glomérulos "exangües" agrandados que contienen células endoteliales tumefactas. En casos más graves pueden observarse microtúbulos de fibrina dentro de asas capilares glomerulares.
- El hígado puede mostrar trombos de fibrina en sinusoides hepáticos, con necrosis y hemorragia hepáticas en casos graves.

Pronóstico

- El parto es la única cura para la preeclampsia. El peligro para el feto por parto prematuro debe sopesarse contra los riesgos para la madre. La enfermedad muestra comportamiento muy impredecible y puede progresar con mucha rapidez, de modo que es necesario ejercer vigilancia estrecha de las pacientes por si aparecieran signos de deterioro.

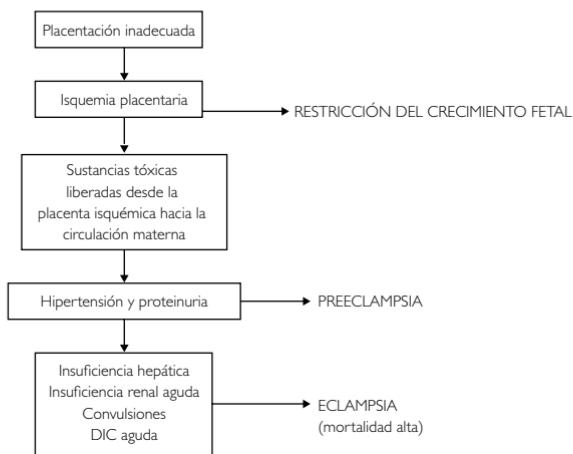


Figura 11.2 Patogenia postulada de la preeclampsia. Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 282, figura 12.18.

Patología mamaria

- Ectasia de conductos 216
- Mastitis aguda 217
- Necrosis grasa 218
- Cambio fibroquístico 219
- Fibroadenoma 220
- Papiloma intraductal 222
- Cicatriz radial 223
- Enfermedades mamarias proliferativas 224
- Carcinoma ductal *in situ* 225
- Carcinomas mamarios invasivos 226
- Pruebas de detección mamarias 228
- Enfermedades mamarias masculinas 229

Ectasia de conductos

Definición

- Inflamación y dilatación de conductos mamarios grandes.

Datos epidemiológicos

- Es común en mujeres adultas de todas las edades.

Causas

- No están claras.
- Si bien la infección suele complicar la ectasia de conductos, no parece ser la causa subyacente.

Presentación

- La secreción por el pezón es el síntoma más común. La secreción puede ser transparente o cremosa, o estar teñida con sangre.
- Los casos más floridos pueden causar dolor, una masa mamaria y retracción del pezón.

Datos macroscópicos

- Los conductos subareolares presentan dilatación visible y contienen secreciones espesas.

Datos citopatológicos

- Los frotis preparados a partir de una muestra de secreción por el pezón contienen restos proteináceos y macrófagos.
- Por lo general no se observan células epiteliales ductales.

Datos histopatológicos

- Los conductos subareolares están dilatados y llenos de material proteináceo y macrófagos.
- También se observan inflamación crónica y fibrosis periductales.

Pronóstico

- La ectasia de conductos es una afección benigna sin riesgo aumentado de enfermedad maligna.

Mastitis aguda

Definición

- Inflamación aguda en la mama.

Datos epidemiológicos

- Es común.
- Casi siempre se relaciona con lactación o ectasia de conductos.

Datos microbiológicos

- Estafilococos y estreptococos en mujeres que amamantan.
- Estafilococos u organismos anaerobios en mujeres con ectasia de conductos.

Patogenia

- Se cree que las grietas en la piel permiten el acceso de bacterias a la mama y la estasis de leche promueve el establecimiento de la infección.

Presentación

- La presentación más común es dolor y enrojecimiento de la mama.
- La formación de absceso puede producir una masa mamaria.

Datos macroscópicos

- Un área florida de mastitis aguda puede producir una masa palpable.
- Es posible que haya material purulento, con formación de absceso.

Datos citopatológicos

- La aspiración con aguja fina (FNA) de una masa mamaria inflamatoria por lo general da material purulento que visto al microscopio contiene abundantes neutrófilos.

Datos histopatológicos

- Existe inflamación aguda dentro del parénquima mamario. La confluencia del proceso inflamatorio agudo puede formar una cavidad de absceso.
- El tejido mamario adyacente puede mostrar cambio propio de lactación o ectasia ductal.

Pronóstico

- El drenaje y la antibioticoterapia apropiada por lo regular dan lugar a resolución.

Necrosis grasa

Definición

- Reacción inflamatoria a tejido adiposo dañado.

Datos epidemiológicos

- Es común.

Causas

- Traumatismo de la mama.
- Aparece después de intervención quirúrgica o de radioterapia.

Patogenia

- Los adipocitos dañados derraman su contenido de lípido, lo que da lugar a una reacción inflamatoria que da por resultado una masa palpable.

Presentación

- Casi siempre se presenta con una masa mamaria que es firme y está engrosada a la palpación.
- En clínica puede imitar de manera estrecha carcinoma mamario.

Datos macroscópicos

- El tejido mamario muestra pigmentación amarillo-blanquecina moteada.

Datos citopatológicos

- El estudio citológico de FNA muestra macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas y restos en el fondo.

Datos histopatológicos

- Presencia de adipocitos en degeneración rodeados por macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas, linfocitos y células plasmáticas.
- Los cambios más tardíos comprenden fibrosis y calcificación.

Pronóstico

- Es benigno; no hay incremento del riesgo de cáncer mamario.

Cambio fibroquístico

Definición

- Varias alteraciones dentro de la mama, que reflejan respuestas normales, aunque exageradas, a influencias hormonales.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.
- Se encuentra en más de una tercera parte de las mujeres adultas premenopáusicas.

Causas

- Una afección impulsada por hormonas en respuesta a estrógenos.

Patogenia

- Es un poco oscura, aunque algunos investigadores especulan que el evento inicial es una metaplasia apocrina de conductos mamarios.
- Las secreciones producidas por estas células llevan a dilatación de conductos y formación de quistes.

Presentación

- Las principales características son la nodularidad y nudosidad en las mamas.
- También puede haber hipersensibilidad cíclica.

Datos macroscópicos

- El tejido mamario tiene una textura firme, parecida a la del caucho.
- Por lo general son evidentes quistes visibles con un tinte pardo o azulado.

Datos citopatológicos

- Los aspirados de quistes muestran restos, macrófagos espumosos y células apocrinas.
- Los aspirados de áreas no quísticas contienen fragmentos cohesivos de células epiteliales ductales y muchos núcleos bipolares desnudos en el fondo.

Datos histopatológicos

- Se relaciona con varios cambios histológicos, entre ellos cambio quístico, metaplasia apocrina, adenosis, hiperplasia epitelial leve e hiperplasia del estroma.

Pronóstico

- Es benigno; no hay aumento del riesgo de carcinoma mamario invasivo subsiguiente.

Fibroadenoma

Definición

- Tumor fibroepitelial benigno de la mama.

Datos epidemiológicos

- Es común.
- Ocurre en su mayor parte en mujeres jóvenes de 20 a 30 años de edad.

Causas

- La mayoría de los expertos piensa que son crecimientos neoplásicos de fibroblastos dentro del tejido conjuntivo especializado del estroma intralobulillar.

Patogenia

- A medida que los fibroblastos neoplásicos se multiplican dentro del estroma intralobulillar, atrapan unidades lobulillares de conducto terminal y estroma interlobulillar, y los comprimen, lo cual forma una masa nodular bien circunscrita.

Datos macroscópicos

- Masas mamarias móviles bien circunscritas que por lo general miden 3 cm o menos.
- La superficie de corte por lo regular es sólida, en espiral y de color gris-blancuzco.

Datos citopatológicos

- Los aspirados son celulares; contienen muchas láminas ramificadas de células epiteliales ductales, cohesivas y abundantes núcleos bipolares desnudos en el fondo.
- También pueden verse fragmentos de material del estroma.

Datos histopatológicos

- El estudio histológico muestra una masa multinodular que está bien demarcada respecto al tejido mamario circundante.
- Cada nódulo contiene un compartimento de estroma intralobulillar mixoide expandido que contiene células fibroblásticas fusiformes. La unidad lobulillar de conducto terminal está comprimida hacia canales parecidos a una hendidura.
- Hebras estrechas de estroma interlobulillar están presentes entre cada nódulo del fibroadenoma.
- Las lesiones de más antigüedad a menudo muestran fibrosis y calcificación.

Pronóstico

- Son lesiones benignas sin capacidad de conducta maligna.
- La extirpación quirúrgica con "expresión" simple casi siempre es curativa y hay poca probabilidad de recurrencia.

Tumores filodes

Los tumores filodes son un grupo de tumores fibroepiteliales en potencia agresivos. Son tumores poco comunes que por lo normal se presentan como una masa mamaria en crecimiento en mujeres de > 50 años de edad. Se cree que algunos surgen con fibroadenomas preexistentes.

En el estudio macroscópico los tumores por lo general son masas lobulilladas carnosas grandes, con áreas de cambio quístico.

El estudio histológico muestra tumores fibroepiteliales en los cuales las células del estroma neoplásicas crecen más que el componente epitelial, lo que lleva a un aspecto heterogéneo y desorganizado. El estroma muestra variación de la celularidad y de la composición de la matriz extracelular. Nódulos de estroma grandes que se proyectan hacia espacios quísticos producen arborizaciones "en forma de hoja" características.

Todos los tumores filodes tienen el potencial de recurrencia local y por lo común se tratan por medio de escisión local amplia. En la práctica, casi ninguno recurre, incluso después de enucleación simple. Los tumores filodes pueden desarrollar la capacidad de emitir metástasis, pero esto es muy raro.

Papiloma intraductal

Definición

- Un tumor papilar benigno que surge dentro del sistema de conductos de la mama. Los papilomas suelen formarse en cualquier lugar en el sistema ductal, pero muestran predilección por conductillos terminales de pequeño calibre (papilomas periféricos) o los conductos lactíferos grandes (papilomas centrales).

Datos epidemiológicos

- Es común.
- Se observa en su mayor parte en mujeres de 40 a 50 años de edad.

Causas

- Se cree que son tumores neoplásicos de tejido mamario glandular y del estroma.

Presentación

- La mayoría de las mujeres con papilomas centrales se presenta con secreción por el pezón.
- Los papilomas periféricos pequeños por lo regular se presentan con una masa mamaria.

Datos macroscópicos

- Los papilomas grandes son palpables como masas friables dentro de un conducto dilatado.

Datos citopatológicos

- Los frotis preparados a partir de secreción por el pezón pueden contener grupos de células epiteliales papilaroides con ramificación, que sugieren el diagnóstico.

Datos histopatológicos

- Existe una masa papilar con un espacio de conducto.
- Las papilas son anchas y redondeadas, de modo que las arborizaciones se adaptan muy bien una alrededor de la otra.
- Cada arborización contiene estroma abundante compuesto de vasos sanguíneos y tejido fibroso.
- El epitelio que cubre las arborizaciones tiene dos capas, compuestas de células epiteliales cilíndricas internas y células mioepiteliales externas.

Pronóstico

- Son lesiones benignas, aunque en algunos estudios se ha sugerido que las mujeres con papilomas tienen duplicación del riesgo de carcinoma mamario invasivo subsiguiente.

Cicatriz radial

Definición

- Lesión mamaria esclerosante benigna que se caracteriza por una zona central de tejido cicatrizal rodeado por un anillo radiante de tejido glandular en proliferación.
- Las cicatrices radiales varían de tamaño desde lesiones microscópicas hasta masas de mayor tamaño manifestadas en clínica. Las lesiones grandes de > 1 cm de tamaño, a veces se llaman "lesiones esclerosantes complejas".

Datos epidemiológicos

- Las cicatrices radiales son lesiones razonablemente comunes.
- Las tasas de incidencia varían de forma significativa, en función de cómo se definen.

Causas

- Se sabe poco acerca de la causa o la patogenia de las cicatrices radiales.
- Una hipótesis es que son un fenómeno de reparación en respuesta a áreas de daño de tejido en la mama.

Presentación

- Las cicatrices radiales grandes por lo general se detectan en la mamografía como masas estrelladas o espiculadas.
- Pueden imitar de manera estrecha el aspecto de un carcinoma.

Datos macroscópicos

- A simple vista, las cicatrices radiales son masas firmes estrelladas que parecen infiltrar el parénquima circundante.
- El aspecto macroscópico puede confundirse con facilidad con carcinomas invasivos.

Datos histopatológicos

- Las cicatrices radiales son lesiones mamarias estrelladas simétricas, con una estructura zonal característica.
- El centro de la lesión (el nido) comprende fascículos de colágeno denso y tejido elástico, en el cual hay túbulos atrapados, con disposición al azar.
- Rodean el nido agrupaciones de conductos y lobulillos dispuestas de manera radial, cada una de las cuales apunta hacia el centro de la lesión. Los conductos y lobulillos dentro de esta zona de manera característica muestran cambios benignos floridos, entre ellos cambio fibroquístico, adenosis esclerosante e hiperplasia epitelial usual notoria.

Pronóstico

- Se considera que las cicatrices radiales son lesiones benignas, pero su presencia se ha vinculado con duplicación del riesgo de aparición subsiguiente de cáncer mamario.

Enfermedades mamarias proliferativas

Definición

- Grupo diverso de lesiones proliferativas intraductales de la mama, relacionadas con riesgo aumentado, de magnitudes muy distintas, de aparición subsiguiente de carcinoma mamario invasivo.

Datos epidemiológicos

- Son muy comunes.
- La incidencia es más alta desde la introducción de programas de pruebas de detección mamarias.

Causas

- Las causas son parecidas a las del carcinoma mamario invasivo (p. 226).

Aspectos genéticos

- La mayor parte de los casos de atipia epitelial plana y neoplasia lobulillar *in situ* muestra anomalidades genéticas, entre las que destaca la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 16p.
- Sólo una minoría de los casos de hiperplasia epitelial usual presenta anomalidades genéticas.

Datos macroscópicos

- Casi todas se encuentran en una mamografía de detección o de manera incidental en tejido mamario extirpado por otras razones.

Datos histopatológicos

- La **hiperplasia epitelial usual** es una proliferación al azar de células epiteliales ductales inmaduras que forman espacios parecidos a hendidura.
- La **atipia epitelial plana** es una proliferación uniforme de células epiteliales ductales levemente atípicas de no más de cinco células de grosor. Se supone que esto es el precursor morfológico más temprano del carcinoma ductal de bajo grado *in situ*.
- La **neoplasia lobulillar *in situ*** es una proliferación de células epiteliales pequeñas, poco cohesivas, caracterizada por la pérdida de la expresión de E-cadherina en el estudio inmunohistoquímico.

Pronóstico

- La hiperplasia epitelial usual no se considera una lesión precursora directa para carcinoma mamario invasivo, sino un marcador para riesgo un poco elevado (riesgo relativo de 1.5 a 2.0) de carcinoma invasivo subsiguiente.
- Hoy día, no se dispone de datos cuantitativos sobre el riesgo relativo para la aparición futura de carcinoma mamario invasivo en pacientes con atipia epitelial plana. Datos genéticos que están surgiendo proponen que la atipia epitelial plana tal vez represente el precursor morfológico más temprano para el carcinoma ductal de bajo grado *in situ*.
- Evidencia actual sugiere que la neoplasia lobulillar *in situ* es un factor de riesgo para carcinoma mamario invasivo subsiguiente en una u otra mama en una minoría de las mujeres. Se cita que el riesgo relativo es 7 a 12 veces más alto que el esperado en mujeres sin neoplasia lobulillar.

Carcinoma ductal *in situ*

Definición

- Proliferación epitelial intraductal neoplásica en la mama, con riesgo de progresión inherente, pero no inevitable, hacia carcinoma mamario invasivo.

Datos epidemiológicos

- Es común.
- La incidencia ha crecido de manera notoria desde la introducción de programas de pruebas de detección mamarias.

Causas

- Los riesgos son similares a los del carcinoma mamario invasivo (p. 226).

Aspectos genéticos

- El carcinoma ductal de bajo grado *in situ* (DCIS) a menudo muestra pérdida de la homocigosidad en 16p.
- El DCIS de alto grado es distinto desde el punto de vista genético, con un cariotipo más complejo.

Presentación

- 85% se detecta en la mamografía como áreas de microcalcificación.
- 10% produce datos clínicos, como una masa, secreción por el pezón, o cambio eccematoso del pezón (**enfermedad de Paget del pezón**).
- 5% se diagnostica de manera incidental en especímenes de mama extirpados por otras razones.

Datos macroscópicos

- El DCIS a menudo es invisible a simple vista, incluso para un patólogo experimentado.
- El DCIS de alto grado, extenso, suele ser visible como motas de color amarillo grumosas debido a restos necróticos calcificados en los conductos afectados.

Datos histopatológicos

- El DCIS se subclasifica en DCIS de bajo grado nuclear, grado nuclear intermedio y alto grado nuclear.
- El **DCIS de grado bajo** contiene células monótonas pequeñas que crecen en patrones cribiforme, sólido o micropapilar con buena proliferación celular (las células tienen núcleos con posición basal y citoplasma apical dirigido hacia la luz del conducto). La necrosis en el centro del conducto es poco común.
- En el **DCIS de grado intermedio** hay células con núcleo de tamaño moderado y cromatina vasta que crecen en patrón sólido, cribiforme o micropapilar con un grado moderado de polarización celular. Puede haber necrosis central.
- El **DCIS de alto grado** tiene células con núcleo grande, notoriamente pleomórfico, con cromatina grumosa, nucléolos prominentes y poca polarización celular. La necrosis central es común.

Pronóstico

- La extirpación quirúrgica completa con márgenes libres de tumor es curativa. El pronóstico depende de la persistencia de cualesquiera células neoplásicas después del tratamiento. La recurrencia es más probable cuando la enfermedad es extensa, el grado nuclear es alto y en presencia de comedonecrosis.

Carcinomas mamarios invasivos

Definición

- Grupo de tumores epiteliales malignos que infiltran la mama y tienen la capacidad de diseminarse hacia sitios distantes.

Datos epidemiológicos

- Es el cáncer más común en mujeres, con un riesgo durante toda la vida de 1 en 8.
- Las tasas de incidencia incrementan con rapidez con la edad, de modo que la mayor parte de los casos se presenta en mujeres de edad avanzada.

Causas

- Las que siguen se relacionan con aumento del riesgo: menarca temprana, menopausia tardía, peso elevado, consumo alto de alcohol, uso de anticonceptivos orales y antecedente familiar.
- ~ 5% muestra evidencia clara de herencia. Las mutaciones de BRCA causan un riesgo de carcinoma mamario invasivo de hasta 85% durante la vida.

Carcinogénesis

- Estudios genéticos recientes han llevado a la hipótesis de que la evolución del cáncer mamario se clasifica a grandes rasgos en dos grupos.
- El grupo de bajo grado (p. ej., carcinoma ductal invasivo de bajo grado, carcinoma lobulillar clásico, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular) expresa receptores de hormona, no sobreexpresa HER2 y no expresa marcadores basales. Desde el punto de vista genético, tienen cariotipos diploides simples o casi diploides y, como un dato característico, muestran delección de 16q y ganancias de 1q.
- El grupo de alto grado (p. ej., carcinoma ductal invasivo de alto grado, carcinoma tipo basal) a menudo carece de receptores de hormona, sobreexpresa HER2 y expresa marcadores basales. Desde el punto de vista genético, tienen cariotipos complejos con muchas aberraciones cromosómicas desequilibradas. Los cambios frecuentes son pérdida de 1p, 8p y 17p, y ganancias de 1q y 8q.

Presentación

- La mayor parte de los casos se presenta de manera sintomática con una masa mamaria.
- Una proporción creciente de casos asintomáticos puede identificarse en la mamografía de detección.

Datos macroscópicos

- Casi todos los carcinomas mamarios presentan una masa estrellada firme en la mama.

Datos citopatológicos

- Las FNA de carcinomas mamarios típicamente son muy celulares y contienen una población poco cohesiva de células epiteliales malignas. No existen núcleos bipolares desnudos en el fondo.

Datos histopatológicos

- Los **carcinomas ductales invasivos** (80%) son carcinomas infiltrantes que no muestran suficientes características para alcanzar clasificación como un tipo histológico específico, como carcinoma lobulillar o tubular (por ende, a veces se le denomina "no de tipo especial"). Por consiguiente, representan un grupo heterogéneo de tumores más que un tipo separado. Quizá en el futuro este grupo se divida en entidades más significativas con base en sus perfiles genéticos.

- **Los carcinomas lobulillares invasivos** (15%) están compuestos de células pequeñas, poco cohesivas, con citoplasma escaso, que crecen de manera característica en cordones lineales y rodean conductos normales preexistentes.
- **Los carcinomas tubulares** (5%) están compuestos de estructuras tubulares bien formadas, revestidas por una capa única de células epiteliales con atipia de bajo grado.
- **Los carcinomas mucinosos** (5%) se caracterizan por la producción de abundantes cantidades de mucina dentro de la cual flotan las células tumorales.
- **Los carcinomas tipo basal** son un grupo de tumores, descrito a últimas fechas, que se descubrió por el establecimiento de perfil genético de grandes números de carcinomas mamarios. Suelen ocurrir en mujeres jóvenes, y están enlazados a mutaciones de BRCA. Desde el punto de vista morfológico, típicamente muestran láminas de células epiteliales altamente atípicas con un infiltrado inflamatorio linfocítico prominente y necrosis central. En el estudio inmunohistoquímico se caracterizan por la expresión de queratinas tipo basal, por ejemplo, citoqueratinas 5 y 14. Los tumores tipo basal a menudo son ER- y PR-negativos, y carecen de amplificación de Her2 (los llamados tumores "triple negativo"). Éstos parecen tener una propensión hacia metástasis viscerales, notablemente hacia los pulmones y el cerebro.

Clasificación por grados

- Todos los cánceres mamarios invasivos se clasifican por grados desde el punto de vista histológico al evaluar el pleomorfismo nuclear, la formación de túbulos y la actividad mitótica.
- Se asigna una puntuación de 1 a 3 a cada parámetro y los tres valores se suman para producir puntuaciones totales de 3 a 9.
- 3 a 5 puntos = grado 1 (bien diferenciado).
- 6 a 7 puntos = grado 2 (moderadamente diferenciado).
- 8 a 9 puntos = grado 3 (poco diferenciado).

Pronóstico

- El factor pronóstico de mayor importancia es el estado de los ganglios linfáticos axilares.
- Otros factores importantes son tamaño, tipo histológico y grado histológico del tumor.

Estadificación anatomo-patológica TNM 7 simplificada de carcinomas mamarios

Tumor primario (T)

pT1: Tumor de 2 cm o menos de tamaño.

pT2: Tumor de > 2 cm, pero no de > 5 cm de tamaño.

pT3: Tumor de > 5 cm de tamaño.

pT4: Tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la pared torácica o la piel, o ambas.

Ganglios linfáticos regionales (N)

pN0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

pN1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.

pN2: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.

pN3: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.

Pruebas de detección mamarias

- El objetivo de las pruebas de detección es identificar DCIS o carcinoma invasivo temprano.

Programa de pruebas de detección mamarias del NHS

- Se invita a mujeres de 47 a 73 años de edad para realizarse pruebas de detección cada tres años.
- La prueba de detección es una mamografía en la que se buscan áreas anormales de calcificación o una masa dentro de la mama.

Clínica de evaluación

- ~ 5% de las mujeres tiene resultados anormales en la mamografía y se les cita a una clínica de evaluación para investigación adicional.
- Esto puede incluir más mamografías o una ecografía, seguidas por muestreo del área anormal, por lo regular mediante biopsia con aguja gruesa.

Datos histopatológicos

- Se asigna un código B de 1 a 5 a muestras de biopsia con aguja gruesa tomadas a partir de pacientes en quienes se llevan a cabo pruebas de detección mamarias.
- B1 es tejido mamario normal. Esto por lo general implica que la biopsia no incluyó el área de interés.
- B2 es una muestra que contiene una anomalía benigna. Esto es apropiado para un rango de lesiones, entre ellas fibroadenomas, cambio fibroquístico, adenosis esclerosante y necrosis grasa.
- B3 es una lesión de potencial maligno incierto. Esta categoría consta principalmente de lesiones que pueden ser benignas en la muestra, pero que se sabe presentan heterogeneidad o que tienen un riesgo aumentado (aunque bajo) de una enfermedad maligna adyacente. Esto es apropiado para muestras de biopsia en las que se encuentra atipia epitelial plana, neoplasia lobular *in situ*, hiperplasia ductal atípica, papilomas parcialmente muestreados, tumores filoides y cicatrices radiales.
- B4 es una muestra en la que se observan datos sospechosos de enfermedad maligna, pero en la cual es imposible el diagnóstico inequívoco debido a razones como tejido anormal insuficiente o aplastamiento de la biopsia.
- B5 es una muestra de biopsia que revela características inequívocas de enfermedad maligna. Esto se subdivide en B5a para DCIS o B5b para carcinoma invasivo.

Manejo

- B1: Repetición de la biopsia.
- B2: Restablecimiento de la confianza y regreso a una cita normal.
- B3: Extirpación del área anormal.
- B4: Repetición de la biopsia o extirpación del área anormal.
- B5: Extirpación quirúrgica con extirpación local amplia o mastectomía.

Eficacia

- Los datos publicados establecen que el programa de pruebas de detección mamarias del NHS anualmente salva alrededor de 1 250 vidas.

Enfermedades mamarias masculinas

Ginecomastia

- Se refiere al agrandamiento de la mama masculina.
- Por lo común se observa en niños alrededor de la pubertad o en varones de edad avanzada de > 50 años de edad.
- La mayor parte de los casos son idiopáticos o se relacionan con fármacos terapéuticos o con drogas que se usan con fines recreativos.
- En el estudio histológico los conductos mamarios muestran hiperplasia epitelial con proyecciones digitiformes típicas que se extienden hacia la luz del conducto. El estroma periductal a menudo es celular y está edematoso.
- La afección es benigna, sin aumento del riesgo de enfermedad maligna.

Cáncer mamario masculino

- El carcinoma de la mama masculina es raro (0.2% de todos los cánceres).
- La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 65 años.
- La mayoría de los pacientes se presenta con una masa palpable.
- En el estudio macroscópico, los tumores son masas irregulares firmes.
- En el estudio histológico los tumores presentan datos similares a los de cánceres mamarios femeninos.

Patología endocrina

- Diabetes mellitus 232
- Tiroditis de Hashimoto 234
- Enfermedad de Graves 235
- Bocio nodular 236
- Adenoma folicular 237
- Carcinomas tiroideos 238
- Hiperplasia paratiroidea 240
- Adenoma paratiroideo 241
- Carcinoma paratiroideo 242
- Enfermedad de Addison 243
- Adenoma adrenocortical 244
- Carcinoma adrenocortical 246
- Feocromocitoma 248
- Neuroblastoma 250
- Adenoma hipofisario 252

Diabetes mellitus

Definición

- Trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica debida a falta de insulina.

Datos epidemiológicos

- Es muy común; afecta a ~ 2% de la población.
- La incidencia está creciendo.

Causas

- La diabetes tipo 1 se debe a destrucción autoinmunitaria de células β productoras de insulina por linfocitos T CD4+ y CD8+. Los anticuerpos contra células β e insulina también pueden ser importantes.
- La diabetes tipo 2 se relaciona fuertemente con obesidad y resistencia a la insulina. De inicio, el páncreas compensa la resistencia a la insulina al aumentar la secreción de esta última, pero al final las células β sufren "agotamiento secretorio" y entonces la concentración de insulina se hace inapropiadamente baja.

Patogenia

- La falta de insulina impulsa la movilización de reservas de energía desde músculo, grasa e hígado (figura 13.1).
- Se acumula glucosa en la sangre, lo que causa hiperglucemia.
- En los riñones, el mecanismo de resorción de glucosa queda saturado y aparece glucosa en la orina.
- La glucosa dentro de los túbulos renales atrae agua mediante ósmosis, lo que da pie a diuresis osmótica.
- La osmolalidad plasmática elevada estimula el centro de la sed.
- Con el tiempo, la diabetes daña capilares y acelera de manera notoria la aterosclerosis.

Presentación

- La poliuria y polidipsia son los síntomas clásicos de diabetes mellitus.
- La hiperglucemia también predispone a infecciones recurrentes de la piel y de las vías urinarias.
- Los pacientes con diabetes tipo 1 pueden presentarse en etapa aguda con cetoacidosis diabética.

Datos bioquímicos

- La glucosa plasmática en ayunas es $> 7.0 \text{ mmol/L}$ o una glucosa plasmática al azar es $> 11.1 \text{ mmol/L}$.
- En pacientes con valores límitrofes debe practicarse una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral.

Complicaciones

- En la diabetes varios sistemas están en riesgo (figura 13.2).
- Cardiopatía isquémica debida a aterosclerosis grave de arteria coronaria.
- Enfermedad renal crónica por nefropatía diabética (p. 146).
- Ceguera debida a la formación de cataratas y retinopatía diabética.
- Vasculopatía periférica debida a aterosclerosis.
- Ulceración del pie como consecuencia de neuropatía periférica e isquemia.

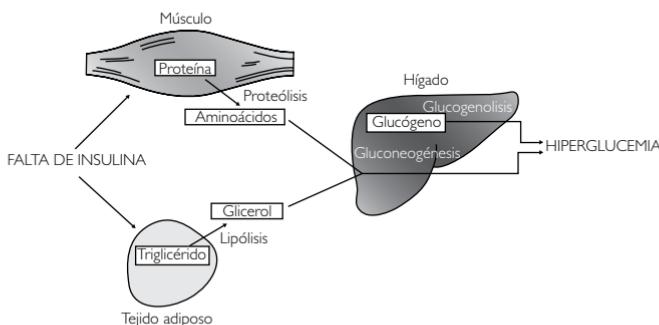


Figura 13.1 Mecanismos de la hiperglucemía en la diabetes mellitus. La falta de insulina causa la desintegración de proteína en el músculo y de triglicérido en la grasa, lo que proporciona sustratos para la gluconeogénesis en el hígado. Esto, junto con glucosa formada a partir de glucógeno en el hígado, causa hiperglucemía.

Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 324, figura 14.13.

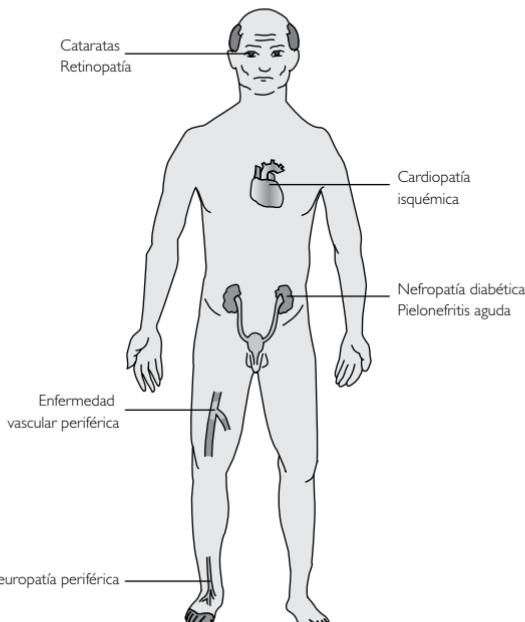


Figura 13.2 Complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus. Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 326, figura 14.14.

Tiroiditis de Hashimoto

Definición

- Enfermedad tiroidea autoinmunitaria que se caracteriza por agrandamiento difuso de la tiroides y títulos altos de autoanticuerpos tiroideos.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta a ~ 1% de la población.
- Predomina en mujeres de mediana edad.

Causas

- Se desconocen.

Patogenia

- Células T auxiliares CD4+ activadas reclutan células T citotóxicas CD8+ que destruyen células epiteliales foliculares tiroideas.
- También pueden contribuir autoanticuerpos contra la tiroides producidos por células B activadas.

Presentación

- Bocio firme difuso y datos de hipotiroidismo.

Datos bioquímicos

- ↑ Hormona estimulante de la tiroides (TSH) y ↓ T4.
- Por lo normal hay autoanticuerpos contra tiroglobulina, peroxidasa tiroidea y receptor de TSH. Note que estos últimos anticuerpos son diferentes de los que se observan en la enfermedad de Graves, porque bloquean el receptor de TSH en lugar de activarlo.

Datos macroscópicos

- La tiroides muestra agrandamiento difuso y es nodular.
- La superficie de corte a menudo es blanda y de color blanco, lo que semeja tejido linfoide.

Datos citopatológicos

- Los aspirados son celulares; contienen abundantes células linfoides y epiteliales foliculares escasas que muestran cambios de células de Hurthle.
- Las células de Hurthle presentan abundante citoplasma granular y núcleo agrandado con cromatina vesicular.

Datos histopatológicos

- La tiroides muestra infiltración linfoide densa difusa, con la formación de centros germinales.
- Los folículos tiroideos son atróficos y muestran cambios de células de Hurthle difundidos, que se caracterizan por citoplasma granular eosinófilo abundante y agrandamiento nuclear.

Pronóstico

- Es bueno con terapia de reemplazo de tiroxina.
- ▶ Hay una incidencia incrementada de linfoma tiroideo, por lo general linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar (p. 279).

Enfermedad de Graves

Definición

- Enfermedad autoinmunitaria de la tiroides que se caracteriza por tirotoxicosis e hiperplasia difusa de la tiroides.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta a 1% de la población.
- La incidencia máxima se ve en adultos jóvenes de 30 a 40 años de edad.
- Las mujeres quedan afectadas con mayor frecuencia que los varones.

Causas

- Producción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH.

Patogenia

- Los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH se unen a éste y lo activan, lo que estimula hiperplasia del epitelio folicular tiroideo y secreción no regulada de hormonas tiroideas.

Presentación

- Los pacientes se presentan con tirotoxicosis y bocio difuso.
- Algunos pacientes también presentan una forma de enfermedad de la órbita que se conoce como oftalmopatía de graves.

Datos macroscópicos

- La tiroides muestra agrandamiento difuso, con una superficie de corte firme, de color rojo.
- Si se ha administrado tratamiento, la tiroides puede mostrar un aspecto nodular.

Datos citopatológicos

- Los aspirados son altamente celulares, con poco coloide y muchas células epiteliales foliculares que muestran cambios hiperplásicos.
 - En la práctica, rara vez se efectúa aspiración en casos de enfermedad de Graves activa, porque el diagnóstico por lo general es sencillo en clínica. Esto es afortunado, porque el médico incauto puede confundir con facilidad los aspirados altamente celulares con un proceso neoplásico.

Datos histopatológicos

- La tiroides muestra hiperplasia difusa, con pérdida de coloide y cambios hiperplásicos notorios del epitelio folicular.
- Por lo regular hay un infiltrado linfoide variable, con centros germinales o sin ellos.

Pronóstico

- Es excelente con terapia ablativa de la tiroides apropiada.

Bocio nodular

Definición

- Agrandamiento nodular de la glándula tiroideas.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.
- El bocio nodular manifiesto en clínica afecta hasta 5% de la población.

Causas

- Se piensa que muchos casos se deben a defectos genéticos leves en componentes del aparato sintético de hormona tiroidea.

Patogenia

- La concentración reducida de hormonas tiroideas estimula la liberación de TSH a partir de la parte anterior de la hipófisis.
- Los ciclos repetitivos de estimulación e involución causan el desarrollo de nódulos múltiples dentro de la tiroide.

Presentación

- Bocio nodular agrandado palpable.
- La mayoría de los pacientes es eutiroidea.

Datos macroscópicos

- La glándula tiroideas está agrandada y es multinodular.
- El rebanado revela muchos nódulos no encapsulados de varios tamaños, que por lo general contienen coloide abundante.
- Las áreas de cambio quístico, hemorragia y calcificación son comunes.

Datos citopatológicos

- Los aspirados contienen abundante coloide con epitelio folicular tiroideo escaso.
- Puede haber macrófagos cargados de hemosiderina debido a hemorragia previa.
- Los macrófagos espumosos a menudo indican cambio quístico dentro de un nódulo.

Datos histopatológicos

- La tiroide contiene muchos nódulos de tamaño variable, con zonas de cambio quístico y hemorragia.
- Los folículos dentro de los nódulos son de aspecto heterogéneo. Algunos están notoriamente distendidos con coloide, otros parecen hiperplásicos, mientras que algunos más son pequeños y se encuentran estrechamente aglomerados y forman nódulos "adenomatoideos" celulares.

Pronóstico

- El bocio nodular es una afección benigna, sin que se reporte aumento del riesgo de aparición de carcinoma tiroideo.
- La principal complicación potencial es la compresión de estructuras cercanas, como la tráquea, por un bocio nodular notoriamente agrandado.

Adenoma folicular

Definición

- Tumor tiroideo encapsulado benigno que muestra diferenciación folicular.

Datos epidemiológicos

- Es la neoplasia tiroidea más común.
- La incidencia verdadera es difícil de analizar debido a la falta de criterios constantes para distinguir entre adenomas foliculares y nódulos adenomatoideos celulares en bocas nodulares.

Causas

- Se relaciona con exposición a radiación y deficiencia de yodo.

Aspectos genéticos

- Las trisomías cromosómicas (en particular la 7) son el tipo de aberración genética más frecuente.

Presentación

- Casi todos se presentan con un nódulo tiroideo solitario, que es palpado por el paciente o detectado de manera incidental en estudios de imágenes.
- La hemorragia espontánea hacia un adenoma puede causar dolor agudo y agrandamiento del nódulo.

Datos macroscópicos

- La tiroide contiene un nódulo sólido con cápsula delgada, bien demarcada, con una superficie de corte de color gris, canela o pardo.

Datos citopatológicos

- Los aspirados son celulares; contienen muchas células foliculares y poco coloide.
- Las células foliculares están tanto disociadas como presentes en disposiciones microfoliculares pequeñas.

► Note que es imposible distinguir entre adenoma folicular y carcinoma folicular en el estudio citológico. Esto sólo puede llevarse a cabo en el estudio histológico.

Datos histopatológicos

- Los adenomas foliculares son tumores epiteliales encapsulados que muestran diferenciación folicular.
- Por definición, no existe invasión capsular ni vascular.

Pronóstico

- Los adenomas foliculares son lesiones benignas que se curan mediante extirpación.

Carcinomas tiroideos

Definición

- Grupo de tumores epiteliales malignos que se presentan en la tiroides. Se reconocen cuatro tipos principales: **papilar, folicular, medular y anaplásico**.

Datos epidemiológicos

- Son poco comunes; explican ~ 1% de las enfermedades malignas en países desarrollados.
- Las edades medias en el momento del diagnóstico son de 45 a 55 años de edad para el tipo papilar; de 50 a 59 años para los tipos folicular y medular; y de 60 a 69 años de edad para el tipo anaplásico.

Causas

- La exposición a radiación es un factor de riesgo bien documentado para carcinoma tiroideo, más notablemente carcinoma papilar. También la deficiencia de yodo es un factor, en particular con los carcinomas foliculares. ~ 25% de los carcinomas medulares está enlazado a los síndromes hereditarios, neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2A, MEN 2B y cáncer tiroideo medular familiar (FMTC).

Carcinogénesis

- Las mutaciones de RET y TRK son típicas de carcinomas papilares.
- Los carcinomas foliculares por lo general muestran mutaciones de RAS.
- Las mutaciones de TP53 son comunes en carcinomas anaplásicos.

Presentación

- Casi todos los carcinomas tiroideos bien diferenciados se presentan con un nódulo tiroideo solitario. La función de la tiroides por lo regular es normal. El carcinoma anaplásico por lo común se presenta con una masa de crecimiento rápido en el cuello; la afección de estructuras cercanas causa disfonía, disfagia y disnea.

Datos macroscópicos

- Los carcinomas papilares por lo general son masas firmes de color gris-blancuzco con bordes irregulares. A menudo son multifocales.
- Los carcinomas foliculares por lo usual son tumores sólidos redondos encapsulados con un color canela a pardo.
- Los carcinomas medulares son tumores de color verde-blancuzco a canela, firmes; a menudo se describe que tienen una consistencia arenosa.
- Los carcinomas anaplásicos son masas necróticas y blandas grandes que por lo general reemplazan la tiroides e invaden de manera extensa tejidos adyacentes.

Datos citopatológicos

- Los aspirados de carcinoma papilar tienen fragmentos papilaroides de células epiteliales foliculares con los datos nucleares característicos de carcinoma papilar; esto es, cromatina pulverulenta, membranas nucleares gruesas, surcos nucleares y seudoinclusiones nucleares. Puede haber células gigantes multinucleadas, cuerpos psamoma y coloide espeso.
- Los aspirados de carcinoma folicular son celulares y contienen células epiteliales foliculares presentes de manera única y en disposiciones microfoliculares. ► Note que estos aspectos son idénticos a los de los adenomas foliculares; el estudio citológico no permite distinguir entre estas entidades (p. 237).

- Los aspirados de carcinoma medular son celulares y contienen células epiteliales laxamente cohesivas que pueden ser redondas o fusiformes. Algunas células pueden tener núcleo excéntrico, lo que imparte un aspecto plasmacitoide. El núcleo contiene cromatina muy granular. Pueden observarse fragmentos de amiloide.
- Los aspirados de carcinoma anaplásico son altamente celulares y contienen células malignas notoriamente atípicas.

Datos histopatológicos

- El carcinoma papilar se define por datos nucleares característicos: forma oval, superposición, aclaramiento de la cromatina nuclear, surcos nucleares y sudeoinclusiones. Si bien casi todos los tumores tienen una estructura papilar, éste no es un prerrequisito para el diagnóstico.
- El carcinoma folicular es una neoplasia folicular invasiva que carece de los datos nucleares del carcinoma tiroideo papilar. Los carcinomas foliculares se subdividen en dos tipos principales: **mínimamente invasivo** y **ampliamente invasivo**. Los primeros muestran invasión capsular o invasión vascular, o ambas, limitadas. Los segundos muestran infiltración diseminada de la tiroides o de vasos sanguíneos, o de ambos.
- El carcinoma medular muestra láminas, nidos y trabéculas de células neoplásicas redondas o fusiformes con citoplasma granular y núcleo con cromatina. Pueden verse depósitos de amiloide. El diagnóstico puede confirmarse mediante inmunorreactividad para calcitonina.
- Los carcinomas anaplásicos están compuestos de células epiteloides y fusiformes altamente pleomórficas. Se observa necrosis extensa y la oclusión de vasos por tumor es común.

Pronóstico

- Los carcinomas papilares y los carcinomas foliculares mínimamente invasivos son enfermedades malignas de bajo grado con excelente pronóstico. Los carcinomas foliculares y los carcinomas medulares muy invasivos son enfermedades malignas de grado intermedio con un riesgo más elevado de metástasis y de mortalidad. Los carcinomas anaplásicos son altamente malignos y casi siempre son mortales en el transcurso de meses luego del diagnóstico.

Estadificación anatomopatológica TNM 7 de carcinomas tiroideos

Tumor primario (T)

pT1a: Tumor \leq 10 mm de tamaño, limitado a la tiroides.

pT1b: Tumor de \leq 20 milímetros, pero de > 10 mm de tamaño, limitado a la tiroides.

pT2: Tumor $>$ 20 mm, pero \leq 40 mm de tamaño, limitado a la tiroides.

pT3: Tumor $>$ 40 mm de tamaño, limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidia mínima.

pT4a: Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea e invade tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.

pT4b: El tumor invade la fascia prevertebral, vasos mediastínicos o encierra la arteria carótida.

► Note que todos los tumores anaplásicos se consideran T4.

Ganglios linfáticos regionales (N)

pN0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

pN1a: Metástasis en ganglios linfáticos cervicales nivel VI.

pN1b: Metástasis en ganglios linfáticos cervicales niveles I a V, retrofaríngeos o mediastínicos superiores.

Hiperplasia paratiroidea

Definición

- Incremento de la masa de células paratiroideas sin un estímulo manifiesto.

Datos epidemiológicos

- Es poco común; explica ~ 20% del hiperparatiroidismo primario.
- Las mujeres quedan afectadas más que los varones (3:1).

Causas

- La mayoría de los enfermos tiene hiperplasia esporádica sin una causa subyacente clara.
- ~ 20% de los pacientes tiene enfermedad familiar; más comúnmente MEN 1.

Patogenia

- La hiperplasia paratiroidea lleva a sobreproducción de hormona paratiroidea (PTH).
- La concentración aumentada de PTH causa hipercalcemia al estimular una absorción elevada de calcio a partir del intestino y los riñones e incrementar la actividad osteoclástica en el hueso.

Presentación

- Los pacientes se presentan con hiperparatiroidismo primario, un síndrome bioquímico definido por la presencia de hipercalcemia y una concentración de PTH inapropiadamente normal o aumentada.
- Muchos pacientes están asintomáticos cuando esto se descubre de manera incidental.
- Algunos pueden presentarse con síntomas vagos de fatiga, náuseas, estreñimiento, poliuria y artralgias.

Datos macroscópicos

- Todas las glándulas paratiroideas están aumentadas de peso (> 60 mg) y tamaño (> 6 mm), aunque el grado puede variar entre las glándulas.

Datos histopatológicos

- El dato clave es un aumento de la masa celular dentro de la glándula, relacionado con un decremento del contenido de grasa.
- En general, los tipos de células principales y oncocíticos están elevados.
- La fibrosis y hemorragias secundarias son datos comunes.

Pronóstico

- Es excelente después de paratiroidectomía subtotal.

Adenoma paratiroideo

Definición

- Neoplasia epitelial benigna de las paratiroides.

Datos epidemiológicos

- Es común; explica ~ 80% del hiperparatiroidismo primario.
- La incidencia máxima se observa entre 50 y 60 años de edad.
- Afecta a más mujeres que varones (3:1).

Causas

- Se entienden poco, aunque la radiación previa del cuello parece incrementar el riesgo.

Patogenia

- La producción autónoma de PTH a partir del adenoma causa hipercalcemia debido a una movilización no regulada de calcio desde el hueso y absorción aumentada de calcio a partir de riñones e intestino.

Presentación

- Los pacientes se presentan con hiperparatiroidismo primario, esto es, hipercalcemia junto con concentración de PTH inapropiadamente normal o elevada.
- Muchos están asintomáticos cuando se descubre esto de manera incidental.
- Algunos pueden presentarse con síntomas vagos de fatiga, náuseas, estreñimiento, poliuria y artralgias.

Datos macroscópicos

- Una sola glándula paratiroides muestra incremento de tamaño ($> 6 \text{ mm}$) y de peso ($> 60 \text{ mg}$).
- El adenoma por lo general es liso, sólido, blando y de color pardo claro.

Datos histopatológicos

- La glándula paratiroides contiene una masa bien circunscrita, por lo común encapsulada, compuesta de células epiteliales paratiroides sin grasa. A menudo hay un anillo comprimido de tejido paratiroideo normal en un borde.
- Tienen a predominar células principales, aunque por lo regular también hay células oncocíticas entremezcladas. Las células pueden estar dispuestas en láminas, trabéculas o folículos sólidos.
- A menudo existe edema, fibrosis y hemorragia del estroma.

Pronóstico

- Los adenomas paratiroideos son lesiones benignas que se curan mediante extirpación.

Carcinoma paratiroideo

Definición

- Neoplasia epitelial maligna de las paratiroides.

Datos epidemiológicos

- Es rara; explica ~ 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario.
- Casi todos se presentan en pacientes de 40 a 50 años de edad, sin predilección por sexo.

Causas

- Se desconocen, aunque reportes anecdoticos lo han enlazado con hiperparatiroidismo secundario y con radiación previa del cuello.
- El carcinoma paratiroideo no se ha enlazado con MEN 1.

Carcinogénesis

- La pérdida de material genético en el cromosoma 13q es la aberración informada con más frecuencia.

Presentación

- A diferencia de quienes tienen hiperplasia o adenoma paratiroideo, los pacientes por lo general se presentan con hiperparatiroidismo primario sintomático y una masa palpable en el cuello.
- La concentración de calcio por lo normal es muy alta (3.5 a 4 mmol/L) con síntomas de poliuria, polidipsia, debilidad, cólico renal y dolor óseo.

Datos macroscópicos

- Los carcinomas paratiroideos por lo general son mucho más grandes que los adenomas; pesan en promedio 12 g.
- Pueden estar bien circunscritos o tener bordes claramente infiltrativos.

Datos histopatológicos

- Los carcinomas paratiroideos están compuestos de láminas de células epiteliales, a menudo de aspecto engañoso. La formación de folículo es poco común.
- A menudo tienen una cápsula gruesa y están atravesados por bandas gruesas de tejido fibroso que dividen el tumor en múltiples nódulos expansivos.
- Las invasiones capsular y vascular, la necrosis tumoral, y un índice mitótico alto son muy sugestivos de enfermedad maligna.

Pronóstico

- Las tasas de supervivencia a 10 años son de ~ 50%.
- La mayoría de los pacientes sucumbe a los efectos metabólicos incontrolables del hiperparatiroidismo grave por hormona paratiroidea secretada por tumor recurrente.

Enfermedad de Addison

Definición

- Insuficiencia adrenocortical primaria.

Datos epidemiológicos

- Es rara; la incidencia anual estimada es de 1 en 100 000 habitantes.
- La mayor parte de los casos se presenta en adultos jóvenes y de mediana edad.
- Afecta a más mujeres que varones.

Causas

- En países desarrollados: destrucción autoinmunitaria.
- En países en desarrollo: tuberculosis diseminada.
- Otras causas, como metástasis suprarrenales, son raras.

Patogenia

- La enfermedad de Addison lleva a una notoria falta de producción de glucocorticoide y mineralocorticoide a partir de la corteza suprarrenal. Los datos clínicos no quedan de manifiesto sino hasta que ~ 90% de la glándula ha quedado destruida.

Presentación

- Cansancio, letargo y debilidad.
 - Anorexia, náuseas, vómito y diarrea.
 - La pérdida de peso puede ser notoria.
- La presentación clínica suele ser insidiosa e inespecífica, lo que hace que el diagnóstico sea desafiante.

Datos bioquímicos

- ↓ Sodio y ↑ potasio.
- ↑ Urea debido a deshidratación.
- Hasta la mitad de los pacientes tiene hipoglucemias.
- A menudo existen autoanticuerpos antisuprarrenales circulantes.

Diagnóstico

- En pacientes con sospecha de enfermedad de Addison deben practicarse pruebas dinámicas de la corteza suprarrenal, con una prueba de Synacthen; la cual comprende una inyección intramuscular de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) sintética. La respuesta normal es un aumento del cortisol plasmático. En la enfermedad de Addison no hay incremento del cortisol o sólo es mínimo.

Pronóstico

- Es bueno, siempre y cuando se haga el diagnóstico y se inicie terapia de reemplazo de por vida con un glucocorticoide sintético (hidrocortisona) y un mineralocorticoide (fludrocortisona) sintéticos.
- Es vital que los pacientes entiendan que deben elevar su dosis de hidrocortisona durante cualquier enfermedad intercurrente.
- La enfermedad de Addison no tratada o tratada de manera insuficiente puede causar insuficiencia suprarrenal aguda ("crisis addisoniana") con una combinación mortal de choque hipovolémico, hipoglucemias notoria e hiponatremia.

Adenoma adrenocortical

Definición

- Neoplasia epitelial benigna de la corteza suprarrenal.

Datos epidemiológicos

- La mayor parte de los casos ocurre en adultos, sin predilección por sexo.
- Se desconoce la incidencia verdadera, debido a la incapacidad para distinguir entre hiperplasia suprarrenal nodular y adenomas neoplásicos verdaderos.

Causas

- Se desconocen en la mayoría de los sujetos.

Aspectos genéticos

- No se han descrito aberraciones genéticas constantes.

Presentación

- Casi todos los tumores no funcionales se diagnostican de manera ocasional cuando se obtienen imágenes del abdomen por razones no relacionadas.
- Los adenomas productores de aldosterona se presentan con hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn) que se caracteriza por hipertensión y, en algunos pacientes, hipopotasemia.
- Los adenomas productores de cortisol se presentan con síndrome de Cushing.

Datos macroscópicos

- La glándula suprarrenal contiene un tumor bien circunscrito que puede estar encapsulado.
- El peso mediano del tumor es de 40 g.
- Los adenomas productores de aldosterona pueden ser de color amarillo-blancuzco brillante; los que se relacionan con síndrome de Cushing pueden ser de color amarillo a canela.
- Un pequeño número de adenomas tiene un color negro ("adenoma negro").

Datos histopatológicos

- Los tumores están compuestos de células poligonales grandes dispuestas en nidos y trabéculas separados por una red vascular fina.
- Las células tienen citoplasma que es claro y microvesicular o compacto y eosinófilo. Los núcleos son redondos a ovales y por lo común son lisos.
- A veces puede observarse pleomorfismo nuclear notorio, aunque esto no equivale a conducta maligna.
- Puede observarse un anillo comprimido de corteza suprarrenal normal en el borde.

Pronóstico

- Los adenomas adrenocorticales son tumores benignos sin capacidad de conducta maligna.
- El pronóstico está determinado en su mayor parte por la gravedad de los efectos endocrinos de tumores funcionales.

Carcinoma adrenocortical

Definición

- Neoplasia epitelial maligna que se presenta en la corteza suprarrenal.

Datos epidemiológicos

- Tumores raros con una incidencia anual de 1 por millón de habitantes.
- Casi todos ocurren en adultos de > 60 años de edad.

Causas

- Casi siempre se desconocen.

Carcinogénesis

- Las aberraciones genéticas más frecuentes son sobreexpresión de IGF2 y EGFR y pérdida de la función de p21 y p16.

Presentación

- Casi todos son tumores funcionales que se presentan con manifestaciones endocrinas relacionadas con sobreproducción de hormona.
- Puede haber dolor de flanco si la masa suprarrenal es grande.
- Un 45% produce en exceso glucocorticoides solos, que causan síndrome de Cushing.
- Un 45% produce en exceso glucocorticoides y andrógenos que inducen virilización en mujeres.
- Un 10% produce en exceso andrógenos solos.
- La sobreproducción de mineralocorticoides es en extremo rara.

Datos macroscópicos

- Una masa tumoral voluminosa grande reemplaza la glándula suprarrenal.
- Casi todos los tumores pesan > 100 g. El tamaño medio es de 12 cm.
- La superficie de corte del tumor parece lobulillada y heterogénea, con zonas de necrosis y hemorragia.
- En algunos casos puede verse invasión obvia hacia estructuras adyacentes.

Datos histopatológicos

- Casi todos los tumores muestran crecimiento invasivo obvio con extensión más allá de la cápsula e invasión vascular.
- A menudo existen bandas fibrosas anchas, que dividen el tumor en nódulos expansivos.
- Las células tumorales son altamente pleomórficas y están dispuestas en láminas, nidos y trabéculas.
- Tal vez se observen áreas de necrosis.

Pronóstico

- La supervivencia a cinco años es de 50 a 70%.
- Los factores pronósticos más importantes son la edad y el estadio.

Estadificación anatomopatológica de carcinoma adrenocortical**Tumor primario (T)**

pT1: Tumor de 5 cm o menos de tamaño, localizado.

pT2: Tumor de > 5 cm, localizado.

pT3: Tumor de cualquier tamaño, localmente invasivo, pero que no afecta órganos adyacentes.

pT4: Tumor de cualquier tamaño, que afecta órganos adyacentes.

Ganglios linfáticos regionales (N)

N0: No hay metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis hacia ganglios linfáticos regionales.

Feocromocitoma

Definición

- Neoplasia de las células cromafines de la médula suprarrenal.

Datos epidemiológicos

- Es raro, con una incidencia anual de 8 por millón.

Causas

- Casi todos son esporádicos.
- ~ 10% se relaciona con síndromes hereditarios como MEN 2, neurofibromatosis 1 y enfermedad de Von Hippel-Lindau.
- Los tumores hereditarios tienen más probabilidades de ocurrir a una edad más joven y de ser bilaterales.

Aspectos genéticos

- Los tumores esporádicos muestran una frecuencia alta de pérdida de heterocigosidad de 1p.

Presentación

- Los pacientes sufren episodios repentinos de cefaleas pulsátiles, sudación, palpitaciones, dolor retroesternal y dolor abdominal debido a catecolaminas circulantes excesivas producidas por el tumor.
- Suele haber hipertensión (p. 31).

Datos bioquímicos

- Las cifras altas de catecolaminas y sus metabolitos en la orina son un importante auxiliar diagnóstico.

Datos macroscópicos

- Un tumor bien circunscrito con una superficie de corte de color gris, firme.
- El tamaño y peso medio es de 6 cm y 200 g, respectivamente.

Datos histopatológicos

- Las células tumorales forman pelotas de células ("zellballen") características separadas por una red vascular delicada.
- Las células son poligonales con citoplasma basófilo granular.
- Los núcleos tienen un patrón de cromatina punteado típico.
- Quizás se observen núcleos pleomórficos dispersos.

Pronóstico

- Un 90% se comporta de una manera benigna.
- Por desgracia, el estudio histológico no es fiable para predecir 10% que será maligno, aunque los factores que despiertan preocupación son crecimiento invasivo, necrosis y actividad mitótica alta.

Neuroblastoma

Definición

- Tumor maligno de la niñez que surge a partir de células del sistema nervioso simpático derivadas de la cresta neural. Casi todos surgen en la médula suprarrenal o en ganglios simpáticos paraespinales.

Datos epidemiológicos

- Es el tercer tumor maligno más común de la niñez.
- La incidencia es de 1 en 10 000 nacidos vivos por año.
- Casi todos surgen en el transcurso de los primeros cuatro años de vida.

Causas

- Se desconocen.

Aspectos genéticos

- Los aspectos genéticos del tumor tienen importantes implicaciones pronósticas.
- La amplificación de MYCN, diploidía y delecciones en el cromosoma 1p se vinculan con peor pronóstico.

Presentación

- La mayoría de los niños se observa en malas condiciones, con pérdida de peso, fiebre, diarrea acuosa y una masa abdominal palpable.

Datos bioquímicos

- Las concentraciones urinarias altas de catecolaminas y sus metabolitos, ácidos vanilimandélico (VMA) y homovanílico (HMA), son un importante auxiliar diagnóstico.

Datos macroscópicos

- Una masa tumoral lobulillada, blanda, de color gris, que promedia 6 a 8 cm de tamaño, que está íntimamente relacionada con la glándula suprarrenal o con la cadena simpática.

Datos histopatológicos

- El neuroblastoma se divide en cuatro subtipos, dependiendo de la extensión de la diferenciación de los neuroblastos primitivos hacia células ganglionares.
- El **neuroblastoma indiferenciado** está compuesto de neuroblastos indiferenciados sin evidencia de diferenciación ganglionar. Parecen idénticos a varios otros "tumores de células pequeñas, redondas y azules" de la niñez y, así, requieren técnicas auxiliares para confirmar el diagnóstico (p. ej., inmunorreactividad para marcadores neurales como CD56 y sinaptofisina).
- El **neuroblastoma poco diferenciado** muestra evidencia limitada de diferenciación ganglionar (< 5% de las células) y contiene estroma neurofibrilar.
- El **neuroblastoma en diferenciación** contiene muchas células ganglionares (> 5%, pero < 50% de las células) y estroma neurofibrilar abundante.
- El **ganglioneuroblastoma** está compuesto casi en su totalidad de células ganglionares (> 50% de las células) y estroma neurofibrilar.

Pronóstico

- Se basa en varios factores, entre ellos estadio, edad, datos histológicos y aspectos genéticos.
- Las tasas de curación son de > 90% para la enfermedad de bajo riesgo, de 70 a 90% para la enfermedad de riesgo intermedio, pero sólo de 10 a 40% para la enfermedad de riesgo alto.

Sistema de estadificación para neuroblastomas

Estadio 1: Tumor localizado, extirpado por completo con enfermedad residual microscópica o sin ella y con ganglios linfáticos negativos.

Estadio 2A: Tumor localizado, extirpado de manera incompleta con ganglios linfáticos negativos.

Estadio 2B: Igual que para 2A, con ganglios ipsilaterales positivos, ganglios contralaterales negativos.

Estadio 3: Tumor no resecable, que cruza la línea media con afección de ganglios linfáticos o sin ella; tumor en la línea media con afección bilateral de ganglios linfáticos.

Estadio 4: Diseminación hacia ganglios linfáticos distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel u otros órganos, o todos o una combinación de los anteriores, excepto según se define por el estadio 4S.

Estadio 4S: Tumor primario localizado, diseminación limitada a la piel, el hígado o la médula ósea, o todos o una combinación de los anteriores, < 1 año de edad.

Adenoma hipofisario

Definición

- Neoplasia epitelial benigna de la parte anterior de la hipófisis.
- Casi todos son tumores funcionales que producen en exceso prolactina, hormona de crecimiento (GH) o ACTH, en orden descendente de frecuencia.
- Los adenomas funcionales que producen TSH, hormona estimulante del folículo (FSH) u hormona luteinizante (LH) son muy raros.

Datos epidemiológicos

- Son poco comunes; la incidencia es de 1 en 100 000 por año.
- Casi todos surgen en adultos de mediana edad.
- Afecta más a mujeres que a varones.

Causas

- Se desconoce en la mayoría de los pacientes.
- Una pequeña proporción se observa en asociación con síndromes tumorales hereditarios, p. ej., MEN 1.

Aspectos genéticos

- Las dos aberraciones genéticas mejor caracterizadas son MEN 1 y gsp, una mutación en la subunidad alfa de la proteína G.

Presentación

- Características de hiperfunción endocrina, dependiendo de la hormona producida, p. ej., galactorrea y disfunción sexual (secretor de prolactina), acromegalía (figura 13.4) si secreta GH o síndrome de Cushing (figura 13.4) si secreta ACTH.
- También los adenomas grandes pueden producir síntomas de efecto de masa, como cefalea, náuseas y alteración de campo visual debido a compresión del quiasma óptico suprayacente.
- Muchos pacientes tendrán síntomas y signos de hipopituitarismo, aunque rara vez se presentan con ellos.

Datos macroscópicos

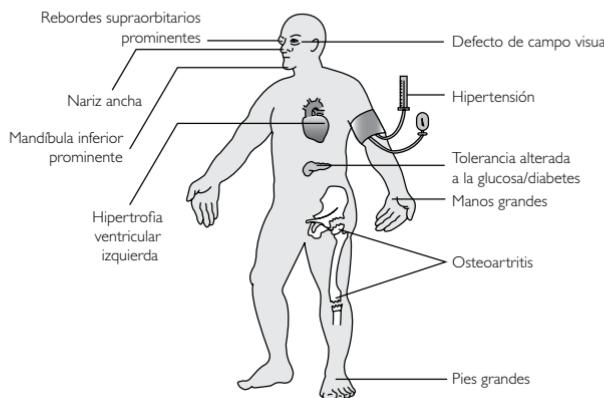
- Los adenomas hipofisarios son tumores blandos que pueden ser microadenomas muy pequeños (< 10 mm de tamaño) o macroadenomas más grandes (> 10 mm de tamaño).

Datos histopatológicos

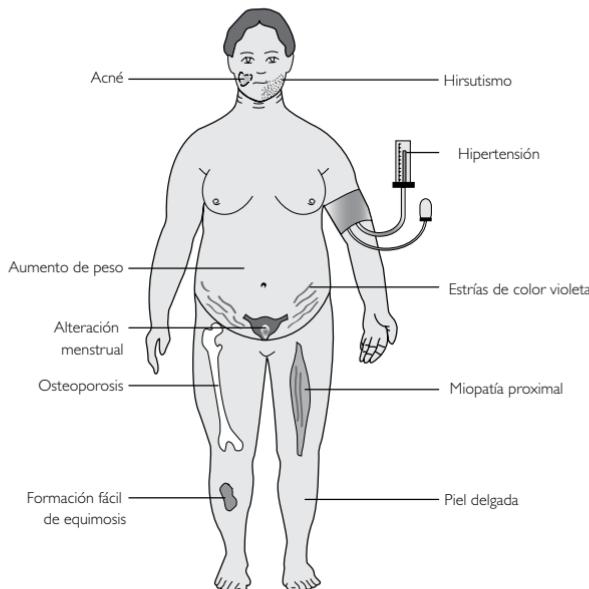
- Los tumores están compuestos de nidos sólidos o trabéculas de células neoplásicas con núcleo redondo uniforme, cromatina punteada y nucleolo poco notorio.
- Puede usarse estudio inmunohistoquímico usando anticuerpos contra prolactina, GH y ACTH para identificar la hormona producida por el tumor.

Pronóstico

- En general es bueno después de tratamientos médico o quirúrgico apropiados, aunque algunos enfermos pueden sufrir recurrencias.
- Sin embargo, los efectos endocrinos de estos tumores pueden tener consecuencias importantes, p. ej., enfermedad cardiovascular en la acromegalía.

**Figura 13.3** Datos clínicos de la acromegalia.

Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 300, figura 14.3.

**Figura 13.4** Datos clínicos del síndrome de Cushing.

Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 303, figura 14.5.

Hematopatología

- Anemia por deficiencia de hierro 256
- Anemia de enfermedad crónica 257
- Anemias megaloblásticas 258
- Esferocitosis hereditaria 259
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 260
- Talasemias 261
- Trastornos de células falciformes 262
- Púrpura trombocitopénica idiopática 264
- Púrpura trombocitopénica trombótica 265
- Enfermedad de Von Willebrand 266
- Hemofilia 267
- Trombofilia 268
- Leucemia linfoblástica B aguda 269
- Leucemias mieloides agudas 270
- Leucemia linfocítica crónica 271
- Leucemia mielógena crónica 272
- Policitemia verdadera 273
- Trombocitemia esencial 274
- Mielofibrosis primaria 275
- Síndromes mielodisplásicos 276
- Linfoma folicular 277
- Linfoma difuso de células B grandes 278
- Linfoma de la zona marginal extraganglionar 279
- Linfoma de células del manto 280
- Linfoma de Hodgkin clásico 281
- Mieloma de células plasmáticas 282
- Amiloidosis primaria 283

Anemia por deficiencia de hierro

Definición

- Reducción de la concentración de hemoglobina (Hb) debido a un aporte inadecuado de hierro.

Datos epidemiológicos

- Es la principal causa de anemia.

Causas

- La pérdida crónica de sangre a partir del tracto gastrointestinal es la causa más común.
- En todo el mundo, esto por lo general se relaciona con infección por uncinarias.
- Las causas comunes en países desarrollados son úlceras pépticas, carcinoma gástrico, enfermedad diverticular sigmaidea y carcinoma colorrectal.
- También la pérdida copiosa de sangre menstrual en mujeres puede llevar a deficiencia de hierro.
- Las enfermedades gastrointestinales que causan malabsorción de hierro también pueden causar deficiencia de hierro, por ejemplo, enfermedad celiaca.

⚠ En todo paciente adulto con anemia por deficiencia de hierro inexplicable es indispensable excluir una enfermedad maligna del tracto gastrointestinal.

Patogenia

- El hierro es un constituyente esencial del grupo hem de la Hb.
- Cuando existe deficiencia crónica de hierro, se interrumpe el paso final en la síntesis de hem.

Presentación

- Puede ser asintomática y diagnosticarse en una biometría hemática completa sistemática.
- Los síntomas son cansancio y falta de aliento con el esfuerzo.
- Algunos casos pueden causar datos adicionales, como coiloniquia, queilitis angular y glositis.

Biometría hemática completa

- ↓ Hb.
- ↓ Volumen corpuscular medio (MCV).
- ↓ Ferritina sérica, ↓ hierro sérico, ↓ saturación de transferrina, ↑ capacidad de unión total a hierro (TIBC).

Frotis de sangre periférica

- Eritrocitos pequeños (microcítica).
- Eritrocitos pálidos (hipocrómica).
- Variabilidad del tamaño (anisocitosis) y la forma (poiquilocitosis) de los eritrocitos.
- Con frecuencia se observan eritrocitos elípticos largos ("células en lápiz").

Datos en la médula ósea

- Hiperplasia eritroide leve a moderada.
- Falta de hierro teñible.

Anemia de enfermedad crónica

Definición

- Reducción de la concentración de Hb relacionada con trastornos inflamatorios crónicos, infecciones crónicas y enfermedad maligna.

Datos epidemiológicos

- Es la segunda causa más común de anemia.

Causas

- Cualquier enfermedad inflamatoria crónica, infección crónica o enfermedad maligna.

Patogenia

- Los mecanismos subyacentes son complejos y multifactoriales.
- La evidencia actual sugiere que las citocinas inflamatorias (p. ej., IL-6) llevan a sensibilidad reducida de la médula ósea a la eritropoyetina y a fracaso para incorporar hierro hacia eritrocitos en desarrollo.
- El resultado final es una reducción de la eritropoyesis, que a menudo es ineficaz.

Presentación

- Cansancio y falta de aliento.

Biometría hemática completa

- ↓ Hb, que por lo regular es leve a moderada.
- El MCV por lo general es normal, pero puede ser bajo.

Frotis de sangre periférica

- Los eritrocitos por lo común son de tamaño normal, pero pueden ser pequeños.
- No hay variación notable del tamaño o la forma.

Datos en la médula ósea

- La médula ósea por lo general tiene celularidad normal.
- Existe hierro teñible.

Anemias megaloblásticas

Definición

- Reducción de la concentración de Hb debido a síntesis alterada de DNA eritroide. La mayor parte de los casos se relaciona con deficiencia de vitamina B₁₂ o de folato.

Causas

- La gastritis autoinmunitaria (p. 92) es la principal causa de deficiencia de vitamina B₁₂. La anemia megaloblástica debida a gastritis autoinmunitaria también se conoce como **anemia perniciosa**, la cual afecta aproximadamente a 1 de cada 1 000 personas, con predilección por el sexo femenino.
- La dieta inadecuada es la causa más común de deficiencia de folato. Las principales fuentes de folato en la dieta son las verduras. La deficiencia típicamente se observa en ancianos y alcohólicos.

Patogenia

- La vitamina B₁₂ y el folato se requieren para convertir el monofosfato de desoxiuridina en monofosfato de desoxitimidina, una molécula que se requiere para la síntesis de DNA.
- Los eritrocitos en desarrollo son incapaces de dividirse porque no pueden sintetizar suficiente DNA para formar dos núcleos.
- Por ende, su desarrollo queda suspendido como células inmaduras grandes (megaloblastos), muchos de los cuales mueren en la médula ósea.
- Algunos megaloblastos sobreviven y se desarrollan hacia eritrocitos anormalmente grandes (macrocitos) que son liberados hacia la circulación.

Presentación

- Síntomas relacionados con anemia profunda.
- Puede haber ictericia leve debida a hemólisis.
- La deficiencia de vitamina B₁₂ también puede causar síntomas neurológicos, incluso deterioro cognitivo, neuropatía periférica y degeneración combinada subaguda de la médula espinal.

Biometría hemática completa

- La concentración de Hb de manera característica es muy baja (se aproxima a sólo 2 g/dl).
- El MCV típicamente es muy alto.

Frotis de sangre periférica

- Hay anisocitosis y poiquilocitosis notorias con macrocitos ovales grandes.
- Es posible que se observen eritrocitos nucleados.
- Neutrófilos hipersegmentados.

Datos en la médula ósea

- La médula ósea es hipercelular; contiene muchos blastos eritroides grandes inmaduros (megaloblastos) y metamielocitos grandes.

Esferocitosis hereditaria

Definición

- Enfermedad hemolítica hereditaria causada por mutaciones en genes que codifican para proteínas involucradas en el mantenimiento de la integridad de la membrana eritrocítica.

Datos epidemiológicos

- Es común, con una incidencia de hasta 1 en 2 000.

Causas

- Mutaciones en genes que codifican para proteínas de membrana del eritrocito.

Patogenia

- Las mutaciones provocan desestabilización de la membrana del eritrocito con pérdida de lípido de la membrana.
- La reducción del área de superficie de la membrana obliga a los eritrocitos a adoptar una forma esférica (esferocito).
- Los esferocitos son menos deformables que los eritrocitos normales y son susceptibles a quedar atrapados en el bazo y ser destruidos por macrófagos esplénicos.

Presentación

- El grado de hemólisis es muy variable.
- La mayoría de los pacientes tiene anemia leve a moderada (Hb de 8 a 12 g/dl).
- La esplenomegalia es común.

Biometría hemática completa

- Anemia leve a moderada (Hb de 8 a 12 g/dl).
- Recuento de reticulocitos elevado.

Frotis de sangre periférica

- Los esferocitos son identificables con facilidad.
- También hay reticulocitos.

Pruebas auxiliares

- La prueba de anticuerpos antiesferocitos resulta negativa, lo que distingue entre esferocitosis y anemia hemolítica inmunitaria que tiene datos similares en el frotis de sangre.

Pronóstico

- La mayoría de los pacientes tiene enfermedad bien compensada y sólo requiere complementos de folato para evitar anemia megaloblástica.
- Las complicaciones reconocidas comprenden colelitiasis (por cálculos de pigmento) y crisis aplásica debida a infección por parvovirus B₁₉; esta última es en potencia mortal.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Definición

- Enfermedad hemolítica hereditaria causada por una mutación en el gen que codifica para la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta hasta a 10% de la población de todo el mundo.
- Hay mucha variabilidad geográfica; las tasas más altas se ven en personas de África y Asia, así como italianos y griegos.

Aspectos genéticos

- El gen que codifica para la G6PD se encuentra situado en el cromosoma X.
- Por ende, una copia mutada única causa deficiencia de G6PD en varones.
- Las mujeres homocigóticas también están afectadas, pero esos individuos no se observan con frecuencia.
- Las mujeres heterocigóticas no tienen manifestaciones clínicas, porque la otra copia normal produce suficiente actividad de enzima.

Patogenia

- La G6PD es una de las enzimas de la vía del monofosfato de hexosa, proceso metabólico necesario para generar glutatión reducido.
- El glutatión reducido protege la membrana del eritrocito contra daño oxidativo.
- Los individuos con deficiencia de G6PD sufren episodios de hemólisis después de estrés oxidante.

Presentación

- La mayoría de los individuos es asintomática y tiene concentración normal de Hb.
- Sin embargo, si quedan expuestos a oxidantes, presentan un episodio hemolítico agudo con fiebre, ictericia y orina oscura debido a hemoglobinuria.
- Los precipitantes comunes comprenden fármacos (en especial antipalúdicos) y habas, alimento común en países del Mediterráneo.

Biometría hemática completa

- ↓ Hb durante un episodio hemolítico agudo.

Frotis de sangre periférica

- Variación de la forma de los eritrocitos (poiquilocitosis).
- Son característicos los eritrocitos con defectos en sacabocado en sus contornos ("células mordidas").
- También pueden observarse esferocitos.

Pruebas auxiliares

- Se dispone de pruebas de detección para deficiencia de G6PD que evalúan de manera indirecta la actividad de la G6PD al probar la capacidad de los eritrocitos para reducir colorantes.
- El diagnóstico definitivo necesita evaluación directa de la enzima.

Talasemias

Definición

- Grupo de trastornos hereditarios de los eritrocitos, causados por producción insuficiente de cadenas de α -globina o β -globina.

Patogenia

- La producción insuficiente de cadenas de α -globina o β -globina provoca acumulación de cadenas impares excesivas.
- Esto lleva a la destrucción de eritrocitos en desarrollo y eliminación prematura de eritrocitos circulantes en el bazo.
- Por ende, la anemia en la talasemia es una combinación de eritropoyesis ineficaz y hemólisis en el bazo.

Talasemia beta mayor

- Se origina por mutaciones en ambos genes que codifican para β -globina.
- Los problemas comienzan durante los primeros meses de vida conforme la concentración de HbF declina y empiezan a acumularse cadenas α excesivas en eritrocitos.
- La anemia en empeoramiento conduce a impulso eritropoyético intenso, con expansión del compartimento de la médula ósea y reanudación de la hematopoyesis extramedular.
- Se presenta durante la lactancia con palidez, alimentación inadecuada y falta de crecimiento y desarrollo.
- La biometría hemática completa muestra una anemia hipocrómica, microcítica.
- El diagnóstico se confirma por la falta casi total de HbA en la electroforesis de hemoglobina.

Talasemia beta menor

- Causada por mutaciones en sólo un gen que codifica para β -globina.
- Portadores silenciosos que tienen una anemia microcítica leve asintomática.
- Una concentración incrementada de HbA2 en la electroforesis de hemoglobina es una característica diagnóstica clave.

Talasemia alfa

- Se requieren cadenas α para la hemoglobina tanto de adulto como fetal.
- En el feto, el exceso de cadenas γ forma tetrameros conocidos como Hb de Bart.
- En adultos, el exceso de cadenas β forma tetrameros conocidos como HbH.
- La delección de los cuatro genes que codifican para α -globina causa anemia fetal grave, edema generalizado, hepatosplenomegalia masiva y muerte fetal entre las 28 y las 40 semanas de gestación.
- La delección de tres genes que codifican para α -globina causa enfermedad por HbH con magnitudes variables de hemólisis crónica. La mayoría de los pacientes tiene una anemia hemolítica crónica moderada durante toda su vida (Hb de 7 a 10 g/dl) y esplenomegalia.
- La delección de 1 o 2 genes que codifican para α -globina da pie a talasemia alfa menor que por lo regular es asintomática. Puede haber una anemia microcítica muy leve.

Trastornos de células falciformes

Definición

- Grupo de trastornos hereditarios de los eritrocitos, causados por HbS.

Datos epidemiológicos

- Se observa con mayor frecuencia en personas de ascendencia africana y en otras zonas de endemidad actual o previa de paludismo.
- El gen mutante ha sobrevivido porque los portadores heterocigóticos están protegidos contra los efectos del paludismo grave por *Plasmodium falciparum*.

Aspectos genéticos

- La HbS se origina por una mutación puntual en el gen que codifica para β -globina en el cromosoma 11, que provoca un reemplazo de glutamina → valina.
- Se dice que los heterocigóticos tienen **rasgo de células falciformes**.
- Los homocigóticos sufren **enfermedad de células falciformes** o **anemia de células falciformes**.

Patogenia

- La HbS es 50 veces menos soluble que la HbA.
- En condiciones de tensión de oxígeno baja, la HbS se polimeriza hacia agregados parecidos a bastón que hacen que el eritrocito tome una forma falciforme.

Presentación

- Los individuos con rasgo de células falciformes no sufren formación de células falciformes porque la proteína HbA normal reduce la formación de agregados de HbS. Los pacientes por lo general están asintomáticos y tienen concentración normal de Hb. Empero, son importantes desde el punto de vista genético como portadores del gen que codifica para células falciformes.
- Los individuos con enfermedad de células falciformes se presentan alrededor de los dos años de edad una vez que han perdido la mayor parte de su HbF y casi toda su Hb es HbS. Sus eritrocitos adoptan forma falciforme en la sangre venosa, lo que causa hemólisis persistente y episodios de crisis vasculares.

Biometría hemática completa

- ↓ Hb, típicamente entre 7 y 9 g/dl.

Frotis de sangre periférica

- Existen eritrocitos falciformes y sus variantes.
- También en adultos hay evidencia de hipoesplenismo (células en diana, cuerpos de Howell-Jolly y de Pappenheimer).

Diagnóstico

- La **prueba de solubilidad de células falciformes** es una prueba de detección útil en la cual se agrega un agente reductor a Hb extraída de eritrocitos. La HbS se precipita con facilidad y la solución se hace turbia.
- El diagnóstico definitivo requiere **electroforesis de Hb** que muestra una banda de HbS mayor única y falta de HbA normal.

Pronóstico

- Los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen un lapso de vida significativamente disminuido.
- La edad mediana de muerte es de ~ 42 años en varones y 48 años en mujeres.

Complicaciones de la enfermedad de células falciformes

Niñez

- Síndrome de mano y pie.
- Crisis de secuestro esplénico.
- Apoplejía.

Etapas más avanzadas de la vida

- Infecciones bacterianas.
- Enfermedad renal crónica.
- Priapismo.
- Ulceración de extremidad inferior.
- Cálculos biliares de pigmento.
- Necrosis avascular de la cabeza femoral.
- Síndrome pulmonar.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Definición

- Una reducción del número de plaquetas debido a destrucción autoinmunitaria.

Datos epidemiológicos

- Es poco común con una incidencia de 1 en 100 000.
- Se presenta en adultos y niños.
- La púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) del adulto es más común en mujeres (3:1).
- La ITP durante la niñez tiene una incidencia máxima entre los 2 y 4 años de edad, sin predilección por sexo.

Causas

- Se forman autoanticuerpos plaquetarios por razones desconocidas.

Patogenia

- Las plaquetas quedan cubiertas con anticuerpos y son destruidas en el bazo.

Presentación

- Inicio repentino de petequias cutáneas, epistaxis y gingivorragia.
- En algunos casos durante la niñez a menudo se nota una infección viral precedente.

Biometría hemática completa

- Trombocitopenia grave.
- Hb y recuento leucocítico normales.

Frotis de sangre periférica

- Hay una mezcla de plaquetas normales y grandes.

Datos en la médula ósea

- Números normales o elevados de megacariocitos.
- Megacariocitos de forma normal.
- Hematopoyesis normal.

► Note que la ITP es un diagnóstico de exclusión una vez que se han desechado otras causas de trombocitopenia.

Pronóstico

- Los casos durante la niñez por lo general se resuelven en el transcurso de 1 a 2 meses.
- Los casos en adultos tienen más probabilidades de persistir; con una tendencia hemorrágica leve a moderada crónica.

Púrpura trombocitopénica trombótica

Definición

- Microangiopatía trombótica debida a falta de ADAMTS13.

Datos epidemiológicos

- Es rara.

Causas

- Los casos hereditarios se deben a mutaciones genéticas de ADAMTS13.
- Los casos esporádicos se deben a autoanticuerpos contra ADAMTS13.

Patogenia

- La ADAMTS13 es una metaloproteína que divide el factor de von Willebrand (vWF) en fragmentos pequeños.
- La deficiencia de ADAMTS13 lleva a la acumulación de formas de vWF de peso molecular ultraalto que se fijan a células endoteliales y estimulan la formación de microtrombos en vasos de pequeño calibre.
- Los microtrombos causan deterioro de órgano, que daña de manera más notable el cerebro y los riñones.
- Las plaquetas son consumidas con rapidez en los microtrombos, lo que causa trombocitopenia.
- Los eritrocitos que pasan a través de los microtrombos se rompen, lo que causa anemia.

Presentación

- Fiebre, petequias y sangrado.
- Los síntomas neurológicos de manera característica son notorios.
- También puede ocurrir insuficiencia renal aguda.

Datos hematológicos

- ↓ Hb con MCV normal.
- ↑ Recuento de reticulocitos.
- ↓ Plaquetas.
- Coagulación normal.

Frotis de sangre

- Anisocitosis de eritrocitos.
- Esquistocitos (eritrocitos fragmentados) prominentes.

Pronóstico

- La supervivencia es de 80 a 90% con diagnóstico temprano e intercambio de plasma.
- Casi una tercera parte de los pacientes sufre recaídas en el transcurso de dos años.

Enfermedad de Von Willebrand

Definición

- Tendencia hemorrágica causada por una deficiencia cuantitativa o cualitativa de vWF.

Datos epidemiológicos

- Es el trastorno hemorragíparo hereditario más común.
- El tipo 1 (75%) es un defecto cuantitativo.
- El tipo 2 (20%) es un defecto cualitativo.
- El tipo 3, aunque es más raro, es la forma más grave de la enfermedad.

Aspectos genéticos

- El gen que codifica para el vWF está ubicado en el cromosoma 12.
- Los tipos 1 y 2 se heredan de una manera autosómica dominante.
- El tipo 3 es un rasgo autosómico recesivo.

Patogenia

- El vWF actúa como una molécula de adhesión que permite que las plaquetas se unan a tejidos subendoteliales y también actúa como un transportador para el factor VIII.
- La falta de actividad de vWF conduce a una tendencia hemorrágica debida a una combinación de fracaso de la adhesión de plaquetas y deficiencia del factor VIII.

Presentación

- Las principales manifestaciones son sangrados de mucosas, en particular epistaxis, y después de lesión o intervención quirúrgica.
- Los sangrados de articulaciones y músculos son raros, y sólo se observan en la enfermedad tipo 3.

Estudios de la coagulación

- Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) prolongado.
- Tiempo de sangrado prolongado.
- Tiempo de protrombina (PT) normal.
- El diagnóstico formal requiere de la medición del vWF plasmático y pruebas de funcionalidad del vWF (p. ej., análisis de aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina).

Pronóstico

- La mayoría de los pacientes no requiere tratamiento regular.
- Antes de intervención quirúrgica se da tratamiento profiláctico.

Hemofilia

Definición

- Tendencia hemorrágica hereditaria, debida a una deficiencia de factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B).

Datos epidemiológicos

- La hemofilia A se manifiesta en alrededor de 1 en 5 000 a 10 000 nacidos varones.
- La hemofilia B es menos común, con una incidencia de alrededor de 1 en 20 000 a 30 000 nacidos varones.

Aspectos genéticos

- Los genes que codifican para los factores VIII y IX están ubicados en el cromosoma X, de modo que la hemofilia muestra herencia ligada al sexo; la afección predomina en varones.
- Se han descrito muchas mutaciones, lo que da pie a una amplia variación de la gravedad de la hemofilia.

Patogenia

- Los factores VIII y IX juntos forman el complejo de factor VIII-factor IX que activa el factor X en la cascada de la coagulación.
- La falta de dichos factores altera la coagulación.

Presentación

- Formación fácil de equimosis y sangrado masivo después de traumatismo o intervención quirúrgica.
- Las hemorragias espontáneas hacia articulaciones grandes que cargan peso, como rodilla, codo y tobillos (hemartrosis) son comunes.

Estudios de la coagulación

- Ambas formas de hemofilia causan un APTT prolongado y un PT normal.
- Las dos sólo pueden distinguirse al medir la concentración de cada factor.

Pronóstico

- El reemplazo del factor faltante es la intervención terapéutica clave.
- Se hacen concentrados de factor a partir de múltiples donantes y conllevan un riesgo mucho más alto de transmisión de infección.
- Aunque las pruebas de detección estrictas en donantes y la desactivación viral de concentrados disminuyen el riesgo, hay una tendencia hacia el uso de factores sintéticos.

Trombofilia

Definición

- Predisposición hereditaria a trombosis venosa.

Presentación

- Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, que puede ser recurrente.
- Trombosis venosa en sitios poco comunes, p. ej., puede ocurrir en venas axilares o cerebrales.

Resistencia a la proteína C activada

- La forma más común de trombofilia, que daña de 5 a 10% de las personas.
- Se debe a una mutación puntual en el gen que codifica para el factor V (conocido como mutación del factor V Leyden).
- La proteína factor V Leyden tiene actividad procoagulante normal, pero no es inhibida de la manera normal por la proteína C activada, lo que da lugar a una tendencia a trombosis.

Mutación de protrombina G20210A

- Afecta de ~ 1 a 5% de las personas.
- Se origina por un cambio de nucleótido único de guanina por adenina en la posición 20210 del gen que codifica para PT.
- Se relaciona con concentración alta de PT y un riesgo elevado de trombosis venosa, tal vez debido a tasas aumentadas de generación de trombina, crecimiento excesivo de coágulos de fibrina, y quizás activación incrementada de plaquetas.

Deficiencia de proteínas C y S

- Afecta a ~ 0.2% de las personas.
- Las proteínas C y S son anticoagulantes naturales que desactivan factores de la coagulación y regulan la coagulación normal.
- Por ende, los defectos en estas proteínas, predisponen a trombosis.

Leucemia linfooblástica B aguda

Definición

- Neoplasia hematológica compuesta de blastos linfoides B malignos.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- Por lo normal es una enfermedad de niños (75% de los casos ocurre en menores de seis años).

Causas

- Se desconocen en su mayor parte, aunque se sugiere que en algunos casos existe un componente hereditario.

Patogenia

- Mutaciones en una célula madre hematopoyética llevan a la expansión clonal de blastos linfoides B inmaduros.
- Blastos linfoides que proliferan con rapidez abruman la médula ósea normal, pasan hacia la sangre periférica e infiltran otros órganos.

Presentación

- Inicio repentino de insuficiencia de la médula ósea con anemia y trombocitopenia profundas. El recuento leucocítico puede estar disminuido, ser normal o estar aumentado.
- La infiltración de otros órganos es común y causa linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, dolor óseo, cefalea, vómitos y parálisis de pares craneales.

Datos microscópicos

- Por definición, > 20% de las células en la sangre periférica o la médula ósea son blastos linfoides.
- Los blastos linfoides son células medianas a grandes con una proporción alta entre núcleo y citoplasma.

Inmunofenotipo

- Los blastos linfoides B por lo regular expresan CD19, CD79a, CD10, Pax5 y TdT.

Pronóstico

- Los regímenes de tratamiento modernos tienen excelentes tasas de éxito; se alcanza remisión completa en > 95% de los niños.

Leucemias mieloides agudas

Definición

- Grupo de neoplasias hematológicas compuestas de blastos mieloides malignos.

Datos epidemiológicos

- La incidencia en todo el mundo es de 3 por 100 000 habitantes por año.
- Es una enfermedad de forma predominante en adultos (la edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años de edad).

Causas

- Las leucemias mieloides agudas (AML) pueden ser esporádicas y presentarse como una complicación de quimioterapia previa o como un evento terminal en una enfermedad mieloproliferativa o mielodisplásica preexistente.

Patogenia

- Mutaciones en una célula madre hematopoyética llevan a la expansión clonal de blastos mieloides inmaduros.
- Blastos mieloides que proliferan con rapidez abruman la médula ósea y pasan hacia la sangre periférica.
- En la AML puede ocurrir infiltración de órganos por blastos mieloides, pero esto es menos común que en la leucemia linfoblástica B aguda.

Presentación

- La mayor parte de los casos se presenta con insuficiencia de la médula ósea, que lleva a anemia, trombocitopenia y neutropenia. Puede haber leucocitosis.

Datos microscópicos

- Por definición, > 20% de las células en la sangre periférica o la médula ósea son blastos mieloides.
- Los blastos son células medianas a grandes con una proporción alta entre núcleo y citoplasma. Algunos blastos mieloides tienen gránulos citoplasmáticos o bastones de Auer.

Inmunofenotipo

- Los blastos mieloides por lo general expresan CD13, CD117, CD33 y CD34.
- No expresan marcadores linfoides B como CD79a.

Pronóstico

- El resultado depende del tipo preciso de AML; no obstante, casi todas son enfermedades agresivas que requieren regímenes ablativos intensivos para alcanzar remisión.
- La AML relacionada con quimioterapia previa o con un trastorno mieloide preexistente por lo general tiene un mal resultado.

Leucemia linfocítica crónica

Definición

- Neoplasia maligna compuesta de células B maduras pequeñas que por lo usual coexpresan CD5 y CD23.

Datos epidemiológicos

- Es la leucemia más común, con una incidencia de 5 por 100 000.
- Es una enfermedad de adultos de edad avanzada; la incidencia máxima se observa entre los 60 y los 80 años de edad.
- Los varones son afectados dos veces más a menudo que las mujeres.

Causas

- Se desconocen.

Patogenia

- Las células B neoplásicas llenan de manera gradual la médula ósea y después pasan hacia la sangre periférica.
- Con la progresión, hay afección de ganglios linfáticos y, más tarde, del hígado y el bazo.
- En los estadios finales de la enfermedad, las células neoplásicas abruman la médula ósea y causan insuficiencia de la misma.

Presentación

- Muchos pacientes se diagnostican de manera incidental cuando una biometría hemática completa revela leucocitosis.
- El resto se presenta con linfadenopatía o fenómenos autoinmunitarios, como anemia hemolítica autoinmunitaria o trombocitopenia autoinmunitaria.

Frotis de sangre periférica

- Exceso de linfocitos maduros.
- Las llamadas "células frotis" son características de la leucemia linfocítica crónica (CLL); éstas representan células neoplásicas que son alteradas durante la preparación del frotis.

Datos histopatológicos

- Los ganglios linfáticos quedan reemplazados por células B pequeñas, un poco irregulares, con números variables de los llamados centros de proliferación que contienen células linfoides más grandes.
- La médula ósea afectada contiene acumulaciones de células linfoides neoplásicas.

Inmunofenotipo

- Es positiva para PAX5, CD20, CD79a, CD5 y CD23.
- Es negativa para ciclina D1.

Pronóstico

- En general muestra un comportamiento indolente; muchos sobreviven varios años después del diagnóstico, a menudo sin tratamiento.
- Una pequeña proporción de casos se complica por la aparición de linfoma difuso de células B grandes (síndrome de Richter), que tiene mal pronóstico.

Leucemia mielógena crónica

Definición

- Neoplasia mieloproliferativa que afecta de manera predominante la línea granulocítica, y se vincula de modo constante con el gen de fusión BCR-ABL1 situado en el cromosoma Filadelfia.

Datos epidemiológicos

- La incidencia es de 1 a 2 por 100 000 habitantes por año.
- La edad de inicio máxima es entre los 50 y los 70 años de edad.

Causas

- Se desconocen.

Aspectos genéticos

- Por definición, los casos típicos de leucemia mielógena crónica (CML) tienen la translocación t(9;22) característica, que da lugar al cromosoma Filadelfia.
- La translocación da por resultado fusión del gen BCR en el cromosoma 22 con el gen ABL1 en el cromosoma 9.
- La proteína BCR-ABL1 tiene actividad de tirosina cinasa elevada, lo que lleva a la activación constitutiva de vías de transducción de señal y proliferación desregulada de células mieloides.

Presentación

- La mayoría de los pacientes se diagnostica en la fase crónica de la enfermedad, cuando un recuento leucocítico está anormalmente aumentado.
- A menudo hay hepatoesplenomegalia en el momento del diagnóstico.

Sangre periférica

- Leucocitosis debida a la presencia de números incrementados de neutrófilos en diversas etapas de maduración.
- La bazofilia y eosinofilia son comunes.
- No hay displasia.

Datos en la médula ósea

- Las muestras de médula ósea obtenidas por trepanación son hipercelulares debido a números aumentados de neutrófilos y sus precursores.
- Los megacariocitos típicamente son pequeños e hipolobulillados.
- Los blastos explican < 5% de las células en la médula ósea durante la fase crónica.

Pronóstico

- El resultado ha mejorado mucho desde el desarrollo del inhibidor de la tirosina cinasa, imatinib, con supervivencia a cinco años de 80 a 90%.
- La progresión de la enfermedad por lo regular es anunciada por un incremento de blastos circulantes a > 10% (fase acelerada) y termina en leucemia aguda cuando los blastos explican > 20% de las células circulantes.

Policitemia verdadera

Definición

- Neoplasia mieloproliferativa que afecta de modo predominante la línea eritroide y casi siempre se relaciona con una mutación de ganancia de función somática del gen JAK2.

Datos epidemiológicos

- La incidencia es de 1 a 2.5 casos por 100 000 habitantes por año.
- La edad mediana en el momento del diagnóstico es de 60 años.
- Hay un leve predominio en varones.

Causas

- Se desconocen.

Aspectos genéticos

- > 95% de los casos tiene la mutación V617F de JAK2, que da pie a proliferación desregulada de todas las células mieloídes, aunque más notablemente de la línea eritroide.
- La progresión de la enfermedad se vincula con la adquisición de anomalías citogenéticas.

Presentación

- Puede identificarse de manera incidental en la biometría hemática completa o por síntomas relacionados con hiperviscosidad (cefalea, mareos, alteraciones visuales, trombosis venosa o arterial).
- La mayoría de los pacientes es pletórica y tiene hepatosplenomegalia.

Biometría hemática completa

- ↑ Hb, ↑ recuento eritrocítico, ↑ hematocrito (HCT), ↑ volumen de células aglomeradas (PCV).
- A menudo ↑ recuento leucocítico y ↑ plaquetas.

Datos en la médula ósea

- La médula ósea es hipercelular debido a un incremento de todas las líneas mieloídes ("panmielosis").
- Los precursores eritroides y los megacariocitos son más prominentes.
- Los megacariocitos forman agrupaciones laxas y a menudo muestran variación importante del tamaño y la forma.

Pronóstico

- La supervivencia mediana es > 10 años con tratamiento. La mayoría de los pacientes muere por trombosis o hemorragia.
- ~ 20% muere debido a la aparición de mielodisplasia o AML.

Trombocitemia esencial

Definición

- Neoplasia mieloproliferativa que afecta de manera predominante la línea megacariocítica.

Datos epidemiológicos

- Se estima en 0.5 a 2.5 por 100 000 habitantes por año.
- La mayor parte de los casos se observa en adultos de 50 a 60 años de edad.
- No hay predilección por sexo.

Causas

- Se desconocen.

Aspectos genéticos

- No se conoce una anomalía genética o citogenética molecular recurrente.

Presentación

- Casi la mitad de los pacientes se presenta de manera incidental, cuando se encuentra un recuento plaquetario notoriamente aumentado en la biometría hemática completa.
- El resto se presenta con síntomas relacionados con oclusión vascular o hemorragia (ataques isquémicos transitorios, isquemia y gangrena de dedos, trombosis arterial y venosa mayor).
- Sólo una minoría de los pacientes presenta esplenomegalia.

Biometría hemática completa

- Recuento plaquetario alto sostenido ($> 450 \times 10^9/L$).
- Los recuentos leucocítico y eritrocítico por lo general son normales.

Datos en la médula ósea

- La médula ósea muestra celularidad normal, pero contiene números elevados de megacariocitos grandes y gigantes, con citoplasma abundante y núcleo en "asta de ciervo" profundamente lobulado.
- No existe proliferación eritroide o granulocítica importante.

Pronóstico

- Enfermedad relativamente indolente, con supervivencia mediana de 10 a 15 años.
- Sólo una proporción muy pequeña de los pacientes progresa hacia fibrosis de la médula ósea o a AML.

Mielofibrosis primaria

Definición

- Neoplasia mieloproliferativa caracterizada por proliferación predominante de megacariocitos y granulocitos en la médula ósea, relacionada con depósito reactivo de tejido conjuntivo fibroso y con hematopoyesis extramedular.

Datos epidemiológicos

- La incidencia anual estimada es de 0.5 a 1.5 por 100 000 habitantes.
- Ocurre en su mayor parte en adultos de 60 a 70 años de edad, sin predilección por sexo.

Causas

- Por lo general se desconocen.

Aspectos genéticos

- No se ha identificado un defecto genético específico.

Presentación

- Molestias en el abdomen debido a esplenomegalia masiva.
- Sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso.

Sangre periférica

- ↑ Plaquetas o recuento leucocítico, o ambos.
- ↓ Hb.
- El frotis sanguíneo muestra leucoeritroblastosis con eritrocitos en forma de lágrima.

Datos en la médula ósea

- Los megacariocitos son notoriamente anormales, con agrupación extensa y evidente atipia citológica.
- Con la progresión existe fibrosis creciente de la médula ósea.

Pronóstico

- La supervivencia depende de la extensión de la fibrosis de la médula ósea en el momento del diagnóstico.
- Los pacientes con fibrosis notoria tienen supervivencia mediana de 3 a 7 años.
- Las principales causas de muerte son insuficiencia de la médula ósea, tromboembolias y la aparición de AML.

Síndromes mielodisplásicos

Definición

- Grupo de neoplasias hematopoyéticas caracterizadas por displasia en una o más de las líneas de células mieloídes y relacionadas con mielopoyesis ineficaz, citopenias y riesgo aumentado de aparición de AML.

Datos epidemiológicos

- La incidencia anual estimada es de 3 a 5 por cada 100 000 habitantes.
- Ocurren en su mayor parte en adultos de edad avanzada, a una edad mediana de 70 años.

Causas

- Se desconocen en la mayoría de los pacientes.

Aspectos genéticos

- Se han identificado varias aberraciones cromosómicas recurrentes en síndromes mielodisplásicos (MDS).
- Los estudios citogenéticos y moleculares son importantes para proporcionar clonalidad y determinar el pronóstico.

Presentación

- La anemia resistente a tratamiento es la presentación más común.
 - La neutropenia y trombocitopenia son menos frecuentes.
- Note que la hepatosplenomegalia es poco común en los MDS.

Sangre periférica

- Hay citopenias en una o más líneas mieloídes.
- Los frotis de sangre pueden mostrar macróцитos o neutrófilos anormales con segmentación nuclear poco desarrollada y citoplasma hipogranular.

Datos en la médula ósea

- Puede observarse evidencia morfológica de mielodisplasia en una o más líneas mieloídes en la médula ósea.
- La diseritropoyesis se caracteriza por gemación nuclear, formación de puentes internucleares, cairorrexis, multinuclearidad, hipolobulillación nuclear, cambios megaloblásticos, sideroblastos en anillo y vacuolización citoplasmática.
- La disgranulopoyesis se caracteriza por tamaño pequeño, hipolobulillación nuclear, hipersegmentación irregular e hipogranularidad citoplasmática.
- La dismegacariocitopoyesis se caracteriza por tamaño pequeño, hipolobulillación nuclear o multinucleación.

Pronóstico

- La supervivencia depende de varios factores, entre ellos subtipo morfológico, cariotipo, gravedad de la citopenia y edad.
- Las formas de MDS de bajo riesgo tienden a tener una evolución natural más prolongada, con incidencia muy baja de progresión hacia AML.
- Las formas de alto riesgo son más agresivas; muchos pacientes sucumben con rapidez a insuficiencia de la médula ósea o AML.

Linfoma folicular

Definición

- Neoplasia de células B maduras compuesta de células de centro germinal (centrocitos y centroblastos).

Datos epidemiológicos

- Explica ~ 20% de los linfomas no Hodgkin.
- Predomina en adultos de 50 a 60 años de edad.

Causas

- Se desconocen.

Aspectos genéticos

- Un 90% de los casos tiene una translocación t(14;18) característica que da lugar a fusión del gen BCL2 al locus IGH.
- La producción desregulada de la proteína antiapoptótica Bcl-2 da por resultado proliferación clonal.

Presentación

- Linfadenopatía difundida y esplenomegalia.
- Los pacientes por lo demás están de manera relativa asintomáticos.

Datos histopatológicos

- La estructura ganglionar queda reemplazada por folículos neoplásicos distribuidos uno contra otro.
- Los folículos neoplásicos carecen de zonas del manto, y están compuestos de centroblastos y centrocitos neoplásicos con distribución al azar.
- Por lo común no hay macrófagos corporales tangibles.
- A menudo se observa disseminación interfolicular de células neoplásicas.
- La afección de la médula ósea se caracteriza por agregados paratrabeculares de centrocitos y centroblastos neoplásicos.

Inmunofenotipo

- Los marcadores de células B PAX5, CD20 y CD79a resultan positivos.
- También Bcl-2, Bcl-6 y CD10 resultan positivos.
- CD5, CD23 y ciclina D1 resultan negativos.

Pronóstico

- Se relaciona con la extensión de la enfermedad y el grado del tumor.
- ~ 25% progresa hacia un linfoma de grado alto, por lo regular linfoma difuso de células B grandes, relacionado con una declinación clínica y muerte rápidas.

Linfoma difuso de células B grandes

Definición

- Neoplasia de células B maduras compuesta de células linfoides B grandes con un patrón de crecimiento difuso.

Datos epidemiológicos

- Explica 25 a 30% de los linfomas no Hodgkin.
- Predomina en adultos de > 60 años de edad.

Causas

- Se desconocen en muchos casos.
- Existe una fuerte vinculación con estados de inmunodeficiencia como infección por HIV o después de trasplante, en el cual el linfoma es impulsado por EBV, HHV-8, o ambos.

Aspectos genéticos

- Se han descrito varias alteraciones genéticas en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).
- La translocación más común afecta una región de 3q que codifica para el gen BCL6.

Presentación

- Masa de crecimiento rápido que puede ser ganglionar (60%) o extraganglionar (40%).
- El sitio extraganglionar más común es el tracto gastrointestinal, pero casi cualquier sitio puede quedar afectado.

Datos histopatológicos

- Los tejidos afectados quedan reemplazados por láminas difusas de células linfoides atípicas grandes que por lo general son de tamaño dos veces mayor que el de un linfocito normal.
- Por lo usual se observan restos apoptóticos y puede haber áreas confluentes de necrosis tumoral.

Inmunofenotipo

- Es positivo para los marcadores de células B PAX5, CD20 y CD79a.
- La ciclina D1 es negativa.
- Índice de proliferación alto (por lo normal 40 a 90% de las células).

Pronóstico

- La supervivencia ha mejorado mucho desde la introducción del inhibidor anti-CD20, rituximab, con supervivencia a largo plazo de casi 60 a 75%.
- La afección de la médula ósea por lo general se relaciona con mal pronóstico.

Linfoma de la zona marginal extraganglionar

Definición

- Neoplasia de células B maduras extraganglionar; compuesta de manera predominante de células de la zona marginal neoplásicas pequeñas.

Datos epidemiológicos

- Explica 7 a 8% de los linfomas de células B no Hodgkin.
- Surge de manera predominante en adultos a una edad media de 60 años.

Sitios de afección

- El tracto gastrointestinal explica 50% de los casos; el estómago es la ubicación más común.
- Otros sitios son pulmón, glándula salival, piel, tiroides y mama.

Causas

- Los casos gástricos típicamente se relacionan con *Helicobacter pylori*.
- Otros organismos implicados son *Campylobacter jejuni* (yejuno) y *Borrelia burgdorferi* (piel).
- También se vincula con enfermedades autoinmunitarias, p. ej., tiroiditis de Hashimoto (tiroides) y síndrome de Sjögren (glándula salival).

Patogenia

- La mayor parte de los casos va precedida por un trastorno inflamatorio crónico que causa la acumulación de tejido linfóide extraganglionar.
- La estimulación prolongada de la proliferación linfóide al final conduce a transformación en un proceso neoplásico.

Presentación

- Síntomas que se relacionan con una masa en el sitio afectado.

Datos histopatológicos

- Los tejidos afectados mantienen una población heterogénea de células B neoplásicas pequeñas que rodean y pueden invadir folículos linfoides reactivos de fondo.
- Las células comprenden células de la zona marginal, células que semejan células monocitoides, linfocitos pequeños e inmunoblastos y células tipo centroblasto dispersos.
- En tejidos revestidos de epitelio, las células linfoides neoplásicas típicamente infiltran el epitelio y los destruyen, lo que forma las llamadas lesiones linfoepiteliales.

Inmunofenotipo

- Los marcadores de células B PAX5, CD20 y CD79a resultan positivos.
- CD5, CD10, CD23 y ciclina D1 resultan negativos.

Pronóstico

- Tiende a mostrar conducta indolente con remisiones libres de enfermedad prolongadas después del tratamiento.

Linfoma de células del manto

Definición

- Neoplasia de células B maduras compuesta de células linfoides de tamaño pequeño a medio, monomórficas con contornos nucleares y regulares y una translocación CCND1.

Datos epidemiológicos

- Explica 3 a 10% de los linfomas de células B no Hodgkin.
- Surge de modo predominante en adultos a una edad media de 60 años.

Causas

- Se desconocen.

Aspectos genéticos

- La mayoría de los pacientes presenta una translocación t(11;14) que afecta los genes CCND1 (cyclina D1) e IGH.
- La expresión desregulada de cyclina D1 da lugar a proliferación descontrolada de células linfoides.

Presentación

- La mayoría de los pacientes se presenta con afección de ganglio linfático.
- El hígado, bazo, médula ósea o sangre periférica también pueden estar afectados.
- Asimismo, puede haber afección de sitios extraganglionares, en particular el tracto gastrointestinal.

Datos histopatológicos

- Los tejidos afectados son reemplazados por láminas de células linfoides de tamaño pequeño a medio, monomórficas con contornos nucleares y regulares.
- Suele haber vasos sanguíneos de pequeño calibre hialinizados e histiocitos epiteloides dispersos.

Inmunofenotipo

- Los marcadores de células B PAX5, CD20 y CD79a resultan positivos.
- CD5 y cyclina D1 resultan positivos.
- CD23 y CD10 por lo usual resultan negativos.

Pronóstico

- A pesar de su aspecto relativamente benigno, el pronóstico en general es ominoso, con una supervivencia mediana de sólo 3 a 5 años.

Linfoma de Hodgkin clásico

Definición

- Neoplasia linfoide compuesta de células B neoplásicas deterioradas, conocidas como células de Hodgkin/Reed Sternberg (HRS), dentro de un rico fondo inflamatorio no neoplásico.

Datos epidemiológicos

- La distribución por edades es bimodal con un máximo entre los 15 y los 35 años y un máximo más pequeño en etapas más avanzadas de la vida.
- Los varones están más afectados que las mujeres con la excepción de la variante de esclerosis nodular que tiene una incidencia igual por sexos.

Causas

- Se desconocen, aunque la infección por EBV ha quedado implicada en algunos tipos.

Presentación

- La mayoría de los pacientes se presenta con linfadenopatía localizada.
- La fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso son comunes (los llamados "síntomas B").

Datos histopatológicos

- Los ganglios linfáticos son reemplazados por números variables de células HRS neoplásicas dentro de un rico fondo inflamatorio.
- La célula de Reed Sternberg diagnóstica de libro de texto es una célula muy grande con dos núcleos grandes que contienen nucleólos eosinófilos prominentes.
- Se reconocen cuatro subtipos histológicos, dependiendo del número de células HRS y la naturaleza de las mismas y del fondo reactivo: esclerosis nodular; celularidad mixta, rico en linfocitos y con depleción linfocítica.

Inmunofenotipo

- Las células HRS son CD30-positivas y CD15-positivas con un patrón de tinción membranoso y de Golgi típico.
- PAX5 y MUM-1 resultan constantemente positivos en células HRS, mientras que CD20 y CD79a por lo regular resultan negativos o sólo se expresan de forma débil.

Pronóstico

- Los regímenes de tratamiento modernos curan el linfoma de Hodgkin clásico en > 85% de los casos.

Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular

También se reconoce un subtipo separado de linfoma de Hodgkin, el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (NLPHL). El NLPHL explica 75% de los linfomas de Hodgkin. De manera característica se presenta en adultos entre jóvenes y de mediana edad, de 30 a 50 años de edad. Las células B anormales, conocidas como células con predominio linfocítico son distintas desde el punto de vista inmunofenotípico de las células HRS clásicas; típicamente carecen de CD30 y CD15, y expresan fuertemente CD20 y EMA. La enfermedad se comporta de manera indolente y rara vez es mortal.

Mieloma de células plasmáticas

Definición

- Neoplasia de células plasmáticas basada en la médula ósea, diseminada, que se relaciona con una paraproteína sérica o urinaria, o ambas.

Datos epidemiológicos

- La incidencia es de 3 a 5 por cada 100 000 habitantes.
- Ocurre en adultos de edad avanzada; la edad media en el momento del diagnóstico es de 70 años.
- Hay un predominio en varones (1.5:1).

Causas

- Se desconocen.

Patogenia

- Las células plasmáticas neoplásicas secretan citocinas que activan osteoclastos, lo que causa lesiones óseas líticas.
- La paraproteína circulante deprime la producción normal de inmunoglobulina, lo que eleva el riesgo de infecciones.
- Las cadenas ligeras libres que pasan por los riñones contribuyen a insuficiencia renal.

Presentación

- Dolor óseo e infecciones recurrentes.
- Son comunes la anemia, ↑ ESR, hipercalcemia y deterioro renal.

Datos histopatológicos

- El diagnóstico definitivo requiere biopsia de médula ósea.
- La médula ósea contiene un exceso de células plasmáticas monoclonales presentes en agrupaciones, nódulos o láminas.
- La clonalidad puede probarse con estudio inmunohistoquímico al demostrar restricción de cadena ligera kappa o lambda.

Pronóstico

- El mieloma persiste como una enfermedad incurable.
- La supervivencia típica es de 3 a 4 años desde el momento del diagnóstico.

Amiloidosis primaria

Definición

- Neoplasia de células plasmáticas vinculada con el depósito de amiloide AL en múltiples tejidos.

Datos epidemiológicos

- Enfermedad rara.
- La edad mediana en el momento del diagnóstico es de 65 años, con predominio en varones.

Causas

- La mayoría de los pacientes presenta una neoplasia de células plasmáticas subyacente, pero no satisface los criterios para un diagnóstico de mieloma de células plasmáticas.

Patogenia

- El amiloide AL está compuesto de cadenas ligeras de inmunoglobulina secretadas por células plasmáticas monoclonales que se depositan en diversos tejidos en una estructura de lámina con plegamiento β .
- El amiloide acumulado comprende cadena ligera intacta y fragmentos de la región NH₂-terminal variable.

Presentación

- Datos clínicos relacionados con el depósito de amiloide en múltiples órganos.
- Los sitios comunes de afección son piel, riñón, corazón, hígado, intestino y nervios periféricos.
- Los datos típicos son púrpura, neuropatía periférica, insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico y malabsorción.

Datos histopatológicos

- El amiloide puede demostrarse en muchos tejidos como una sustancia amorfa de color rosado. El rojo Congo tiñe el amiloide de color rojo bajo microscopia óptica estándar y de color "verde manzana" bajo luz polarizada.
- Las biopsias de médula ósea de manera característica muestran un incremento leve de células plasmáticas, que pueden tener aspecto normal o atípico. Las células plasmáticas son monotípicas para cadenas ligeras kappa o lambda.

Pronóstico

- El pronóstico es ominoso; la supervivencia mediana es de sólo dos años desde el diagnóstico.
- La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia cardiaca relacionada con amiloide.

Patología de la piel

- Eccemas **286**
- Psoriasis **287**
- Líquen plano **288**
- Eritema multiforme **289**
- Granuloma anular **290**
- Pénfigo vulgar **291**
- Penigoide ampollar **292**
- Dermatitis herpetiforme **293**
- Eritema nodoso **294**
- Pioderma gangrenoso **295**
- Infecciones cutáneas **296**
- Masas cutáneas benignas **298**
- Carcinoma de células basales **300**
- Carcinoma de células escamosas **301**
- Melanoma maligno **302**
- Micosis fungoide **304**

Eccemas

Definición

- Grupo de enfermedades cutáneas inflamatorias que se caracteriza en clínica por un exantema papulovesicular eritematoso y en el estudio histológico por la presencia de edema intraepidérmico (espongiosis).

Dermatitis atópica

- Dermatitis crónica que se manifiesta en personas con atopía.
- Es un trastorno muy común, con incidencia de hasta 15%.
- De manera característica ocurre en lactantes y niños.
- En clínica causa un exantema papulovesicular eritematoso con escozor, y afecta la cara y las superficies extensoras de los brazos y las piernas.
- Las biopsias de lesiones agudas muestran espongiosis epidérmica e inflamación dérmica.
- Las biopsias de lesiones más tardías muestran engrosamiento e hiperqueratosis de la epidermis con espongiosis leve.

Dermatitis por contacto irritante

- Enfermedad inflamatoria de la piel provocada por el efecto tóxico directo de un irritante.
- Es una causa común de enfermedad cutánea ocupacional.
- En clínica causa eritema con vesiculación.
- Las biopsias muestran espongiosis epidérmica e inflamación dérmica.

Dermatitis por contacto alérgica

- Enfermedad cutánea inflamatoria causada por una reacción de hipersensibilidad retardada a un alergeno al cual el paciente ha quedado sensibilizado.
- Es una enfermedad cutánea ocupacional común (bien descrita en peluqueros).
- En clínica causa pápulas y vesículas con escozor 12 a 48 h después de la exposición.
- Las causas comunes comprenden níquel, cosméticos y alimentos.
- Las biopsias muestran espongiosis epidérmica con formación de vesículas y un infiltrado inflamatorio que por lo usual incluye eosinófilos.

Dermatitis numular

- Enfermedad cutánea inflamatoria de causa desconocida.
- En clínica muestra pápulas y vesículas pequeñas que muestran coalescencia hacia parches en forma de moneda.
- Las biopsias muestran espongiosis e inflamación epidérmicas en lesiones tempranas. Las lesiones más antiguas muestran hiperplasia epidérmica.

Dermatitis seborreica

- Enfermedad inflamatoria común de la piel que afecta de 1 a 3% de las personas.
- Algunas evidencias sugieren que puede ser el resultado de una respuesta inmunitaria anormal a organismos *Malassezia*, pero esto es controvertido.
- En clínica se observan pápulas y placas eritematosas con descamación, a veces con un aspecto graso, sobre cuero cabelludo, orejas, cejas y área nasolabial.
- Las biopsias muestran espongiosis e hiperplasia epidérmicas variables con paraqueratosis suprayacente centrada sobre folículos pilosos.

Psoriasis

Definición

- Trastorno cutáneo crónico, con recaídas, relacionado con hiperproliferación anormal de la epidermis.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta a ~ 2% de las personas.
- La edad media de inicio es a los 25 años.

Causas

- La evidencia actual sugiere que la psoriasis es el resultado de una reacción inmunitaria anormal a un desencadenante externo en un individuo que tiene susceptibilidad genética.
- Los factores que se sabe que desencadenan la enfermedad o que la exacerbán son estrés, infecciones, clima, alcohol, tabaquismo y traumatismo.
- En estudios de análisis de enlace en el ámbito de genoma se han identificado al menos nueve loci cromosómicos vinculados con psoriasis; casi todos ellos parecen ser genes que codifican para proteínas del HLA, citocinas, o receptores de citocina.

Patogenia

- Células dendríticas plasmacitoides activadas en la piel migran hacia ganglios linfáticos de drenaje donde inducen la diferenciación de células T vírgenes hacia células T auxiliares citotóxicas tipos 1 y 17.
- Las células T efectoras circulan hacia la piel, donde elaboran citocinas, incluso IL-17, IL-22, IFN-γ y TNF-α, que estimulan la hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos.

Presentación

- La psoriasis típica da lugar a placas ovales eritematosas bien demarcadas con descamación nacarada adherente.
- Los sitios de predilección son cejas, rodillas y cuero cabelludo.
- La afección de las uñas es común, con formación de hoyuelos y con onicólisis.
- La psoriasis en gotas es una variante clínica que se caracteriza por pápulas eritematosas pequeñas de 1 a 5 mm de tamaño. Muchos de estos casos van precedidos por infección estreptocócica.
- La psoriasis grave puede causar eritrodermia (psoriasis eritrodérmica).

Datos histopatológicos

- Las lesiones típicas muestran hiperplasia epidérmica psoriasiforme con un adelgazamiento de las placas suprapapilares. Existen placas de paraqueratosis, con una disminución de la capa granular por debajo de la paraqueratosis.
- Se observan acumulaciones de neutrófilos en el estrato córneo (microabscesos de Munro) y pueden encontrarse también dentro del estrato espinoso.
- La dermis contiene capilares dilatados y un infiltrado inflamatorio.

Pronóstico

- Por lo común la evolución es crónica.
- Puede tener repercusiones importantes sobre la calidad de vida.

Líquen plano

Definición

- Una enfermedad inflamatoria de la piel vinculada en clínica con pápulas de color púrpura con escozor; en el estudio histológico se observa un patrón de reacción líquenoide.

Datos epidemiológicos

- Afecta a ~ 1% de la población.
- Por lo general aparece en adultos de mediana edad, con predominio ligero en mujeres.

Causas

- Se desconocen.

Patogenia

- Se cree que representa una reacción de hipersensibilidad retardada a un antígeno epidérmico no identificado.

Presentación

- Las lesiones cutáneas son pápulas violáceas, con parte superior plana, pequeñas, que por lo regular producen escozor intenso.
- Líneas de color blanco finas (estrías de Wickham) por lo general cruzan la superficie.
- Las lesiones por lo usual ocurren en la cara flexora de muñecas, caras extensoras de las manos y antebrazos.
- La afección oral es común (p. 86), al igual que las lesiones genitales (pp. 183 y 186), en particular en varones.

Datos histopatológicos

- Por debajo de la epidermis hay un infiltrado inflamatorio tipo banda, denso, que contiene linfocitos y macrófagos.
- La capa basal de la epidermis muestra daño vacuolar con formación de cuerpo citoide y escape de melanina.
- La epidermis muestra acantosis irregular, hiperqueratosis e hipergranulosis en forma de cuña.

Pronóstico

- La enfermedad casi siempre se resuelve de manera espontánea al cabo de un periodo variable que va de semanas a un año.

Eritema multiforme

Definición

- Trastorno cutáneo inflamatorio relacionado en clínica con lesiones en diana distintivas y en el estudio histológico con un patrón de reacción de interfase.

Datos epidemiológicos

- Es relativamente común.
- Afecta principalmente a personas jóvenes, incluso niños.

Causas

- La mayor parte de los casos está enlazada a infecciones actuales o previas por virus del herpes simple (HSV) (que puede no siempre ser manifiesta en clínica).
- También han quedado implicados otros agentes infecciosos, p. ej., *Mycoplasma*.
- Los fármacos son una causa reconocida.

Patogenia

- Se cree que representa una reacción de hipersensibilidad retardada a antígenos del HSV transportados hacia la piel en linfocitos circulantes.

Presentación

- Parches eritematosos redondos separados, de 1 a 2 cm de tamaño, con alteración de la pigmentación central, que pueden presentar ampollas (lesiones en "diana").
- La mayor parte de los casos daña las extremidades.
- La afección oral leve es común.

Datos histopatológicos

- Las biopsias muestran una dermatitis de interfase caracterizada por un infiltrado inflamatorio linfohistiocítico superficial con degeneración vacuolar de células basales prominente y apoptosis de queratinocitos.
- Los casos con daño notorio de células basales pueden dar lugar a formación de hendiduras y ampollas subepidérmicas.

Pronóstico

- Casi todos los casos son autolimitados, pero los episodios recurrentes son comunes.

Granuloma anular

Definición

- Enfermedad cutánea inflamatoria clásicamente vinculada en clínica con lesiones anulares y en el estudio histológico con inflamación granulomatosa necrobiótica.

Datos epidemiológicos

- Es común.

Causas

- Se desconocen en la mayoría de los pacientes.
- Un pequeño número de casos se ha enlazado con infección por *Borrelia*.

Patogenia

- La actual evidencia sugiere que representa un patrón de reacción cutánea en antígenos aún no definidos.

Presentación

- Las lesiones localizadas de granuloma anular constan de pápulas de color carne o rojo que se alinean y forman una lesión anular de 1 a 5 cm.
- Por lo general hay afección de sitios acrales, en especial nudillos y dedos de las manos.

Datos histopatológicos

- La dermis contiene un granuloma en empalizada, que se caracteriza por un área central de colágeno degenerado (necrobiótico) rodeado por histiocitos, linfocitos y fibroblastos dispuestos de manera radial.
- A menudo existe mucina dentro del foco necrobiótico.
- A veces el proceso forma una lesión más sutil, poco definida, en la dermis, más que un granuloma en empalizada bien formado típico (granuloma anular intersticial).

Pronóstico

- Alrededor de la mitad de los casos se resuelve en el transcurso de dos años luego del inicio, aunque las recurrencias son bastante comunes.

Pénfigo vulgar

Definición

- Enfermedad cutánea inmunoampollar que se debe a anticuerpos contra proteínas desmosomales epidérmicas.

Datos epidemiológicos

- Es raro; la incidencia es de 0.1 a 1 por 100 000 habitantes por año.
- Por lo general afecta a adultos de mediana edad, de 40 a 60 años de edad.

Causas

- Producción de autoanticuerpos dirigidos contra la cadherina desmosomal, desmogleína-3.

Patogenia

- El anticuerpo se une al dominio extracelular de la desmogleína-3, lo que lleva a daño desmosomal y a acantólisis.
- La opinión tradicional era que la fijación de complemento conducía a acantólisis; sin embargo, algunos investigadores han sugerido que la acantólisis tal vez se deba a colapso del citoesqueleto, independiente de la acción del complemento.

Presentación

- La mayor parte de los casos inicia con erosiones y ampollas orales, seguidas semanas o meses más tarde por la aparición de lesiones cutáneas.
- Las lesiones en la piel son ampollas frágiles que se desarrollan sobre piel normal o eritematosa. Las ampollas se rompen con facilidad y dejan un área de erosión dolorosa.
- Las lesiones en la piel típicamente ocurren en cara, cuero cabelludo, axilas e ingles.

Datos histopatológicos

- Las biopsias muestran una cavidad de ampolla dentro de la epidermis, que contiene queratinocitos acantolíticos.
- De manera característica, el nivel de la hendidura es suprabasal, de modo que el piso de la ampolla está revestido por una capa única de queratinocitos basales intactos.
- La acantólisis también puede afectar la epidermis de estructuras de anexos.
- Por lo normal hay un infiltrado inflamatorio dérmico subyacente, que incluye muchos eosinófilos.

Estudio de inmunofluorescencia

- La inmunofluorescencia directa sobre piel perilesional revela un depósito de IgG y C3 en la región intercelular de la epidermis.

Pronóstico

- La tasa de mortalidad es baja con regímenes inmunosupresores apropiados.
- Casi todas las complicaciones se relacionan con la terapia.

Penfigoide ampollar

Definición

- Enfermedad cutánea inmunoampollar debida a autoanticuerpos contra proteínas hemidesmosomales epidérmicas.

Datos epidemiológicos

- Es el trastorno cutáneo inmunoampollar más común, pero aún es una enfermedad rara, con una incidencia anual de 7 por 1 000 000 de habitantes.
- La mayor parte de los casos surge en adultos ancianos de > 70 años de edad.

Causas

- Producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas hemidesmosomales epidérmicas.
- Los dos antígenos clave se conocen como BPAg1 y BPAg2.

Patogenia

- La unión del anticuerpo da pie a fijación de complemento y a flujo de entrada de células inflamatorias, incluso eosinófilos.
- La acción citotóxica directa lleva a la alteración de los hemidesmosomas que fijan la epidermis a la dermis y separación resultante de la epidermis entera de la dermis.

Presentación

- Las lesiones cutáneas típicas son ampollas intactas tensas grandes que aparecen sobre piel normal o eritematosa.
- Los sitios de predilección son parte baja del tronco, parte interna de los muslos, antebrazos, axilas e ingles.

Datos histopatológicos

- Las biopsias muestran una ampolla subepidérmica que contiene muchos eosinófilos.
- La dermis subyacente es edematosa y, además, contiene un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos.

Estudio de inmunofluorescencia

- El estudio de inmunofluorescencia directa sobre piel perilesional revela depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la zona de la membrana basal.

Pronóstico

- La mortalidad es baja con regímenes inmunosupresores apropiados.
- Casi todas las complicaciones se relacionan con la terapia.

Dermatitis herpetiforme

Definición

- Trastorno cutáneo inmunoampollar que se caracteriza por pápulas y vesículas con escozor intenso, depósito granular de IgA en la dermis papilar y una fuerte vinculación con enfermedad celiaca.

Datos epidemiológicos

- Es rara.
- Puede afectar a personas de cualquier edad, pero la incidencia máxima se observa en adultos jóvenes, de 20 a 40 años de edad.
- Es dos veces más frecuente en varones que en mujeres.
- La enfermedad es en particular común en el norte de Europa e Irlanda.
- Hasta 90% de las personas tiene evidencia de enfermedad celiaca, aunque ésta puede ser subclínica.

Causas

- Los anticuerpos IgA contra transglutaminasa formados en el intestino parecen ser el mediador clave.

Patogenia

- Los anticuerpos IgA contra transglutaminasa reaccionan con enzimas transglutaminasa en la piel.
- La fijación de complemento estimula la quimiotaxis de neutrófilos hacia la dermis papilar.
- Las enzimas liberadas a partir de neutrófilos llevan a la formación de ampollas.

Presentación

- El exantema está compuesto de grupos de pápulas y vesículas que generan escozor intenso.
- Los sitios de predilección son hombros, espalda, nalgas, codos y rodillas.

Datos histopatológicos

- Las biopsias de lesiones tempranas muestran acumulaciones de neutrófilos dentro de la dermis papilar (microabscesos en la dermis papilar).
- Las biopsias de lesiones establecidas muestran una ampolla subepidérmica rica en neutrófilos.

Estudio de inmunofluorescencia

- La inmunofluorescencia directa de piel perilesional revela depósito granular de IgA en la dermis papilar.

Pronóstico

- La enfermedad por lo regular es crónica y dura toda la vida, pero muestra una notoria respuesta al fármaco dapsona.

Eritema nodoso

Definición

- Un síndrome que se caracteriza en clínica por una erupción cutánea nodular eritematosa dolorosa y en el estudio histológico por una pancitulitis septal.

Datos epidemiológicos

- Típicamente afecta a adultos jóvenes, con evidente predilección por mujeres.

Causas

- Se han descrito muchas causas.
- Las vinculaciones más comunes son sarcoidosis (p. 349), infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal (pp. 104 y 105) y fármacos.

Patogenia

- Se desconoce, pero quizás representa una forma de reacción de hipersensibilidad a infección, fármaco o una enfermedad sistémica subyacente.

Presentación

- Inicio repentino de nódulos cutáneos hipersensibles, calientes y rojos.
- De forma clásica afecta las espinillas, pero puede haber afección de otros sitios.
- También puede haber síntomas sistémicos, como fiebre y malestar general.

Datos histopatológicos

- Las biopsias muestran una pancitulitis septal que se caracteriza por un infiltrado inflamatorio centrado en los tabiques de la grasa subcutánea.
- El infiltrado inflamatorio está compuesto de manera predominante de linfocitos y macrófagos.
- Están bien descritas acumulaciones de histiocitos rodeadas por espacios tipo hendidura (granuloma radial de Mieschner).

Pronóstico

- La enfermedad por lo general se limita por sí sola al cabo de un periodo de semanas; los nódulos cutáneos al final involucionan y se decoloran, más bien como una equimosis.

Pioderma gangrenoso

Definición

- Enfermedad cutánea inflamatoria que se caracteriza por la aparición de una o más úlceras necróticas grandes con bordes violáceos indeterminados e irregulares.

Datos epidemiológicos

- Es poco común.
- Típicamente afecta a adultos de mediana edad.

Causas

- Se desconocen, aunque más de la mitad de los casos se relaciona a una enfermedad sistémica (en particular enfermedad inflamatoria intestinal y artritis).

Patogenia

- Se desconoce, aunque se han descrito muchas anomalías inmunitarias.
- Existe controversia respecto a si representa una forma de vasculitis.

Presentación

- La lesión empieza como una pústula o nódulo, eritematoso, típicamente en una extremidad inferior.
- A menudo hay un antecedente de traumatismo menor (patergia).
- A continuación se presenta evolución rápida hacia una úlcera necrótica, con bordes de color rojo-púrpura socavados.

Datos histopatológicos

- Los datos histológicos son variables e inespecíficos.
- Hay ulceración epidérmica con inflamación dérmica subyacente extensa y formación de absceso.

Pronóstico

- La recurrencia es común y más de la mitad de los pacientes requiere terapia a largo plazo para controlar la enfermedad.

Infecciones cutáneas

Foliculitis aguda

- Infección de folículos pilosos, por lo usual debida a *Staphylococcus (S.) aureus*.
- Se presenta con pústulas hipersensibles pequeñas y rojas.
- La extensión profunda de la inflamación aguda puede llevar a un furúnculo, con más eritema circundante y dolor. Después de la curación puede haber formación de tejido cicatrizal.

Impétigo

- Infección cutánea bacteriana superficial, altamente infecciosa.
- Es muy común, en particular en niños.
- Se origina por *S. aureus* o por *Streptococcus (S.) pyogenes*.
- Se presenta con vesículas cubiertas por una costra de color amarillo oro, de modo característico alrededor de la boca y la nariz.

Síndrome estafilocócico de la piel escaldada

- Enfermedad cutánea con formación de ampollas superficiales causada por cepas de *S. aureus* que producen una toxina epidermolítica.
- Se observan casi de manera exclusiva en recién nacidos y niños de corta edad.
- El exantema cutáneo de inicio es eritematoso y a continuación se cubre extensamente con ampollas que tienen un aspecto parecido a una escaldadura.
- La curación ocurre en el transcurso de 2 a 3 semanas sin formación de tejido cicatrizal.

Celulitis

- Infección cutánea profunda causada por *S. pyogenes*.
- En su mayor parte se presenta en las piernas como un exantema eritematoso con edema.
- En clínica puede imitar de manera estrecha trombosis venosa profunda (libro p. 37).

Fascitis necrosante

- Infección necrosante rápidamente progresiva de tejidos blandos subcutáneos.
- *S. aureus* y estreptococos β-hemolíticos del grupo A (apodados "bacterias comedoras de carne") son los organismos que se cultivan más comúnmente, pero la infección suele ser polimicrobiana.
- La gangrena de Fournier es una variante que ocurre en el escroto (libro p. 184).
- El desbridamiento quirúrgico rápido es esencial para evitar sepsis sistémica.

Tuberculosis cutánea

- La mayor parte de los casos se origina por diseminación hematogena desde una infección tuberculosa en otro lugar del cuerpo.
- Las lesiones se ven en su mayor parte en la cara (en particular alrededor de la nariz) como pápulas y placas de color rojo con una consistencia gelatinosa.
- Las biopsias muestran granulomas tuberculosos confluentes en la dermis que pueden mostrar necrosis central. Por lo general no son demostrables bacilos ácido-alcohol resistentes, porque son demasiado escasos.

Infecciones por micobacterias no tuberculosas

- Varias micobacterias ambientales no tuberculosas pueden causar infección si se inoculan en la piel.
- Los ejemplos son *Mycobacterium (M.) marinum* (que se relaciona con lesiones subacuáticas), *M. fortuitum/chelonae* y *M. kansasii*.

- Las biopsias típicamente muestran áreas de inflamación granulomatosa supurativa dentro de la cual pueden encontrarse pequeños números de bacilos ácido-alcohol resistentes.

Verrugas virales

- Lesiones cutáneas muy comunes causadas por infección por el virus del papiloma humano (HPV).
- Pueden presentarse en cualquier lugar en la piel en personas de cualquier edad.
- En clínica aparecen como pápulas queratósicas.
- Los individuos inmunosuprimidos pueden presentarlas en grandes números.
- Las biopsias muestran papilomatosis notoria con hiperqueratosis y escalones de paraqueratosis. Los queratinocitos muestran efectos citopáticos del HPV típicos, con vacuolización y gránulos de queratohialina grandes.

Herpes simple

- Se origina por HSV tipos 1 y 2.
- Las infecciones afectan las áreas oral o genital, o ambas.
- La infección dura toda la vida debido a latencia viral dentro de ganglios sensoriales.
- Muchos factores pueden precipitar episodios recurrentes, que se caracterizan por el inicio de grupos de vesículas sobre una base eritematosa.
- Las biopsias muestran degeneración balonizante de queratinocitos, con acantólisis. Los núcleos de queratinocitos contienen inclusiones intranucleares pálidas características.

Varicela-zóster

- El virus de la varicela-zóster (VZV) es muy contagioso, y la mayoría de los individuos queda infectada durante la niñez, lo que da pie a varicela.
- La infección dura toda la vida debido a latencia viral dentro de ganglios sensoriales.
- La reactivación del virus durante la adultez conduce a herpes zóster y se presenta como una erupción vesicular tipo banda a lo largo de la distribución de un nervio sensorial.

Molusco contagioso

- Se origina por infección por molluscipoxvirus.
- Da lugar a la erupción de grupos de pápulas umbilikadas pequeñas en cara, extremidades y tronco de niños de corta edad, o en la región genital de adultos jóvenes.
- Las biopsias muestran una proliferación epidérmica lobulillar altamente distintiva, en la cual los queratinocitos contienen inclusiones citoplasmáticas basófilas grandes.

Dermatofitosis

- Micosis superficiales comunes provocadas por hongos "de la tiña".
- Causan lesiones anulares eritematosas, con descamación, que se agrandan de modo lento, sobre el cuerpo (tiña del cuerpo), la cabeza (tiña de la cabeza) o los pies (tiña de los pies).

Tiña (pitiriasis) versicolor

- Infección micótica superficial causada por la levadura *Malassezia globosa*.
- Se presenta con múltiples áreas de hipopigmentación o hiperpigmentación con descamación fina en adultos jóvenes.
- Las biopsias muestran levaduras gemantes e hifas dentro del estrato córneo ("espagueti y albóndigas").

Masas cutáneas benignas

Pólips fibroepiteliales

- Lesiones muy comunes que de manera característica ocurren como múltiples pápulas pedunculadas pequeñas alrededor del cuello, axilas e ingles.
- Casi todos se extirpan por razones estéticas o porque se atoran en la ropa.
- El estudio histológico revela que están compuestos de un centro de tejido fibrovascular cubierto por epidermis normal o hiperplásica.

Quistes epidermoides

- Quistes cutáneos comunes que típicamente surgen en cara, cuello, la parte alta del tronco, vulva o escroto.
- Desde el punto de vista histológico, el quiste está lleno con queratina laminada y revestido por epitelio escamoso con una capa granular.

Quistes pilares (triquilemales)

- Quistes cutáneos comunes que casi siempre se presentan en el cuero cabelludo.
- Desde el punto de vista histológico, el quiste está revestido por células epiteliales escamosas pálidas que muestran queratinización repentina sin formación de una capa granular.

Queratosis seborreicas

- Lesiones muy comunes que se ven en adultos de mediana edad y ancianos.
- Aparecen como nódulos verrugosos, grasos, de color pardo-negruzco, que a menudo son múltiples.
- Pueden ocurrir en cualquier lugar del cuerpo, salvo palmas y plantas.
- En el estudio histológico se observa que están compuestas de una proliferación de queratinocitos basaloideos que muestran diferenciación escamosa variable, a menudo con hiperqueratosis y formación de quiste córnico.

Lentigo simple

- Lesión melanocítica muy común que se presenta como manchas bien circunscritas de color pardo a negro, que pueden observarse en cualquier lugar del organismo.
- El estudio histológico muestra alargamiento de las crestas interpapilares epidérmicas, relacionado con un número aumentado de melanocitos basales. La pigmentación está elevada dentro de la epidermis y en la dermis papilar.

Nevos melanocíticos

- Lesiones melanocíticas en extremo comunes que casi son universales en individuos de raza blanca y pueden encontrarse en cualquier lugar del cuerpo.
- Típicamente muestran evolución temporal desde nevo de unión → nevo compuesto → nevo intradérmico.
- En el estudio histológico, los nevos de unión muestran nidos de melanocitos ubicados en los extremos de las crestas interpapilares. Los nevos compuestos contienen una población dérmica de melanocitos además de nidos de unión. Los nevos intradérmicos sólo contienen melanocitos dérmicos.

Nevo azul común

- Un nevo melanocítico dérmico relativamente común que aparece como una pápula de color azul oscuro en individuos de un amplio rango de edades.
- Puede ocurrir en cualquier lugar del organismo, pero más comúnmente en manos, pies, nalgas, cuero cabelludo y cara.

- El estudio histológico muestra que está compuesto de melanocitos dérmicos fusiformes y dendríticos densamente pigmentados.

Nevo de Spitz

- Lesión melanocítica benigna que de forma característica se presenta en niños o adultos jóvenes como una pápula o nódulo de color rosado o rojo/pardo.
- Por lo general se observa en cabeza, cuello y extremidades.
- Desde el punto de vista histológico, los nevos de Spitz por lo regular son lesiones melanocíticas compuestas, que constan de células epiteloides o fusiformes, o ambas, grandes, que contienen abundante citoplasma eosinófilo y un núcleo notorio.
- Los nevos de Spitz tienen particular importancia desde el punto de vista histológico porque el tamaño grande de los melanocitos puede llevar a un diagnóstico erróneo de melanoma.

Lipoma

- Tumor adiposo benigno muy común.
- Se presenta como una masa subcutánea indolora, móvil, de crecimiento lento.
- El estudio histológico revela que está compuesto de lobulillos de adipocitos maduros.

Dermatofibroma

- Tumor fibroso benigno común de la piel.
- Se presenta como una pápula de color rojo-parduzco en el tronco o la parte baja de las piernas.
- Desde el punto de vista histológico consiste en una lesión dérmica poco definida, compuesta de células fusiformes entremezcladas cortas, con una cantidad variable de colágeno, macrófagos espumosos, vasos sanguíneos y células inflamatorias.

Hemangioma capilar lobulillar

- Tumor vascular benigno que también se conoce como granuloma piógeno.
- Se presenta como pápulas o nódulos de color rojo, que a menudo se ulceran y sangran.
- Ocurre en su mayor parte en cabeza y cuello o en extremidades.
- En el estudio histológico se observa que está compuesto de una lesión dérmica polipoide compuesta de lobulillos de capilares pequeños.

Neurofibroma

- Tumor cutáneo benigno común de la vaina nerviosa.
- Casi todos los casos son esporádicos, pero nótese que los neurofibromas y las manchas café con leche múltiples se relacionan con neurofibromatosis tipo 1.
- Se presenta como una pápula o nódulo de color carne, blando, en cualquier sitio de la piel.
- Desde el punto de vista histológico está compuesto de una lesión dérmica o subcutánea que contiene células de Schwann y fibroblastos en un fondo fibrilar.

Pilomatrizoma

- Tumor benigno común de la piel que muestra diferenciación de la matriz del pelo.
- Se presenta como una pápula o nódulo firme en un niño o en un adulto joven.
- A menudo ocurre en la mejilla.
- Desde el punto de vista histológico está compuesto de nódulos de células basaloides que muestran transformación hacia células eosinofílicas anucleadas ("células fantasma") en el centro de los nódulos. La calcificación es muy común.

Carcinoma de células basales

Definición

- Grupo de tumores epidérmicos malignos compuestos de células basaloides.

Datos epidemiológicos

- Tumores muy comunes que explican 70% de las enfermedades malignas cutáneas.
- Se observa de manera predominante en adultos de piel clara, con daño por luz solar.

Causas

- La exposición acumulativa a radiación ultravioleta (UV) es el factor de riesgo clave.

Carcinogénesis

- Casi todos muestran mutaciones en genes que codifican para proteínas involucradas en la vía del *sonic hedgehog*, más comúnmente PTCH1.
- Una proporción más pequeña muestra mutaciones en SMOOTHENED que codifica para la proteína por lo normal inhibida por la proteína PATCHED1.

Presentación

- Casi todos aparecen como pápulas o nódulos nacarados sobre piel expuesta a la luz solar.
- Puede ocurrir ulceración.
- Las variantes superficiales se presentan como parches eritematosos que pueden confundirse con lesiones eccematosas.

Datos histopatológicos

- El tumor está compuesto de grupos de células basaloides pequeñas con citoplasma escaso que crecen en diversos patrones. Es característico que las células en el borde de los grupos estén alineadas en una empalizada (empalizada periférica).
- El estroma del tumor de modo típico es laxo y mucinoso.
- A menudo se observan espacios de retracción artefactuales entre las células tumorales y el estroma y pueden ser una característica diagnóstica útil.
- Se reconocen varios subtipos morfológicos, entre ellos nodular, superficial, infiltrativo, morfeico y micronodular.

Pronóstico

- Muestra conducta localmente invasiva, pero las metástasis son en extremo raras.
- La extirpación completa por lo regular es curativa.
- Las recurrencias son más comunes en sitios de alto riesgo (cabeza y cuello), y con ciertos subtipos morfológicos (infiltrativo, morfeico, micronodular).

Estadificación anatomopatológica de carcinomas cutáneos

Tumor primario (T)

pT1: El tumor mide 2 cm o menos de tamaño.

pT2: El tumor mide > 2 cm de tamaño.

pT3: El tumor invade músculo, hueso, cartílago, mandíbula y órbita.

pT4: El tumor invade la base del cráneo, el esqueleto axial.

Ganglios linfáticos regionales (N)

pN1: Metástasis hacia un solo ganglio linfático que mide < 3 cm de tamaño.

pN2: Metástasis hacia un solo ganglio linfático que mide 3 a 6 cm de tamaño o múltiples metástasis ganglionares, ninguna de las cuales mide > 6 cm.

pN3: Cualquier metástasis ganglionar que mide > 6 cm.

Carcinoma de células escamosas

Definición

- Tumor epidérmico maligno que muestra diferenciación escamosa.

Datos epidemiológicos

- Los tumores comunes explican ~ 15% de las enfermedades malignas cutáneas.
- Casi todos surgen en piel expuesta a la luz solar de ancianos de piel clara.

Causas

- Casi todos se relacionan con exposición acumulativa a radiación UV.
- La inmunosupresión incrementa el riesgo. Los receptores de trasplante muestran propensión particular a presentar tumores múltiples.

Carcinogénesis

- Casi todos surgen a partir de **queratosis actínicas** que son lesiones epidérmicas displásicas que surgen en piel dañada por la luz solar.
- La radiación UV, en particular UVB, induce daño de DNA en genes que controlan el crecimiento, como KRAS y CDK4.

Presentación

- Placas o nódulos cutáneos, a menudo con una costra de superficie queratinosa.
- Puede haber ulceración.

Datos histopatológicos

- Se observan nidos, láminas y cordones de células epiteliales escamosas atípicas que surgen a partir de la epidermis e infiltran hacia la dermis subyacente.
- Los tumores se clasifican por grados en bien diferenciados, moderadamente diferenciados o poco diferenciados, dependiendo de la magnitud de la queratinización.

Pronóstico

- Casi todos sólo son localmente infiltrativos en el momento del diagnóstico y se curan por extirpación quirúrgica.
- Los factores de riesgo para recurrencia o metástasis son la profundidad de la invasión, la poca diferenciación, la invasión perineural, escisión estrecha e inmunosupresión.

Estadificación anatomopatológica de carcinomas cutáneos

Tumor primario (T)

pT1: El tumor mide 2 cm o menos de tamaño.

pT2: El tumor mide > 2 cm de tamaño.

pT3: El tumor invade músculo, hueso, cartílago, mandíbula, órbita.

pT4: El tumor invade la base del cráneo, el esqueleto axial.

Ganglios linfáticos regionales (N)

pN1: Metástasis ganglionar única que mide < 3 cm de tamaño.

pN2: Metástasis ganglionar única que mide 3 a 6 cm de tamaño o múltiples metástasis ganglionares, ninguna de las cuales mide > 6 cm.

pN3: Cualquier metástasis ganglionar que mide > 6 cm.

Melanoma maligno

Definición

- Tumor melanocítico maligno.

Datos epidemiológicos

- Es menos común que los carcinomas de células basales o de células escamosas de la piel, pero es mortal con frecuencia mucho mayor.
- Predomina en individuos de piel clara con exposición a la luz solar.

Causas

- La exposición intermitente a radiación UV en dosis altas es el principal factor de riesgo.
- También puede ser importante un elemento de susceptibilidad genética.

Aspectos genéticos

- Los melanomas que surgen en sitios expuestos de manera intermitente al sol típicamente muestran mutaciones en BRAF como un elemento genético temprano.
- La progresión se relaciona con la acumulación de mutaciones en genes, entre ellos KIT, MITF, CDKN2A, TP53 y PTEN.
- La mayoría también demuestra aberraciones cromosómicas en forma de ganancias o pérdidas, o ambas, de partes de cromosoma.

Presentación

- Casi todos los melanomas se presentan como lesiones cutáneas pigmentadas que muestran **Asimetría**, **Bordes irregulares**, **Color no uniforme** y **Diámetro > 6 mm** (el acrónimo "ABCD").

Datos histopatológicos

- Común a todas las formas de melanoma maligno es la presencia de una proliferación neoplásica de melanocitos muy atípicos.
- Si el proceso está confinado a la epidermis, puede emplearse el término **melanoma in situ**.
- Una vez que se ha presentado la invasión hacia la dermis, puede emplearse el término **melanoma invasivo**.

Evolución

- Casi todos los melanomas de inicio crecen como una lesión plana de una manera radial, conocida como la **fase de crecimiento radial**. Durante esta fase, no hay invasión dérmica, o las células dentro de la dermis no pueden sobrevivir y proliferar.
- Con la progresión, el crecimiento cambia de modo que las células dentro de la dermis son capaces de proliferar. Esto se conoce como **fase de crecimiento vertical** y se vincula con el surgimiento de potencial metastásico (figura 15.1).

Pronóstico

- La supervivencia se relaciona con la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico.
- Los determinantes clave del estadio son el grosor del melanoma (conocido como el **grosor de Breslow**) y la presencia de ulceración.
- La tasa mitótica ahora también es reconocida como un fuerte indicador del pronóstico en melanomas en fase de crecimiento vertical.

Estadificación anatomo-patológica TNM 7 del melanoma maligno

Tumor primario (T)

- pT1a: Tumor \leq 1.0 mm de grosor, sin ulceración, mitosis $< 1/\text{mm}^2$.
- pT1b: Tumor \leq 1.0 mm de grosor, con ulceración o mitosis $\geq 1/\text{mm}^2$.
- pT2a: Tumor de 1.01 a 2.0 mm de grosor, sin ulceración.
- pT2b: Tumor de 1.01 a 2.0 mm de grosor, con ulceración.
- pT3a: Tumor de 2.01 a 4.0 mm de grosor, sin ulceración.
- pT3b: Tumor de 2.01 a 4.0 mm de grosor, con ulceración.
- pT4a: Tumor $>$ 4.0 mm de grosor, sin ulceración.
- pT4b: Tumor $>$ 4.0 mm de grosor, con ulceración.

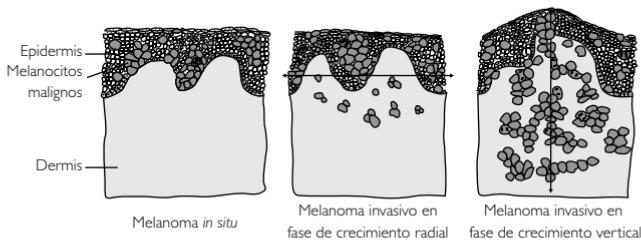


Figura 15.1 Diagrama de las diferentes etapas del melanoma. El melanoma *in situ* comprende melanocitos malignos confinados a la epidermis. En el melanoma invasivo en fase de crecimiento radial, melanocitos malignos invaden la dermis, pero el crecimiento del tumor aún está confinado a la epidermis. En el melanoma invasivo en fase de crecimiento vertical, el crecimiento del tumor cambia desde la epidermis hacia la dermis.
Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 381, figura 16.14.

Micosis fungoide

Definición

- Un linfoma de células T de bajo grado, de linfocitos T que se alojan en la piel, variablemente epidermotrópico.

Datos epidemiológicos

- Es la forma más común de linfoma cutáneo primario, pero en general es una enfermedad poco común; afecta a 0.3 por 100 000 personas anualmente.
- Por lo común es una enfermedad de la adultez, pero en ocasiones afecta a niños.

Causas

- Se desconocen.

Aspectos genéticos

- La progresión de la enfermedad se relaciona con aberraciones cromosómicas, que afectan en particular los cromosomas 8 y 17.

Presentación

- Se caracteriza por la aparición secuencial de parches, placas y tumores sobre piel no expuesta a la luz solar (en particular alrededor de nalgas y tronco).
- Los parches son múltiples lesiones con descamación, eritematosas, planas, grandes (> 10 mm).
- Las placas son lesiones elevadas que pueden aparecer dentro de partes o de novo.
- Por último se forman nódulos tumorales y a veces eritrodermia.
- En la enfermedad avanzada puede haber afección de la médula ósea, ganglios linfáticos y órganos viscerales.

Datos histopatológicos

- El estadio de parche muestra un leve infiltrado de células T en la dermis superior, vinculado con epidermotropismo variable. La enfermedad temprana a menudo es difícil de diagnosticar porque las características se superponen con las de varias enfermedades inflamatorias.
- La etapa de placa muestra un infiltrado de células T más prominente y tipo banda, con más epidermotropismo. Suelen observarse acumulaciones de linfocitos neoplásicos dentro de la epidermis (microabscesos de Pautrier). La atipia nuclear de los linfocitos es más apreciable.
- El estadio de tumor muestra un infiltrado dérmico más difuso que puede extenderse hacia la grasa subcutánea. Puede haber pérdida del epidermotropismo.

Inmunofenotipo

- La mayoría de los pacientes muestra un fenotipo de células T auxiliares, esto es, CD3+ CD4+ CD8-.

Pronóstico

- El riesgo de progresión y muerte se correlaciona con el estadio de la enfermedad en el momento de la presentación.
- La supervivencia a 10 años es alta (85 a 95%) en la enfermedad en estadio de parche y de placa, y disminuye hasta 40% en el estadio de tumor, y hasta 20% si existe afección ganglionar.

Patología osteoarticular

- Malformaciones osteoarticulares 306
- Osteoporosis 307
- Enfermedad de Paget 308
- Osteomalacia 309
- Osteomielitis 310
- Tumores óseos benignos 311
- Tumores óseos malignos 312
- Osteoartritis 313
- Artritis reumatoide 314
- Espondiloartropatías 315
- Artropatías por cristales 316
- Artritis séptica 317
- Tumores de tejido blando 318

Malformaciones osteoarticulares

Displasia de la cadera vinculada con el desarrollo

- Desarrollo imperfecto de la articulación de la cadera, que predispone a la articulación a luxación.
- Puede afectar la cabeza femoral, el acetáculo, o ambos.
- Afecta de 1 a 2 por 1 000 nacidos vivos.
- Todos los recién nacidos se investigan como parte del examen neonatal sistemático.
- Afecta por lo común más a la cadera izquierda.
- Es cuatro veces más común en niñas.
- Los factores de riesgo son: antecedente familiar; ser primogénito, parto de nalgas y oligohidramnios.
- Requiere tratamiento expedito para evitar osteoartritis secundaria.

Pie equinovaro

- Es conocido como "pie zambo".
- Una deformidad en la cual la parte anterior del pie está en aducción y supinación, mientras que la parte posterior apunta hacia abajo.
- Afecta a ~ 1 por 1 000 nacidos vivos.
- Por lo general es una anomalía idiopática aislada, pero puede relacionarse con espina bífida o con compresión *in utero* secundaria a oligohidramnios.
- La gravedad de la deformidad es variable.
- El tratamiento conservador puede ser eficaz; de otro modo, puede considerarse intervención quirúrgica.

Osteoporosis

Definición

- Enfermedad ósea metabólica caracterizada por reducción generalizada de la masa ósea, fragilidad aumentada de los huesos y predisposición a fractura.

Datos epidemiológicos

- Es muy común.
- De modo característico se presenta en ancianas, aunque personas de todas las edades pueden tener enfermedad silenciosa en clínica.

Causas

- La deficiencia de estrógeno es una vinculación clave.
- Otras relaciones reconocidas son terapia con glucocorticoide, síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad celiaca y enfermedad inflamatoria intestinal.

Patogenia

- La masa ósea en etapas avanzadas de la vida está determinada por la masa ósea máxima alcanzada al principio de la adultez y por la tasa subsiguiente de pérdida de hueso.
- La masa ósea máxima está determinada en su mayor parte por factores genéticos, pero es modificada por factores como nutrición, actividad física y salud en etapas tempranas de la vida.
- La pérdida de hueso se presenta con la edad debido a recambio óseo y actividad física decrecientes y absorción de calcio reducida a partir del intestino. En mujeres, la deficiencia de estrógeno después de la menopausia acelera de manera notoria la pérdida de huesos.
- Los glucocorticoides disminuyen la actividad y el lapso de vida osteoblásticos, reducen la absorción de calcio a partir del intestino e incrementan la pérdida renal de calcio. La producción de hormona sexual también queda suprimida, lo cual aumenta el recambio y la pérdida óseos.

Presentación

- La mayor parte de los casos es silenciosa en clínica hasta que ocurren fracturas por fragilidad.
- Los sitios de afección clásicos son vértebras, parte distal del radio, y cuello femoral.
- Las fracturas vertebrales llevan a pérdida de estatura y cifosis. Pueden ocurrir de manera espontánea, después de levantar objetos o de flexionarse.
- Las fracturas de la parte distal del radio (de Colles) y el cuello femoral se observan después de una caída, a menudo desde una altura de pie o menos.

Datos histopatológicos

- El hueso trabecular o esponjoso muestra adelgazamiento y desconexión de trabéculas óseas.
- El hueso cortical está adelgazado con el agrandamiento de canales haversianos.

Pronóstico

- Las fracturas de cuello femoral son las más problemáticas porque éstas requieren hospitalización y fijación quirúrgica.
- Los ancianos con problemas médicos coexistentes importantes pueden tener un riesgo mayor de mortalidad posoperatoria.

Enfermedad de Paget

Definición

- Enfermedad ósea metabólica caracterizada por recambio caótico excesivo de hueso en partes localizadas del esqueleto.

Datos epidemiológicos

- Variación geográfica notoria; es en particular común en el Reino Unido.
- Se observa en su mayor parte en adultos de edad avanzada.

Causas

- Se desconocen.
- Se ha sugerido una causa viral porque se han observado inclusiones virales dentro de osteoclastos de hueso pagetoide en la microscopía electrónica.

Patogenia

- La enfermedad pasa por varias etapas, las cuales pueden observarse de manera simultánea dentro del mismo hueso o en diferentes huesos.
- Al principio existe resorción osteoclástica intensa seguida por formación desenfrenada de hueso por osteoblastos.
- La actividad osteoblástica a continuación se hace demasiado exagerada, con el depósito de hueso débil muy engrosado que muestra propensión a deformidad y fractura patológica.

Presentación

- La mayoría de los pacientes es asintomática; el diagnóstico se hace de manera incidental en radiografías.
- La enfermedad sintomática por lo regular se presenta con dolor y deformidad óseos.

Datos bioquímicos

- ↑↑ Fosfatasa alcalina sérica debido a la actividad osteoblástica intensa.
- El calcio sérico por lo general es normal.

Datos histopatológicos

- Las trabéculas óseas están engrosadas, con un patrón "en rompecabezas" de líneas de cemento, que indica fases repetitivas de resorción y formación óseas.
- Los canales haversianos corticales son reemplazados por trabéculas irregulares.
- La médula ósea se hace densamente fibrótica.

Pronóstico

- La mayoría de los pacientes no sufre graves problemas.
 - Las complicaciones potenciales son fracturas patológicas y sordera debido a la compresión del par craneal VIII por huesos del cráneo en agrandamiento.
- El osteosarcoma (p. 312) es la complicación más importante de la enfermedad de Paget. Aunque sólo ocurre en < 1% de los casos, tiene muy mal pronóstico. El osteosarcoma debe considerarse en cualquier paciente que se sepa que tiene enfermedad de Paget si hay empeoramiento rápido del dolor óseo.

Osteomalacia

Definición

- Enfermedad ósea metabólica caracterizada por mineralización inadecuada de osteoide, lo que lleva a huesos anormalmente blandos.

Datos epidemiológicos

- Es poco común en países desarrollados.
- Se ve en su mayor parte en ancianos.

Causas

- Casi todos los casos se deben a deficiencia de vitamina D.
- Las causas comunes de deficiencia de vitamina D son poca exposición a la luz solar; malabsorción, enfermedades hepática crónica y renal crónica.

Patogenia

- La mineralización insuficiente de la matriz ósea conduce a un incremento de osteoide sobre trabéculas óseas.
- Los huesos se hacen anormalmente blandos y están propensos a deformidad o fractura.

Presentación

- Dolor e hipersensibilidad óseos difusos.
 - Debilidad de músculos proximales.
- Muchos casos quizás no se diagnostican debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas de presentación.

Datos histopatológicos

- Las trabéculas óseas están cubiertas por una capa excesivamente gruesa de osteoide no mineralizado.

Pronóstico

- Los complementos de vitamina D por lo general dan lugar a mineralización rápida de hueso y resolución de los síntomas, aunque es posible que persista cierta deformidad.

Osteomielitis

Definición

- Infección de un hueso.

Datos epidemiológicos

- Puede aparecer a cualquier edad.
- De manera característica, la osteomielitis hematógena aguda es una enfermedad de niños.

Adquisición de infección

- La osteomielitis aguda en niños típicamente depende de diseminación hematógena.
- Traumatismo penetrante, p. ej., fractura abierta.
- Iatrogénica, p. ej., después de un reemplazo de cadera o endodoncia.
- Diseminación directa desde una infección adyacente, p. ej., como una complicación de una úlcera de pie en un diabético.

Datos microbiológicos

- Casi todas se originan por *Staphylococcus (S.) aureus*.
- Los pacientes con enfermedad de células falciformes están propensos a osteomielitis por *Salmonella*.

Patogenia

- La infección da pie a flujo de células inflamatorias agudas hacia el hueso e inflamación supurativa.
- La destrucción de hueso lleva a áreas de hueso necrótico conocidas como un secuestro.
- El fracaso para erradicar la infección puede llevar a osteomielitis crónica con áreas de hueso necrótico infectado rodeadas por zonas de formación de hueso nuevo.

Presentación

- Fiebre y dolor en el hueso afectado.
- Los niños pueden presentarse con incapacidad para cargar peso.

Pronóstico

- Para alcanzar una curación se necesita tratamiento enérgico con antibióticos por vía intravenosa y desbridamiento quirúrgico de cualquier hueso necrótico.
- La aparición de osteomielitis después de un reemplazo de articulación puede llevar a fracaso de la prótesis.

Tumores óseos benignos

Osteocondroma

- Tumor óseo benigno formador de hueso.
- Típicamente crece como un nódulo exófítico solitario desde la metáfisis de un hueso largo cerca de la placa epifisaria de crecimiento.
- Es un tumor común, que por lo usual se presenta en niños.
- En el estudio histológico, la lesión tiene un pericordrio fibroso externo, una cubierta de cartílago y un callo óseo subyacente.

Condroma

- Tumor óseo benigno, formador de cartílago.
- Los encondromas surgen en la médula del hueso, típicamente en manos y pies.
- Los condromas periósticos surgen en la superficie del hueso; la parte proximal del húmero es un sitio característico.
- Por lo regular se descubren de manera incidental.
- En el estudio histológico, la lesión está compuesta de condrocitos establecidos dentro de una matriz cartilaginosa abundante.

Osteoma osteoide

- Tumor óseo benigno formador de hueso.
- Surgen más comúnmente en un hueso largo de un niño o de un adulto joven, en especial la parte proximal del fémur.
- El dolor, en especial por la noche, es una característica.
- Se identifica con facilidad en radiografías simples como un nido translúcido pequeño de < 1 cm de tamaño.
- En el estudio histológico la lesión está bien circunscrita y consta de un área densa hipervascular de trabéculas óseas rodeada por hueso reactivo.

Tumor óseo de células gigantes

- Neoplasia ósea benigna, localmente agresiva, que surge en los extremos de huesos largos.
- De manera característica se presenta en adultos jóvenes de 20 a 45 años de edad, con dolor y tumefacción sobre el sitio del tumor.
- El estudio histológico revela que el tumor está compuesto de láminas de células mononucleares ovoides neoplásicas intercaladas con células gigantes parecidas a osteoclastos, distribuidas de manera uniforme.
- En ~ 25% de los pacientes ocurre recurrencia local después de escisión. Las metástasis a distancia son muy raras, pero se han reportado.

Tumores óseos malignos

Metástasis

- Casi todos los tumores óseos malignos son metastásicos.
- Casi todos se originan a partir de carcinomas de pulmón, mama, riñón, tiroides y próstata.
- Casi todos los depósitos metastásicos son osteolíticos, es decir, destruyen hueso.
- Es característico que las metástasis óseas de carcinoma de próstata sean osteoescleróticas, es decir, estimulan la formación de hueso nuevo.
- Las metástasis óseas son una de las causas más comunes de hipercalcemia.

Osteosarcoma

- Tumor maligno formador de hueso.
- Es el tumor óseo primario maligno más común.
- Casi todos se presentan entre los 5 y los 25 años de edad, con dolor profundo persistente dentro de un hueso largo. Puede haber una masa palpable.
- Los casos que surgen en ancianos por lo común son consecutivos a enfermedad de Paget.
- En el estudio histológico el tumor está compuesto de células atípicas que producen osteoide.
- El osteosarcoma es un tumor altamente maligno que muestra diseminación hematogena temprana y rápida, en particular hacia los pulmones.
- El pronóstico se relaciona en su mayor parte con respuesta a la terapia preoperatoria. Quienes muestran respuesta tienen tasas de supervivencia a largo plazo de 80 a 90%, mientras que quienes no lo hacen tienen supervivencias breves, de < 15%.

Condrosarcoma

- Tumor maligno formador de cartílago.
- Es el segundo tumor óseo primario maligno más común.
- Casi todos ocurren en adultos de > 50 años de edad.
- El sitio más común son los huesos de la pelvis.
- El estudio histológico muestra que los tumores están compuestos de células variablemente atípicas que producen una matriz cartilaginosa. Los condrosarcomas se clasifican por grados desde el punto de vista histológico de 1 a 3; casi todos son grado 1 o 2.
- El grado histológico es el factor pronóstico más importante. La supervivencia a cinco años para tumores grado 1 es de 90%, mientras que para los tumores grado 2 o 3, está más cerca a 50%.

Sarcoma de Ewing

- Tumor óseo maligno de células redondas.
- Casi todos se observan en niños o adolescentes de < 20 años de edad.
- Tiende a presentarse con dolor y una masa en un hueso largo, pelvis o una costilla.
- El estudio histológico muestra células tumorales redondas pequeñas con citoplasma escaso. En algunos casos las células tumorales forman estructuras parecidas a roseta. Suelen observarse necrosis.
- La mayor parte de los casos muestra una translocación cromosómica t(11;22) recurrente que fusiona el gen EWS con el gen FLI1.
- Las tasas de supervivencia son de < 50%. El pronóstico depende del estadio, ubicación anatómica y tamaño del tumor.

Osteoartritis

Definición

- Grupo de enfermedades que se caracteriza por degradación articular.

Datos epidemiológicos

- Es la enfermedad articular más común.
- En el Reino Unido ~ 2 millones de personas tienen enfermedad sintomática.
- Es de manera predominante una enfermedad del anciano.

Causas

- En la mayoría de los pacientes no existe un trastorno subyacente claro (osteoartritis primaria).
- Otras enfermedades que causan lesión de articulaciones pueden dar lugar a osteoartritis secundaria (p. ej., artritis reumatoide, gota).

Patogenia

- El cambio primario parece ser daño del cartílago articular.
- La inflamación leve conduce a la liberación de metaloproteinasas a partir de condrocitos, que degradan la matriz de cartílago.
- El hueso subyacente queda expuesto y responde con engrosamiento.

Presentación

- Dolor, hipersensibilidad y rigidez articulares.
- Los síntomas de modo característico empeoran durante el día con la actividad.
- Afecta principalmente la cadera, rodilla, columna vertebral y articulaciones pequeñas de las manos.

Datos histopatológicos

- El cartílago articular se adelgaza y se pierde.
- El hueso subcondral está engrosado y es esclerótico.

Pronóstico

- La enfermedad tiende a empeorar con el paso del tiempo y requiere analgésicos.
- La enfermedad grave por lo general requiere reemplazo de la articulación.

Artritis reumatoide

Definición

- Enfermedad autoinmunitaria multisistémica en la cual la actividad de la enfermedad afecta más las articulaciones sinoviales.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta a ~ 1% de las personas.
- Afecta en particular a mujeres jóvenes y de mediana edad.

Causas

- Aún se desconoce el desencadenante inicial.
- Al parecer, una vez que empieza la inflamación llega a perpetuarse por sí misma.

Patogenia

- Las articulaciones afectadas muestran infiltración del sinovio por células T CD4+, células B, células plasmáticas y macrófagos.
- En respuesta, el sinovio prolifera y forma una masa de sinovio hiperplásico, conocida como **pannus**.
- El pannus erosiona el cartílago articular y destruye la articulación.

Presentación

- Rigidez, dolor e hinchaón simétricos de articulaciones de manos y pies.
- Los síntomas típicamente son más intensos por la mañana.

Datos serológicos

- ~ 70% de los pacientes es positivo para **factor reumatoide** (RhF), un autoanticuerpo que se une a la porción Fc de IgG. El RhF a menudo es positivo en otras enfermedades autoinmunitarias y en algunos individuos al parecer sanos.
- Anticuerpos más nuevos, llamados **anticuerpos contra proteína citrulinada**, tienen mucha mayor especificidad, aunque su determinación no está ampliamente disponible.

Manifestaciones extraarticulares

- Enfermedad cardiaca: cardiopatía isquémica, pericarditis.
- Enfermedad vascular: aterosclerosis acelerada, vasculitis.
- Enfermedad hematológica: anemia, esplenomegalia.
- Enfermedad pulmonar: fibrosis pulmonar; pleuritis.
- Piel: nódulos reumatoideos, eritema nodoso, pioderma gangrenoso.
- Neurológicas: neuropatía periférica, apoplejía.
- Depósito de amiloide A sérico como láminas con plegamiento B en múltiples órganos (amiloidosis AA).

Datos histopatológicos

- Hiperplasia sinovial notoria con infiltrado inflamatorio denso de linfocitos y células plasmáticas.
- La formación de centro germinal dentro de agregados linfoides es típica.

Pronóstico

- La enfermedad muestra conducta variable.
- ~ 25% tiene remisión a largo plazo, ~ 50% presenta discapacidad leve a moderada crónica, mientras que ~ 25% sufre enfermedad progresiva con discapacidad grave.

Espondiloartropatías

Definición

- Grupo de enfermedades articulares inflamatorias, caracterizadas por artritis que afectan la columna vertebral y articulaciones periféricas; además se observa entesitis (inflamación en el sitio de inserción de tendones y ligamentos a huesos).

Datos epidemiológicos

- Son enfermedades comunes; afectan a casi 1% de las personas.
- Por lo general se observan en adultos jóvenes de 20 a 40 años de edad.
- Hay un ligero predominio en varones.

Aspectos genéticos

- Fuerte vinculación genética con la posesión del alelo HLA-B27.

Patogenia

- Las teorías tradicionales proponían que un "péptido artritogénico" no identificado era presentado por HLA-B27 a células T citotóxicas CD8+, lo que llevaba inflamación articular.
- La reciente investigación se ha enfocado en las propiedades del HLA-B27 mismo, después de descubrimientos de que la cadena pesada tiene una tendencia a plegamiento erróneo y a formar homodímeros anormales.
- Estudios en ratas transgénicas han demostrado que el HLA-B27 que muestra plegamiento erróneo causa tensión en el retículo endoplasmático y producción de IL-23 por medio del eje T auxiliar 17.

Espondilitis anquilosante

- Afecta a 0.5% de las personas; por lo regular se presenta en adultos jóvenes de 20 a 40 años de edad.
- La presentación típica es dolor lumbar debido a sacroilitis.
- Las manifestaciones extraarticulares son iritis, fibrosis pulmonar y aortitis.

Artritis reactiva

- Ocurre en el transcurso de un mes luego de una infección en otra parte del cuerpo.
- Por lo usual se relaciona con una infección genitourinaria por *Chlamydia* o una infección gastrointestinal por *Shigella*, *Salmonella* o *Campylobacter*.
- Puede deberse al depósito de antígenos y DNA bacterianos en articulaciones, pero esto no ha sido probado de manera concluyente.
- Típicamente se presenta con dolor y rigidez en la parte baja de espalda, rodillas, tobillos y pies. La entesitis también es común.

Artropatía psoriásica

- Se observa en ~ 5% de los pacientes con psoriasis (p. 287).
- En su mayor parte afecta las articulaciones interfalangicas distales y puede llevar a deformación grave.
- Se desconoce la causa.

Artropatía enteropática

- Se observa en ~ 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- De forma característica afecta articulaciones sacroiliaca y de extremidades inferiores de manera asimétrica.
- Se desconoce la causa.

Artropatías por cristales

Definición

- Grupo de enfermedades articulares causadas por depósito de cristales en articulaciones.

Patogenia

- Existe depósito de cristales en articulaciones.
- Neutrófilos ingieren los cristales y se desgranulan, con liberación de enzimas que dañan la articulación.

Gota

- Causada por el depósito de cristales de urato en una articulación.
- La mayor parte de los casos se relaciona con hiperuricemia debido a excreción alterada de urato por los riñones.
- La gota aguda causa una articulación de color rojo, hinchada y dolorosa, aguda. Cualquier articulación puede quedar afectada, pero la afección de la primera articulación metatarsofalángica es en particular característica.
- Los individuos con concentración alta de urato pueden presentar gota tofácea crónica en la cual se forman grandes depósitos de urato (tofos) en la piel y alrededor de las articulaciones.

Seudogota

- Causada por el depósito de pirofosfato de calcio en una articulación.
- El pirofosfato es un subproducto de la hidrólisis de trifosfatos de nucleótido dentro de condrocitos de cartílago.
- El depósito de cristales en una articulación precipita una artritis aguda que imita gota.
- La seudogota típicamente se ve en ancianas y por lo general afecta la rodilla o la muñeca.

Datos microscópicos

- El líquido articular contiene neutrófilos y cristales.
- Los cristales de urato tienen forma de aguja y muestran birrefringencia negativa.
- Los cristales de pirofosfato tienen forma de romboide/bastón y muestran birrefringencia positiva.

Artritis séptica

Definición

- Infección dentro de una articulación.

Datos epidemiológicos

- Puede ocurrir a cualquier edad.
- Los pacientes con enfermedad articular preexistente tienen riesgo más alto.

Adquisición de infección

- La infección por lo usual ocurre por diseminación hematógena.
- En ocasiones puede aparecer después de un traumatismo penetrante.

Datos microbiológicos

- La mayor parte de los casos se origina por *S. aureus*.

Patogenia

- El establecimiento de infección es favorecido por la incapacidad relativa de los fagocitos para entrar en el espacio articular.
- Si no se inicia antibioticoterapia en etapas tempranas la infección se disemina con rapidez y lleva a destrucción rápida e irreversible de la articulación.

Presentación

- Una articulación en extremo dolorosa, caliente, roja e hinchada.

Datos microscópicos

- El líquido articular contiene neutrófilos, pero no cristales.

Cultivo

- El cultivo microbiológico del líquido articular y de sangre es esencial para identificar el organismo causal y proporcionar sensibilidades a antibióticos.

Pronóstico

- Sin tratamiento se presenta destrucción articular irreversible.

Tumores de tejido blando

Lipoma

- Es el tumor más común de tejido blando.
- Se presenta como una masa subcutánea indolora en las extremidades o el tronco de adultos.
- En el estudio histológico está compuesto de lobulillos de adipocitos maduros.

Angiolipoma

- Se expresa como masas subcutáneas dolorosas, a menudo múltiples, en adultos.
- La extremidad superior, en especial el antebrazo, queda afectada con frecuencia.
- El estudio histológico revela que está compuesto de lobulillos de adipocitos maduros y agrupaciones de vasos tipo capilar de pequeño calibre que con frecuencia contienen microtrombos de fibrina.

Linfoma de células fusiformes

- Se presenta como una masa subcutánea indolora en la parte alta de la espalda, hombros o cuello de adultos. Hay notoria predilección por varones.
- El estudio histológico muestra una lesión bien circunscrita, compuesta de una mezcla de adipocitos maduros, células fusiformes cortas y un estroma fibromixoide que contiene fascículos de colágeno "fibrosos" gruesos.

Angioleiomioma

- Se presenta como una masa subcutánea dolorosa, de modo característico en las extremidades inferiores.
- Es más común en mujeres.
- El estudio histológico muestra una lesión bien circunscrita compuesta de células de músculo liso maduras dispuestas alrededor de vasos sanguíneos de pared gruesa.

Tumor de células gigantes de la vaina tendinosa

- Se presenta como un nódulo de crecimiento lento, indoloro, por lo común en un dedo de la mano o del pie.
- La edad máxima en el momento de la presentación es de 20 a 40 años, con predominio en mujeres.
- El estudio histológico muestra un tumor lobulillado compuesto de células mononucleares redondas, células multinucleadas tipo osteoclasto, macrófagos espumosos y macrófagos cargados de hemosiderina.

Fibroma de la vaina tendinosa

- Se presenta como un nódulo firme fijo a un tendón, por lo regular en un dedo de la mano.
- Se observa en adultos jóvenes y de mediana edad, con predominio en varones.
- En el estudio histológico se encuentra un tumor bien circunscrito compuesto de fibroblastos y vasos sanguíneos tipo hendidura delgados en un estroma fibroso.

Fibromatosis

- Grupo de tumores localmente agresivos sin capacidad para metastatizar.
- Ocurren variantes superficiales en las palmas (contractura de Dupuytren) y las plantas (enfermedad de Ledderhose).
- Las variantes profundas (fibromatosis desmoide) se presentan alrededor de la cintura escapular o pélvica, la pared abdominal o dentro del abdomen, en particular el mesenterio.
- En el estudio histológico todas muestran fibroblastos ahusados dispuestos en fascículos largos y anchos que infiltran hacia estructuras circundantes.
- La recurrencia local puede causar problemas importantes en estructuras vitales cercanas.

Tumor fibroso solitario

- Se presenta en adultos como una masa que muestra agrandamiento lento en tejidos blandos profundos.
- El estudio histológico muestra que está compuesto de células fibroblásticas dispuestas al azar, con variación de la celularidad y de la colagenización. A menudo se ven vasos sanguíneos dilatados, con ramificación, dentro del tumor.
- Casi todos son benignos, aunque una pequeña proporción puede mostrar conducta maligna.

Liposarcomas

- El sarcoma más común de tejido blando.
- Se presenta en el adulto con una masa asentada en planos profundos en una extremidad, cintura escapular o pélvica o el retroperitoneo.
- El **liposarcoma bien diferenciado** es el tipo más frecuente. El estudio histológico revela que está compuesto de adipocitos relativamente maduros que muestran variación del tamaño celular, junto con células del estroma hipercromáticas raras dispersas. La recurrencia local es común después de extirpación incompleta, pero no ocurren metástasis.
- El **liposarcoma mixoide** muestra células fusiformes y lipoblastos, pequeños, en un estroma mixoide abundante que contiene capilares de pared delgada ramificados. Desde el punto de vista genético se caracteriza por la translocación cromosómica t(12;16).
- El **liposarcoma pleomórfico** es la forma menos común. El estudio histológico muestra que está compuesto de células notoriamente pleomórficas que contienen lipoblastos multivacuolados.

Leiomiosarcoma

- Tumor maligno que muestra diferenciación hacia músculo liso.
- Se presenta con una masa en agrandamiento en el retroperitoneo o las extremidades de adultos.
- En el estudio histológico se observa que está compuesto de fascículos de células de músculo liso atípicas.
- La mitad de los casos metastatiza y causa la muerte.

Rabdomiosarcoma

- Tumores malignos que muestran diferenciación hacia músculo esquelético.
- El **rabdomiosarcoma embrionario** afecta a niños de corta edad, por lo común más en la región de cabeza y cuello o en tracto genitourinario.
- El **rabdomiosarcoma alveolar** ocurre en niños de mayor edad y en adolescentes, más comúnmente en las extremidades.
- El **rabdomiosarcoma pleomórfico** ocurre en las extremidades de adultos, y tiene un comportamiento muy agresivo.

Sarcoma sinovial

- Tumor maligno de diferenciación incierta.
- Se presenta en adultos jóvenes con dolor de larga evolución y una masa palpable en tejido blando profundo.
- El estudio histológico revela que está compuesto de células fusiformes altamente celulares, a menudo con células epitelioides regordetas entremezcladas.
- Desde el punto de vista genético se caracteriza por la translocación cromosómica t(X;18).
- Se comporta de manera agresiva, con poca supervivencia a largo plazo.

Sarcoma indiferenciado pleomórfico

- Sarcoma de alto grado en el que la investigación exhaustiva no revela una línea de diferenciación específica.
- Tienden a ser tumores grandes, asentados en planos profundos, que muestran un comportamiento agresivo.

Neuropatología

- Malformaciones del sistema nervioso 322
- Epilepsia 323
- Lesión encefálica 324
- Infarto cerebral 325
- Hemorragia intracerebral 326
- Hemorragia subaracnoidea 328
- Meningitis 330
- Infecciones cerebrales 331
- Esclerosis múltiple 332
- Enfermedad de Alzheimer 333
- Demencia con cuerpos de Lewy 334
- Enfermedad de Parkinson 335
- Enfermedad de Huntington 336
- Enfermedad de neurona motora 337
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob 338
- Neoplasias del sistema nervioso central 340
- Síndrome de Guillain-Barré 342
- Miastenia grave 343

Malformaciones del sistema nervioso

Defectos del tubo neural

- Se deben a cierre defectuoso del tubo neural durante la embriogénesis.
- Están involucrados factores tanto genéticos como ambientales.
- Se dice que la deficiencia de folato materna al principio de la gestación es un factor de riesgo.
- La **anencefalia**, una malformación del tubo neural anterior que lleva a la falta del cerebro y de la bóveda craneal, es uniformemente mortal.
- El **encefalocеле** es un abultamiento de tejido cerebral malformado a través de un defecto en la línea media del cráneo, por lo general en la región occipital. Los encefaloceles grandes por lo usual son mortales.
- La **espina bifida** es un grupo de malformaciones de la médula espinal que se deben al cierre defectuoso del extremo caudal del tubo neural y falta de fusión de los arcos vertebrales y de las coberturas cutáneas. Puede haber eventraciones vinculadas de meninges (**meningocele**) o de meninges y médula espinal (**mielomeningocele**). Este último puede causar problemas, como incontinencia urinaria, estreñimiento y grados variables de deterioro motor y sensorial de las piernas.

Agenesia del cuerpo calloso

- Ocurre si el puente glial no se forma entre los dos hemisferios cerebrales o si los axones no lo cruzan. Puede ser completa o parcial.
- A menudo se relaciona con otras malformaciones.
- Puede causar grados variables de retraso psicomotor.

Estenosis del acueducto

- Anomalía del desarrollo que causa un estrechamiento del acueducto cerebral.
- Es un componente de malformaciones complejas y puede heredarse de una manera autosómica recesiva o ligada a X.
- Se presenta con hidrocefalia congénita.

Malformaciones de Chiari

- El tipo II (de Arnold-Chiari) causa una fosa posterior pequeña, con desplazamiento hacia abajo del vermis cerebeloso y deformidad del bulbo raquídeo. Por lo normal también hay un mielomeningocele lumbar.
- El tipo I es una versión más leve en la cual las amígdalas cerebelosas se extienden hacia el conducto raquídeo. Algunos enfermos pueden no tener síntomas.

Malformación de Dandy-Walker

- Falta de vermis cerebeloso o vermis cerebeloso rudimentario, lo que da pie a llenado de la fosa posterior por un quiste grande que representa un cuarto ventrículo dilatado.
- Puede vincularse con otras malformaciones.

Siringomielia

- Cavidad llena de líquido dentro de la sustancia gris central de la médula espinal.
- A menudo afecta los segmentos cervical y torácico superior. La extensión del siringe o syrinx hacia el bulbo raquídeo se conoce como siringobulbia.
- La expansión del siringe causa atrofia de la médula espinal adyacente.
- Típicamente se presenta en etapas tempranas de la adultez, con pérdida aislada de la sensibilidad al dolor y la temperatura en las extremidades superiores debido a daño de los tractos espinotalámicos.

Epilepsia

Definición

- Tendencia recurrente a episodios espontáneos de actividad eléctrica anormal dentro del cerebro, que se manifiesta como crisis convulsivas.

Datos epidemiológicos

- Es común; afecta a ~ 1% de las personas.

Causas

- Muy a menudo es idiopática; no se encuentra una causa clara.
- Puede relacionarse con lesiones estructurales subyacentes (traumatismo, neoplasias, malformaciones), enfermedades metabólicas (consumo de alcohol, trastornos de electrolitos) e infecciones.

Crisis parciales

- Características atribuibles a una parte localizada de un hemisferio.
- En las crisis parciales simples, no existe alteración del conocimiento (p. ej., una crisis motora focal).
- En las crisis parciales complejas, hay alteración del conocimiento (p. ej., mirada fija e inmóvil).

Crisis convulsivas generalizadas

- No hay características atribuibles a un hemisferio; siempre se presenta alteración del conocimiento.
- Las crisis de ausencia ("pequeño mal") causan pausas breves (<10 segundos), por ejemplo, dejar de hablar a la mitad de una oración y después continuarla donde quedó trunca.
- Las crisis tónico-clónicas ("gran mal") provocan pérdida repentina del conocimiento, con rigidez de las extremidades (tónicas) y después contracciones musculares espasmódicas (clónicas).
- Las contracciones mioclónicas causan movimientos violentos repentinos de las extremidades.

Epilepsia del lóbulo temporal

- Inicio típico al final de la niñez y durante la adolescencia.
- Por lo regular se presenta con crisis parciales complejas, p. ej., sensación extraña en el intestino o percepción de *déjà vu* o de un olor extraño, seguido por automatismo.
- También pueden ocurrir crisis tónico-clónicas generalizadas secundarias.
- Casi siempre existe un foco epileptógeno en estructuras temporales de la línea media.

Epilepsia de ausencia durante la niñez

- Síndrome de epilepsia generalizada idiopático, que afecta a niños de 4 a 12 años de edad.
- Se caracteriza por crisis de ausencia recurrentes.
- También algunos niños presentan crisis tónico-clónicas.

Epilepsia mioclónica juvenil

- Síndrome de epilepsia generalizado idiopático que daña a niños y adolescentes de 8 a 20 años de edad.
- El tipo de crisis más común es una contracción mioclónica, pero también pueden ocurrir crisis tónico-clónicas y de ausencia.

Lesión encefálica

Datos epidemiológicos

- En el Reino Unido cada año se observan ~ 50 000 lesiones encefálicas graves.
- Causa casi 20% de las muertes en personas jóvenes de 5 a 45 años de edad.
- Puede causar discapacidad grave en quienes sobreviven.

Fractura de cráneo

- Lesión encefálica grave que puede causar fractura de cráneo en el sitio del impacto.
- Es un marcador de lesión encefálica grave con riesgo elevado de lesión intracranal subyacente, como contusiones y hematomas.
- Las fracturas de la base del cráneo pueden causar parálisis de pares craneales inferiores o descarga de líquido cefalorraquídeo (CSF) por la nariz o el oído.

Contusiones cerebrales

- Equimosis sobre la superficie del cerebro.
- Ocurren cuando el cerebro se mueve de manera repentina dentro de la cavidad craneal y es aplastado contra el cráneo.
- De manera característica hay lesión en el sitio de impacto (la lesión de "golpe"), y en el sitio opuesto a este punto (la lesión de "contragolpe").
- El rezumamiento de sangre hacia el parénquima cerebral y el edema cerebral relacionado son contribuidores importantes a la presión intracranal aumentada.

Hematoma extradural

- Se debe a hemorragia entre la duramadre y el cráneo.
- El vaso sangrante a menudo es la arteria meníngea media que se desgarra después de fractura de la escama del hueso temporal.
- La acumulación de sangre extradural es lenta ya que la duramadre firmemente adherente es separada con lentitud de la superficie interna del cráneo.
- Los pacientes pueden parecer bien durante varias horas después de lesión encefálica, pero a continuación se deterioran con rapidez a medida que el hematoma se agranda y comprime el cerebro.

Hematoma subdural

- Se debe a hemorragia entre la duramadre y la aracnoides.
- Se produce por un desgarro de las delicadas venas puente que cruzan el espacio subdural para drenar hacia los senos venosos cerebrales.
- La sangre que proviene de estas venas se disemina de forma libre a través del espacio subdural, y envuelve todo el hemisferio cerebral en el lado de la lesión.
- A menudo se observa en ancianos después de traumatismo relativamente menor y puede presentarse con confusión.

Lesión axonal traumática

- Típicamente aparece después de lesiones por aceleración-desaceleración repentinas.
- La forma más grave se conoce como **lesión axonal difusa**, que causa pérdida del conocimiento inmediata y muerte casi inevitable.
- En el estudio histológico se observa tumefacción axonal difundida con números elevados de microglía y, por último, degeneración de los tractos de fibras afectados.

Infarto cerebral

Definición

- Necrosis isquémica de un área del cerebro.

Datos epidemiológicos

- Es común; explica ~ 80% de las apoplejías.
- Se ve en su mayor parte en ancianos.

Causas

- Casi todos se originan por tromboémbolos que provienen de la arteria carótida interna o del lado izquierdo del corazón y se alojan en una arteria cerebral.
- Una pequeña proporción se debe a trombosis *in situ* de una placa aterosclerótica dentro de una arteria cerebral.

Patogenia

- La oclusión sostenida de una arteria cerebral conduce a necrosis isquémica del territorio del cerebro regado por la arteria afectada.

Presentación

- Inicio rápido de signos y síntomas del sistema nervioso central (CNS) relacionados con la distribución de la arteria afectada (apoplejía, accidente cerebrovascular).
 - Casi todos dañan el territorio de la arteria cerebral media de un hemisferio cerebral y dan lugar a grados variables de hemiplejía y hemiparesia contralaterales, hemianopsia homónima y disfasia.
- Los ataques isquémicos transitorios (episodios repentinos de signos del CNS focales que se resuelven en el transcurso de 24 horas o menos) son signos de aviso importantes respecto al riesgo de infarto cerebral futuro.

Datos macroscópicos

- Despues de 24 horas, el área infartada se ablanda y existe pérdida de la definición aguda normal entre las sustancias gris y blanca. El edema cerebral dentro del infarto y alrededor del mismo suele causar desviación desde la línea media.
- Entre las 48 horas y los 10 días el infarto se hace más gelatinoso, y la distinción entre el infarto y el cerebro normal se hace más clara.
- Entre los 10 días y las tres semanas, el infarto se licua y muestra cambio quístico.
- En algunos casos, la reperfusión lleva a sangrado hacia el infarto, visible como hemorragias punteadas ("infarto hemorrágico").

Datos histopatológicos

- En el transcurso de las primeras 48 horas hay cambios neuronales isquémicos (neuronas eosinófilas encogidas) con un flujo de entrada de neutrófilos.
- A continuación entran células mononucleares para fagocitar productos de desintegración de la mielina y proliferan astrocitos a medida que el infarto se organiza en el transcurso de 2 a 3 semanas.

Pronóstico

- La mortalidad es de 20% a un mes y después de ~ 10% por año.
- Las complicaciones más comunes son neumonía, depresión, contracturas, estreñimiento y úlceras por decúbito. Los efectos emocionales sobre la familia pueden ser importantes.

Hemorragia intracerebral

Definición

- Sangrado espontáneo (no traumático) hacia la sustancia del cerebro.

Datos epidemiológicos

- Explica ~ 20% de las apoplejías.
- Casi todas se presentan al final de la mediana edad.

Causas

- La hipertensión es la causa más común.
- Las causas más raras son angiopatía amiloide cerebral, rotura de una malformación arteriovenosa y trastornos de la coagulación.

Patogenia

- La mayor parte de los casos relacionados con hipertensión se debe a microaneurismas de Charcot-Bouchard rotos.
- Se forma un hematoma que destruye la estructura del cerebro y causa un incremento repentino de la presión intracraneal.

Presentación

- Inicio repentino de signos del CNS locales relacionados con el área de la hemorragia, junto con síntomas y signos de presión intracraneal elevada.
- Las hemorragias grandes son una causa común de muerte repentina debido a un aumento rápido de la presión intracraneal y hernia amigdalina.
- Incluso las hemorragias pequeñas dentro del tallo encefálico pueden causar muerte repentina si alteran centros cardiorrespiratorios vitales.

Datos macroscópicos

- Se observa un hematoma que reemplaza la estructura cerebral subyacente, con efecto de masa vinculado (desviación desde la línea media, hernia).
- Los sangrados por hipertensión típicamente afectan los ganglios basales/la cápsula interna, la protuberancia anular (puente de Varolio) o el cerebelo.
- Los sangrados relacionados con otras causas tienen más probabilidades de ser lobulares.

Datos histopatológicos

- En las lesiones tempranas se observa un coágulo de sangre rodeado por tejido cerebral que muestra cambios neurales de origen hipóxico y edema.
- A continuación proliferan astrocitos reactivos y la zona dañada se organiza de modo muy parecido a un área de infarto.

Pronóstico

- La mortalidad es alta (> 40%) debido a los efectos de la presión intracraneal aumentada.

Hemorragia subaracnoidea

Definición

- Sangrado hacia el espacio subaracnoidal.

Datos epidemiológicos

- La incidencia es de 8 por 100 000 habitantes por año.
- Predomina en adultos de 35 a 65 años de edad.

Causas

- Se debe más por lo común a la rotura de un **aneurisma cerebral saculado**.
- Se ha emitido la hipótesis de que un defecto congénito en la túnica media de los vasos cerebrales da pie a la formación de aneurisma en etapas más avanzadas de la vida debido a aterosclerosis e hipertensión.
- Casi ningún aneurisma de este tipo se rompe.

Patogenia

- Casi todos los aneurismas cerebrales saculados se forman en sitios de bifurcación arterial en la base del cerebro (figura 17.1).
- Los sitios más comunes son alrededor de la arteria comunicante anterior (40%), la arteria cerebral media (34%), la arteria carótida interna (20%) y la arteria cerebral posterior (4%).
- La rotura del aneurisma por lo usual da lugar a sangrado extenso a través del espacio subaracnoidal. La hemorragia también puede extenderse hacia el tejido cerebral.

Presentación

- Cefalea de gran intensidad, repentina, a menudo descrita como parecida a recibir un golpe en la parte posterior de la cabeza.
- Puede precipitarse por el ejercicio o el esfuerzo.
- Quizá haya pérdida del conocimiento o muerte instantánea en casos graves.

Datos macroscópicos

- Hay sangre dentro del espacio subaracnoidal, a menudo con coágulo abundante alrededor del polígono de Willis en la base del cerebro.
- Despues de eliminar el coágulo de sangre, puede encontrarse el aneurisma cerebral saculado roto en el polígono de Willis.

Datos histopatológicos

- El saco del aneurisma en sí está compuesto de una capa de íntima fibrosa gruesa y una capa de adventicia externa. No existe media muscular.

Pronóstico

- Una tercera parte de los pacientes muere de manera instantánea por hernia amigdalina causada por un incremento masivo de la presión intracraneal.
- Una tercera parte queda inconsciente y tiene riesgo alto de mortalidad o de déficit neurológico permanente.
- Una tercera parte tiene buen resultado siempre y cuando no se repita la hemorragia.

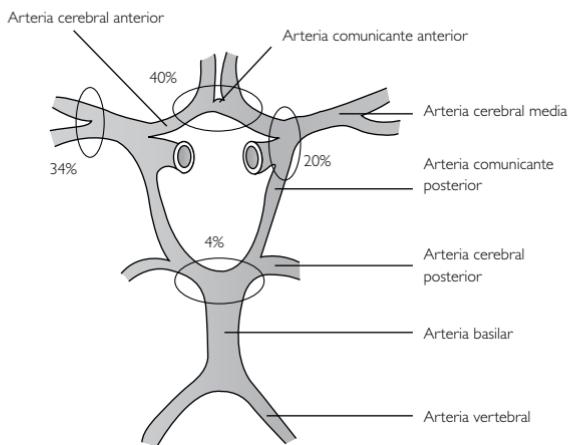


Figura 17.1 Diagrama del polígono de Willis que muestra los sitios comunes de formación de aneurisma cerebral saculado.

Reproducida con autorización de *Clinical Pathology*, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 426, figura 18.6.

Meningitis

Definición

- Infección del espacio subaracnoideo.

Datos epidemiológicos

- La incidencia de meningitis viral es de ~ 11 por 100 000 habitantes por año.
- La incidencia de meningitis bacteriana es de ~ 3 por 100 000 habitantes por año.

Datos microbiológicos

- Los virus son la causa más común, por lo general echovirus o virus coxsackie.
- La mayor parte de los casos de meningitis bacteriana se origina por *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae*. *Escherichia coli* y los estreptococos del grupo B son causas importantes en recién nacidos.

Patogenia

- Las bacterias por lo normal llegan a las meninges por medio del torrente sanguíneo desde la cavidad nasal, a menudo después de una infección viral de las vías respiratorias superiores.
- Tanto el meningococo como el neumococo tienen cápsula que los hacen resistentes a la fagocitosis y al complemento.
- Las bacterias entran al espacio subaracnoideo donde la barrera hematoencefálica es débil, p. ej., el plexo coroideo.
- Una vez en el CSF, las bacterias se multiplican con rapidez y estimulan una respuesta inflamatoria aguda dentro de las meninges.

Presentación

- Cefalea, fiebre, rigidez de nuca y fotofobia.
- Los síntomas por lo común son más graves en la meningitis bacteriana.

Datos microbiológicos

- El examen del CSF obtenido por medio de punción lumbar muestra un predominio de linfocitos en la meningitis viral y muchos neutrófilos en la meningitis bacteriana.
- La tinción de Gram ayuda en el diagnóstico diferencial en casos de meningitis bacteriana.
- El cultivo de CSF o de sangre, o ambos, muestran crecimiento de los organismos causales en casos de meningitis bacteriana.
- En casos de meningitis viral no se cultivarán organismos.

Pronóstico

- La meningitis viral por lo regular tiene una evolución leve, con recuperación completa.
- La meningitis bacteriana es una infección mucho más grave, que en potencia pone en peligro la vida, si no se trata en etapas tempranas con antibióticos apropiados. Los sobrevivientes de casos graves pueden quedar con secuelas neurológicas permanentes, entre ellas pérdida de la audición, problemas de aprendizaje, parálisis y epilepsia.

Infecciones cerebrales

Encefalitis

- Infección del parénquima cerebral.
- Los virus son la causa más común, por lo general virus del herpes simple (HSV).
- La encefalitis por HSV se presenta después de reactivación del virus en el ganglio del trigémino desde el cual el virus puede pasar hacia el lóbulo temporal.
- La afección perioral simultánea puede ser un indicio para el diagnóstico.
- Los pacientes se ven con confusión, cambios de conducta y alteración del conocimiento. En casos graves pueden ocurrir crisis convulsivas.
- Los estudios de imágenes del cerebro pueden poner de relieve anomalías en el lóbulo temporal.
- La reacción en cadena de polimerasa (PCR) y una muestra de CSF permiten identificar el virus.
- En el estudio histológico se observa inflamación necrosante, con inclusiones intranucleares herpéticas típicas dentro de neuronas y células gliales.

►► Es esencial el tratamiento antiviral urgente.

Absceso cerebral

- Focos de infección relacionados con la destrucción de tejido cerebral.
- Por lo general depende de infecciones bacterianas, a menudo por una mezcla de organismos.
- Casi todos surgen por diseminación directa desde una infección en un seno paranasal, el oído medio o un diente.
- También pueden surgir por diseminación hematogena, por lo usual desde émbolos sépticos que se originan desde endocarditis infecciosa.
- Se presenta con síntomas de una masa intracranial infectada, p. ej., cefalea, náuseas, vómito, fiebre, crisis convulsivas y signos neurológicos de localización.
- La CT por lo normal es diagnóstica.
- El tratamiento requiere drenaje quirúrgico y antibioticoterapia prolongada.
- Hay considerable riesgo de mortalidad (20%) y morbilidad (50% de los sobrevivientes queda con déficits neurológicos persistentes o con epilepsia).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

- Se origina por el virus JC del grupo polioma de papovavirus.
- Se observa casi de manera exclusiva en sujetos con alteraciones inmunitarias.
- La infección causa múltiples focos de desmielinización dentro de la sustancia blanca, que pueden mostrar coalescencia hacia áreas quísticas más grandes.
- En el estudio histopatológico se encuentran inclusiones virales dentro del núcleo de astrocitos, macrófagos y oligodendrocitos dentro de las áreas desmielinizadas.
- El diagnóstico se fundamenta en los datos neurológicos de presentación, datos característicos en la MRI del cerebro y la presencia de DNA del virus JC en el CSF.
- La mortalidad puede ser de casi 50% en el transcurso de los primeros tres meses.

Esclerosis múltiple

Definición

- Enfermedad desmielinizante del CNS, con recaídas y remitente, en la cual episodios de alteración neurológica afectan diferentes partes del CNS en diferentes momentos.

Datos epidemiológicos

- La edad máxima de inicio es a los 20 a 30 años de edad.
- La afección es un poco más común en mujeres.
- Se observa notoria variación geográfica; la tasa de incidencia anual es de hasta 1 en 500 a altitudes más elevadas y hay ausencia casi completa cerca del ecuador.

Causas

- Aún se desconoce la causa precisa.
- Se ha emitido la hipótesis de que la desmielinización mediada por la inmunidad es desencadenada por un organismo infeccioso adquirido durante la niñez en individuos que muestran susceptibilidad genética.

Patogenia

- Los episodios de desmielinización llevan a ataques de déficit neurológico agudo que aparecen durante un periodo de algunos días y permanecen algunas semanas antes de que haya recuperación luego de los síntomas.
- Durante las etapas tempranas de la enfermedad la regla es una recuperación completa luego de un episodio de desmielinización.
- A medida que progresa la enfermedad, la recuperación es más lenta y persiste un déficit residual conforme empiezan a morir axones. Por último, la muerte axonal extensa da lugar a discapacidad neurológica permanente.

Presentación

- Visión borrosa/pérdida de la visión a color debida a desmielinización del nervio óptico.
- Vértigo y falta de coordinación debidos a desmielinización del cerebelo.
- Trastornos del movimiento ocular debidos a desmielinización del tallo encefálico.
- Entumecimiento y hormigueo en placas en una extremidad, con progresión hacia paraplejía, incontinencia y disfunción sexual, debidas a desmielinización de la médula espinal.

Datos macroscópicos

- Existen placas de color gris bien circunscritas dentro de la sustancia blanca del CNS.
- Los sitios de predilección son los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular, el tallo encefálico y la parte cervical de la médula espinal.

Datos histopatológicos

- Las placas activas contienen un infiltrado inflamatorio prominente con destrucción de vainas de mielina.
- Las placas establecidas muestran pérdida completa de mielina, con reducción de oligodendrocitos. El número de axones es normal o está un poco reducido.

Pronóstico

- La mayoría de los pacientes tiene enfermedad progresiva y complicaciones relacionadas con discapacidad (neumonía, infecciones de las vías urinarias, úlceras por presión, etc.).

Enfermedad de Alzheimer

Definición

- Enfermedad neurodegenerativa caracterizada en clínica por demencia y en el estudio histopatológico por pérdida neuronal en la corteza cerebral en vinculación con muchas placas de amiloide y marañas neurofibrilares.

Datos epidemiológicos

- Es la causa más común de demencia.
- La incidencia se eleva con la edad (5% de las personas de > 65 años, 20% de las de > 80 años).
- Representa una enorme carga social y financiera para el cuidado de la salud.

Causas

- Se desconocen en la mayoría de los pacientes.
- Una proporción muy pequeña de los casos es familiar, enlazados con mutaciones genéticas en la proteína precursora de amiloide (APP) en el cromosoma 21.

Patogenia

- La evidencia actual sugiere que la enfermedad de Alzheimer es una "proteína patología" relacionada con acumulación anormal de amiloide A β y la proteína tau.
- Los péptidos A β se derivan de la APP por la acción de enzimas secretasa.
- No está claro precisamente cómo la acumulación conduce a pérdida neuronal.

Presentación

- De manera característica empieza con pérdida de memoria, en particular de la memoria cotidiana y del aprendizaje nuevo. Con el tiempo, presenta incapacidad creciente para mantener las actividades diarias, como las finanzas y las compras.
- La pérdida de las habilidades motoras a continuación causa dificultad para vestirse, cocinar y limpiar.
- Más tarde durante la enfermedad, hay agitación, inquietud, vagabundeo y desinhibición. Esto puede causar considerable perturbación a la familia y los cuidadores.
- Las etapas terminales causan lenguaje reducido, inmovilidad e incontinencia.

Datos macroscópicos

- Peso reducido del cerebro, a menudo a < 1 000 g.
- Atrofia cortical, en particular en lóbulo temporal e hipocampo.

Datos histopatológicos

- Los datos clave al microscopio son la presencia de **placas neuríticas y marañas neurofibrilares** abundantes en la corteza cerebral, relacionadas con pérdida de neuronas y sinapsis.
- Las placas neuríticas son acumulaciones esféricas de prolongaciones neuríticas tortuosas que rodean un centro de amiloide. El componente clave del centro de amiloide es la proteína A β .
- Las marañas neurofibrilares son inclusiones citoplasmáticas neuronales compuestas de filamentos helicoidales pares, el principal constituyente de los cuales es la proteína tau.

Pronóstico

- La muerte ocurre ~ 10 años desde el momento del diagnóstico, a menudo por neumonía terminal.

Demencia con cuerpos de Lewy

Definición

- Enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza en clínica por demencia, y en el estudio histopatológico por la presencia de cuerpos de Lewy en neuronas corticales y subcorticales.

Datos epidemiológicos

- Es la segunda causa más común de demencia.
- ~ 5% de las personas > 85 años de edad está afectado.
- Es un poco más común en varones.

Causas

- Se desconocen.

Patogenia

- Quizá la acumulación de cuerpos de Lewy dentro de neuronas lleva a daño y pérdida de células.

Presentación

- Demencia con empeoramiento progresivo, muy similar a la de la enfermedad de Alzheimer.
- Las características útiles para distinguirla de la enfermedad de Alzheimer son magnitud de cognición fluctuante, alucinaciones visuales recurrentes y datos de parkinsonismo.

Datos macroscópicos

- Atrofia cerebral, de modo particular en los lóbulos temporal y parietal.
- Pérdida de pigmento desde la sustancia negra.

Datos histopatológicos

- Inclusiones intracitoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy están presentes dentro de neuronas de la sustancia gris cortical y de los núcleos subcorticales.
- Los cuerpos de Lewy están compuestos de α -sinucleína, ubiquitina y parkina.
- También a menudo se encuentran cambios típicos de enfermedad de Alzheimer (placas de amiloide y marañas neurofibrilares), aunque las áreas que están gravemente afectadas en la enfermedad de Alzheimer (p. ej., hipocampo) por lo usual están preservadas.

Pronóstico

- Es muy variable, pero la supervivencia después del diagnóstico por lo general es de 5 a 7 años.

Enfermedad de Parkinson

Definición

- Trastorno neurodegenerativo que se caracteriza en clínica por parkinsonismo y en el estudio histológico por pérdida de neuronas y presencia de cuerpos de Lewy concentrados en la sustancia negra.

Datos epidemiológicos

- Ocurre en su mayor parte en ancianos.
- La prevalencia es de 1% en personas de > 60 años de edad.

Causas

- Se desconocen en la mayoría de los casos.
- Las causas raras se deben a mutaciones hereditarias en PARK1 en el cromosoma 4, que codifica para la α -sinucleína, un componente de los cuerpos de Lewy.

Patogenia

- Neuronas de la sustancia negra se conectan al putamen y globo pálido, donde liberan dopamina y controlan el movimiento.
- La falta de liberación de dopamina da lugar a trastorno del movimiento.

Presentación

- Temblor, rigidez y bradicinesia (parkinsonismo).
- Note que el parkinsonismo no es específico para la enfermedad de Parkinson; sólo refleja una disfunción del sistema de la sustancia negra. Otras causas de parkinsonismo son fármacos, toxinas, infecciones y traumatismo.

Datos macroscópicos

- Palidez de la sustancia negra y del locus cerúleo.

Datos histopatológicos

- Pérdida de neuronas pigmentadas de la sustancia negra.
- Las neuronas residuales contienen inclusiones intracitoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy.

Pronóstico

- El tratamiento con fármacos dopaminérgicos disminuye los síntomas de parkinsonismo, pero no lentifica la progresión de la enfermedad.
- La rapidez de la progresión varía de modo considerable entre los individuos.

Enfermedad de Huntington

Definición

- Trastorno neurodegenerativo hereditario que se origina por una mutación del gen HTT.

Datos epidemiológicos

- La prevalencia en todo el mundo es de 5 a 10 por 100 000 habitantes, pero existe considerable variabilidad geográfica.
- La mayor parte de los casos se presenta entre 35 y 45 años de edad, pero puede ocurrir a cualquier edad.
- Afeta a ambos sexos por igual.
- Se hereda de una manera autosómica dominante.

Aspectos genéticos

- El HTT contiene una secuencia de repeticiones de trinucleótido CAG que por lo normal ascienden a menos de 36.
- El HTT mutante tiene más de 36 repeticiones de trinucleótido. Mientras más alto es el número de repeticiones de trinucleótido, más plena es la penetrancia y más joven es la edad de inicio.
- La inestabilidad de las secuencias repetidas tiende a dar lugar a su expansión en cada generación sucesiva, un fenómeno conocido como **anticipación**.

Patogenia

- La huntingtina, la proteína codificada por el HTT, interactúa con muchas otras proteínas y tiene muchas funciones biológicas. Se expresa en todas las células, pero está presente en concentración más alta en cerebro y testículos.
- Se cree que la huntingtina mutada es citotóxica para ciertos tipos de células, entre las que destacan las neuronas del núcleo caudado y del putamen.

Presentación

- Movimientos espasmódicos al azar incontrolados (corea).
- Con el tiempo hay declinación motora, neuropsiquiátrica y cognitiva, que al final termina en demencia.

Datos macroscópicos

- Existe notoria atrofia del núcleo caudado y del putamen.
- También puede haber atrofia cortical.

Datos histopatológicos

- Hay notoria pérdida de neuronas del núcleo caudado.
- Las neuronas que sobreviven contienen cantidades abundantes de proteína huntingtina.

Pronóstico

- La supervivencia promedio es de 20 años desde el inicio de los síntomas, pero esto depende de la longitud de las repeticiones de triplete.
- La muerte por lo regular se debe a neumonía o insuficiencia cardiaca (la huntingtina anormal se expresa en el músculo cardíaco).

Enfermedad de neurona motora

Definición

- Grupo de enfermedades neurodegenerativas que se caracteriza por pérdida selectiva de neuronas motoras.

Datos epidemiológicos

- La incidencia anual es de 1 a 5 por cada 100 000 habitantes.
- La enfermedad es un poco más común en varones que en mujeres.
- Casi siempre se presenta entre 50 y 70 años de edad.

Causas

- Casi siempre es idiopática, sin una causa clara.
- ~ 10% se hereda de una manera familiar.
- Varios genes se han enlazado con enfermedad de neurona motora familiar; entre ellos SOD1, TDP-43 y FUS.

Patogenia

- Todavía se sabe poco, aunque la investigación de casos familiares ha proporcionado información importante sobre la enfermedad.
- TDP-43 y FUS son proteínas de unión a RNA/DNA, con estructura molecular muy similar.
- Las teorías creen que los defectos del metabolismo del RNA quizás sean un evento clave que lleva a degeneración de neurona motora.

Presentación

- Debilidad asimétrica, emaciación, fasciculación, espasticidad de músculos de las extremidades.
- Dificultad para deglutar, masticar, hablar, toser y respirar.
- También pueden ocurrir cambios cognitivos.

Datos macroscópicos

- Las raíces anteriores de la médula espinal son atróficas.

Datos histopatológicos

- Se observa pérdida selectiva de neuronas motoras dentro de la corteza motora y las astas anteriores de la médula espinal.
- En casos esporádicos, las neuronas motoras residuales muestran inclusiones que contienen ubiquitina y TDP-43.

Pronóstico

- La enfermedad por lo general es progresiva y mortal en el transcurso de algunos años.
- La muerte a menudo se debe a neumonía por aspiración.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob

Definición

- Encefalopatía espongiforme causada por la acumulación de una forma anormal de la proteína prion (PrP) que es resistente a la desintegración.

Datos epidemiológicos

- Es rara, pero es la forma más común de enfermedad por prion en humanos.
- La incidencia anual es de ~ 1 por 1 000 000.

Causas

- Se piensa que los casos esporádicos se deben a conversión espontánea al azar de PrP en la forma anormal.
- Los casos familiares se deben a mutaciones hereditarias del gen PRP que predisponen a la proteína a la conversión hacia la forma anormal.
- Se cree que la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD) variante se transmite por el consumo de carne de res contaminada con PrP anormal derivada de vacas que padecen encefalopatía espongiforme bovina (BSE).

Patogenia

- La presencia de PrP anormal promueve el replegamiento de proteínas PrP naturales normales hacia la forma anormal.
- Un incremento exponencial de PrP anormal da lugar a muerte celular.

Presentación

- La CJD esporádica de forma típica se presenta en personas de mediana edad y ancianos con una enfermedad neurológica obvia que sigue una evolución rápidamente progresiva.
- La CJD variante es distinta en clínica. Afecta a personas más jóvenes, de < 30 años de edad, y de inicio se presenta con síntomas psiquiátricos seguidos por ataxia cerebelosa y demencia.

Datos histopatológicos

- La CJD esporádica se relaciona con vacuolización de la sustancia gris (cambio espongiforme) con pérdida neuronal y gliosis.
 - La CJD variante también muestra cambio espongiforme, pérdida neuronal y gliosis, junto con muchas denominadas "placas floridas" compuestas de depósitos de formas amiloideas de PrP.
- Las placas floridas son el dato neuropatológico más característico de la CJD variante y no se observan en otras formas de CJD.

Pronóstico

- No se dispone de un tratamiento específico y la enfermedad por lo general es mortal.

Neoplasias del sistema nervioso central

Tumores astrocíticos

- Son las neoplasias intracraneales primarias más comunes en adultos.
- Se desconoce la causa.
- Por lo común surgen en los hemisferios cerebrales y pueden presentarse con cefaleas, crisis convulsivas o signos neurológicos focales.
- En el estudio histológico se ve un espectro de diferenciación, con grados correspondientemente crecientes según la clasificación de la OMS y peor resultado.
- Los astrocitomas de bajo grado se caracterizan por mutaciones de P53 y sobreexpresión de PDGFR-A.
- La evolución hacia un tumor de más alto grado se caracteriza por mutaciones en RB y P16.
- El **astrocitoma difuso** (grado II según la clasificación de la OMS) sólo muestra un incremento leve de la celularidad glial en comparación con el cerebro normal y atipia nuclear leve. La supervivencia promedio es de ~ 5 años.
- El **astrocitoma anaplásico** (grado III según la clasificación de la OMS) es más celular, con mayor atipia nuclear y presencia de figuras mitóticas. La supervivencia promedio es de ~ 3 años.
- El **glioblastoma** (grado IV según la clasificación de la OMS) es una neoplasia muy agresiva compuesta de astrocitos atípicos similares a los que se observan en el astrocitoma anaplásico, pero con áreas superagregadas de necrosis y proliferación vascular. La supervivencia promedio es de < 1 año.

Tumores oligodendrogliales

- Por lo regular surgen en los hemisferios cerebrales y se presentan con signos neurológicos o crisis convulsivas.
- La pérdida de la heterocigosisidad en los cromosomas 1p y 19q es común.
- La progresión hacia datos histológicos anaplásicos se vincula con la pérdida de 9p y 10q y con mutaciones en CDKN2A.
- El **oligodendrogioma** (grado II según la clasificación de la OMS) es una neoplasia bien diferenciada, compuesta de células que semejan oligodendroцитos normales, con núcleo redondo y cromatina fina rodeada por citoplasma claro. Se observa calcificación muy a menudo. La supervivencia promedio es de 10 años.
- El **oligodendrogioma anaplásico** (grado III según la clasificación de la OMS) es una neoplasia oligodendrogial que muestra zonas de celularidad más alta, atipia y actividad mitótica elevada. La supervivencia promedio es de 2 a 3 años.

Tumores ependimarios

- Tumores que surgen a partir del sistema ventricular revestido por epéndimo.
- En adultos, casi todos surgen en la médula espinal.
- En niños, casi todos surgen alrededor del cuarto ventrículo.
- En el estudio histológico se observa que casi todas son neoplasias bien diferenciadas (grado II según la clasificación de la OMS), compuestas de células con núcleo redondo regular en un fondo fibrilar. Las células pueden formar estructuras glandulares y rosetas perivasculares en las cuales las células se disponen de manera radial alrededor de vasos sanguíneos.
- Los niños con tumores en la fosa posterior tienen supervivencia a cinco años de ~ 50%.
- El resultado para adultos con tumores espinales es mejor.

Meningiomas

- Tumores compuestos de células meningoteliales neoplásicas.
- Casi todos son neoplasias bien circunscritas, lisas, adherentes a la duramadre. Puede haber infiltración del cráneo suprayacente.
- Casi todos son tumores de bajo grado (grado I según la clasificación de la OMS), con riesgo bajo de recurrencia después de escisión quirúrgica.
- Los **meningiomas atípicos** (grado II según la clasificación de la OMS) muestran crecimiento más agresivo, con una tasa más alta de recurrencia local, de modo que pueden requerir radioterapia después de extirpación quirúrgica. En el estudio histológico éstos se distinguen por actividad mitótica incrementada y atipia citológica o necrosis.
- Los **meningiomas anaplásicos** (grado III según la clasificación de la OMS) son tumores malignos agresivos compuestos de células meningoteliales notoriamente atípicas con actividad mitótica muy alta.

Meduloblastoma

- Tumor embrionario primitivo que predomina en niños y que surge de manera exclusiva dentro del cerebelo.
- Crece con rapidez y se presenta con hidrocefalia.
- El tumor puede diseminarse por el sistema de CSF, con crecimiento de masas tumorales secundarias en otros lugares del CNS.
- El estudio histológico muestra que el tumor es muy celular y está compuesto de células pequeñas que tienen actividad mitótica, con núcleo hiperchromático y citoplasma escaso.
- Al igual que todos los tumores embrionarios, éste crece con mucha rapidez y es mortal sin tratamiento. Con tratamiento, la supervivencia a cinco años es de ~ 75%.

Linfomas primarios del CNS

- Son linfomas que surgen en el CNS en ausencia de enfermedad en otro sitio.
- Hay fuerte vinculación con inmunosupresión.
- El tipo más común es el **linfoma difuso de células B grandes** (p. 278) que, desde el punto de vista histológico, está compuesto de láminas de células linfoides B atípicas grandes.

Metástasis hacia el CNS

- Típicamente ocurren en la unión entre las sustancias gris y blanca.
- Las enfermedades malignas que metastatizan más comúnmente hacia el CNS son los carcinomas mamario, pulmonar y renal, y el melanoma maligno.

Síndrome de Guillain Barré

Definición

- Es una polineuropatía desmielinizante aguda que por lo normal aparece 1 a 2 semanas después de una infección de las vías respiratorias superiores o gastrointestinal.

Datos epidemiológicos

- Es una enfermedad rara.
- La incidencia anual es de 1 a 2 por 100 000 habitantes.

Causas

- Los desencadenantes comunes son *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma*, citomegalovirus (CMV), HIV, VZV y EBV.
- Otras vinculaciones son vacunación, intervención quirúrgica y enfermedad maligna.
- En muchos pacientes es imposible identificar una causa clara.

Patogenia

- Las teorías sugieren que la respuesta inmunitaria montada a un antígeno en un agente patógeno muestra reacción cruzada con la mielina de nervios periféricos.
- La desmielinización conduce a una polineuropatía aguda.

Presentación

- Inicio repentino de hormigueo y entumecimiento de los dedos de manos y pies.
 - Durante un periodo de semanas, la debilidad a continuación se disemina en dirección proximal.
- El principal peligro es la insuficiencia ventilatoria progresiva.

Pronóstico

- ~ 85% de los pacientes se recupera por completo o casi por completo.
- Un 10% es incapaz de caminar sin ayuda al año.

Miastenia grave

Definición

- Enfermedad autoinmunitaria causada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR) en la unión neuromuscular.

Datos epidemiológicos

- Es una enfermedad poco común, con una incidencia anual de 20 por 100 000 habitantes.
- En su mayoría se observa en mujeres de < 50 y varones de > 50 años de edad.

Causas

- No está claro de modo preciso qué da pie a la producción del autoanticuerpo.
- Despierta interés que hasta 75% de los pacientes tiene una anormalidad del timo, sea una neoplasia (timoma) o hiperplasia.
- Los autoanticuerpos pueden generarse en el timo anormal.

Patogenia

- El nAChR es el receptor en la placa terminal motora por medio del cual el neurotransmisor acetilcolina actúa para estimular la contracción muscular.
- Los autoanticuerpos que se unen al nAChR limitan la despolarización en la placa terminal y, así, alteran la contracción muscular.

Presentación

- La característica clave es la fatigabilidad muscular.
- Los grupos de músculos afectados son, en orden, extraoculares, bulbares, así como los de cara, cuello, cinturas escapular y pélvica y tronco.
- Los síntomas pueden ser muy sutiles y el diagnóstico pasa inadvertido con facilidad o se confunde con otras enfermedades.

Pronóstico

- La mayoría de los enfermos muestra respuesta al tratamiento médico y tiene síntomas con recaídas, pero no progresivos.
- Los pacientes con una forma agresiva de timoma pueden tener una esperanza de vida más baja.

Enfermedades multisistémicas

Lupus eritematoso sistémico **346**

Esclerosis sistémica **348**

Sarcoidosis **349**

Vasculitis **350**

Lupus eritematoso sistémico

Definición

- Enfermedad autoinmunitaria multisistémica que se caracteriza por producción de autoanticuerpos contra varios autoantígenos nucleares y citoplasmáticos.

Datos epidemiológicos

- La incidencia es de 4 por cada 100 000 habitantes por año.
- La mayor parte de los casos se observa en mujeres en edad reproductiva.
- Es más común en africanos y asiáticos.

Causas

- Se desconocen con certeza.
- Una teoría es que la fagocitosis defectuosa de cuerpos apoptóticos lleva a cebado del sistema inmunitario a antígenos propios intracelulares.

Patogenia

- La activación de células B y T autorreactivas conduce a la formación de inmunocomplejos entre autoanticuerpos y antígenos propios.
- Los inmunocomplejos circulantes quedan depositados en tejidos como piel, articulaciones y riñones, donde estimulan la inflamación y el daño de tejido (figura 18.1).

Presentación

- Manifestaciones proteicas, dependiendo de los sitios de afección.
- La fatiga, pérdida de peso y fiebre leve son comunes.
- La afección de articulaciones causa artralgia.
- La afección de la piel provoca lesiones de color rojo con descamación en sitios expuestos a la luz solar.
- La afección pulmonar causa pleuritis y derrame pleural. También puede ocurrir neumonitis, que da pie a fibrosis pulmonar.
- La afección renal causa una glomerulonefritis (nefritis por lupus) que lleva a nefropatía crónica.
- La afección hematológica causa anemia, linfopenia y trombocitopenia.

Datos inmunitarios

- > 95% tiene anticuerpos antinucleares.
- 60% tiene anticuerpos contra DNA bicatenario
- 20 a 30% tiene anticuerpos contra antígeno de Smith.
- 20 a 30% tiene anticuerpos antifosfolípido que causan un estado hipercoagulable.

Pronóstico

- La supervivencia a 15 años desde el momento del diagnóstico es de 80%.
- Las muertes por lo general se relacionan con afección renal y pulmonar grave.

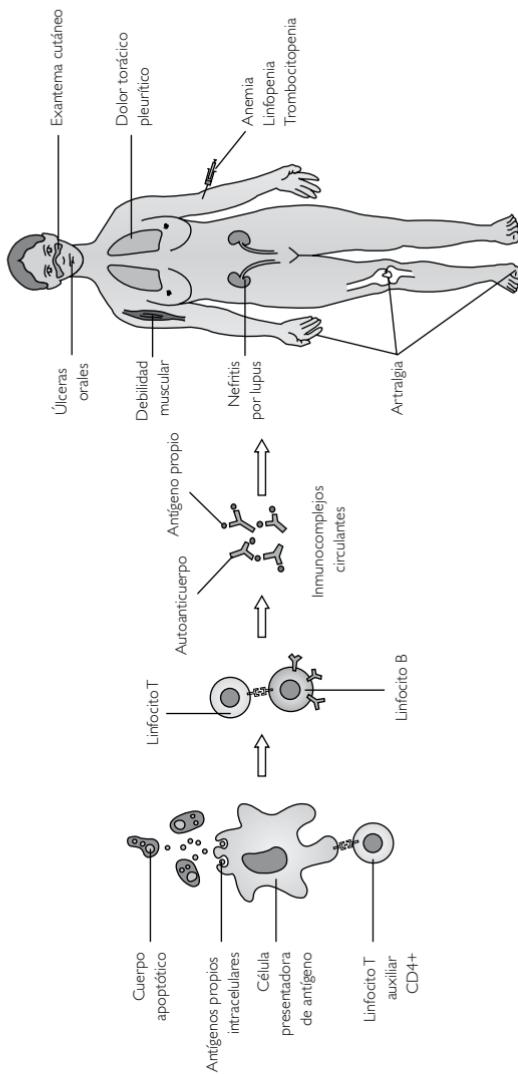


Figura 18.1 Patogenia postulada del lupus eritematoso sistémico. La fagocitosis defectuosa de cuerpos apoptóticos lleva al cebado del sistema inmunitario a antígenos intracelulares y a activación de linfocitos B y T autoreactivos. A continuación, inmunocomplejos circulantes formados entre autoanticuerpos y antígenos propios quedan depositados en diversos tejidos de todo el cuerpo (piel, articulaciones, riñones), lo que estimula la inflamación y el daño tisular.
Reproducida con autorización de Clinical Pathology, Carton, Daly y Ramani, Oxford University Press, p. 478, figura 21.1.

Esclerosis sistémica

Definición

- Enfermedad autoinmunitaria multisistémica en la cual se acumula tejido fibroso en múltiples órganos.

Datos epidemiológicos

- Enfermedad rara con incidencia anual de 2 a 10 por millón.
- La mayor parte de los casos surge en mujeres de 30 a 40 años de edad.

Causas

- Se desconocen.

Patogenia

- Una respuesta inmunitaria anormal contra un desencadenante no identificado da lugar a producción de citocinas como IL-4 y TGF-β que estimulan el depósito de colágeno por fibroblastos.

Presentación

- La **esclerosis sistémica (SS) limitada** por lo común empieza con fenómeno de Raynaud de larga evolución. A continuación hay endurecimiento y engrosamiento graduales de la piel de los dedos de manos, cara y cuello. Es común el depósito de calcio, particularmente en las yemas de los dedos. Pueden ocurrir afección del intestino delgado e hipertensión pulmonar como complicaciones tardías después de 10 a 15 años.
- La **esclerosis sistémica difusa** se presenta de manera más repentina, con engrosamiento diseminado de la piel, contracturas y úlceras cutáneas. La afección visceral ocurre en etapas tempranas con fibrosis pulmonar. Una importante complicación es la hipertensión grave, que lleva a insuficiencia renal aguda ("crisis renal por esclerodermia").

Datos inmunitarios

- En 65% de los pacientes existen anticuerpos antinucleares.
- En 70 a 80% de los pacientes con SS limitada hay anticuerpos anticentrómero.
- En 40% de los pacientes con SS difusa se encuentran anticuerpos contra topoisomerasa (Scl70).

Pronóstico

- Hoy día no se dispone de una cura.
- Se usan regímenes inmunosupresores para afección de órgano o enfermedad progresiva de la piel.
- Las muertes por lo regular se relacionan con enfermedad renal y pulmonar.

Sarcoidosis

Definición

- Enfermedad multisistémica de causa desconocida, en la cual los tejidos quedan infiltrados por granulomas.

Datos epidemiológicos

- La prevalencia es de 10 a 20 por 100 000 habitantes en el Reino Unido.
- La edad de inicio máxima es de los 20 a 40 años de edad.
- Las personas de ascendencia africana tienden a mostrar enfermedad más grave.

Causas

- Se desconocen.

Patogenia

- Tal vez la inflamación granulomatosa es una reacción a un antígeno hasta ahora no identificado.

Presentación

- Puede haber afección de casi cualquier órgano, pero los sitios más comunes son ganglios linfáticos, pulmones y piel.
- La sarcoidosis aguda tiende a presentarse de manera repentina con manifestaciones como eritema nodoso (p. 294), uveítis anterior y parálisis del par craneal VII. La radiografía de tórax suele mostrar linfadenopatía hilar bilateral.
- La sarcoidosis crónica es más insidiosa y se caracteriza por lupus pernio (sarcoidosis cutánea de la nariz), fibrosis pulmonar y uveítis posterior.

Datos histopatológicos

- Los tejidos afectados contienen granulomas no necrosantes.
- El granuloma sarcoidal típico está bien circunscrito y tiene poca inflamación linfoide circundante (los llamados granulomas "desnudos").
- Los granulomas pueden acompañarse de grados variables de fibrosis.
- Es imposible encontrar otra explicación para la presencia de granulomas (p. ej., agentes patógenos, material extraño, tumor).

Pronóstico

- La sarcoidosis aguda tiende a comportarse de manera favorable; hay resolución espontánea en el transcurso de 1 a 2 años luego del diagnóstico.
- La sarcoidosis crónica se relaciona con un riesgo más alto de complicaciones, como fibrosis pulmonar progresiva, que da pie a insuficiencia respiratoria e insuficiencia ventricular derecha (p. 50).

Vasculitis

Definición

- Grupo de enfermedades en las cuales la inflamación y el daño de vasos sanguíneos es la enfermedad subyacente primaria.

Arteritis de células gigantes (craneal o temporal)

- Una vasculitis de vasos de calibres mediano y grande que afectan de preferencia arterias de cabeza y cuello. La mayoría de los pacientes son adultos de más de 50 años de edad.
- Se presenta en el lapso de semanas o meses con fiebre, anorexia y pérdida de peso.
- La afección de la arteria temporal causa cefalea, hipersensibilidad del cuero cabelludo y claudicación de la mandíbula.
- Δ La afección de vasos oculares puede causar ceguera.
- Ocurre afección aórtica en $\sim 25\%$ de los casos y puede llevar a formación de aneurisma de la parte torácica o abdominal de la aorta.
- Las biopsias de arteria temporal que resultan positivas muestran un infiltrado linfocitario con alteración de la media. A menudo se presenta una reacción de células gigantes.
- Sólo 60% de los pacientes con evidencia clínica de enfermedad muestra pruebas de arteritis en la biopsia, porque el patrón de afección puede ser focal.

Poliarteritis nodosa

- Vasculitis sistémica de vasos de mediano calibre, que conduce a áreas de formación de aneurisma y estrechamiento de los vasos afectados.
- Es una enfermedad rara si los criterios diagnósticos se aplican de manera estricta.
- Los principales órganos dañados son el tracto gastrointestinal (dolor abdominal), el sistema nervioso (parálisis de nervios periféricos) y los músculos (dolores musculares).
- Los estudios de imágenes que muestran áreas de estrechamiento de vasos y formación de aneurisma son muy sugestivos. También es útil la prueba de una vasculitis necrosante en la biopsia.

Granulomatosis de Wegener

- Vasculitis sistémica de vasos de pequeño calibre que se caracteriza por afección dominante de las vías respiratorias superiores, pulmonar y renal, y positividad para c-ANCA.
- Se presenta con síntomas nasales \pm insuficiencia renal aguda \pm síntomas pulmonares.
- Las biopsias renales muestran una glomerulonefritis necrosante segmentaria focal con formación de semilunas (idénticas a la poliangitis microscópica).
- Las biopsias pulmonares muestran áreas "geográficas" grandes de inflamación granulomatosa necrosante y una vasculitis necrosante.
- Se necesita inmunosupresión energética para prevenir mortalidad.

Poliangeitis microscópica

- Vasculitis sistémica de vasos de pequeño calibre que se caracteriza por afección renal y pulmonar dominante, y positividad para p-ANCA.
- La mayoría de los enfermos son adultos con una edad mediana de 55 años.
- Se presenta con insuficiencia renal aguda \pm síntomas pulmonares.
- Las biopsias renales muestran una glomerulonefritis necrosante segmentaria focal con semilunas (idénticas a la granulomatosis de Wegener).
- Las biopsias pulmonares muestran hemorragia alveolar notoria y una capilaritis necrosante dentro de tabiques alveolares.
- Se necesita inmunosupresión energética para prevenir la mortalidad.

Índice

A

- Adaptaciones celulares, 3
- Adenoma
 - adrenocortical, 244
 - folicular, 237
 - hipofisario, 252
 - paratiroideo, 241
- Agentes antimicrobianos, 17
- Amiloidosis primaria, 283
- Anemia(s)
 - de enfermedad crónica, 257
 - megaloblásticas, 258
 - por deficiencia de hierro, 256
- Aneurisma aórtico abdominal, 35
- Angina
 - de pecho, 42
 - inestable, 43
- Apendicitis aguda, 103
- Artritis
 - reumatoide, 314
 - séptica, 317
- Artropatías por cristales, 316
- Asma, 69
- Aterosclerosis, 28

B

- Balanitis de Zoon, 183
- Bocio nodular, 236
- Bronquiectasias, 65

C

- Cálculos urinarios, 164
- Cambio fibroquístico, 219
- Carcinogénesis, 12
- Cáncer(s)
 - adrenocortical, 246
 - cervical, 192
 - colorrectal, 110

- de células
 - acinas, 139
 - basales, 300
 - escamosas, 301
 - renales, 168
- de conducto biliar
 - extrahepático, 130
- de la próstata, 176
- ductal
 - in situ*, 225
 - pancreático, 135
- endometrial, 196
- esofágico, 90
- gástrico, 94
- hepatocelular, 127
- mamarios invasivos, 226
- ováricos, 206
- paratiroideo, 242
- pulmonar, 78
- tiroideos, 238
- uroteliales, 172
- vulvar, 188

- Cardiopatía
 - congénita, 40
 - valvular, 51
- Choque, 30
- Cicatriz radial, 223
- Cirrosis, 125
 - biliar primaria, 121
- Colangiocarcinoma
 - intrahepático, 128
- Colangitis esclerosante
 - primaria, 122
- Colecistitis, 129
- Colitis
 - microscópica, 106
 - ulcerosa, 105

D

- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 260

- Demencia con cuerpos de Lewy, 334
- Dermatitis herpetiforme, 293
- Derrame pleural, 80
- Diabetes mellitus, 232
- Disección aórtica, 34
- Duodenitis péptica, 97

E

- Eccemas, 286
- Ectasia de conductos, 216
- Embarazo ectópico, 209
- Endocarditis infecciosa, 53
- Endometriosis, 195
- Enfermedad(es)
 - antimembrana basal glomerular, 153
 - benignas de la nariz y los senos paranasales, 59
 - celíaca, 98
 - cutáneas de la vulva, 186
 - de Addison, 243
 - de Alzheimer, 333
 - de cambio mínimo, 147
 - de Creutzfeldt-Jacob, 338
 - de Crohn, 104
 - de glándulas salivales, 87
 - de Graves, 235
 - de hígado graso no alcohólica, 119
 - de Huntington, 336
 - de Lyme, 25
 - de neurona motora, 337
 - de Paget, 308
 - de Parkinson, 335
 - de von Willebrand, 266
 - de Wilson, 123
 - de la cavidad oral, 86
 - del escroto, 184
 - del pene, 183
 - diverticular, 112
 - inflamatoria pélvica, 208

- laríngeas, 62
malignas de la nariz y los senos paranasales, 60
mamarias
 masculinas, 229
 proliferativas, 224
multisistémicas
nasofaríngeas, 61
paratesticulares, 181
pulmonar obstructiva
 crónica, 70
renal crónica, 142
renales quísticas, 165
uretrales, 182
Epilepsia, 323
Eritema
 multiforme, 289
 nodoso, 294
Esclerosis
 múltiple, 332
 sistémica, 348
Esferocitosis hereditaria, 259
Esofagitis, 88
Espondiloartropatías, 315
- F**
Feocromocitoma, 248
Fibroadenoma, 220
Fibrosis
 pulmonar idiopática, 74
 quística, 66
- G**
Gastritis, 92
Glomeruloesclerosis
 segmentaria focal, 148
Granuloma anular, 290
- H**
Hemocromatosis hereditaria, 124
Hemofilia, 267
Hemorragia
 intracerebral, 326
 subaracnoidea, 328
Hepatitis
 autoinmunitaria, 120
- viral
 aguda, 116
 crónica, 117
Hepatopatía alcohólica, 118
Hiperplasia
 paratiroidea, 240
 prostática benigna, 174
Hipertensión, 31
 pulmonar, 68
- I**
Infarto
 cerebral, 325
 de intestino delgado, 99
 de miocardio
 con elevación de ST,
 46
 sin elevación de ST,
 44
 de las vías urinarias,
 160
Infecciones
 cerebrales, 331
 cutáneas, 296
 intestinales, 100
 vaginales, 190
Inflamación y curación, 5
Inmunidad
 adaptativa, 8
 innata, 6
Insuficiencia
 renal aguda, 144
 respiratoria, 63
 ventricular
 derecha, 50
 izquierda, 48
Isquemia
 aguda de extremidad
 inferior, 33
 crónica de extremidad
 inferior, 32
- L**
Leiomomas uterinos, 198
Leishmaniasis, 26
Lesión(es)
 encefálica, 324
 hepáticas benignas, 126
 linfoblástica aguda, 269
 tubular aguda, 151
- Leucemia(s)
 linfocítica crónica, 271
 mielógena crónica, 272
 mieloides agudas, 270
Linfoma
 de células
 del manto, 280
 plasmáticas, 282
 de Hodgkin clásico, 281
 de la zona marginal
 extraganglionar, 279
 difuso de células B grandes,
 278
 folicular, 277
Liquen plano, 288
Lupus eritematoso sistémico, 346
- M**
Malformaciones
 de las vías respiratorias, 58
 del sistema nervioso, 322
 gastrointestinales, 84
 genitourinarias, 158
 osteoarticulares, 306
 pancreáticas, 132
Masas cutáneas benignas, 298
Mastitis aguda, 217
Melanoma maligno, 302
Meningitis, 330
Mesotelioma maligno, 82
Miastenia grave, 343
Micosis fungoide, 304
Microbios, 16
Mielofibrosis primaria, 275
Miocardiopatías, 52
Miocarditis, 54
Molas hidatidiformes, 210
Mononucleosis infecciosa, 21
Muerte celular, 4
- N**
Necrosis grasa, 218
Nefritis intersticial aguda
 inducida por fármacos, 152
Nefropatía
 diabética, 146
 hipertensiva, 145

- membranosa, 149
obstructiva, 155
por IgA, 150
por reflujo, 154
Neoplasia(s), 11
del sistema nervioso central, 340
Neumonía bacteriana, 72
Neumonitis por hipersensibilidad, 76
Neumotórax, 81
Neuroblastoma, 250
- O**bstrucción de las vías urinarias, 162
intestinal, 102
Osteoartritis, 313
Osteomalacia, 309
Osteomielitis, 310
Osteoporosis, 307
- P**aludismo, 22
Pancreatitis aguda, 133
crónica, 134
Papiloma intraductal, 222
Patología anal, 113
Pénfigo vulgar, 291
Pénfigoide ampollar, 292
Pericarditis, 55
Peyronie, enfermedad de, 183
Pioderma gangrenoso, 295
Policitemia verdadera, 273
Pólipos colorrectales, 108
- gástricos, 93
y nódulos esofágicos, 89
Preeclampsia, 212
Pruebas de detección cervicales, 194
de detección mamarias, 228
Psoriasis, 287
Púrpura trombocitopénica idiopática, 264
trombótica, 265
- Q**uistes ováricos funcionales, 200
- R**eacciones de hipersensibilidad, 10
- S**arcoidosis, 349
Sífilis, 24
Síndrome(s) de dificultad respiratoria aguda, 64
de Guillain-Barré, 342
de ovario poliquístico, 202
mielodisplásicos, 276
- T**alasemias, 261
Terminología patológica, 2
Tiroiditis de Hashimoto, 234
Trastornos de células falciformes, 262
- Trombocitemia esencial, 274
Tromboembolia pulmonar, 67
Trombofilia, 268
Trombosis venosa profunda, 37
Tuberculosis, 20
Tumores de células germinales testiculares, 178
no germinales testiculares, 180
de tejido blando, 318
del estroma gastrointestinal, 96
endocrinos pancreáticos, 136
óseos benignos, 311
malignos, 312
ováricos benignos, 204
quísticos pancreáticos, 138
renales benignos, 166
durante la niñez, 170
vaginales, 191
vaginales benignos, 187
- V**asculitis, 350
Venas varicosas, 36
Virus de la inmunodeficiencia humana, 18
- W**arthin, tumor de, 87

La guía esencial para la patología

- 1 Patología básica
- 2 Enfermedades infecciosas
- 3 Patología vascular
- 4 Patología cardíaca
- 5 Patología respiratoria
- 6 Patología gastrointestinal
- 7 Patología hepatobiliar
- 8 Patología pancreática
- 9 Patología renal
- 10 Patología urológica
- 11 Patología ginecológica
- 12 Patología mamaria
- 13 Patología endocrina
- 14 Hematopatología
- 15 Patología de la piel
- 16 Patología osteoarticular
- 17 Neuropatología
- 18 Enfermedades multisistémicas

- Una guía portátil, de rápida referencia, sobre la patología de las enfermedades
- Brinda información vital respecto a los mecanismos patológicos subyacentes y características patológicas específicas de las enfermedades
- Describe la definición, los datos epidemiológicos, la patogenia y la anatomía patológica macroscópica y microscópica, así como el pronóstico de cada enfermedad

El *Manual de patología clínica* es un texto accesible y fácil de usar para estudiantes de medicina y médicos, que explica de manera sucinta la patología que subyace tras enfermedades comunes importantes para todas las especialidades médicas y quirúrgicas. Cubre principios patológicos generales básicos y sigue un método basado en sistemas, además de poner de relieve las enfermedades más comunes en cada área.

El contenido describe las características anatomico-patológicas macroscópicas y microscópicas, y aporta información inmunohistoquímica, molecular y genética importante. Es un texto que proporciona conocimientos actualizados sobre estadificación para todas las enfermedades malignas relevantes, utiliza símbolos de referencia para destacar aspectos sobresalientes y ofrece referencias cruzadas rápidas entre temas relacionados. Esta guía esencial para la patología es un recurso inestimable para estudiantes de medicina, residentes de patología, médicos recién egresados y científicos biomédicos.



978-607-15-0926-0



EAN
9 786071 509260



Síguenos en
@MHEducacion



Encuéntranos en
McGraw-Hill Educación

Visite nuestra página WEB
www.mcgraw-hill-educacion.com