



# **PATOLOGÍAS CAVIDAD ORAL**

**Anatopato II - Final  
Dra. Eliana Chamorro  
Brenda Cardozo**

## ULCERAS AFTOSAS



ulcera = solución de continuidad

- Superficiales
- dolorosas
- reincidentes → cura y puede volver después → resuelve espontáneamente en 7-10 días
- frecuente, 2 primeras décadas de vida
- amarillenta, palida, hiperémica
- exudado fibrinopurulento → infiltrado inflamatorio mononuclear (macrófagos, linfocitos)
- únicas o múltiples
- borde eritematoso purulento

• Causa:

- desconocida, suele ser familiares y asocia a trastornos inmunitarios como enf. celíaca, EII y enf. de Behcet



## INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

- Infección autolimitada → puede reactivar cuando se altera la resistencia del huésped
- Mayoría se debe al virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) y el resto se asocia a VHS 2 (herpes genital)
- Infecciones primarias afectan a niños de 2-4 años y son asintomáticas
- Es una vesícula, cuando se rompe libera un líquido lleno de virus que puede contaminar otras personas
- 10-20% causa con gingivostomatitis herpética aguda, vesículas y ulceraciones en toda la cavidad oral (encías)
- Se acompañan linfadenopatías, fiebre, anorexia, irritabilidad, dificultad de comer

→ Cuando se cura, el virus se queda latente y por factores inmunosupresores puede volver

Los adultos albergan VHS-1 latente y puede reactivar con la aparición de "ESTOMATITIS HERPÉTICA DE REPETICIÓN"

↳ mujeres embarazadas, mujer en período de menstruación, temperaturas extremas, IUVAS, traumatismos, alergias, exposición a la luz UV, infección de vías aéreas superiores

↑ FACTORES ASOCIADOS A LA REACTIVACIÓN

→ Las lesiones reincidentes suelen aparecer como pequeñas vesículas (1-3mm)

→ Más frecuentes en los labios, orificios nasales, mucosa oral, encías y paladar duro

→ Se resuelven en 7-10 días, aunque pueden persistir en inmunodeprimidos

## Morfología

- Las vesículas (ampollas) se rompen rápidamente para producir úlceras poco profundas, dolorosas con reborde rojo

MICROSCOPIA:

- Balonamiento de las células infectadas (edema intracelular e intercelular - acantólisis)
- En ellas aparecen grandes inclusiones víricas intranucleares eosinófilas
- Prueba diagnóstica de Tzanck
  - ↳ examen microscópico del líquido



## CANDIDIASIS ORAL (MUGUET)

- Infección fungica más frecuente
- Es un componente normal de la flora oral (50%) y solo causa enf en circunstancias poco frecuentes

Factores predisponentes:

1. Inmunodepresión
2. Cepa específica de *C. albicans*
3. Composición de la flora microbiana oral (microbiota)

→ ATB de amplio espectro también puede inducir una candidiasis oral

### 3 FORMAS CLÍNICAS

- **Seudomembranosa** (muguet) → más frecuente
- **Eritematoso** → causa dolor, uso de ATB y Corticoides
- **Hiperplásica**

### SEUDOMEMBRANOSA

- Membrana inflamatoria de aspecto cremoso superficial, gris blanquecino, formada por gérmenes en un exudado fibrinopurulento, que se puede desprender con facilidad para permitir la visualización de una base eritematosa
- ↳ candidiasis
- ↳ si no se despierte es LEUCOPLASIA (L. Precáncerosa)

### LESIONES PROLIFERATIVAS Y NEOPLÁSICAS DE LA CAVIDAD ORAL

## LESIONES FIBROSAS PROLIFERATIVAS

### FIBROMA "de irritación o traumático"

- Lesión benigna más frecuente en la mucosa de la cavidad oral
- Masas fibrosas nodulares submucosas que se forman cuando una irritación crónica ocasiona una hiperplasia reactiva del tejido conjuntivo fibroso.
- Se localizan sobre todo, en la mucosa oral a lo largo de la línea de mordida o encías.
- Se considera una proliferación reactiva causada por traumatismos de repetición.



→ (+++) lesión benigna

→ Tx a repetición

→ Hiperplasia reactiva del tej. conj. fibroso

### GRANULOMA PIÓGENO

↳ Pus

- Lesión inflamatoria localizada en las encías de niños, adultos jóvenes y mujeres gestantes (**TUMOR DEL EMBARAZO**).
- Típicamente se encuentran ulceradas (rojizo a púrpura). A veces, crece de forma muy rápida.
- Microscopía: proliferación altamente vascularizada de tejido de granulación en vías de organización.

Pueden desaparecer, madurar a masas fibrosas densas o progresar a un fibroma osificante periférico.



↳

Más común en embarazadas

TUMOR DEL EMBARAZO

↳ capilares

Rica vascularización / tejido

de granulación

Oculturación

## LEUCOPLASIA Y ERITROPLASIA -> lesiones precancerosas

-> ++ en hombres que mujeres. Adultos a cualquier edad (40-70 años /++/)

-> Etiología multifactorial, el tabaquismo es el factor de riesgo más frecuente

### LEUCOPLASIA:

Placa o zona parcheada blanquecina que NO se DESPRENDE por rascado ni se puede caracterizar clínica o patológicamente como ninguna

enf. de otro tipo 

• Lesiones que se originan en la cavidad oral sin presencia de ninguna causa conocida.

• 5-25% son displásicas y tienen riesgo de progresar a carcinoma epidermoide (deben considerarse malignas hasta demostrar lo contrario).

> Displásicas Progresar > Carcinoma epidermoide



#### Microscopia:

Cambios epiteliales que van desde hiperqueratosis asociada a un epitelio acantósico engrosado, pero ordenado, a lesiones con displasia grave que en ocasiones se mezclan con focos de carcinoma in situ.

Epitelio engrosado (acantósico) con hiperqueratosis } macroscópicamente: color blanco

### ERITROPLASIA:

Lesión rojiza aterciopelada, a veces, erosionada que está algo deprimida o plana en relación a la mucosa circundante. 

- Se asocia a un riesgo mayor de transformación maligna. 
- Alrededor del 90% revela displasia grave, carcinoma in situ o carcinoma mínimamente invasivo. Al aumentar la displasia y anaplasia, es frecuente encontrar células inflamatorias. (linfocitos, macrófagos).



> mayor frecuencia para  
displasia

## CARCINOMA EPIDERMOIDE OROFARINGEO

- 95% de los cánceres de la cavidad oral son carcinomas epidermoides y el resto, corresponde a adenocarcinomas de las glándulas salivales.
- Tumor epitelial maligno agresivo, diagnosticado en estadios avanzados.
- Pueden aparecer múltiples tumores en el momento del diagnóstico inicial, los que sobreviven presentan un riesgo hasta del 35% de desarrollar al menos un tumor primario nuevo en ese intervalo.
- Patogenia multifactorial.

> Displasia es su lesión precursora

Los carcinomas epidermoides de bucofaringe se originan de 2 vías patógenas distintas:

#### 1. Exposición a carcinógenos:

- principalmente por consumo crónico de alcohol y tabaco.
- Mutaciones que afectan Tp53 y Ras (proliferación celular).

Cite factores de riesgo:

1. Consumo crónico de alcohol y tabaco

#### 2. Infección por variantes de alto riesgo del virus del papiloma humano (HPV-16):

- Suelen originarse en las criptas amigdalinas o base de la lengua.
- Se asocian a menos mutaciones. Sobreeexpresan p16, inactivan Tp53 y RB.
- Mejor pronóstico.

2. Virus del papiloma humano -> de alto riesgo: HPV-16

La incidencia de carcinoma epidermoide de la cavidad oral tiende a aumentar en individuos menores de 40 años sin factores de riesgo conocidos. Se desconoce la patogenia.



Masa nodular ulcerada de 3,0 cm

#### Morfología:

- Aparece en cualquier zona de la cavidad oral.
- Estadios precoces: aparecen como placas elevadas firmes o como engrosamientos mucosos irregulares, ásperos y verrugoso.
- Al aumentar de tamaño, forman masas ulceradas o sobresalientes, con márgenes irregulares e indurado o elevados.

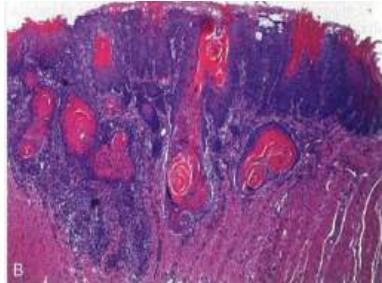
Puede superponerse sobre una leucoplasia o eritroplasia.

Más de 5 años de masticación de tabaco

Localizaciones más frecuentes:  
superficie ventral de la lengua, suelo de  
la boca, labio inferior, paladar blando y  
encina.

} no necesita  
decorar

- Aparecen a partir de lesiones displásicas precursoras



#### Patrones histológicos:

- Neoplasias queratinizadas bien diferenciadas a tumores anaplásicos, incluso sarcomatoides.
- Es típico que ocasione infiltración local antes de provocar metástasis.
- Metástasis regionales más frecuentes en los ganglios linfáticos cervicales; a distancia ganglios mediastínicos, pulmones, hígado y huesos.

El grado de diferenciación, determinado por la queratinización, no guarda una correlación con el comportamiento biológico

→ Producción de queratina → Cáncer epidermoide → Bien diferenciado → y eso no indica que es menos agresivo que indiferenciado

Cáncer → vías: → vía linfática → se disemina con + freq. por esa vía  
→ vía hemática

## ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

### XEROSTOMÍA

→ "Boca seca" secundaria a una reducción en la producción de saliva



¿A qué patología está relacionado?

- Mayores de 70 años. Es una característica mayor del síndrome de Sjögren (enfermedad autoinmunitaria).
- Se observa sobre todo como efecto secundario de medicamentos (antidepresivos, diuréticos, relajantes musculares, analgésicos y antihistamínicos).
- Puede estar asociada a atrofia de papillas lingüales, fisuras y ulceraciones, o cursar con el Síndrome de Sjögren.
- Complicaciones: caries dentales, candidiasis, dificultades para deglutar o hablar.

### SIALO DE NITIS

- "Inflamación de las glándulas salivales, que puede deberse a un traumatismo, infección bacteriana o vírica, o enfermedades autoinmunitarias.
- El tipo más frecuente de lesión inflamatoria en las glándulas salivales es el MUCOCELE.
- La forma más frecuente de sialoadenitis vírica es la PAROTIDITIS "paper".

rotura de un conducto

etiology vírica

→ Produce una inflamación intersticial caracterizada por un intenso infiltrado mononuclear.

→ En los niños es autolimitado benigno, en los adultos puede causar pancreatitis u orchitis (esterilidad).

aguda

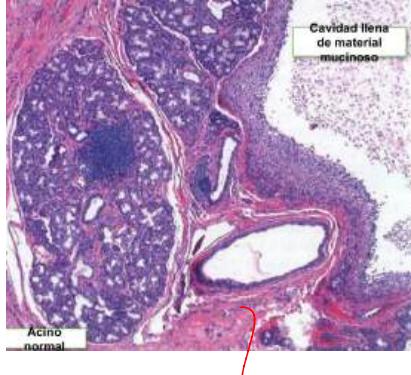
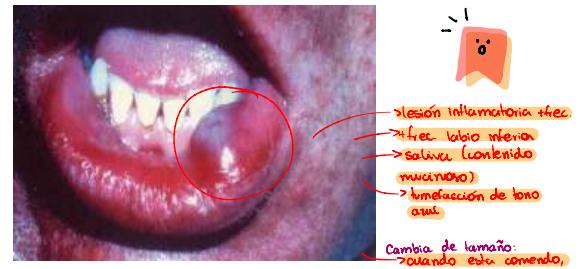
cuando se complica  
inflam. de los testículos

+ freq. MUCOCELE  
+ freq vírica PAROTIDITIS

## ↳ MUCOCELE

Lesión inflamatoria de las glándulas salivales más frecuente.

- Se debe a un bloqueo o a la rotura de un conducto de una glándula salival, con consiguiente salida de la saliva hacia el estroma de tejido conjuntivo circundante.
- Más frecuente en niños preescolares, adultos jóvenes y ancianos, y suele manifestarse como una tumefacción fluctuante del labio inferior de tono azul translúcido, que puede cambiar de tamaño, sobre todo en relación con las comidas.



**Microscopía:**  
Espacio como quiste revestido por un tejido de granulación o un tejido conjuntivo fibroso lleno de mucina y células inflamatorias (macrófagos).

## SIALODENITIS BACTERIANA

Infección frecuente que suele afectar a las glándulas salivales mayores, sobre todo a las submandibulares.

**Causadores principales: Staphylococcus aureus y Streptococcus viridans (+++)**

- La afectación unilateral de la una sola glándula es la norma.
- La obstrucción del conducto por cálculos (sialolitiasis) es un antecedente frecuente, por impactación de restos de alimentos o por un edema secundario a una lesión, deshidratación
- La obstrucción y la invasión bacteriana provocan una inflamación inespecífica de las glándulas afectadas, que puede ser intersticial (++) o cuando se debe a Staphylococcus u otros gérmenes piógenos puede asociarse a necrosis supurativa con formación de absceso.

Necrosis liquefactiva,  
con inflamación supurativa  
↳ siempre encontrarás los neutrófilos

## NEOPLASIAS

- Son relativamente infrecuentes y constituyen <2% de todos los tumores.
- Suele afectar a adultos, con ligero predominio en mujeres.
- Las neoplasias de la glándula parótida provocan una tumefacción delante y debajo del pabellón auricular.

Localización	% localización	Malignidad
Parótida	65-80%	15-30%
Submandibular	10%	40%
Glándulas salivales menores (sublinguales)	Resto	70-90%

El riesgo de que un tumor sea maligno es inversamente proporcional al tamaño de la glándula.

↳ cuanto mayor menos frecuente que sea maligno

**PARA DETERMINAR TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS SU VALORACIÓN HISTOPATOLÓGICA ES CLAVE**

↳ Clasificación histopatológica y prevalencia de los tumores benignos y malignos de las glándulas salivales más frecuentes

Benignos	Malignos
Adenoma pleomorfo (50%)	Carcinoma mucoepidermoide (15%)
Tumor de Warthin (5%)	Carcinoma de células acinares (6%)
Oncocitoma (2%)	Adenocarcinoma NEOM (6%)
Cistoadenoma (2%)	Carcinoma adenoideo quístico (4%)
Adenoma de células basales (2%)	Tumor mixto maligno (3%)

↳ Conclusión:

- localización más frecuente de neoplasia de las glándulas es en la glándula parótida
- neoplasias malignas más común en gland. salivales menores

# ADENOMA PLEOMORFO → tumor mixto

\*NO es un teratoma

↳ TUMOR BENIGNO

- Corresponden al 60% de los tumores de la glándula parótida.
- Son tumores benignos constituidos por una mezcla de células ductales (epiteliales) y mioepiteliales, por lo que muestra diferenciación epitelial y mesenquimatosa.
- Los elementos epiteliales aparecen dispersos en una matriz, que contiene una cantidad variable de tejido mixoide, hialino, condroide (cartilaginoso), incluso óseo.
- En algunos, predominan los elementos epiteliales.

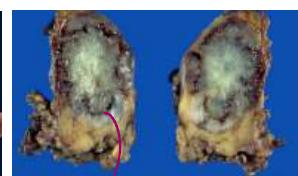
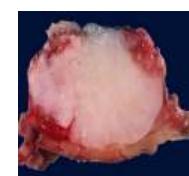
\*Con el tiempo puede progresar a algo maligno; cambia para:

## CARCINOMA EXADENOMA PLEOMORFO o TUMOR MIXTO MALIGNO

- El carcinoma (suele ser adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado) originado sobre un adenoma pleomorfo se llama como CARCINOMA EXADENOMA PLEOMORFO o TUMOR MIXTO MALIGNO.
- Los tumores malignizan con una incidencia que aumenta con el tiempo.

### Morfología adenoma pleomorfo:

- Masas móviles, redondeadas y bien delimitadas cuyo diámetro no suele superar los 6 cm, **indoloras** y de crecimiento lento.
- ESTÁN ENCAPSULADOS**, aunque en el paladar la cápsula no está desarrollada por completo y el **CRECIMIENTO EXPANSIVO** ocasiona protrusiones hacia los tejidos circundantes.  
↳ y no invasivo
- La superficie de corte es blanquecino-grisácea y suele contener de áreas mixoides y condroides azuladas translúcidas.



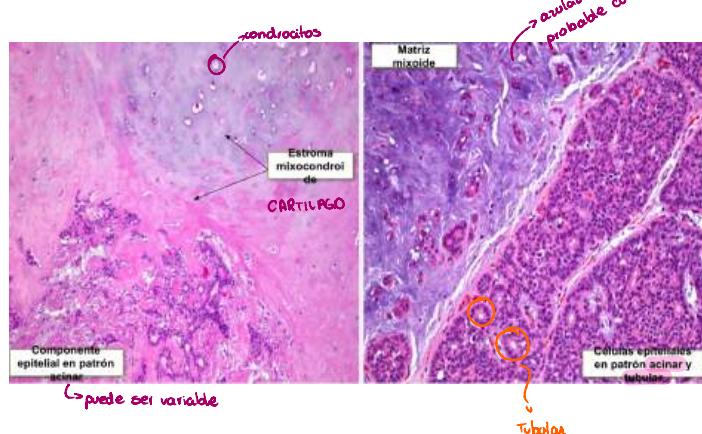
cartílago  
(condroide)

↳ diferencia de parotiditis (causa dolor)

### Microscopia:

- LA CARACTÉRISTICA HISTOLÓGICA MÁS LLAMATIVA ES LA TÍPICA HETEROGENEIDAD.**
- Los **elementos epiteliales** se disponen en conductos (en ocasiones revestidos por células cubicas o cilíndricas con capa subyacente de células mioepiteliales intensamente hipercromáticas), **ácinos**, **túbulos irregulares**, **hileras** o **sábanas**.  
↳ "ropa de camas"
- Están inmersas en un **fondo de aspecto mesenquimatoso** correspondiente a **tejido mixoide laxo**, en que se encuentran islotes de cartílago y focos de hueso (menor frecuencia)
- En la mayoría no se encuentra displasia epitelial ni actividad mitótica
- No se ha observado diferencia de comportamiento biológico entre tumores formados por elementos epiteliales o mesenquimatosos.

↳ Aspecto bifásico



Adenoma pleomorfo	Tumor de Warthin
- Mas freq. mujeres	- Cistoadenoma papilar linfomatoso
- Benignos / parótida	- Más freq. hombres (tabaquismo)
	- Benignos / parótida

## TUMOR DE WARTHIN → Cistoadenoma papilar linfomatoso

↳ masa granulomatosa

- Neoplasia benigna.
- Surge exclusivamente en la glándula parótida y se da más a menudo en los hombres, entre 50 – 70 años.
- 10% multifocales y 10% bilaterales. → 90% unifocal - 10% unilateral  
+ frecuente
- Los fumadores tienen mayor riesgo.



### Morfología

- Masas encapsuladas redondas u ovaladas, de 2-5 cm de diámetro que normalmente surgen en la zona superficial de la glándula parótida.
- Al corte presenta una zona de color gris pálido interrumpida por espacios quísticos o parecidos a una grieta, llenos de secreciones mucinosas o serosas.
- Los nódulos de color blanco perlado en la pared del quiste son folículos linfoides hiperplásicos cubiertos por epitelio oncocítico.



↳ bien redondo

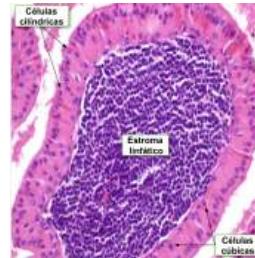
por aspecto eosinofílico,

porque tiene muchas mitocondrias

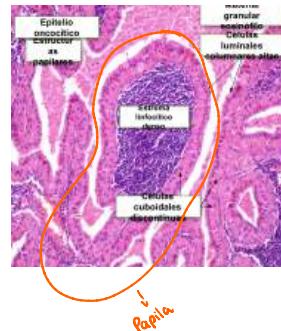


### Microscopia

huecos revestidos por una capa doble de células epiteliales neoplásicas (característica):

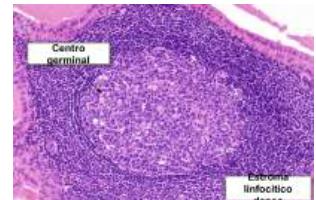


1. Capa superior consiste en células cilíndricas [secretoras, secreciones en la luz dilatada de los quistes] en empalizada con citoplasma eosinófilo abundante [numerosas mitocondrias – “oncocítica”].



2. Capa inferior está compuesta por células cúbicas o poligonales apoyada sobre un estroma linfático denso, que a veces contiene centros germinales.

- Con frecuencia las cavidades quedan reducidas por salientes polipoideos procedentes de elementos linfoepiteliales.
- Existe metaplasia escamosa en ocasiones.



## CARCINOMA MUCOEPIDERMOIDE

↳ parótida    ↳ Maligno

- Están constituidos por una mezcla variable de células escamosas, células secretoras de moco y células intermedias.
- 15% de todos los tumores de las glándulas salivales, 60-70% afecta a la parótida.
- Es la forma más frecuente de tumor maligno primario de glándula salival.

### Morfología:

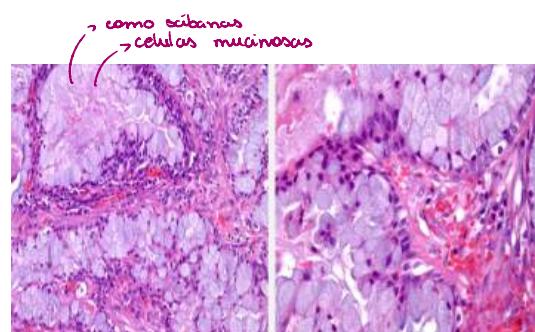
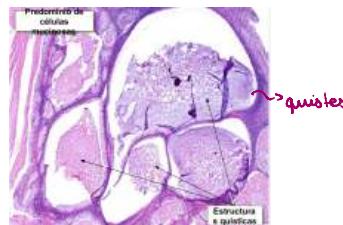


- Pueden alcanzar 8 cm de diámetro, aunque parece ser bien delimitado, CARECEN de una cápsula bien definida, y son infiltrantes (con frecuencia).
- La superficie de corte es de gris pálida a blanquecina (amarillenta) y suele aparecer pequeños quistes mucinosos.



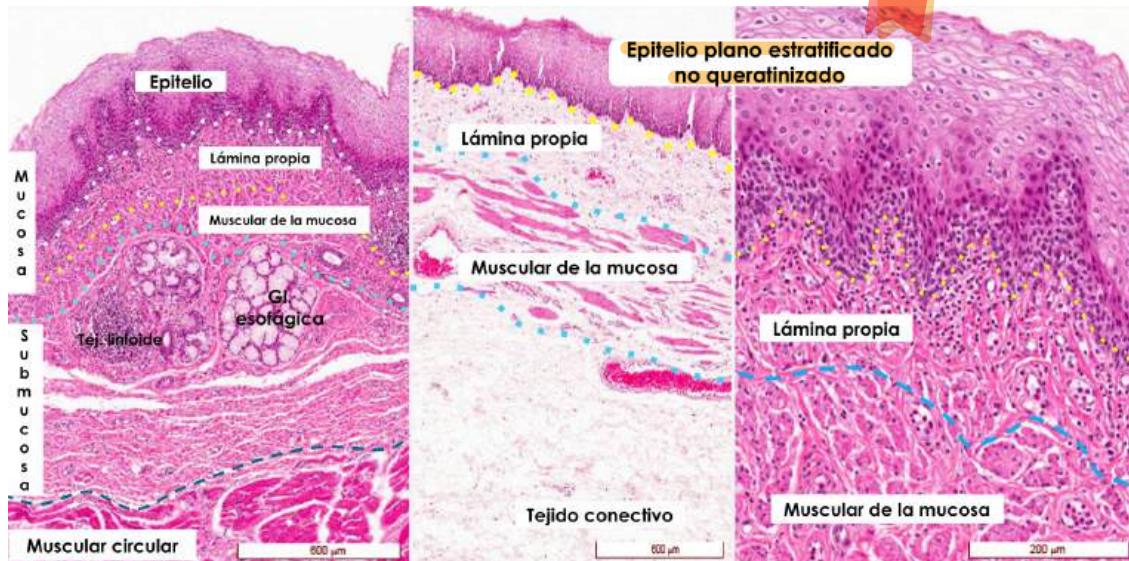
### Microscopia:

- Cordones, sábanas o quistes revestidos por células escamosas, mucinosas (tinción para mucinas evidente) o intermedias (híbridas).
- Puede tener un aspecto benigno o ser muy anaplásico. → falta de diferenciación



Las células tienen un citoplasma espumoso basófilo abundante y núcleos pequeños hipercromáticos ubicados en la base

# **PATOLOGÍAS DEL ESÓFAGO**

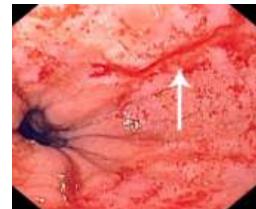


## ESOFAGITIS - LACERACIONES "DESGARROS DE MALLORY - WEISS"

Son desgarros longitudinales (mm a cm) de la mucosa cerca de la unión gástroesofágica, se asocian a náuseas y vómitos graves (intoxicación alcohólica aguda).

**Causa más frecuente**  
10% de las hemorragias digestivas altas. → Hematemesis

En general, no requiere intervención y la cicatrización tiende a ser rápida y completa.



## ESOFAGITIS POR REFLUJO

\* Inflamación causada por reflujo

- El epitelio escamoso estratificado del esófago es resistente a la abrasión alimentos, pero sensible al ácido.
- El reflujo del contenido gástrico hacia el esófago distal es la causa más frecuente de esofagitis.
- El cuadro clínico asociado se denomina: "ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO" (ERGE).

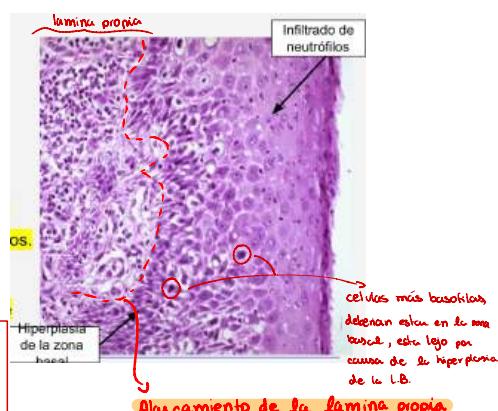
ERGE → esofagitis → metaplasia → displasia → Adenoacantoma de Barrett.

## Patogenia

- La causa más frecuente de RGE es una relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (se cree que está mediada por vías vagales).

### Condiciones que disminuyen el tono del EEI o que aumentan la presión abdominal y contribuyen a la ERGE:

Consumo de alcohol y tabaco, obesidad, embarazo, hernia hiatal (separación de los pilares diafrágmáticos y protrusión del estómago hacia el tórax), retraso del vaciamiento gástrico, aumento del volumen gástrico



## Características clínicas:

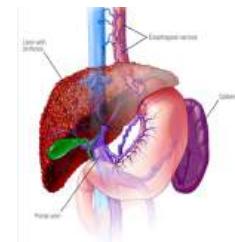
- Más frecuente en adultos >40 años.
- Síntomas más típicos: pirosis y regurgitación del contenido gástrico de sabor amargo.
- Menos frecuentes, disfagia y dolor torácico.
- Complicaciones: úlceras, hematemesis, melenas, estenosis y esófago de Barrett.

Allergos microscópicos:

- infiltrado de eosinófilos y neut.
- hipertrofia de la zona basal
- elongamiento de la lámina propria

## VARICES ESOFÁGICAS

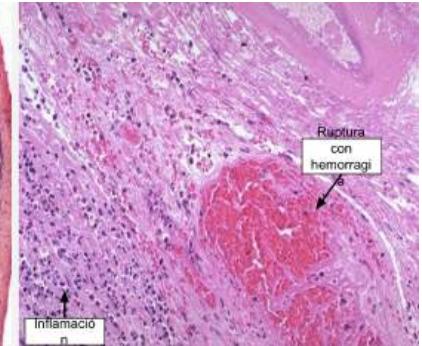
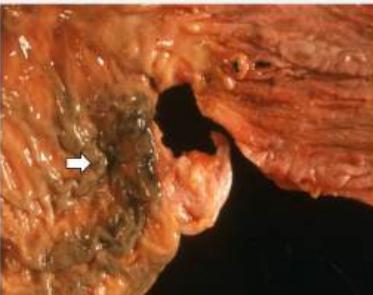
- La hipertensión portal da lugar al desarrollo de canales colaterales en los lugares en los que se comunican los sistemas porta y cava.
- Son venas dilatadas y tortuosas localizadas principalmente en la submucosa del esófago distal y del estómago proximal.
- Se desarrollan en casi todos los pacientes cirróticos (hepatopatía alcohólica).



\* Consumo crónico de alcohol → cirrosis → hipertensión portal → varices esofágicas → hemorragias digestivas alta hepática



Las venas colaterales permiten cierto drenaje, pero conducen al desarrollo de congestión en los plexos venosos subepiteliales y submucosos en el esófago distal y estómago proximal.



✓ Vena dilatada  
(varices)

## ESÓFAGO DE BARRET

- Complicación de la ERGE crónica que se caracteriza por metaplasia intestinal dentro de la mucosa escamosa del esófago.
- Más frecuente en hombres de raza blanca, 40 – 60 años. AUMENTA EL RIESGO DEL ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO.
- ES UNA LESIÓN PRECURSORA DEL CÁNCER. La presencia de displasia (alteración preinvasiva), se asocia con síntomas prolongados, segmento más largo, mayor edad del paciente y raza blanca.

Epitelio simple celulas caliciformes

Epí epitelio estratificado  
s/ queratinización

Inflamación  
↓  
Barret = metaplasia intestinal  
↓  
displasia  
↓  
neoplasia  
↓  
adenocarcinoma esofágico

Tercio distal esofágico

### Morfología

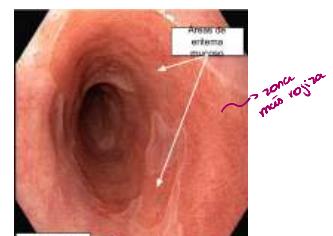
- Uno o varios parches o lengüetas de mucosa roja aterciopelada que se extienden hacia arriba desde la unión gastroesofágica.
- Subclaseifica por endoscopia: segmento largo en que se afectan 3 cm o más, o un segmento corto, en que se afectan menos de 3 cm.

Se indica que el riesgo de displasia se correlaciona con la longitud del esófago afectado

como es una lesión precursora puede presentar una displasia

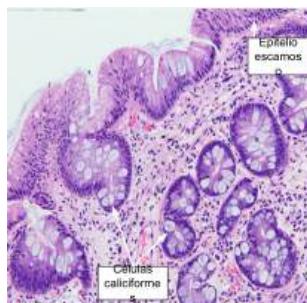
- >Son de afectación, se clasifica como esófago de Barret de segmento corto
- >Son es más probable que ya haya displasia

segmento largo } mayor riesgo



### Microscopia:

La metaplasia de tipo intestinal células caliciformes se observa en forma de sustitución del epitelio epidermoide del esófago por (vacuolas mucosas marcadas que se tiñen de azul claro con H&E).

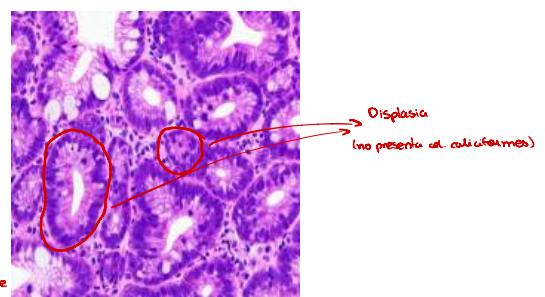


- La DISPLASIA se clasifica en bajo o alto grado.

Se ven mitosis atípicas, hipercromasia nuclear, agrupación irregular de la cromatina, aumento del índice núcleo-citoplasma y el fracaso de la maduración de las células epiteliales cuando migran hacia la superficie del esófago.

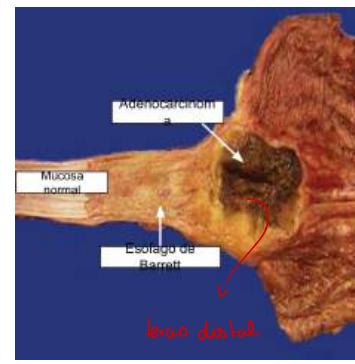
- Con la progresión, las células epiteliales pueden invadir la lámina propia, característica del carcinoma intramucoso.

↳ queda confinado a esta mucosa, depende del grado de la displasia



## ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

- La mayoría se origina sobre el esófago de Barrett y una ERGE de larga evolución.
- Es más frecuente en la raza blanca, y en hombres.
- Otros factores de riesgo: obesidad, consumo de tabaco, exposición a radiación.
- El riesgo disminuye con dietas ricas en frutas, hortalizas y verduras frescas.
- La progresión de un esófago de Barrett a un adenocarcinoma tiene lugar durante un período prolongado de tiempo mediante la aparición escalonada de cambios genéticos y epigenéticos.



### Morfología:

Se presenta en el 1/3 distal del esófago y puede invadir el cardias gástrico adyacente.

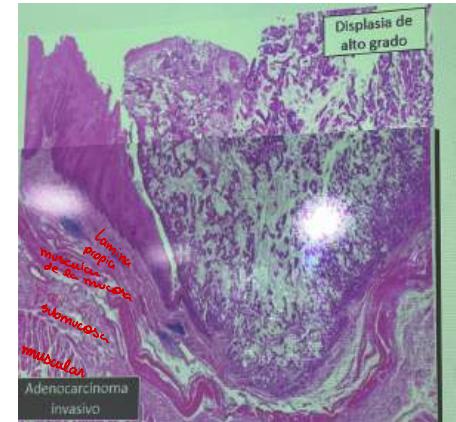
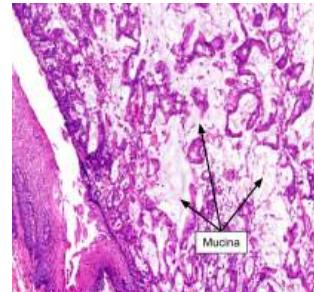
Inicialmente aparece en forma de placas planas o elevados en una mucosa intacta, al final puede dar lugar a masas grandes de ≥ 5 cm de diámetro.

Pueden infiltrar difusamente o ulcerarse e invadir en profundidad.

### Microscopía:

- Es frecuente encontrar un esófago de Barrett adyacente al tumor.
- LOS TUMORES PRODUCEN MÁS FRECUENTEMENTE MUCINA Y FORMAN GLÁNDULAS, A MENUDO DE TIPO INTESTINAL.**
- Con menor frecuencia, formados por infiltrado difuso de células en anillo de sello; en casos raros, por células pequeñas mal diferenciadas.

↳ mucinosas



## CARCINOMA EPIDERMOIDE

- Tumor esofágico más frecuente (+++).
- Hombres >45 años. Más frecuente en raza negra. Anatomía Patológica
  - \*Antecedente más importante
- Factores de riesgo: mayoría se asocia al consumo de alcohol y tabaco, pobreza (área rural), lesión por cáusticos, acalasia, síndrome de Plummer-Vinson, dietas deficientes en frutas y verduras, consumo frecuente de bebidas muy calientes, radioterapia previa del mediastino (después de 5 – 10 años de la exposición).

↳ relacionado con estínter esofágico inferior

### Morfología

- 50% se presenta en el 1/3 medio del esófago.
- Comienza como una lesión in situ que se denomina "DISPLASIA ESCAMOSA".
- Las lesiones precoces tienen el aspecto de engrosamientos pequeños de color blanco o gris, como placas.

A lo largo de meses o años, crecen formando masas tumorales que pueden ser:

- Polipoideas o exofíticas y hacer protrusión hacia la luz, obstruyéndola.
- Ulcerarse o crear lesiones infiltrantes difusas que se diseminan dentro de la pared del esófago y provocan un engrosamiento y rigidez con estenosis de la luz.

Pueden invadir otras estructuras circundantes, tracto respiratorio, aorta, el mediastino o pericardio.



\* Puede presentar fistulas



### Microscopía

↳ queratina → perlas de queratina

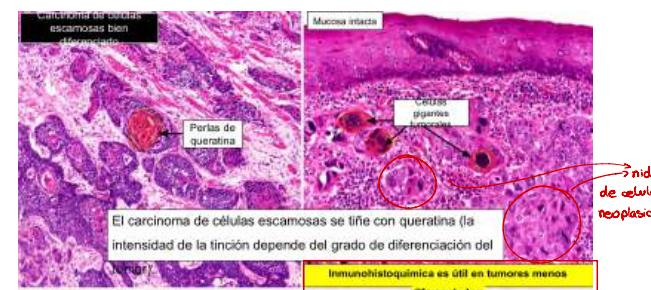
- La mayoría son moderadamente o bien diferenciadas.
- Variantes histológicas menos frecuentes: carcinoma epidermoide verrugoso, carcinoma de células fusiformes y carcinoma epidermoide basaloides.
- Los tumores sintomáticos con frecuencia han infiltrado ya la pared esofágica cuando se diagnostican

La localización de las metástasis ganglionares (mal pronóstico) varía según la localización del tumor:

1.1/3 superior: afectan los ganglios cervicales.

2.1/3 medio: afectan los ganglios mediastínicos, paratraqueales y traqueobronquiales.

3.1/3 inferior: hacia ganglios gástricos y celíacos.



Principal factor que determina pronóstico de carcinoma epidermoide → Invención linfática



Immunohistoquímica → método para identificar tumores indiferenciados



Immunohistoquímica → método para identificar tumores indiferenciados

# **PATOLOGÍAS DEL ESTOMAGO**

# GASTRITIS AGUDA Y GASTROPATÍA

La gastritis se produce por una lesión de la mucosa.

• **GASTRITIS AGUDA:** proceso inflamatorio transitorio (neutrófilos) mucosa.

• **GASTROPATÍA:** las de las células inflamatorias son escasas o faltan por completo.

• **Gastropatía Hipertrófica:** Enfermedad de Menétrier y el Síndrome de Zollinger-Ellison.

} diferencia.\*

## Morfología:

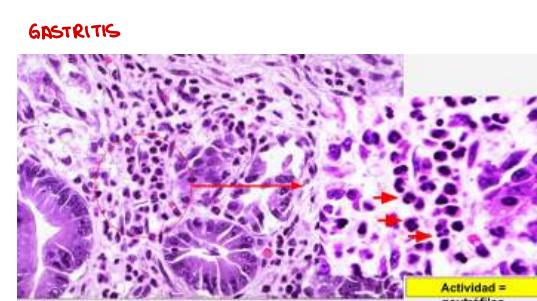
• Lámina propia con edema y vasocongestión (aspecto rojo).

• El epitelio superficial está intacto, habitualmente se encuentra hiperplasia de células mucosas foveolares. Pocos linfocitos y células plasmáticas.

TE

La presencia de neutrófilos encima de la membrana basal (intraepiteliales) indica INFLAMACIÓN ACTIVA (patológica).

• Cuando el daño en la mucosa es grave aparecen hemorragias y erosiones (no pasan la membrana basal, con pérdida de epitelio superficial, infiltrados de neutrófilos y exudado purulento-fibrina).



\* Diferencia por el infiltrado inflamatorio

## LESIONES DE LA MUCOSA ASOCIADAS AL ESTRÉS → lesiones asociadas a cuadros AGUDOS

Las úlceras son de varios tipos:

a. **Úlceras de estrés:** pacientes críticos por shock, sepsis o traumatismos graves.

b. **Úlceras de Curling:** aparecen en el duodeno proximal, se asocian a quemaduras extensas o traumatismos graves.

c. **Úlceras de Cushing:** esofágicas, gástricas y duodenales, en personas con enfermedad intracranal. Tienen alta incidencia de perforación.

## Morfología úlceras agudas:

- Erosiones superficiales a lesiones más profundas que atraviesan toda la mucosa.
- Se localizan en cualquier región del estómago y con frecuencia son múltiples.
- Redondeadas, bien delimitadas, típicamente <1 cm de diámetro.
- Base de color marrón a negro por presencia de eritrocitos extravasados.
- NO hay cicatrices ni engrosamiento de los vasos (característica de las úlceras crónicas).
- Curación por reepitelización completa. Aguda.



Úlcera gástrica de pequeño tamaño



Úlcera en región prepilórica



Úlcera de 1 cm en el fondo

Los pliegues rugosos gástricos son esencialmente normales y los bordes y base de las úlceras no están indurados.

Poco profunda y bien delimitada, con hiperemia circundante y algunas úlceras más pequeñas. Probablemente sea benigno.



Todas úlceras gástricas deben someterse a una biopsia para descartar malignidad.

Características que favorecen la úlcera benigna incluyen:



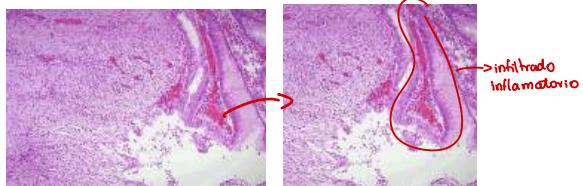
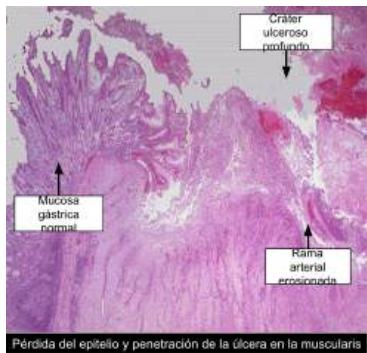
Características de úlcera benigna en el duodeno

- Tamaño pequeño.
- Bien delimitados.
- La mucosa que rodea la base de la úlcera es básicamente normal.
- Los pliegues rugosos radiantes se extienden casi hasta los márgenes de la base.

\* Los criterios generales para separar las úlceras gástricas benignas de las malignas no siempre son fiables.

\* Gástrica siempre hace biopsia, son criterios para úlceras duodenales.

## Microscopía:



Si penetra a través de la muscularis y la adventicia, la úlcera ha perforado dando lugar a un abdomen agudo con peritonitis.

- \* Aguda: no hay cicatrización
- \* Crónica: cicatrización, engrosamiento de los vasos

↳ criterio de cronicidad: cicatrización / fibrosis

Erosiones son superficiales

≠

Úlcera / seducción de continuidad / defecto

## GASTRITIS CRÓNICA → por Helicobacter pylori

- La causa más frecuente es la infección por el bacilo *Helicobacter pylori*.
- Se encuentra en casi todos los pacientes con úlceras duodenales, úlceras gástricas o gastritis crónica.
- Puede provocar una gastritis atrófica, típicamente multifocal.
- \* La mayor producción de ácido y menor secreción duodenal de bicarbonato aumenta el riesgo de úlcera péptica duodenal.



Duodeno: ↳ por causa de metaplasia gástrica → predispone *H. Pylori* en duodeno

- Gastritis crónica por *H. Pylori* → úlcera duodenal → por mayor producción de ácido
- Gastritis crónica autoinmune → NO produce úlcera → disminuye o ausencia de ácido

→ hace biopsia del antro

- Se ubica preferentemente en el ANTRO (90%) con una producción aumentada o normal de ácido, la gastrina local puede estar elevada, "hipergastrinemia" infrecuente.
- En algunos casos afecta también el cuerpo y el que se asocia a atrofia fondo "PANGASTRITIS", parcheada de la mucosa "atrofia gástrica multifocal", reduce la masa de células parietales y secreción ácida (hipoclorhidria), provoca metaplasia intestinal (células caliciformes) y aumenta el riesgo de adenocarcinoma gástrico.

↳ Afectando cuerpo y fondo: Atrofia gástrica multifocal → hipoclorhidria → metaplasia intestinal → ↑ riesgo de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal

### Morfología: *H. Pylori*

- Los bacilos curvos o espiralados son abundantes en el moco superficial que recubre las células epiteliales en la superficie y el cuello.
- Distribución irregular (áreas de intensa colonización y otras de pocos microorganismos).
- Se encuentra típicamente en el ANTRO del estómago (de preferencia se usa la biopsia del antro para evaluar una gastritis).
- Se observan con mayor facilidad con tinciones especiales.

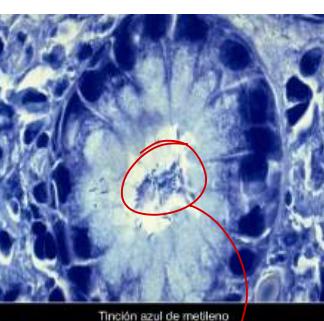
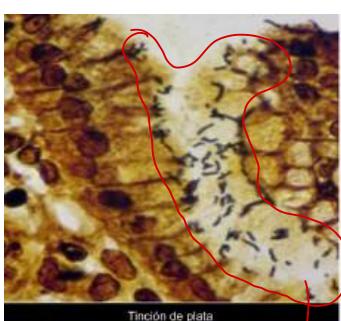
EDH → para evaluar el daño en estómago

\* Si el pt tuvo  
metaplasia intestinal  
en estómago, su  
adenocarcinoma  
gástrico es de tipo  
intestinal

- Endoscopia: eritematosa, de aspecto nodular.



→ Relacionado a un cuadro crónico (gastitis) → biopsia si o si



Cite:

Tinción utilizada para evidenciar *H. Pylori* en microscopio:

1. Tinción de plata
2. Tinción azul de metileno

Son las bacterias

↳ vía de transmisión: fecal-oral

Bacterias

## Microscopía:

- neutrófilos dentro de la lámina propia, algunos atraviesan la membrana basal (intraepiteliales) y se acumulan en la luz de las criptas gástricas (abscesos intracripticos); → neutrófilos intraepiteliales
- la lámina propia superficial incluye células plasmáticas, linfocitos y macrófagos → células plasmáticas subepiteliales

Los NEUTROFILLOS INTRAEPITELIALES y CÉLULAS PLASMÁTICAS SUBEPITELIALES son características por infec. de H. pylori.

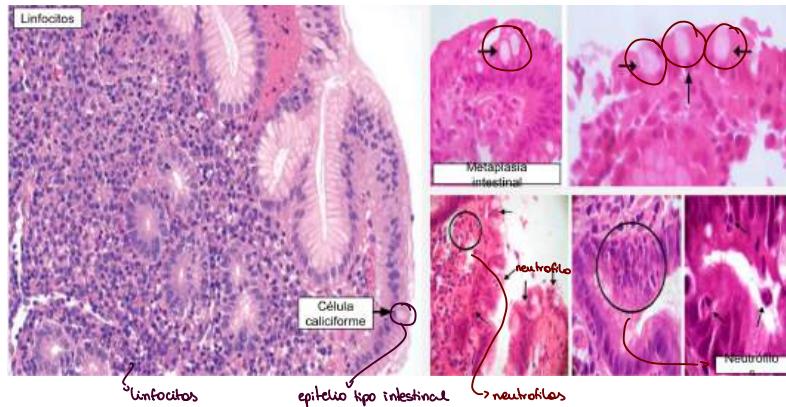
↳ Lámina propia

Es frecuente encontrar agregados linfoides con centros germinales, representa a una forma de MALT, con capacidad de transformación a un LINFOMA.

↳ Linfoma gástrico o malíoma → solo en G.C. por H. pylori

Caso neoplasias malignas asociadas a gastritis crónica por H. pylori:

1. Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal
2. Malíoma (linfoma MALT)  
surge a partir de los linfocitos



## GASTRITIS AUTOINMUNITARIA → GASTRITIS CRÓNICA

- 10% de los casos de gastritis crónica.
- PRESERVA EL ANTRÓ y se asocia con hipergastrinemia.
- Se caracteriza por: ↳ Afecta fondo y cuerpo

1. Anticuerpos frente a células parietales y factor intrínseco
2. Descenso de la concentración sérica de pepsina I
3. Hipertrofia de células endocrinas antrales
4. Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (anemia perniciosa)
5. Secreción inadecuada del ácido gástrico (hipoacidez, adolorhidrosis)

↳ Célula característica de autoinmune

Los linfocitos T CD4+ dirigidos contra los componentes de células parietales, incluida la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa, se consideran los causantes principales de la lesión en la gastritis autoinmunitaria.

- NO hay reacción autoinmunitaria contra las células principales, podrían perderse por la destrucción de glándulas gástricas durante el ataque a células parietales.
- Los autoanticuerpos contra componentes de las células parietales, sobre todo H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa, o bomba de protones, y el factor intrínseco están presentes hasta en el 80% de los casos.  
↳ hidrogeniones y potasio
- \* Anticuerpos contra bomba de protones de hidrógeno y potasio
- \* Anticuerpo contra células parietales
- \* Anticuerpo contra factor intrínseco

- \* Afecta fondo y cuerpo: afecta células oxínticas (parietales), principales y neuroendocrinas
- \* No produce ac. clorhídrico → estimula células G → producción aumentada de gastrina (hipergastrinemia) → estimula cel. neuroendocrinas → puede causar tumor CARCINOIDE

↳ T.E. cuáles son los tumores de autoinmune?

1. Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal
2. Carcinoide

\* Células principales son afectadas por el proceso inflamatorio



Anticuerpo anticélula parietal

↳ inmunofluorescencia

## Morfología:

- Se caracteriza por un daño difuso de la mucosa oxíntica (productora de ácido) dentro del cuerpo y fondo. → atrofia difusa de la mucosa oxíntica
- Normalmente, no se producen daños en el antró y el cardias, o solo daños mínimos. La mucosa aparece muy adelgazada y con pérdida de pliegues de las rugosidades.
- Cuando la atrofia es incompleta, los islotes residuales de mucosa oxíntica pueden dar el aspecto de múltiples polípos o nódulos pequeños.
- Deficiencia importante de vitamina B<sub>12</sub>: se produce aumento de tamaño del núcleo dentro de las células epiteliales.  
↳ Segundo VCM: macrocitosis ↳ tipo de macrocitosis: megaloblastica ↳ anemia de autoinmune: perniciosa

INFILTRADO INFLAMATORIO FORMADO TÍPICAMENTE POR LINFOCITOS, MACRÓFAGOS Y CÉLULAS PLASMÁTICAS, a menudo en asociación con agregados linfoides y folículos (puede haber neutrófilos).

↳ pero no son las principales

↳ MONONUCLEARES  
↳ LINFOCITOS T

↳ pero no origina linfoma

- Puede aparecer METAPLASIA INTESTINAL (presencia de células caliciformes y células cilíndricas absorbtivas).
- Con el tiempo, la hipergastrinemia estimula la hiperplasia de las células neuroendocrinas en el fondo y el cuerpo, y ocasionalmente a la formación de TUMORES CARCINOIDEOS.
- Hiperplasia de células endocrinas se observa claramente con inmunotinciones para proteínas como la cromogranina A (paralela al grado de atrofia mucosa y es respuesta fisiológica a la menor producción de ácido).

↳ Inmunohistoquímica

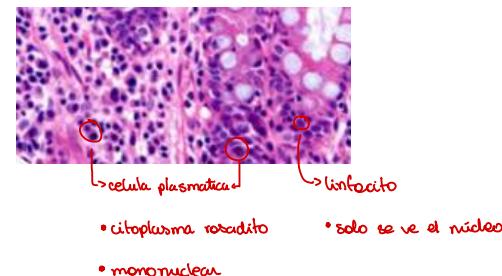
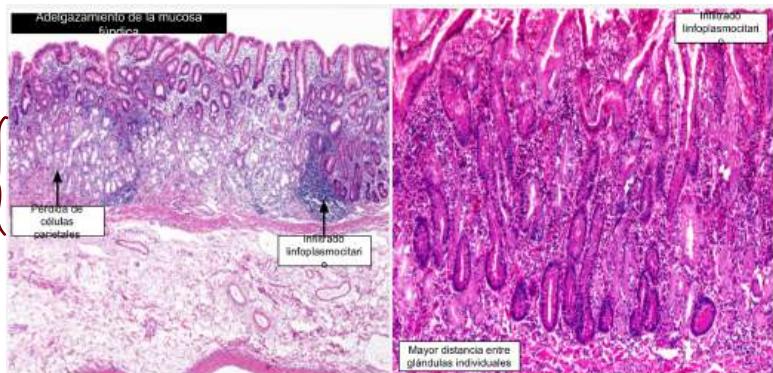
1. Atrofia difusa → 2. Metaplasia intestinal → 3. Displasia → 4. Adenocarcinoma de tipo INTESTINAL

1. Hiperplasia de células neuroendocrinas (enterocromafines) → 2. Tumor carcinoide  
en el fondo y cuerpo + freq. fondo o cuerpo

### Manifestaciones clínicas:

- Están asociadas frecuentemente a otras enfermedades autoinmunitarias: tiroiditis de Hashimoto, DM1, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo primario, enfermedad de Graves, vitíligo, miastenia grave y síndrome de Eaton-Lambert (predisposición genética).
- Los síntomas pueden estar vinculados a la anemia (deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>) Glositis atrófica (lengua lisa y color rojo intenso), diarrea con malabsorción, neuropatía periférica (parestesias y hormigueos), lesiones en la médula espinal (desmielinización de los cordones medulares dorsales y laterales) y disfunción cerebral (cambios leves de la personalidad y pérdida de memoria a psicosis).

\* Deficit de B<sub>12</sub> → alteraciones neurológicas



### Complicaciones de la gastritis crónica:

3 complicaciones:

1. Enfermedad ulcerosa péptica → H. Pylori + úlceras óticas
  2. Atrofia de la mucosa y metaplasia intestinal
  3. Displasia y adenocarcinoma
- } H. Pylori y autoinmunitaria.

## ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA (EUP)

Hace referencia a las úlceras crónicas de la mucosa que afectan al duodeno o al estómago.

- Asociados a la infección por H. Pylori, AINE (>60 años con EUP duodenal).
- SON MÁS FRECUENTES EN EL DUODENO PROXIMAL, a pocos cm de la válvula pilórica y afecta la PARED DUODENAL ANTERIOR.
- Úlceras gástricas pépticas se localizan principalmente en la curvatura menor, cerca de la unión entre el cuerpo y el antrum. \*

\* Criterio de cronicidad de la úlcera: fibrosis, la cicatrización

### Morfología:

Aparecen sobre una base de gastritis crónica.

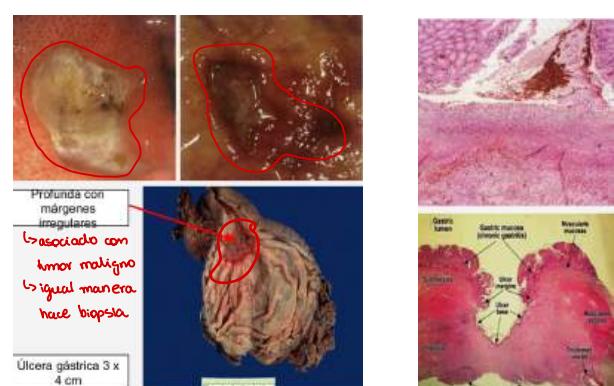
- Defecto en sacabocados, claramente delimitado, redondo u ovalado, solitarias (>80%).
- <0,3 cm tienden a ser superficiales, >0,6 cm más profundas.

Los bordes normalmente se encuentran al mismo nivel.

LOS BORDES QUE APARECEN SOBREELEVADOS SON MÁS CARACTERÍSTICOS DE LOS CÁNCERES

\* En el estómago: mismo que sea al mismo nivel → hace biopsia

- La base es lisa y limpia como consecuencia de la digestión péptica del exudado, y pueden verse los vasos sanguíneos.
- Úlceras activas: fina capa de restos fibrinoides que ocultan un infiltrado inflamatorio formado predominantemente por neutrófilos, bajo el cual el tejido de granulación está infiltrado con leucocitos MN y una cicatriz fibrosa o colágena que forma la base de la úlcera.  
more nuclear tej. conjuntivo
- Las paredes de los vasos (zona cicatricial) están engrosadas y se trombosan.

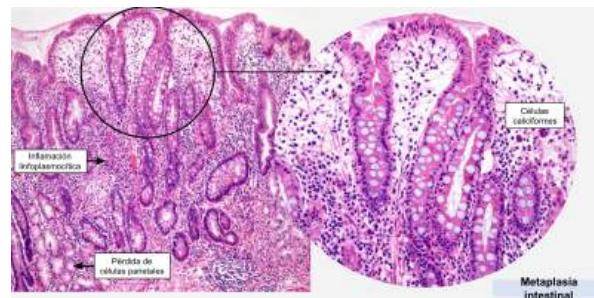


### Complicaciones de la EUP

1. Hemorragia causada por vasos dañados (complicación más frecuente).
2. Perforación en la cavidad peritoneal es una urgencia quirúrgica.
3. Obstrucción secundaria a edema o cicatrización (úlceras del canal pilórico).

## ATROFIA MUCOSA Y METAPLASIA INTESTINAL

- La GASTRITIS CRÓNICA DE LARGA EVOLUCIÓN que afecta al cuerpo y al fondo puede provocar finalmente, pérdida significativa de la masa de células parietales.
- La atrofia oxíntica se asocia a metaplasia intestinal (células caliciformes) y aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico.
- EL RIESGO DE ADENOCARCINOMA ES MAYOR EN LA GASTRITIS AUTOINMUNITARIA.
- La metaplasia intestinal también aparece en la gastritis crónica por H. Pylori y puede regresar cuando desaparece el microorganismo



## DISPLASIA

La gastritis crónica expone al epitelio al daño por radicales libres relacionados a inflamación y factores que estimulan la proliferación.

- Con el tiempo, provoca acumulación de alteraciones genéticas que dan lugar al carcinoma.

**LESIONES PREINVASIVAS IN SITU SE RECONOCEN COMO DISPLASIA.**

Variaciones en el tamaño, forma y orientación del epitelio, hiperchromasia y aumento de tamaño del núcleo.

Cite características atípicas de un ep. displásico:

- Anisonucleosis
- Pleomorfismo
- Hiperchromatismo
- Mitosis atípica



# TUMORES GÁSTRICOS

## ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

- Tumor maligno más frecuente del estómago (>90%).
- Es más frecuente en grupos de bajo nivel socioeconómico y personas con atrofia mucosa multifocal y metaplasia intestinal.

### LA DISPLASIA Y ADENOMAS GÁSTRICOS SON LESIONES PRECURSORAS.

↳ ¿Cuáles son las lesiones precursoras?

- Síntomas iniciales: dispepsia, disfagia y náuseas.
- Estadios avanzados: pérdida de peso, anorexia, saciedad precoz, anemia y hemorragia.

A menudo, se encuentran metástasis cuando se alcanza el diagnóstico.

↳ Metástasis más frecuente en ganglios linfáticos.

Las localizaciones más frecuentes son:

1. Ganglio linfático centinela supraclavicular (ganglio de Virchow)\*
2. Ganglios linfáticos periumbilicales (nódulo de la hermana María José)
3. Ganglio linfático axilar izquierdo (ganglio irlandés)
4. Ovario (tumor de Krukenberg)\*
5. Fondo de saco de Douglas (signo de Blumer)

## PATOGENIA

- Heterogéneos genéticamente.
- Mutaciones: LA MAYORÍA NO SON HEREDITARIOS.
- Existe mutaciones de TP53 en ambos tipos histológicos (esporádicos).

### Cáncer gástrico intestinal (esporádico):

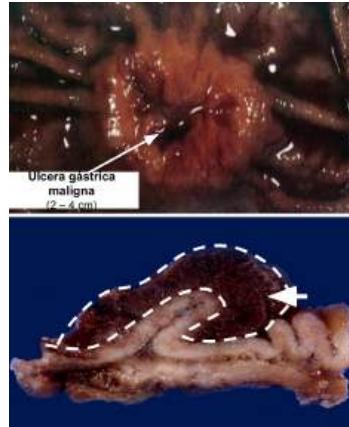
- Mutaciones con ganancia de función del gen que codifica  $\beta$ -catenina, pérdida de función del gen supresor de tumores de la poliposis cólica adenomatosa APC (PAF), BAX, TGF- $\beta$ .

### Cáncer gástrico difuso (esporádico-familiar):

- Pérdida de la función del gen supresor tumoral CDH1 que codifica la proteína de adhesión celular E-cadherina (clave en el desarrollo).
- ↳ H. Pylori: mayor producción de IL-1, TNF.
- ↳ Virus de Epstein-Barr (VEB): (papel no definido).
- Son más proximales y suelen adoptar una morfología difusa con infiltrados linfocíticos.

\* Cáncer gástrico difuso: infiltrante

\* Cáncer gástrico intestinal: carcinoma expansivo / masa voluminosa (polipo)



Todas las úlceras y masas gástricas deben biopsiarse (NO es posible determinar únicamente por la apariencia macroscópica cuáles son benignas y cuáles malignas).

Prácticamente todas las úlceras pépticas duodenales son benignas.

## MORFOLOGÍA

- Se clasifican según su localización y morfología macroscópica e histológica.
- La mayoría afecta al ANTRO y la CURVATURA MENOR.

### CLASIFICACIÓN DE LAUREN

- divide a las neoplasias gástricas en tipo:

- INTESTINAL
- DIFUSO

↳ ¿Cuál es la clasificación micromórfica?

### ↳ Morfología intestinal

- Suelen ser voluminosos, formadas por estructuras glandulares.
- Crecimiento expansivo (con más frecuencia) y da lugar a una masa exofítica o ulcerada.
- Las células neoplásicas contienen vacuolas apicales de mucina y puede verse en la luz glandular.

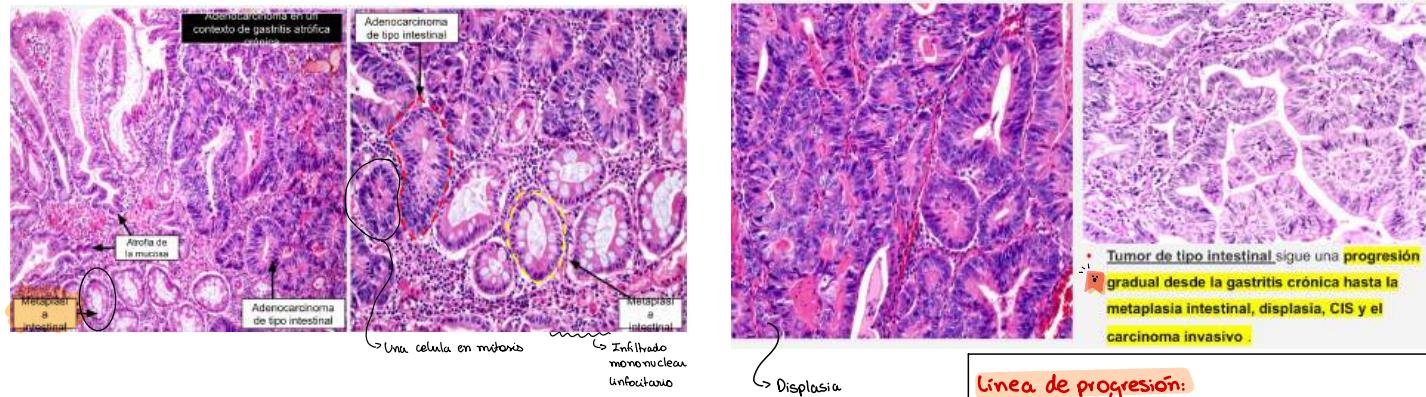
### ↳ Morfología difusa

- Patrón de crecimiento infiltrante, están formadas por células en anillo de sello.
- Muestran células poco cohesivas (probablemente como resultado de la pérdida de E-cadherina).
- NO forman glándulas, pero contienen grandes cantidades de vacuolas de mucina que expanden el citoplasma y empujan el núcleo hacia la periferia "células en anillo de sello"
- Infiltran la mucosa y la pared del estómago individualmente o en grupos pequeños.



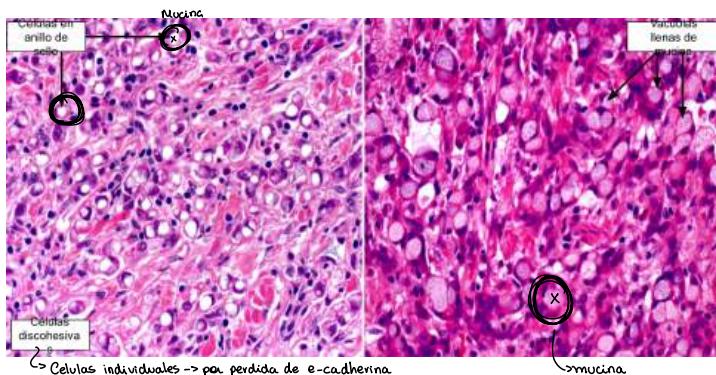
Intestinal	Difuso
<ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Estructuras glandulares</li> <li>↳ Expansivos</li> <li>↳ Celulas con vacuolas de mucina</li> </ul> <p>* Por lesiones precursoras</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↳ No presenta glandulas</li> <li>↳ Infiltrativo</li> <li>↳ Celulas en anillo de sello → Mucina dentro de estas celulas</li> <li>↳ Perdida de e-cadherina (causando separación de celulas)</li> </ul> <p>* No tiene lesiones precursoras</p>

## MICROSCOPIA - INTESTINAL:

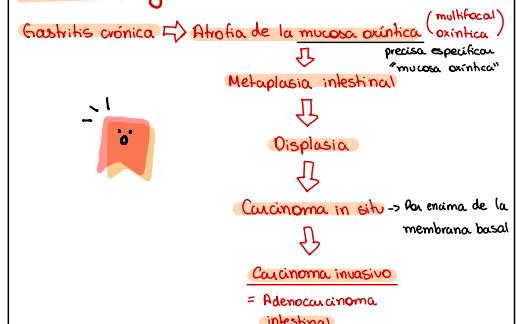


Tumor de tipo intestinal sigue una progresión gradual desde la gastritis crónica hasta la metaplasia intestinal, displasia, CIS y el carcinoma invasivo.

## MICROSCOPIA - DIFUSA:



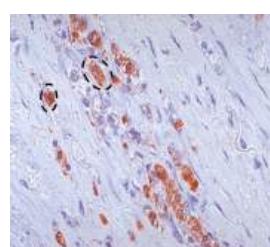
### Línea de progresión:



x Determinar origen epitelial de los tumores

### Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anti-citoqueratina

- Positiva en las células neoplásicas poco diferenciadas infiltradas a través de la pared gástrica.

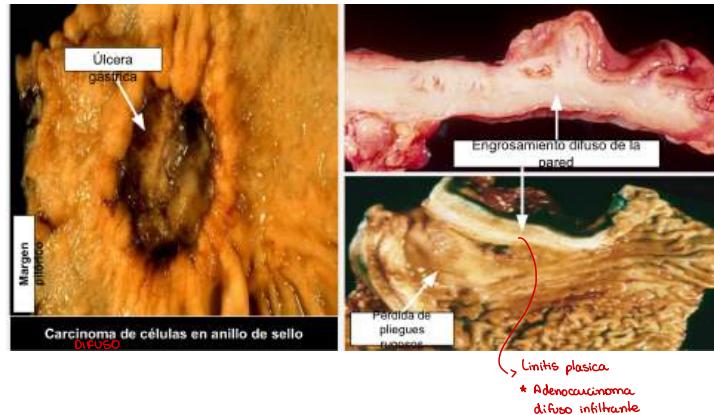


### Características adenocarcinoma tipo difuso:

- Puede ser difícil apreciar una masa en el cáncer gástrico difuso, estos tumores infiltrantes a menudo inducen una **REACCIÓN DESMOPLÁSICA** que hace más rígida la pared gástrica (importante clave diagnóstica).
- Cuando existen grandes áreas de infiltrado, el aplastamiento difuso de las rugosidades y una pared rígida y engrosada confiere el aspecto en bota (botella) de cuero que se conoce como **LINITIS PLÁSTICA**.

Linitis plástica	CITE
↳ Pared engrosada y rígida	
↳ Aplanamiento de las rugosidades	
↳ Desmoplasia (estroma reactiva)	

Difusa ~> Infiltrativo	CITE
↳ Perdida de los pliegues gástricos	
↳ Reacción del estroma = Desmoplasia	
↳ Pared más rígida	



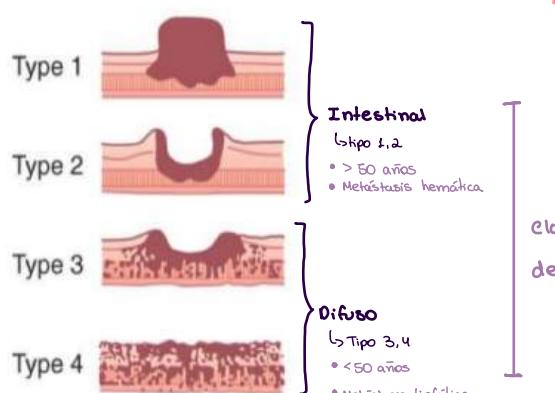
## CLASIFICACIÓN MACROSCÓPICA

### Clasificación macroscópica del cáncer gástrico avanzado

#### B) Avanzado :

- ✓ **TIPO I:** Tumor polipoide o fungoide. Masas polipoideas que se proyectan hacia la luz gástrica.
- ✓ **TIPO II:** masas ulceradas con bordes sobresalientes y delimitados.
- ✓ **TIPO III:** Tumor ulcerado infiltrante.
- ✓ **TIPO IV:** Difusamente infiltrativas (Linitis plástica)

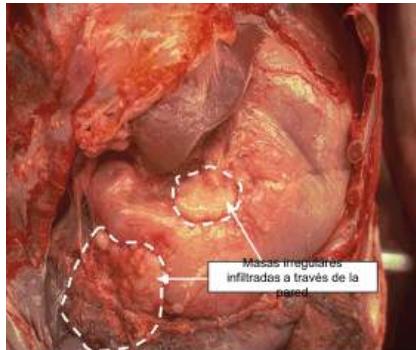
#### Borrmann's classification



¿Cuál es la clasificación macroscópica?



clasificación microscópica \*  
de Lauren: intestinal/difuso



La profundidad de la invasión y la extensión de las metástasis ganglionares y a distancia en el momento del diagnóstico siguen siendo los indicadores pronósticos más potentes.

Es frecuente la invasión local del duodeno, páncreas y retroperitoneo.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### Cáncer gástrico de tipo intestinal:

- Predomina en áreas de alto riesgo y evoluciona a partir de lesiones precursoras como displasia y adenomas.
- Edad media de 55 años, relación H:M (2:1).
- Se asocia con la gastritis atrófica y metaplasia intestinal.

\* Lesiones precursoras de adenocarcinoma **intestinal**:

↳ Displasia



↳ Adenoma gástrico

### Cáncer gástrico de tipo difuso:

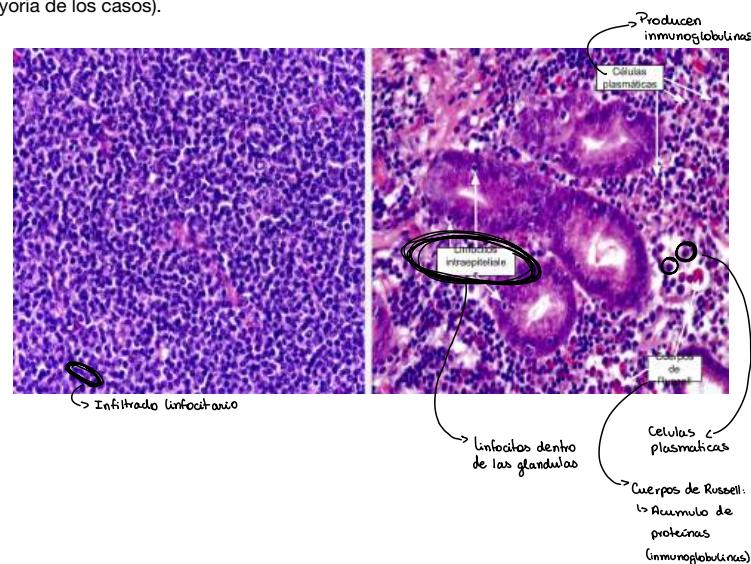
- No se han identificado lesiones precursoras
- Incidencia similar en ambos sexos.

# LINFOMA MALTOMA GÁSTRICO

- ~5% de todos los procesos malignos gástricos son linfomas primarios.
- Los linfomas extraganglionares pueden aparecer en cualquier tejido, aunque son más frecuentes en el tubo digestivo, en particular en el estómago.
- Los linfomas extraganglionares de linfocitos B de la zona marginal aparecen en lugares de inflamación crónica.
- En el estómago, es inducido típicamente como consecuencia de una gastritis crónica.
- La infección por H. Pylori es el inductor más frecuente en el estómago (asociado a la mayoría de los casos).

## MORFOLOGÍA

- Adopta la forma de un infiltrado linfocítico denso en la lámina propia.
- TÍPICAMENTE, LOS LINFOCITOS NEOPLÁSICOS INFILTRAN FOCALMENTE LAS GLÁNDULAS GÁSTRICAS PARA CREAR LAS LESIONES LINFOEPITELIALES**
- DIAGNÓSTICAS.**
- Pueden verse folículos de linfocitos B, en 40% se observa diferenciación plasmocítica.
- Características clínicas similares a la gastritis por H. Pylori (dispepsia, dolor epigástrico, pérdida de peso, hematemesis, melena).



# TUMOR CARCINOIDE

- Surgen a partir de los elementos del sistema endocrino difuso y se denominan "tumores neuroendocrinos bien diferenciados". \*
- "Similar al carcinoma", tienden a tener una evolución clínica más indolente y crecen más lentos.
- La mayoría se encuentra en el tubo digestivo, y >40% en el intestino delgado. \*

Los tumores carcinoides gástricos pueden asociarse a:

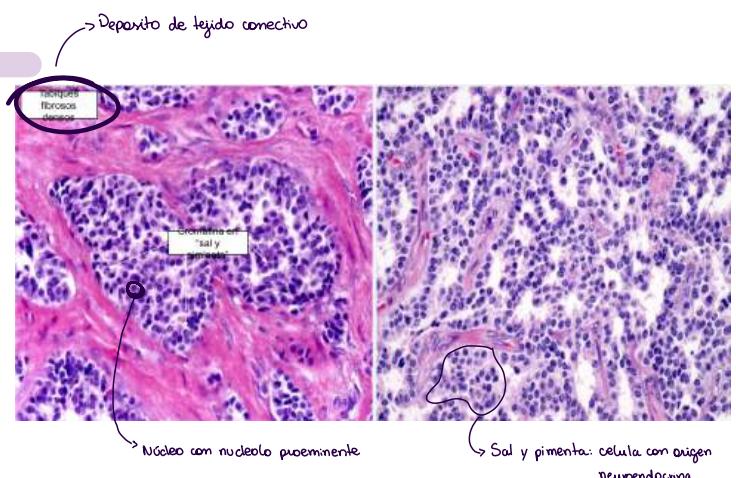
- Hiperplasia de células endocrinas (células G)
- Gastritis crónica atrófica autoinmunitaria
- Síndrome de Zollinger-Ellison



## MORFOLOGÍA

### Macroscopía:

- Masas intramurales o submucosas que crean pequeñas lesiones polipoideas.
- En el estómago, aparecen típicamente en la mucosa oxíntica.**
- La mucosa suprayacente puede estar intacta o ulcerada; en el intestino puede invadir y llegar hasta el mesenterio.
- Color amarillo o pardo, muy firmes, como consecuencia de una intensa reacción desmoplásica, lo que causa el acortamiento y obstrucción del intestino.



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Cualquier edad (60 años) **cuando diagnosticado** + freq.
- Los síntomas dependen de las hormonas producidas.

El factor pronóstico más importante de los tumores carcinoides es su localización.

- En el esófago, estómago y duodeno proximal raramente metastatizan y se curan mediante resección. \*
- En el yeyuno e íleon tienden a ser múltiples y agresivos. \*
- En el apéndice y zona colorrectal se descubren accidentalmente y siempre son benignos.

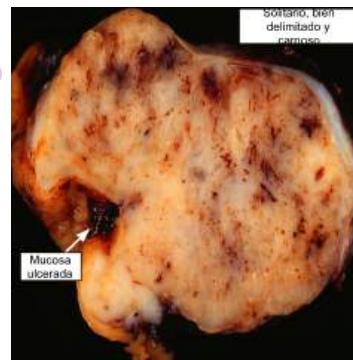
# TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

- Tumor mesenquimatoso más frecuente del abdomen, más de la mitad aparece en el estómago. **\*Más frecuente\***
- 75-80% tienen mutaciones onco génicas con ganancia de función en el receptor de tirosina **c-kIT** (promueve la proliferación y supervivencia de células tumorales).
- Derivan de las células intersticiales de Cajal o células marcapasos de la muscular propia del tubo digestivo.

 Factor pronóstico del GIST está relacionado a localización

## MORFOLOGÍA

- Pueden ser grandes, hasta de 30 cm de diámetro.
- Masas carnosas solitarias y bien delimitadas cubiertas por mucosa ulcerada o intacta, también pueden proyectarse hacia la serosa.
- Las metástasis pueden dar lugar a múltiples nódulos pequeños a la altura de la serosa o un número menor de nódulos hepáticos, es raro que se diseminen fuera del abdomen.



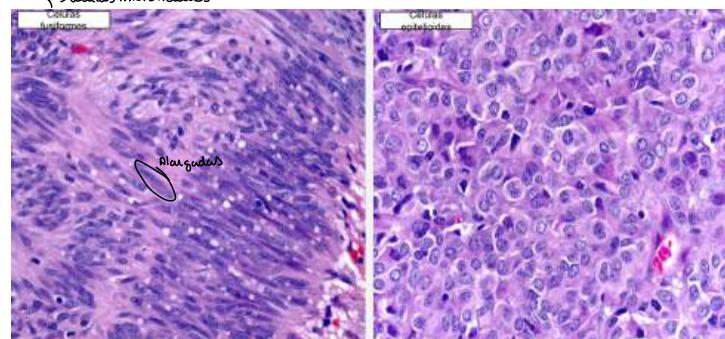
Tienen un índice mitótico bajo y carecen de polimorfismo y otras características indicativas de malignidad.

Se clasifican en:

1. Células fusiformes: formadas por células alargadas y delgadas.
2. Epiteloides: células de aspecto epitelial.

Marcador diagnóstico más útil es c-KIT detectadas con técnicas de inmunohistoquímica. **\*Gen C-KIT**

 Cile:  
Tipos de células que encontramos en GIST:  
- Células fusiformes  
- Células intersticiales  
- Epiteloides



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Incidencia máxima: 60 años. **\*>por causa de su tamaño**
- Síntomas relacionados con efectos de masa. La ulceración mucosa puede causar hemorragias (anemia).
- El pronóstico se relaciona con el tamaño, el índice mitótico y la localización
- Los GIST gástricos son menos agresivos que las del intestino delgado. -> Ejemplo: carcinoides, agresivo
- Las recidivas o metástasis son raras en <5 cm, pero son frecuentes en tumores >10 cm con actividad mitótica.

- GIST → más frecuente en estómago
- Carcinoide → más frecuente en intestino delgado

# **ENFERMEDAD INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Afección crónica que se presenta como consecuencia de la activación inmunitaria inadecuada de la mucosa.

2 trastornos que se incluyen: • Colitis: colon (intestino grueso)

1. **Colitis ulcerosa:** limitada al colon y recto, se extiende solo hasta la mucosa y submucosa.

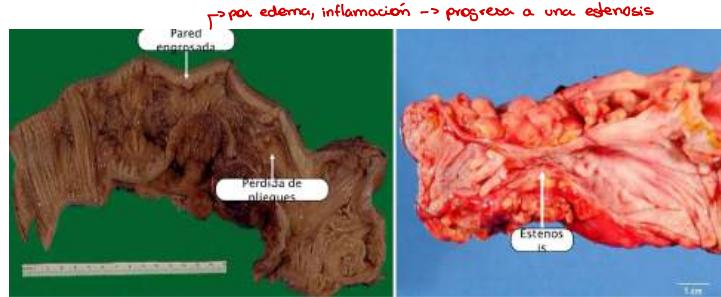
2. **Enfermedad de Crohn:** "enteritis regional" – afectación ileal, puede afectar cualquier área del tubo digestivo y es típicamente transmural.

Afecta todas las capas



## EPIDEMIOLOGÍA de la enf. de Crohn y colitis ulcerosa.

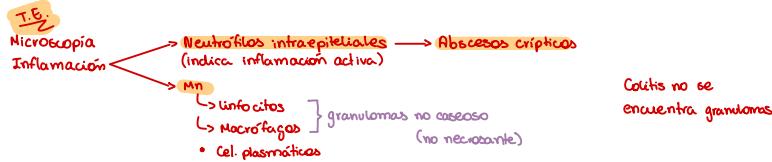
- A menudo se manifiestan en la adolescencia o en los primeros años adultos.
- Más frecuente en raza blanca.
- La enfermedad de Crohn tiene un ligero predominio en las mujeres.
- Distribución geográfica variable, relacionado con las mejores condiciones de almacenamiento de los alimentos y su menor contaminación, y cambios en la composición de la flora intestinal (teoría de la higiene).
- Se cree que se debe a efectos combinados de alteraciones en las interacciones del anfitrión con la flora intestinal (composición alterada), disfunción epitelial del intestino, respuestas inmunitarias anormales de la mucosa.



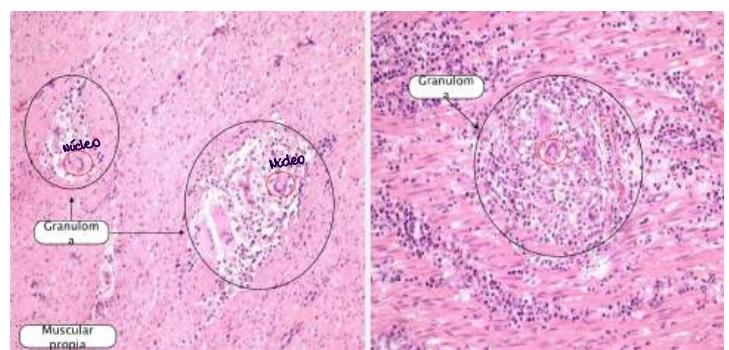
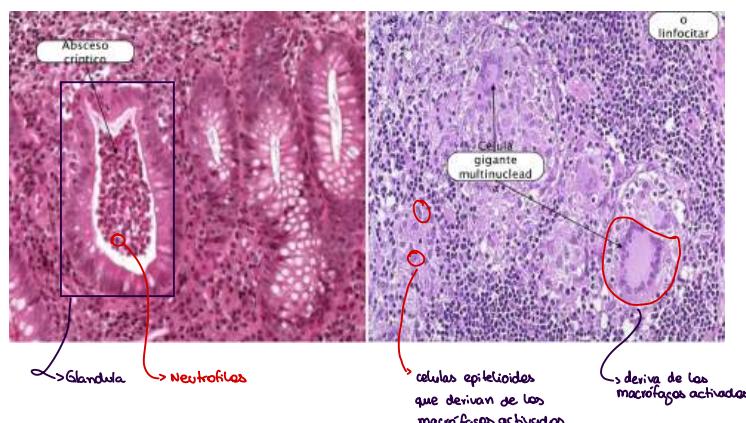
Se puede observar macroscop: pared engrosada y pérdida de pliegues y estenosis

## MICROSCOPIA

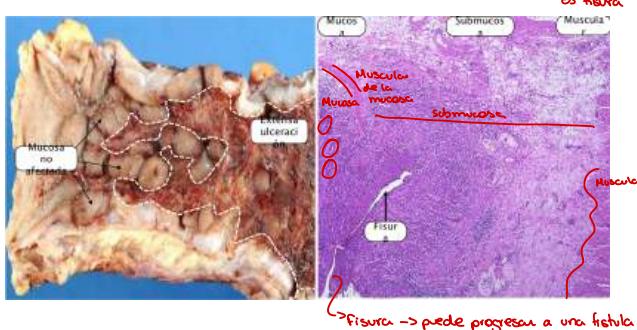
- Abundantes neutrófilos que infiltran y dañan el epitelio de las criptas (dentro de la cripta se denomina ABSCESO CRÍPTICO y se asocian a la destrucción de las mismas).
- Los ciclos repetidos de destrucción y regeneración de criptas conducen a la distorsión de la arquitectura de la mucosa.
- Metaplasia seudopolíplica (lesión crónica recidivante), el epitelio de revestimiento se asemeja a la mucosa antral gástrica.
- Metaplasia de las células de Paneth en el colon izquierdo (normalmente están ausentes).



- GRANULOMAS NO CASEOSOS, una característica fundamental de la enfermedad de Crohn (40-60%) aparecen en cualquiera de las capas de la pared intestinal.
- También aparecen en los ganglios linfáticos mesentéricos, los granulomas cutáneos forman nódulos que se denominan enfermedad de Crohn metastásica.
- AUSENCIA DE GRANULOMAS NO DESCARTA EL DIAGNÓSTICO.
- Los cambios arquitectónicos y metaplásicos persisten después de la resolución de la inflamación activa.
- Finalmente, hay atrofia de la mucosa, con pérdida total de criptas.



\* Serosa inflamada → serositis, presente en enf. de Crohn



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: muy variable

- Crisis intermitentes de diarrea (leve-habitualmente sin sangre), fiebre y dolor abdominal (cólico, empeora con la ingesta y mejora con las deposiciones), afectación del estado general y pérdida de peso. → por la malabsorción de nutrientes
- La enfermedad activa se interrumpe por períodos asintomáticos que duran entre semanas y muchos meses.
- La reactivación de la enfermedad se asocia a estímulos externos: estrés físico y emocional, algunos componentes de la dieta y tabaquismo.

• Absorción de nutrientes → relación con ent. de Crohn

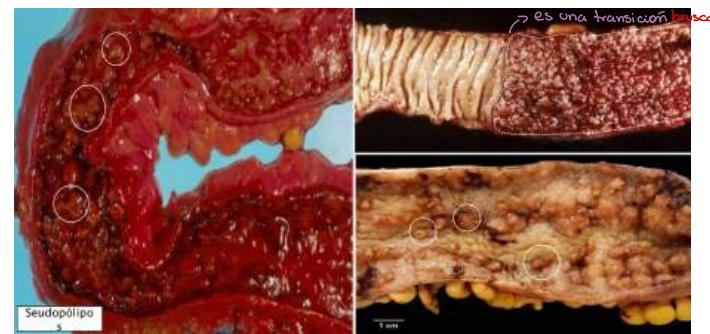
- no se relaciona con colitis ulcerosa
- relacionada con anemia megaloblástica • microcitica

- Afectación del colon: anemia ferropénica.
- Afectación extensa del intestino delgado: pérdida de proteínas séricas e hipalbuminemia, malabsorción generalizada de nutrientes o vitamina B<sub>12</sub> y sales biliares.
- Estenosis fibrosantes (ileon terminal) frecuentes.
- Fistulas aparecen entre asas de intestino, puede afectar la vejiga, vagina y piel abdominal o perianal (fisura anal es la complicación más frecuente).
- Perforaciones y abscesos peritoneales frecuentes.

## MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Uveítis, poliartritis migratoria, sacroilitis, espondilitis anquilosante, eritema nudoso y dedos en palillo de tambor.

- Pericolangitis y colangitis esclerosante primaria** aparecen con frecuencia (más frecuentes en Colitis Ulcerosa). \*
  - El riesgo de adenocarcinoma de colon aumenta en los pacientes con EI de larga evolución que afecta al colon (izquierdo).
- Riesgo de adenocarcinoma de colon - más frecuente en colon izquierdo



NO HAY ENGROSAMIENTO MURAL, LA SUPERFICIE SEROSA ES NORMAL Y NO HAY ESTENOSIS

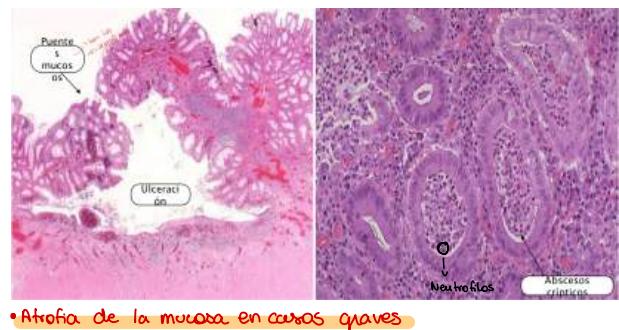
- La inflamación y sus mediadores dañan la muscular propria y alteran la función neuromuscular con dilatación del colon y **MEGACOLON TÓXICO** (riesgo de perforación).

→ Pero no es algo típico

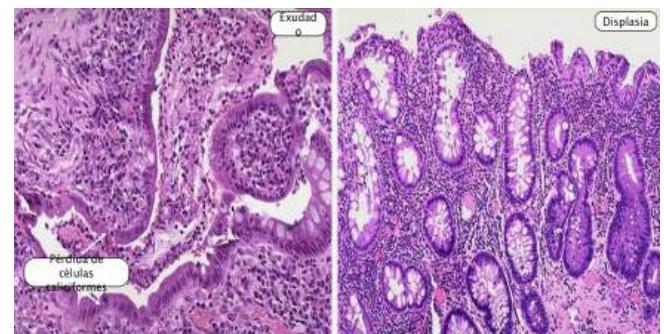
## MICROSCOPIA

- similares a las de la enfermedad de Crohn
- Infiltrados inflamatorios, abscesos intracríticos, distorsión de la cripta, y metaplasia epitelial seudopilírica.
- Limita a la mucosa y la submucosa superficial.
- Los granulomas no aparecen. \*
- En casos graves, la destrucción extensa de la mucosa se acompaña de úlceras que se extienden más profundamente hacia la submucosa, pero raramente afectan la muscular propia.

La fibrosis submucosa, atrofia de la mucosa, y la arquitectura distorsionada de la mucosa se mantienen como residuos de la enfermedad cicatrizada pero con una histología que también puede revertir hasta una situación casi normal después de una remisión prolongada.



• Atrofia de la mucosa en casos graves



→ Presencia de linfocitos

## COLITIS ULCEROSA

Limitada al colon y recto.

Las manifestaciones extraintestinales se superponen con las que aparecen en la enfermedad de Crohn:

- Poliartritis migratoria, sacroilitis, espondilitis anquilosante, uveítis, lesiones cutáneas, colangitis esclerosante primaria.
- Pericolangitis y colangitis esclerosante primaria son más frecuentes en colitis ulcerosa.

T.E. ¿cuales son las enf. extraintestinales más freq. en colitis ulcerosa?

## MORFOLOGÍA

- Siempre afecta al recto y se extiende proximalmente de forma continua para afectar parte o todo el colon (PANCOLITIS).
- La enfermedad distal limitada puede denominarse "proctitis o proctosigmoiditis ulcerosa".
- El intestino delgado es normal; aunque en casos graves de pancolitis puede haber inflamación de la mucosa del ileón distal.
- La mucosa del colon afectada puede ser levemente roja o puede tener **ULCERAS EXTENSAS DE BASE ANCHA** (transición brusca entre el colon enfermo y el no afectado, se alinean siguiendo el eje largo del colon).
- Los islotes aislados de **MUCOSA REGENERATIVA PROTRUYEN EN LA LUZ PARA CREAR SEUDOPÓLIPOS** y las partes superiores de los pólipos se fusionan para crear puentes de mucosa.
- La enfermedad crónica provoca atrofia de la mucosa con una superficie plana y lisa que carece de pliegues normales.



- Lesión inicia en el recto pasa al colon sigmoides
- Si afecta todo el colon se llama pancolitis

- Úlceras de base ancha
- Seudopolípos
- Caso crónico: atrofia de la mucosa

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Trastorno recidivante caracterizado por crisis de diarrea con sangre y moco, dolor abdominal, urgencia defecatoria y tenesmo.
- Persisten durante días, semanas o meses antes de desaparecer.
- Los factores que desencadenan son desconocidos, pero la enteritis infecciosa, antecede a la aparición de la enfermedad.

El estrés psicológico también puede preceder y está relacionado con la recidiva durante la remisión.

→ Dieta adecuada para evitar crisis

→ Desencadenante: estrés psicológico

# Comparación entre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

Característica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Macroscópica		
Región del intestino afectada	Más frecuente en ileon terminal Íleon ± colon	Solo colon → pero inicia en recto
Afectación rectal	En ocasiones	Siempre
Distribución	Lesiones salteadas	Difusa
Estenosis	Sí	Infrecuente
Aspecto de la pared intestinal	Gruesa	Delgada
Microscopía		
Inflamación	Transmural	Limitada a la mucosa y la submucosa
Seudopólipos	Moderados	Marcados
Úlceras	Profundas, como hechas con un cuchillo	Superficiales, de base ancha
Reacción linfoide	Marcada	Moderada
Fibrosis	Marcada	Leve o ausente
Serositis	Marcada	No
Granulomas	Sí ( $\approx 35\%$ )	No
Fístulas/senos	Sí	No
Clínica		
Fístula perianal	Sí (en la colonopatía)	No
Malabsorción de grasas/vitaminas	Sí	No
Potencial maligno	Cuando se afecta el colon izquierdo	Sí ++
Recidiva tras la cirugía	Frecuente	No
Megacolon tóxico	No	Sí

Enf. de Crohn	Colitis ulcerosa
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aparece en cualquier parte del intestino + freq. en el ileon terminal y estructuras cercanas</li> <li>2. Transmural</li> <li>3. Presencia de fistulas</li> <li>4. Lesiones segmentarias</li> <li>5. Presencia de estenosis</li> <li>6. Granulomas no caseosas (no necrosantes)</li> <li>7. Alteración de absorción de nutrientes</li> <li>8. Manifestaciones extraintestinales son iguales</li> <li>9. Diarrea leve sin sangre</li> <li>10. No hay megacolon</li> <li>11. Serositis (inflamación de la mucosa)</li> <li>12. Atrofia de la mucosa en casos graves</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solo en colon</li> <li>2. Mucosa y submucosa</li> <li>3. No tiene fistulas</li> <li>4. Lesiones continuas</li> <li>5. No presenta estenosis</li> <li>6. No presenta granulomas</li> <li>7. No hay alteración en absorción</li> <li>8. Mismas manifestaciones, pero más freq. pericolangitis y colangitis</li> <li>9. Diarrea con sangre y moco</li> <li>10. Puede tener megacolon tóxico</li> <li>11. No hay serositis</li> <li>12. Atrofia de la mucosa con perdida de criptas + Dieta balanceada evita las crisis</li> </ol>

# PATOLOGÍAS INTESTINALES PÓLIPOS

# PÓLIPOS

- Son más frecuentes en la región colorectal (esófago, estómago o intestino delgado).
- Pólips sésiles (sin tallo) la mayoría empiezan como pequeñas elevaciones de la mucosa.
- Pólips pedunculados/pediculados, a medida que los pólipos sésiles aumentan de tamaño, la proliferación de células adyacentes a la masa y los efectos de tracción sobre la protrusión luminal, crean un tallo.



## Los pólipos intestinales pueden clasificarse como:

- No neoplásicos: se clasifican como:
  - Inflamatorio
  - Hamartomatoso
  - Hiperplásico
- Neoplásicos: adenomas (+++), pueden progresar a cáncer
  - polipo neoplásico más frecuente de potencial maligno

## NO NEOPLÁSICO

### PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

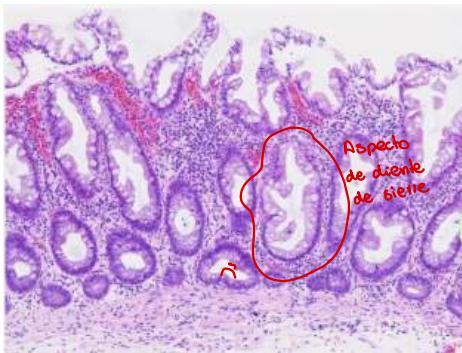
- Son proliferaciones epiteliales benignas, (++) 60 – 70 años.
- Patogenia poco conocida, se cree que aparecen por una disminución del recambio celular en el epitelio y un retraso en la descamación de las células epiteliales superficiales "amontonamiento de células caliciformes y absorptivas".
- CARECEN DE POTENCIAL MALIGNO. → no evolucionan a cáncer
  - evolucionan a cáncer
  - morfologicamente son parecidos
- Diferenciar de los adenomas serrados sésiles (potencial maligno)

#### Morfología:

- Colon izquierdo (+++), especialmente en el colon sigmoide y recto.
- Múltiples (+++), generalmente tienen <5 mm de diámetro.
- Son protrusiones lisas y nodulares de la mucosa, a menudo sobre las crestas de los pliegues.

#### Microscopía:

- compuestos por células caliciformes y absorptivas maduras.
- CARACTERÍSTICA MORFOLÓGICA DISTINTIVA "ACUMULACIÓN DE CÉLULAS QUE CREA LA SUPERFICIE SERRADA EN LA ARQUITECTURA".
- Limitada típicamente al 1/3 superior (o menos) de la cripta.



### PÓLIPOS INFLAMATORIOS

Se forma dentro del síndrome de la úlcera rectal solitaria.

Tríada clínica: \*Triada clínica característica

- Hemorragia rectal
- Secreción de moco
- Lesión inflamatoria de la pared anterior del recto

- Causa: alteración de la relajación del esfínter anorrectal que crea un ángulo agudo en el cuerpo rectal anterior y provoca una abrasión recurrente y ulceración de la mucosa rectal suprayacente.
- Los ciclos crónicos de lesión y cicatrización provocan la masa polipoidea.

Microscopía: infiltrados inflamatorios mixtos, erosión e hiperplasia epitelial junto con hiperplasia fibromuscular de la lámina propia.

### PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS

- Aparecen esporádicamente o como componentes de síndromes adquiridos o de base genética.
- Se deben a mutaciones en la línea germinal de genes supresores de tumores o protooncogenes.
- Se asocian a un aumento del riesgo de cáncer, dentro de los pólipos o en otras localizaciones intestinales o extraintestinales.
- Hay posibilidad de que otros miembros de la familia estén afectados.

### PÓLIPOS JUVENILES

- Hiperplasia de la mucosa; se identifican mutaciones en las vías de transmisión de señales reguladoras del crecimiento celular - TGF-β.
- Esporádicos (solitarios "pólips de retención") o sindrómicos (autosómico dominante, entre 3 y >100 pólipos – puede requerir colectomía).
- La mayoría se presenta en <5 años.
- Localizada en el recto (+++), y se presenta típicamente con hemorragia rectal (ulceración del pólipo), algunos casos obstrucción intestinal o prolapse del pólipo a través del esfínter anal.

Caso clínico

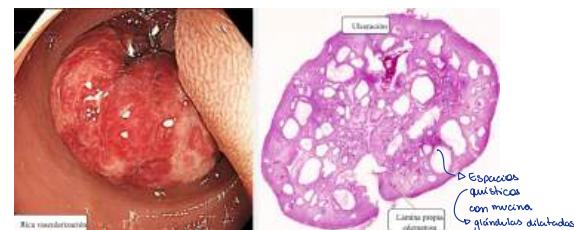
#### Morfología:

- La mayoría tiene <3 cm de diámetro.
- Normalmente son lesiones pediculadas con superficie lisa y color rojizo, con espacios quísticos característicos (evidentes al corte).

→ pólipos de retención

Microscopía: los quistes son glándulas dilatadas llenas de mucina y restos inflamatorios. El resto es lámina propia con infiltrado inflamatorio. muscular de la mucosa normal o adelgazada.

El síndrome de poliposis juvenil se asocia a displasia, puede desarrollar un adenocarcinoma de colon antes de los 45 años.



### SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

- Síndrome autosómico dominante raro que se presenta con una media de 11 años
- múltiples pólipos hamartomatosos digestivos e hiperpigmentación mucocutánea (máculas azul oscuro o marrón en labios, orificios nasales, mucosa bucal, superficies palmares, genitales y región perianal).
- Se asocia a un aumento de riesgo de desarrollar diversos tumores malignos, como cáncer de colon, páncreas, mama, pulmón, ovario, útero y testículo.

Caso clínico

#### Patogenia:

- Mutaciones heterocigóticas de las células germinales con pérdida de función del gen STK11 (gen supresor de tumores-cinasa que regula la polarización celular y actúa de freno sobre el crecimiento y metabolismo anabólico)
- La ausencia de mutaciones de STK11 no excluye el diagnóstico (mutaciones en otros genes desconocidas).
- CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO: PRESENCIA DE MÚLTIPLES PÓLIPOS EN EL INTESTINO DELGADO, HIPERPIGMENTACIÓN CUTÁNEA Y ANTECEDENTES FAMILIARES.

Caso clínico

#### Morfología:

- Intestino delgado (+++), puede aparecer en el estómago, colon y menos frecuente en vejiga y pulmones.
- Grandes y pediculados, con aspecto lobulado.

Microscopía: Arborización característica de tejido conjuntivo, músculo liso, lámina propia y glándulas recubiertas por un epitelio intestinal de aspecto normal.

ARBORIZACIÓN Y PRESENCIA DE MÚSCULO LISO ENTREMEZCLADO CON LÁMINA PROPIA SON ÚTILES PARA DISTRINGIR DE PÓLIPOS JUVENILES.



## PÓLIPOS NEOPLÁSICOS

Los más frecuentes son los adenomas de colon, que son precursores de la mayoría de los adenocarcinomas colorrectales.

- Adenomas son neoplasias intraepiteliales que varían de pólipos pequeños, a menudo pediculados, a grandes lesiones sésiles.
- Ligero predominio masculino, 60 años.
- Se caracterizan por la presencia de displasia epitelial.

### Morfología:

- Varían entre 0,3 – 10 cm de diámetro.
- Pediculados o sésiles, la superficie con textura que se parece al terciopelo o frambuesa.

**Microscopía:** característica citológica de la displasia epitelial es la hiperplasia, alargamiento y estratificación del núcleo; a menudo acompañados por grandes nucleolos, citoplasma eosinófilo y reducción del número de células caliciformes. Las células del epitelio no maduran a medida que migran hasta la superficie.

- **Adenomas pediculados** tienen tallos fibromusculares finos, que contienen vasos sanguíneos prominentes que preceden de la submucosa. Están cubiertos por un epitelio no neoplásico, a veces se encuentra displasia.

Según su arquitectura se pueden clasificar como:



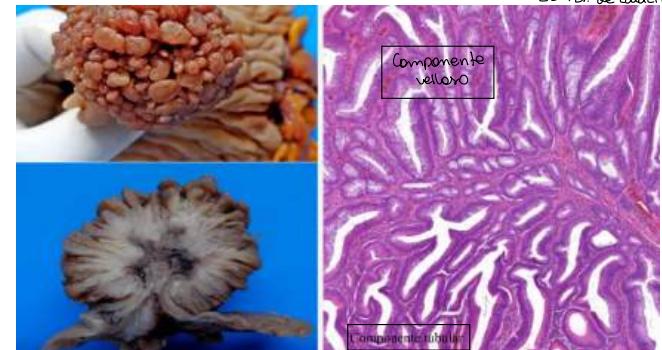
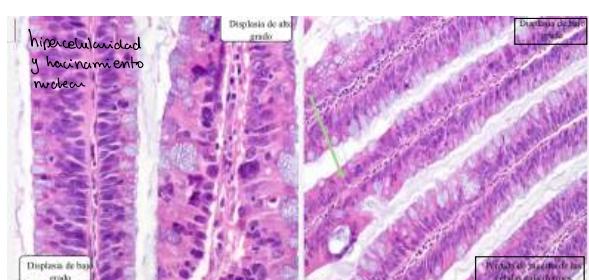
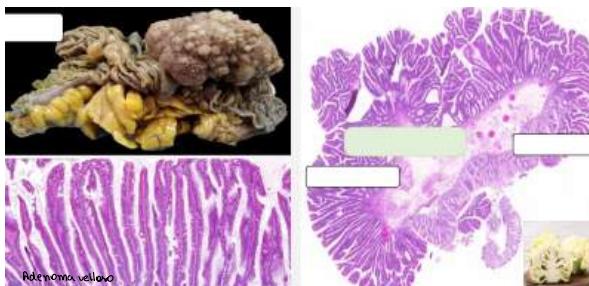
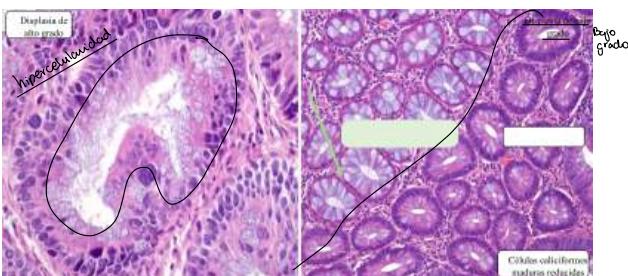
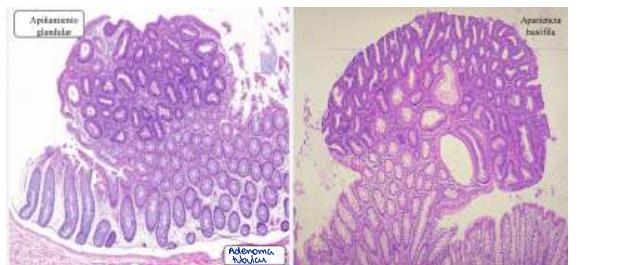
1. **Tubulares** (+++): pólipos pediculados formados por glándulas pequeñas redondeadas o tubulares.

2. **Tubulovellosos**: mezcla de elementos tubulares y vellosos.

3. **Vellosos**: son más grandes y sésiles, cubiertos por velosidades finas. Contienen focos de invasión con mayor frecuencia, pero su arquitectura por sí sola no aumenta el riesgo de cáncer cuando se tiene en cuenta el tamaño del polípo.

### EL TAMAÑO ES LA CARACTÉRISTICA MÁS IMPORTANTE QUE SE CORRELACIONA CON EL RIESGO DE MALIGNIDAD.

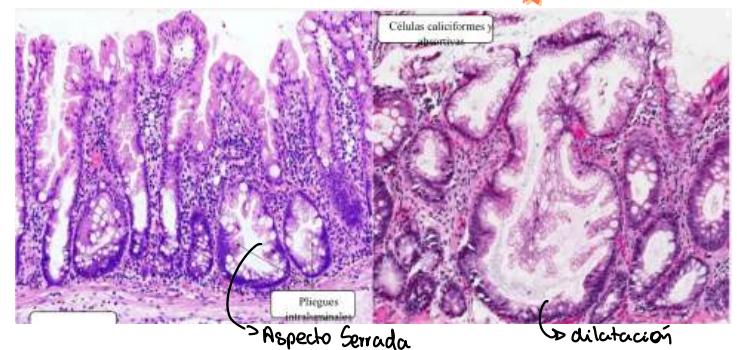
- Tubulares: al menos 75% de componente tubular.
- Tubulovellosos: 25 – 75% de características velosas.
- Vellosos: arquitectura velosa ≥75%.



## ADENOMAS SÉSILES SERRADOS

- Se superponen con los pólipos hiperplásicos.
- Más frecuentes en el colon derecho (+++).
- A pesar de su potencial maligno, carecen de características citológicas típicas de displasia.

Criterios histológicos: arquitectura serrada en toda la longitud de las glándulas, incluida la base de la cripta, dilatación y crecimiento lateral de la cripta.



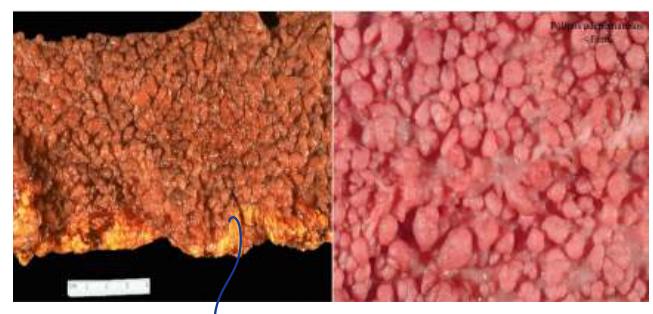
## POLIPOSIS ADENOMATOSA

Poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un trastorno autosómico dominante en el que se desarrollan numerosos adenomas colorrectales durante la adolescencia. Mutaciones del gen de poliposis adenomatosa del colon o gen APC. 75% son hereditarios (el resto mutaciones de novo).

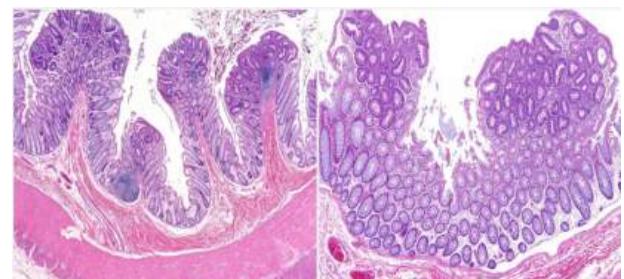
### ES NECESARIO LA PRESENCIA DE AL MENOS 100 PÓLIPOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PAF CLÁSICA (HASTA VARIOS MILES)

EL ADENOCARCINOMA COLORRECTAL SE DESARROLLA EN EL 100% DE LOS CASOS DE PAF NO TRATADOS, A MENUDO ANTES DE LOS 30 AÑOS Y CASI SIEMPRE ANTES DE LOS 50 AÑOS.

- Colectomía profiláctica en los sujetos portadores de mutaciones APC, previene el cáncer de colorrectal pero se mantiene el riesgo de neoplasia en otras localizaciones.
- PAF se asocia a manifestaciones extraintestinales: hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina.



→ de 100 hasta miles → adenomas



PÓLIPOS	HIPERPLÁSICOS	INFLAMATORIO	HAMARTOMATOSOS	NEOPLÁSICOS
RIESGO	BENIGNOS	BENIGNOS	RIESGO DE MALIGNIDAD	MALIGNOS (DEPENDE DEL TAMAÑO)
EDAD	ENTRE 60 - 70 AÑOS	X	EN NIÑOS	60 AÑOS (MASCULINO)
CARACTERÍSTICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ES EL POLIPO MÁS FRECUENTE</li> <li>• A PARTIR DE ACUMULACIÓN DE CELULAS CALICIFORMES Y ABSORTIVAS</li> <li>• (DIENTE DE SIERRA)</li> <li>• ASPECTO SERRADO AL ½ SUPERIOR DE LA CRIPTA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DENTRO DE LA SÍNDROME DE ULCERA RECTAL SOLITARIA</li> <li>• CAUSA RELAJACIÓN DEL ESFÍNTER ANORECTAL</li> <li>• CICLOS CRÓNICOS DE LESIÓN Y CICATRIZACIÓN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAUSA ESPORÁDICA O MUTACIÓN GENÉTICA</li> <li>• SE DIVIDE EN POLIPOS JUVENILES Y SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• POLIPOS NEOPLÁSICOS MÁS FRECUENTE SON ADENOMAS DE COLÓN (PRECURSOR DE ADNOCARCINOMA COLORECTAL)</li> <li>• POLIPOS PEQUEÑOS APENDICULADOS O GRANDES LESIONES SÉSILES</li> <li>• DISPLASIA EPITELIAL (HIPERCROMIASIS Y ALARGAMIENTO)</li> <li>• ADENOMAS SÉSILES SERRADOS O POLIPOSIS ADENOMATOSA</li> </ul>
LOCALIZACIÓN	CÓLON IZQUIERDO (SIGMOIDE Y RECTO)	RECTO (PARED ANTERIOR)	DEPENDE	DEPENDE
OBS.:	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ADENOMAS SERRADOS SÉSILES	<p>TRÍADA CLÍNICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HEMORRAGIA RECTAL</li> <li>• SECRECIÓN DE MOCO</li> <li>• LESIÓN INFLAMATORIA DE LA PARED ANTERIOR DEL RECTO</li> </ul>	<p>PUEDE CAUSAR AFECTACIÓN INTESTINAL O EXTRAINTESTINAL</p>	<p>CLASIFICACIÓN DE ARQUITECTURA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TUBULARES</li> <li>• TUBUVELLOSOS</li> <li>• VELLOSOS</li> </ul>

PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS		PÓLIPOS JUVENILES	SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS
RIESGO		MALIGNIDAD	MALIGNIDAD
EDAD		MENOR DE 5 AÑOS	11 AÑOS
CARACTERÍSTICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MUTACIÓN GENÉTICA O ESPORÁDICAS</li> <li>• POR UNA HIPERPLASIA DE LA MUCOSA</li> <li>• ESPORÁDICO: SOLITARIOS "POLIPOS DE RETENCIÓN"</li> <li>• SÍNDROMICOS: ENTRE 3 Y &gt;100 POLIPOS, REQUIER COLECTOMIA, ORIGEN AUTOSÓMICO DOMINANTE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MUTACIÓN GENÉTICA</li> <li>• PUEDEN SER: MÚLTIPLES PÓLIPOS HAMARTOSOS DIGESTIVOS O HIPERPIGMENTACIÓN MUCOCUTANEA (EXTRAINTESTINAL) </li> <li>• ARBORIZACIÓN Y PRESENCIA DE MÚSCULO LISO ENTREMEZCLADO CON LÁMINA PROPIA SON ÚTILES PARA DIFERENCIAR DE PÓLIPOS JUVENILES</li> </ul>	
LOCALIZACIÓN	<p>MÁS FRECUENTE EN RECTO</p> <p>TÍPICAMENTE CON HEMORRAGIA RECTAL, OBSTRUCCIÓN INTESTINAL O PROLAPSO DEL PÓLIPO</p>		<p>INTESTINO DELGADO (MÁS FRECUENTE) ESTOMAGO, COLON, VEJIGA Y PULMONES</p>
OBS.:	 <p>SÍNDROME DE PÓLIPOS JUVENILES SE ASOCIA CON DISPLASIA Y ADENOCARCINOMA DE CÓLON ANTES DE LOS 45 AÑOS</p>		<p>CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO: PRESENCIA DE MÚLTIPLES PÓLIPOS EN EL INTESTINO DELGADO, HIPERPIGMENTACIÓN CUTÁNEA Y ANTECEDENTES FAMILIARES</p> <p>RIESGO DE CÁNCER INTESTINAL O EXTRAINTESTINAL</p>

PÓLIPOS NEOPLASICOS	ADENOMAS SÉSILES SERRADOS	POLIPOSIS ADENOMATOSA
RIESGO	MALIGNO	MALIGNO
EDAD	X	ADOLESCENCIA
CARACTERISTICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>SE SUPERPONEN CON LOS PÓLIPOS HIPERPLASICOS</li> <li>POTENCIAL MALIGNO, PERO CARECEN DE CARACTERÍSTICAS CITOLOGICAS TÍPICAS DE DISPLASIA</li> <li>ARQUITECTURA SERRADA EN TODA LA LONGITUS DE LAS GLÁNDULAS, DILATACIÓN Y CRECIMIENTO LATERAL DE LA CRIPTA</li> </ul>	<b>POLIPOLIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUTOSOMICO DOMINANTE</li> <li>MUTACIONES DEL GEN DE POLIPOSIS ADENOMATOSA DE COLON O GEN APC</li> <li>NECESARIO LA PRESENCIA DE AL MENOS 100 PÓLIPOS PARA DX DE PAF CLÁSICA</li> </ul>
LOCALIZACIÓN	CÓLON DERECHO (MÁS FRECUENTE)	X
OBS.:	DIAGNOSTICO DIFERENCIA DE POLIPOS HIPERPLASICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>CASOS NO TRATADOS, 100% SE DESARROLLA ADENOCARCINOMA DE COLORRECTAL</li> <li>SE ASOCIA A MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES</li> </ul>

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	ADENOMAS SÉSILES SERRADOS	POLIPOS HIPERPLASICOS
RIESGO	MALIGNO	BENIGNO
EDAD	60 AÑOS (MASCULINO)	60 - 70 AÑOS
CARACTERISTICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>POTENCIAL MALIGNO, PERO CARECEN DE CARACTERÍSTICAS CITOLOGICAS TÍPICAS DE DISPLASIA</li> <li>DILATACIÓN Y CRECIMIENTO LATERAL DE LA CRIPTA</li> <li>ARQUITECTURA SERRADA EN TODA LA LONGITUS DE LAS GLÁNDULAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A PARTIR DE ACUMULACIÓN DE CELULAS CALICIFORMES Y ABSORTIVAS (DIENTE DE SIERRA)</li> <li>ASPECTO SERRADO AL ½ SUPERIOR DE LA CRIPTA</li> </ul>
LOCALIZACIÓN	CÓLON DERECHO (MÁS FRECUENTE)	CÓLON IZQUIERDO (SIGMOIDE Y RECTO)

# ADENOCARCINOMA DE COLON

- Es el proceso maligno más frecuente del tubo digestivo y una causa mayor de morbilidad (10% de muertes por cáncer).
- Incidencia máxima a los 70 años, <20% aparece antes de los 50 años.
- Los factores alimentarios más estrechamente relacionados son: baja ingesta de fibras vegetales no absorbibles y una ingesta rica en hidratos de carbono refinados y grasas (disminuye el volumen de las heces y altera la composición de la microflora intestinal, aumenta la síntesis de subproductos oxidativos del metabolismo bacteriano - tóxicos).
- La síntesis hepática de colesterol y ácidos biliares pueden convertirse en productos cancerígenos por acción de las bacterias intestinales.
- El uso de AAS y AINE tienen efectos protectores, se sospecha que está mediado por la inhibición de la enzima ciclooxygenasa 2 - PGE<sub>2</sub> - favorece la proliferación epitelial, que se expresa con niveles altos en los carcinomas colorrectales (90%).

## PATOGENIA

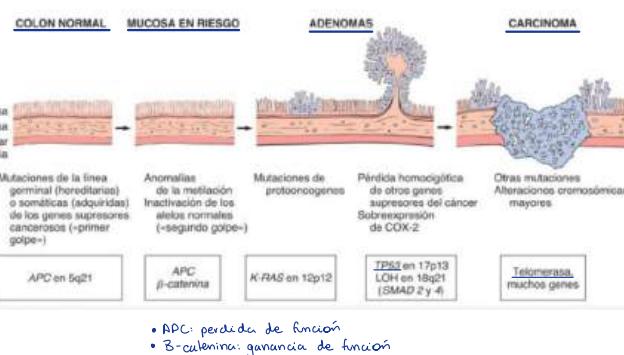
- La combinación de episodios moleculares es heterogénea e incluye alteraciones genéticas y epigenéticas (silenciamiento genético - +++)�
- Se han descrito al menos 2 vías genéticas diferenciadas:**
  - 1. Vía APC/β-catenina: se activa en la secuencia clásica adenoma → carcinoma.
  - 2. Vía de inestabilidad de los microsatélites: se asocia a defectos de la reparación de los errores de emparejamiento del ADN.

Ambas acumulan varias mutaciones, pero los genes implicados y los mecanismos son diferentes.

## 1. Vía de APC/β-catenina

- Responsable de 80% de los tumores de colon esporádicos y se debe a la mutación de APC al inicio de proceso neoplásico (ambas copias del gen APC deben estar funcionalmente inactivadas, por mutación o episodios epigenéticos).
- El gen APC es un regulador negativo de la β-catenina (favorece su degradación), componente de la vía de transmisión de señales Wnt.

Con la pérdida de la APC, β-catenina se acumula y se desplaza al núcleo, donde activa la transcripción de genes (MYC y ciclina D1), que promueven la proliferación.



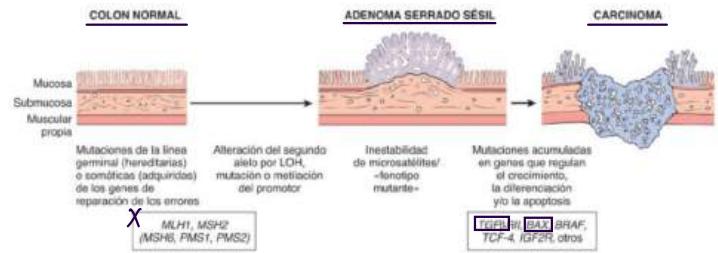
- Mutaciones activadoras de KRAS que promueven el crecimiento e impiden la apoptosis (ESTADIOS TARDÍOS- adenomas <1cm 10% - adenomas >1cm 50-50% de los adenocarcinomas invasivos).
- Mutaciones de genes supresores tumorales como SMAD2 y SMAD4, que codifican efectores de la vía de transmisión de señales de TGF-β (transmisión de señales por TGF-β normalmente inhibe el ciclo celular).
- Gen supresor tumoral TP53 está mutado en el 70-80% de los cánceres (ESTADIOS TARDÍOS).
- La expresión de telomerasa aumenta a medida que las lesiones son más avanzadas.

## 2. Vía de inestabilidad de microsatélites

Frecuentes en adenomas sésiles serrados y cánceres que se desarrollan a partir de ella.

- Deficiencia de reparación de los errores de emparejamiento del ADN (mutaciones se acumulan en repeticiones de microsatélites).
- Algunas secuencias de microsatélites se encuentran en la región codificadora o promotora de genes implicados en la regulación del crecimiento celular, como los que codifican el receptor de tipo II del TGF-β y la proteína proapoptósica BAX.
- TGF-β inhibe la proliferación de células epiteliales en el colon, la mutación de receptores de tipo II contribuye al crecimiento celular no controlado.
- Pérdida del gen BAX mejora la supervivencia de los clones genéticamente anormales.

Estas células sobreviven y empiezan a proliferar

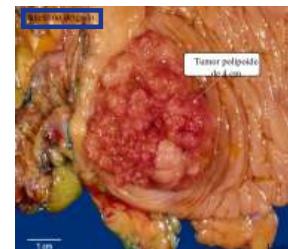


## MORFOLOGÍA

- Siguen una distribución igual en todo el colon.
- Con el tiempo ambas crecen en la pared intestinal.

**TUMORES EN EL COLON PROXIMAL:** crecen como masas exofíticas polipoideas que se extienden en una pared del ciego y colon ascendente (zonas de gran calibre).

- Raramente causan obstrucción. → porque son zonas de gran calibre!!



- Colon proximal: masa exofítica polipoidea
  - No causa obstrucción

**TUMORES EN EL COLON DISTAL:** tienden a ser lesiones anulares que producen constricciones "en servilletero" y estenosis luminal, a veces hasta el punto de obstrucción.

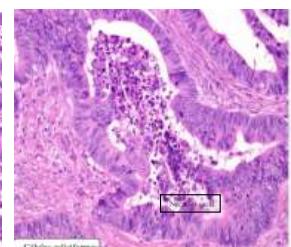
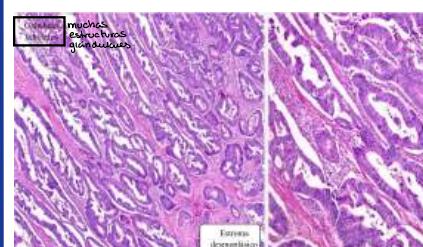


- Colon distal: lesiones anulares, constricciones en servilletero
  - Causa obstrucción

## MICROSCOPIA

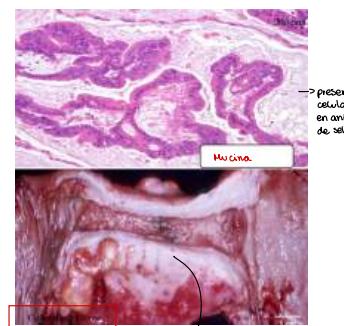
Las características microscópicas de los tumores del colon derecho e izquierdo son similares.

- Formados por células cilíndricas altas que se parecen al epitelio displásico.
- El componente invasivo provoca respuesta desmoplásica importante en el estroma "consistencia firme característica".



Algunos tumores mal diferenciados forman pocas glándulas, otros producen abundante mucina que se acumula dentro de la pared intestinal y se asocian a un mal pronóstico.

Pueden estar formados por células en anillo de sella que son similares a las del cáncer gástrico o mostrar características de diferenciación neuroendocrina.



- mal diferenciados, menos estructuras glandulares y mucha mucina
- relacionados con un peor pronóstico

engrosamiento de la pared y pedida de pliegues

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Cánceres del ciego y colon derecho se acompañan de cansancio y debilidad por anemia ferropénica (pérdida crónica de sangre).

Una anemia ferropénica en un hombre de edad avanzada o una mujer posmenopáusica es un cáncer digestivo hasta que se demuestre lo contrario.

- Adenocarcinomas colorrectales izquierdos producen rectorragia, cambios en los hábitos intestinales (estreñimiento o falsa diarrea) o dolores cólicos y molestias en el cuadrante inferior izquierdo.

↳ colon izquierdo: rectorragia, cambios en los hábitos intestinales o dolores cólicos

- Síntomas generales: astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre.

↳ síntomas en común de lado izquierdo y derecho

Aunque las histologías poco diferenciadas y mucinosas se asocian a un mal pronóstico, los 2 factores pronósticos más importantes son:

1. La profundidad de la invasión
2. Presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos

El hígado es la localización más frecuente de metástasis (drenaje del colon en la vena porta), puede haber en pulmones y huesos.

- El recto no drena a la circulación portal, y las metástasis de carcinomas colorrectales suelen evitar el hígado.

↳ no hacen metástasis en el hígado

↳ principales metástasis: hígado y pulmón

## Clasificación TNM

Tabla 17-12 Clasificación TNM del carcinoma colorrectal del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor	T	Reducción de la supervivencia
Tumores	Tis	Diploïtis <i>in situ</i> o carcinoma intramucoso
	T1	El tumor invade la submucosa
	T2	El tumor invade la muscular propia, pero no la atraviesa
	T3	El tumor invade y atraviesa la muscular propia
	T3a	Invasión < 0,3 cm más allá de la muscular propia
	T3b	Invasión 0,3-1,5 cm más allá de la muscular propia
	T3c	Invasión > 1,5 cm más allá de la muscular propia
	T4	El tumor invade los órganos adyacentes o el peritoneo vecino
	T4a	Invasión en el peritoneo vecino
	T4b	Invasión en otros órganos o estructuras
Ganglios linfáticos regionales	N	
	Nx	No se puede evaluar los ganglios linfáticos
	N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis en uno, dos o tres ganglios linfáticos regionales
	N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional
	N1b	Metástasis en dos o tres ganglios linfáticos regionales
	N1c	Metástasis (uno o más) en la submucosa, el mesenterio o la pared abdominal o peritoneo o peritoneo recubiertos por peritoneo sin metástasis en ganglios regionales
	N2	Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales
	N2a	Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales
	N2b	Metástasis en más de un órgano o localización
	N2c	Metástasis en más de un órgano o localización o en el peritoneo
Metástasis a distancia	M	
	M0	Las metástasis a distancia no se pueden evaluar
	M1	Un metástasis a distancia
	M1a	Metástasis a distancia
	M1b	Metástasis confirmadas a un órgano o localización
		Metástasis en más de un órgano o localización o en el peritoneo

Tabla 17-13 Sistema de estadiificación del cáncer colorrectal

	Estadio del American Joint Committee on Cancer (AJCC)			Modificación de Astler-Celler de la clasificación de Dukes
	T	N	M	
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
IIA	T3	N0	M0	B2
IIIB	T4a	N0	M0	B2
IIIC	T4b	N0	M0	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C1
	T1	N2a	M0	C1
IIIB	T3, T4b	N1 (quiero)	M0	C2
	T2, T3	N2a	M0	C1/C2
	T1, T2	N2b	M0	C1
IIIC	T4b	N2a	M0	C2
	T3, T4a	N2b	M0	C2
	T4b	N1, N2	M0	C3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a	D*
V	Cualquier T	Cualquier N	M1b	D*

\*Estadios no incluidos en la clasificación original de Dukes; se añadieron posteriormente para ajustarlos a la estadificación del AJCC.

Reducción de supervivencia: T3, N1, M1

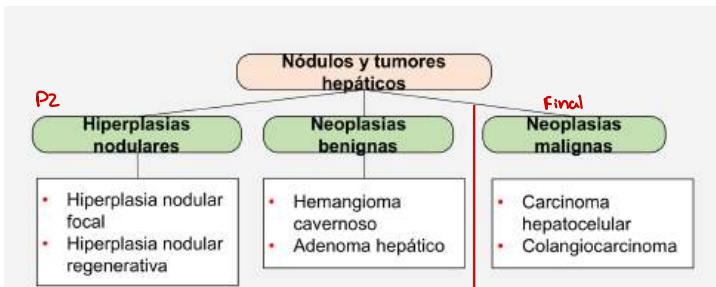
↳ T3: tumor invade y atraviesa la muscular propia

↳ N1: metástasis en 1, 2 o 3 ganglios linfáticos regionales

↳ M1: metástasis a distancia

CARACTERISTICAS	ADENOCARCINOMA DE CÓLON
RIESGO	PROCESO MALIGNO MÁS FRECUENTE DEL TUBO DIGESTIVO
EDAD	INCIDENCIA MÁXIMA A LOS 70 AÑOS, <20% APARECE ANTES DE LOS 50 AÑOS
PATOGENIA	ALTERACIONES GENÉTICA Y EPIGENÉTICAS 2 VÍAS GENÉTICAS DIFERENCIADAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• VÍA APC/B CATENINA</li> <li>• VÍA DE INESTABILIDAD DE LOS MICROSATÉLITES</li> </ul>
VÍA DE APC/B CATENINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RESPONSABLE DE 80% DE LOS TUMORES DE COLÓN ESPORÁDICOS</li> <li>• MUTACIÓN DE APC AL INICIO DE PROCESO NEOPLÁSICO</li> <li>• EL GEN APC ES UN REGULAR NEGATIVO DE LA B-CATENINA</li> <li>• CON LA PERDIDA DE LA APB, B-CATENINA SE ACUMULA</li> <li>• B-CATENINA PROMUEVE UNA PROLIFERACIÓN CELULAR <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ MUTACIONES ACTIVADORES DE KRAS (ESTADIOS TARDÍOS)</li> <li>◦ MUTACIONES DE GENES SUPRESORES SMAD2 Y SMAD4</li> <li>◦ GEN SUPRESOR TUMORAL TP53 (ESTADIOS TARDÍOS)</li> <li>◦ LA EXPRESIÓN DE TELOMERASA AUMENTA A MEDIDA QUE LAS LESIONES SON MÁS AVANZADAS</li> </ul> </li> </ul>
VÍA DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FRECUENTE EN ADENOMAS SÉSILES SERRADOS Y CÁNCERES QUE SE DESARROLAN A PARTIR DE ELLA</li> <li>• MICROSATÉLITES SE ENCUENTRAN EN LA REGION CODIFICADORA DE GENES DE REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR, COMO TGF-B Y LA BAX <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ TGF-B: CONTRIBUYE AL CRECIMIENTO CELULAR NO CONTROLADO</li> <li>◦ PÉRDIDA DEL GEN BAX: LOS CLONES GENETICAMENTE ANORMALES NO SON ELIMINADO Y SE PROLIFERAN</li> </ul> </li> </ul>
MORFOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SIGUEN UNA DISTRIBUCIÓN IGUAL EN TODO EL COLÓN</li> </ul> <p>TUMORES EN EL COLON PROXIMAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ MASA EXOFÍTICAS POLIPOIDEAS</li> <li>◦ PARED DEL CIEGO Y COLON ASCENDENTE (GRAN CALIBRE)</li> <li>◦ RARAMENTE CAUSAN OBSTRUCCIÓN</li> </ul> <p>TUMORES EN EL COLON DISTAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ LESIONES ANULARES</li> <li>◦ CONTRICCIONES EN SERVILLETERO Y ESTENOSIS LUMINAL</li> <li>◦ OBSTRUCCIÓN</li> </ul>
MICROSCOPÍA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CELULAS CILINDRICAS ALTAS QUE SE PARECEN AL APITELIO DISPLÁSICO</li> <li>• RESPUESTA DESMOPLÁSICA</li> <li>• TUMORES MAL DIFERENCIADOS: MENOS ESTRUCTURAS GLANDULARES Y MUCHA MUCINA, RELACIONADO CON UN PEOR PRONÓSTICO</li> </ul>
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	<p>COLON DERECHO: ANEMIA FERROPENICA COLON IZQUIERDO: RECTORRAGIA, CAMBIOS EN LOS HÁBITOS INTESTINALES SÍNTOMAS GENERALES: ASTENIA, ANOREXIA, PÉRDIDA DE PESO O FIEBRE</p>
METÁSTASIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HÍGADO Y PULMONES (PRINCIPALES METASTASIS)</li> <li>• EN EL RECTO NO HACE METÁSTASIS AL HÍGADO</li> </ul>
FACTORES PRONÓSTICO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. LA PROFUNDIDAD DE LA INVASIÓN</li> <li>2. PRESENCIA O AUSENCIA DE METÁSTASIS EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS</li> </ol>
CLASIFICACIÓN TNM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLASIFICA POR LA INVASIÓN DEL TUMORE, GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES Y METASTASIS A DISTANCIA</li> <li>• REDUCCIÓN DE SUPERVIVIENCIA: T3, N1, M1</li> </ul>

# **NÓDULOS Y TUMORES HEPATICOS**



## HIPERPLASIAS NODULARES

En el hígado no cirrótico pueden aparecer nódulos aislados o múltiples, 2 de estos procesos son:

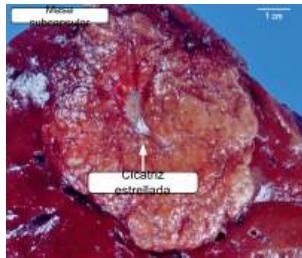
- Hiperplasia nodular focal
- Hiperplasia nodular regenerativa

Surgen de alteraciones locales en el flujo sanguíneo del parénquima hepático (malformaciones arteriovenosas o obliteración inflamatoria o postraumática de las ramas de la porta y aumento compensatorio del flujo sanguíneo arterial).

## HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

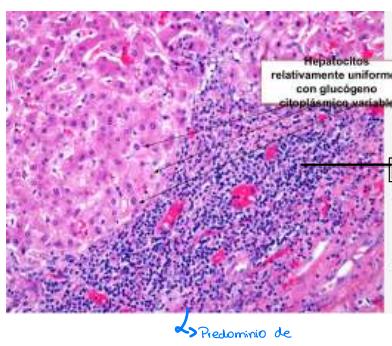
Masa espontánea en hígados normales (adultos jóvenes o de mediana edad).

### Macroscopía:

- Lesión localizada, bien delimitada y mal encapsulada, puede alcanzar muchos cm de diámetro; más clara que el hígado circundante (a veces amarilla por esteatosis).
- Se identifica cicatriz estrellada (deprimida blanca-grisácea central, desde la cual se irradian tabiques fibrosos hacia la periferia). 

### Microscopía:

- La cicatriz central contiene vasos grandes anómalos (arterias +++), que muestran típicamente una hiperplasia fibromuscular con estrechamiento excéntrico o concéntrico de la luz. Los tabiques que irradian muestran una reacción ductillar variable.
- Probablemente el iniciador es una lesión vascular congénita o adquirida, ya que se cree que el parénquima mal perfundido se colapsa para producir los tabiques, mientras que las regiones hiperperfundidas sufren una hiperplasia (compuestas de hepatocitos normales separados por placas sinusoidales engrosadas).



- La actividad mitótica es muy rara.
- No hay riesgo de transformación maligna.
- Típicamente contiene un infiltrado linfocitario con neutrófilos y/o eosinófilos, más comunes alrededor de las estructuras de los conductos biliares.

## HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA

dx diferencial para cirrosis

- El hígado está transformado por completo en nódulos (parecido a la cirrosis micronodular), pero SIN FIBROSIS.
- Microscopía: hepatocitos tumefactos rodeados de hepatocitos atróficos.
- Puede conducir al desarrollo de una hipertensión portal.
- En pacientes con VIH y asociado a enfermedades reumatólogicas (LES).
- La mayoría están asintomáticos.

Lupus eritematoso sistémico

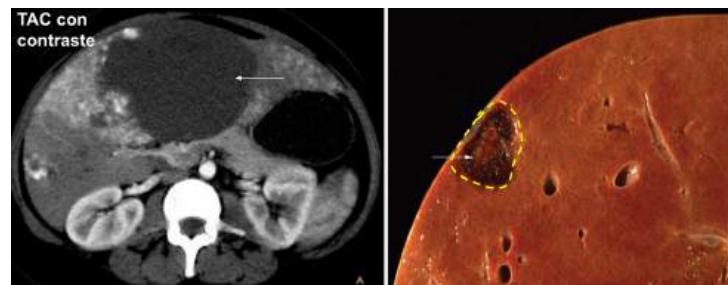
## TUMORES BENIGNOS

### HEMANGIOMA CAVERNOZO

- Son los tumores benignos más frecuentes del hígado.
- Macroscopía:** nódulos rojo-azulados blandos bien delimitados, solitarios con una superficie de corte esponjosa (a veces múltiples), suelen medir <2cm, y se suelen localizar directamente por debajo de la cápsula (periportales).
- Microscopía:** canales vasculares "patrón cavernoso" revestidos por células endoteliales en tejido conjuntivo fibroso.
- La importancia clínica es que pueden CONFUNDIRSE CON METÁSTASIS.

- más frecuente
- auscultación sanguínea
- masa de coloración roja púrpura
- solitarios o múltiples
- patrón cavernoso

↳ cuando son múltiples hay que descartar metástasis  
↳ hay que determinar si es un tumor primario del hígado o metastásico



La mayoría de los casos son asintomáticos y se descubren de manera incidental en estudios de imagen por patologías no relacionadas, en la autopsia o durante una laparotomía.

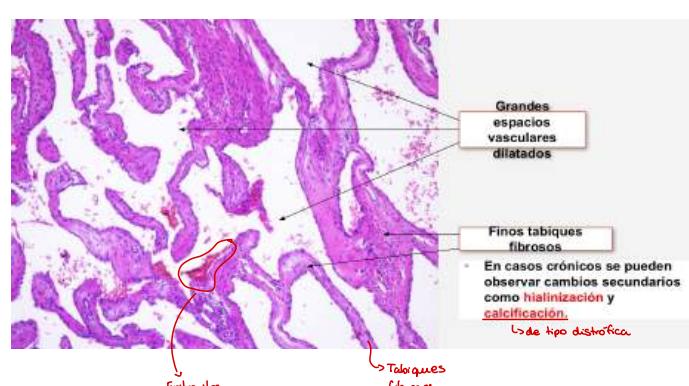
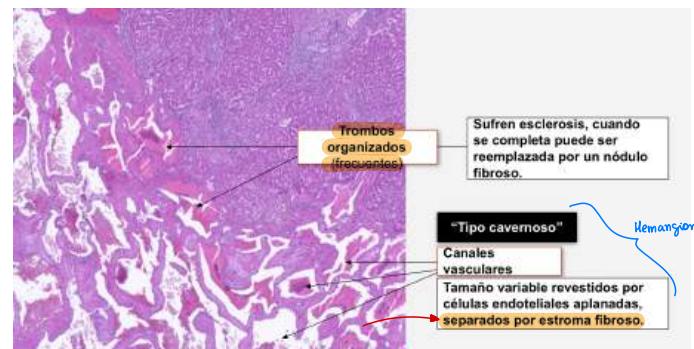
De color rojo oscuro y bien delimitado, situado inmediatamente por debajo de la cápsula de Glisson.



Hemangioma cavernoso de 9 cm resecado del hígado de una mujer de 42 años que se presentó con un historial de 1 año de dolor intermitente en el cuadrante superior derecho.

### Hemangioma

↳ Presenta calcificación distrófica → Calcio normal en la sangre, pero aumentado a nivel local



## 6 ADENOMA HEPÁTICO

• Tumor benigno

- Originadas en los hepatocitos.
- Pueden detectarse de forma casual en estudios radiológicos abdominales o porque provocan dolor abdominal debido a su crecimiento rápido (presiona sobre la cápsula hepática), o después de una necrosis hemorrágica cuando la lesión es demasiado grande para su irrigación.
- La rotura del adenoma puede producir hemorragia intraabdominal.
- Anticonceptivos orales y esteroides anabolizantes se asocian a su desarrollo.
- El mayor riesgo corresponde al uso prolongado de ACO ricos en estrógenos.

Anticonceptivos  
orales

3 subtipos según datos moleculares y hallazgos clínico-patológicos, cada uno con un riesgo relativo de transformación maligna:

1. Adenomas hepatocelulares con inactivación de HNF1- $\alpha$  (factor nuclear hepático 1 alfa): mutaciones inactivadoras, afectan mujeres (anticonceptivos orales).

→ responsables por proliferación celular (+)

2. Adenomas hepatocelulares con activación de  $\beta$ -catenina (alto riesgo de malignidad): mutaciones activadoras, aparecen en mujeres y hombres (anticonceptivos orales y esteroides anabolizantes) (+)

3. Adenomas hepatocelulares inflamatorios: mujeres y hombres, asociados a esteatosis hepática no alcohólica. Bajo riesgo de malignización.

¿Cuál de ellos tiene mayor riesgo de malignidad? Adenoma hepatocelular con activación de  $\beta$ -catenina

### Macroscopía:

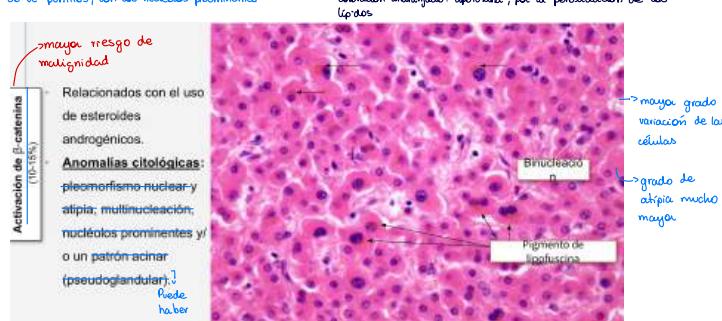
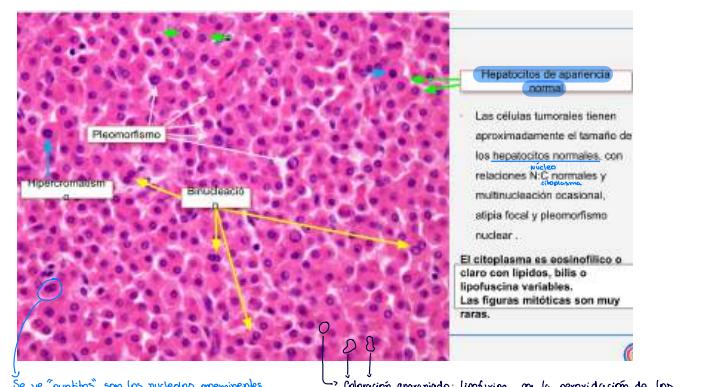
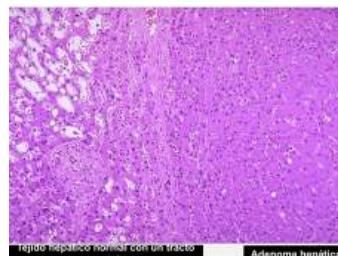
- Lesiones bien delimitadas, borde liso, no encapsuladas, de color más claro que el parénquima circundante, con hemorragias y necrosis variables.
- La mayoría tienen >10 cm y son solitarias.

Tumores benignos tienen casi la misma composición del tejido sano, presentando color verdosa por causa de la bilis



### Microscopía:

- Sábanas y cordones de células, similares a los hepatocitos normales pero sin patrón lobular, de modo que no se reconocen las tríadas y las venas centrales normales; o con mínima variabilidad de tamaño celular y nuclear.
- No contiene una arquitectura lobular normal.



HIPERPLASIA NODULARES	HIPERPLASIA NODULAR FOCAL	Hiperplasia nodular regenerativa
RIESGO	NO HAY RIESGO DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA	X
EDAD	ADULTOS, JOVENES O DE MEDIANA EDAD	X
CARACTERISTICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MASA ESPONTANEA EN HÍGADOS NORMALES</li> <li>• SE IDENTIFICA CICATRIZ ESTRELLADA DEPRIMIDA BLANCO-GRISÁcea CENTRAL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HÍGADO TRANSFORMADO POR COMPLETO EN NÓDULOS</li> <li>• HEPATOCITOS TUMEFACtOS RODEADOS DE HEPATOCITOS ATRÓFICOS</li> <li>• PUEDE CONDUCIR AL DESARROLLO DE UNA HIPERTENSIÓN PORTAL</li> </ul>
OBS.:	CONTIENE INFLAMACION LINFOCITARIA CON NEUTROFILOS/EOSINOFILOS	EN PACIENTES CON VIH Y ASOCIADO A ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS (LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO)

TUMORES BENIGNOS	HEMANGIOMA CAVERNOSO	ADENOMA HEPÁTICO
RIESGO	BENIGNO	BENIGNO
CARACTERISTICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MÁS FRECUENTE</li> <li>• ORIGEN: VASOS SANGUÍNEOS</li> <li>• NÓDULOS ROJO-AZULADOS</li> <li>• SOLITARIOS O PUEDEN SER MULTIPLES TAMBIÉN</li> <li>• TEJIDO DENSO HIALINIZADO (DEPOSITO DE COLAGENO)</li> <li>• CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA (CALCIO SERICO NORMAL EN LA SANGRE Y AUMENTADO A NIVEL LOCAL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORIGINADO DE LOS HEPATOCITOS</li> </ul> <p>3 SUBTIPOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADENOMAS HEPATOCELULARES CON INACTIVACIÓN DE HNF1-ALFA</li> <li>• ADENOMAS HEPATOCELULARES CON ACTIVACIÓN DE B-CATENINA → MAYOR RIESGO DE MALIGNIDAD</li> <li>• ADENOMAS HEPATOCELULARES INFLAMATORIOS</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• COLOR VERDOSA POR CAUSA DE LA BILIS</li> <li>• SIN PATRÓN LOBULILLAR, NO SE RECONOCEN LAS TRÍADAS Y LAS VENAS CENTRALES</li> </ul>
FACTORES DE RIESGO	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANTICONCEPTIVOS ORALES (MAYOR RIESGO ASOCIADO EN LOS RICOS ES ESTRÓGENOS)</li> <li>• ESTEROIDES ANABOLIZANTES</li> </ul>
OBS.:	PUEDEN CONFUNDIRSE CON METÁSTASIS	ADENOMAS HEPATOCELULARES CON ACTIVACIÓN EN B-CATENINA → ALTO RIESGO DE MALIGNIDAD <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-CATENINA: RESPONSABLE POR PROLIFERACIÓN CELULAR</li> </ul> <p>(1) Pleomorfismo nuclear      (2) Nucleoles proeminentes</p>

# TUMORES MALIGNOS

- Pueden ser primarios o metastásicos.
- La mayoría de los cánceres hepáticos primarios se originan en los hepatocitos "carcinoma hepatocelular" (CHC) o "hepatocarcinoma".
- Menos frecuentes son los carcinomas originados en el conducto biliar, colangiocarcinoma. Hepatoblastoma es el tumor hepático más frecuente en la primera infancia.

La activación de la  $\beta$ -catenina (40%) y la inactivación de p53 (60%) son los 2 tipos de mutaciones más frecuentes.

lesiones precursoras de carcinoma hepatocelular

En las lesiones premalignas no se encuentran estas alteraciones.

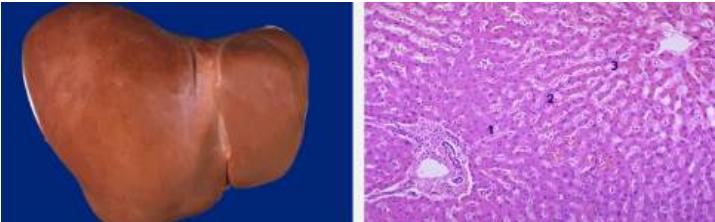
- Los ciclos de muerte y regeneración celular en los procesos inflamatorios crónicos (IL-6) aumentan el riesgo de mutaciones en los hepatocitos en regeneración.

## LESIONES PRECURSORAS DEL CHC

- Adenoma hepatocelular (mutaciones activadoras de la  $\beta$ -catenina).
- Displasias celulares en las hepatopatías crónicas.
- Nódulos displásicos detectados en la cirrosis.

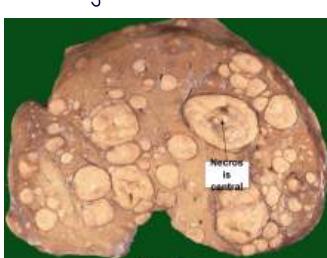
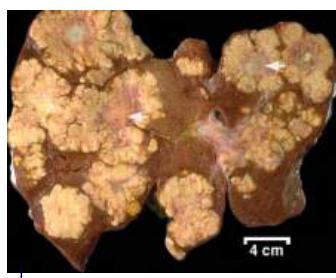
### DISPLASIA:

- Bajo grado: pueden o no evolucionar a lesiones de alto grado.
- Alto grado: son probablemente los precursores más importantes del CHC en la hepatitis vírica y hepatopatía alcohólica.



## METASTASIS HEPÁTICAS

- Múltiples masas de tamaño variable.
- Algunas de las mayores ponen de manifiesto **NECROSIS CENTRAL** (por el aporte sanguíneo insuficiente), dando lugar a un aspecto umbilicado cuando están situadas bajo la cápsula hepática.
- La obstrucción que provocan suele elevar la FA sérica, pero **NO todos** los conductos biliares se hallan obstruidos, de modo que **no suele haber hiperbilirrubinemia**.
- Las transaminasas no suelen estar muy elevadas.



- Metástasis hepáticas de un adenocarcinoma primario en el colon, uno de los sitios primarios más comunes para el adenocarcinoma metastásico en el hígado.
- Tomografía computarizada (TC) con contraste del abdomen

### Macroscopía:

#### Puede aparecer como:

1. Masa unifocal (habitualmente grande)
2. Nódulos multifocales de tamaño variable
3. Cáncer infiltrante difuso

Pueden aumentar el tamaño del hígado.

### Aspecto de la masa.

Suelen ser pálicos o mostrar un **aspecto abigarrado**, que refleja distintos estadios de diferenciación (blanco cuando presenta abundante estroma, amarillo si predomina el cambio graso, verde cuando los hepatocitos malignos bien diferenciados elaboran abundante bilis).

#### Grado de diferenciación de tumores:

1. Bien diferenciados → bilis presente (coloración marrón en microscopía)
2. Moderadamente
3. Indiferenciado / anaplásico → no hay bilis

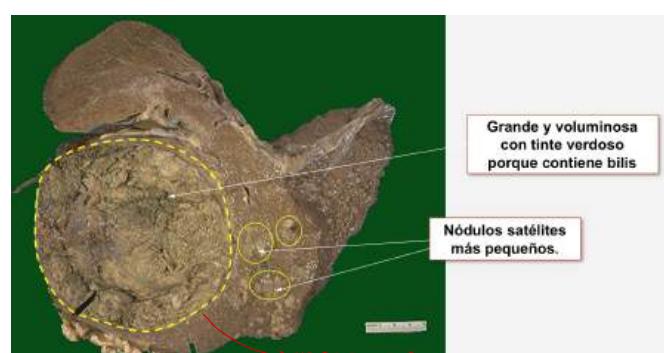
• Grado de diferenciación de CHC: producción de bilis

Las **metástasis intrahepáticas** pueden producirse por invasión vascular o extensión directa (tamaño de 3 cm).

- Suelen ser **pequeños nódulos tumorales satélite**, que rodean a la masa principal de mayor tamaño.

La invasión vascular también es la vía más probable de **metástasis extrahepáticas**, sobre todo a través del sistema venoso hepático.

- Sobre todo al pulmón (fases tardías).



## CARCINOMA HEPATOCELULAR

- Predomina en los hombres (>60 años).
- Las hepatopatías crónicas son la base más habitual sobre la que aparece.
- Se suele asociar a cirrosis (NO ES LESIÓN PREMALIGNA), en los nódulos que los pct con cirrosis tienen factores más importantes son: infecciones víricas (VHB, VHC) y lesiones tóxicas (aflatoxina- micotoxina producida por Aspergillus, alcohol).
- Otros factores son: hemocromatosis hereditaria, deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina, enfermedad de Wilson (en menor grado), el síndrome metabólico asociado a obesidad, DM y esteatosis no alcohólica.

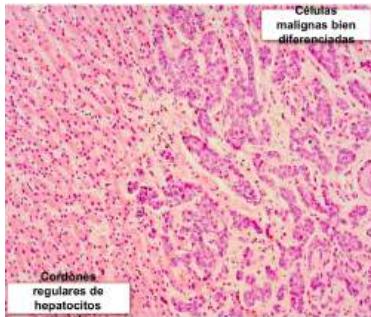
- Factores de riesgo más importantes:
  - Infecciones víricas (hepatitis B y C)
  - Lesiones tóxicas (consumo de alcohol)

**Cite:** tumores del hígado que derivan de los hepatocitos

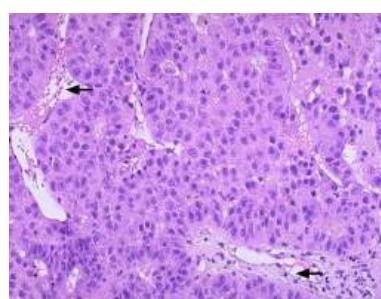
1. Adenoma hepático
2. Carcinoma hepatocelular

## Microscopía:

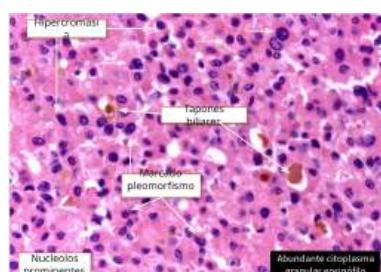
1. **Nódulos con displasia de bajo grado:** no tienen atipia citológica ni arquitectural, pero son clonales y posiblemente neoplásicos. Siguen existiendo espacios porta, que con frecuencia muestran una distribución casi normal. La irrigación sigue siendo una mezcla de sangre portal venosa y de la arteria hepática.
2. **Nódulos con displasia de alto grado:** tienen características citológicas y arquitecturales (seudoglándulas) sugestivas de CHC, los espacios porta son menos numerosos y las arterias que irrigan acaban predominando sobre el flujo venoso portal.



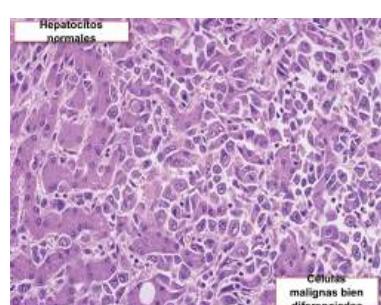
- Varían desde lesiones bien diferenciadas a tumores con marcada anaplasia.
- Bien diferenciados constituidos por células muy parecidas a los hepatocitos normales y crecen como trabéculas engrosadas o patrones seudoglándulares que corresponden a canalículos biliares mal formados, con ectasia.



- Se puede formar cordones, que son más anchos que los del hígado normal que tienen 2 células de espesor, y en él no se aprecia la arquitectura lobular normal, estando ausentes las tríadas.
- Hay estructuras vasculares irregulares.



La bilis se observa típicamente en los espacios que recapitulan los canalículos biliares normales.



## COLANGIOPARCINOMA (CCP)

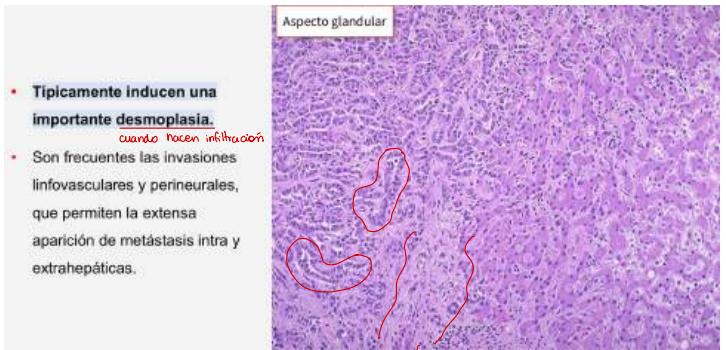
- Segundo tumor primario más frecuente, es un proceso tumoral maligno del árbol biliar que se origina en los conductos biliares intra o extrahepáticos.
- Los factores de riesgo producen inflamación y colestasis crónica: infecciones parasitarias (Clonorchis y Opisthorchis), colangitis esclerosante primaria, hepatolitiasis, enfermedad fibropoliquística del hígado.
- Hepatitis B y C y esteatosis hepática no alcohólica tienen un riesgo aumentado de colangioparcinoma.
- Suelen ser esporádicos y no se asocian a ningún trastorno preexistente.
- Puede ser intra o extrahepático.
- Variantes extrahepáticas incluyen los tumores perihiliares, que se denominan TUMORES DE KLASTSKIN, y que se localizan en la unión entre los conductos hepáticos derecho e izquierdo.
  - 50-60% son prehiliares (Klatskin) → más frecuentes
  - 20-30% son tumores distales, originados en el colédoco
  - 10% son intrahepáticos
- Mal pronóstico, detectados en fases avanzadas.
- Lesiones premalignas: las más importantes son las neoplasias intraepiteliales biliares (de bajo a alto grado, BilIN-1, 2 o 3). La lesión BilIN-3 es la de mayor grado, y máximo riesgo de malignización.

Colangioparcinomas extrahepáticos suelen ser lesiones pequeñas cuando se diagnostican, porque producen con rapidez rasgos obstructivos.

1. Son nódulos grisáceos y firmes en la pared del conducto colépedo.
2. Algunos pueden ser infiltrantes de forma difusa, otros son papilares y polipoideas.

Colangioparcinomas intrahepáticos crecen a lo largo del sistema de espacios porta intrahepáticos.

Son adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciadas con presencia de estructuras glandulares/tubulares bien definidas, revestidas por células epiteliales malignas, a menudo producen mucina.



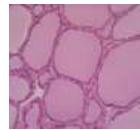
# **Patologías tiroídes**

# Tiroïditis

Inflamación de la glándula tiroideas, comprende un grupo de trastornos diversos caracterizados por algún tipo de inflamación tiroidea.

Tipos de tiroïditis más frecuentes y con relevancia clínica son:

- Tiroïditis de Hashimoto
- Tiroïditis granulomatosa (de De Quervain)
- Tiroïditis linfocítica subaguda, silente o indolora



## Tiroïditis

- Aguda
- Subaguda
  - Tiroïditis linfocítica subaguda → hipert. leve
  - Bocio indoloro, simétrico
- Crónica
  - Tiroïditis de Hashimoto
  - Tiroïditis de Riedel
  - Menos frecuente

## SUBAGUDA

### TIROÏDITIS LINFOCÍTICA SUBAGUDA (INDOLORA)

Suele manifestarse por un hipertiroidismo leve, aumento de tamaño de la glándula con bocio o ambos.

Es más frecuente en mujeres de mediana edad (trastorno similar, a menudo después del embarazo -TIROÏDITIS POSPARTO)

Son variantes de la tiroïditis de Hashimoto, la mayoría tienen anticuerpos circulantes antiperóxidasa tiroidea o antecedente familiar de trastornos autoinmunitarios.

Hasta 1/3 puede evolucionar a un hipotiroidismo establecido.

- Bocio indoloro + y simétrico

Tiroïditis subaguda → T. Linfocitica subaguda → Parto
 

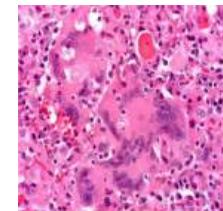
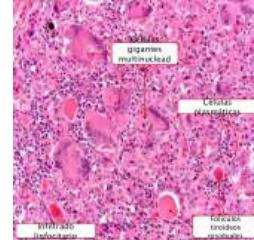
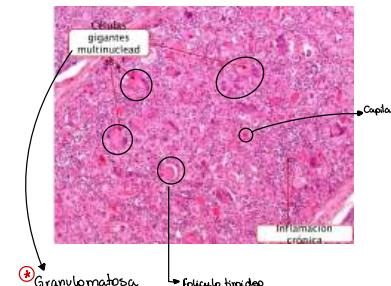
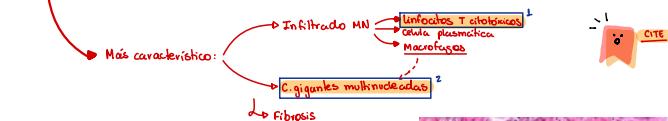
- \* se considera variantes de T. de Hashimoto, porque se encuentra en ambos reacción autoinmune +
- causa desconocida
- Anticuerpo:
  - AC → AC. Antitiroperoxidasa
  - AC → AC. Antitiroglobulina

## MORFOLOGÍA

- Macroscópicamente normal, excepto un posible ligero aumento de tamaño simétrico.
- Microscopía: infiltración linfocitaria con centros germinales hiperplásicos dentro del parénquima tiroideo, alteración y colapso irregular de los folículos tiroideos.
- A diferencia de la Tiroïditis de Hashimoto, la fibrosis y la metaplasia con células de Hürthle no son signos prominentes.
- Algunos pacientes pasan de hipertiroides a hipotiroideos, antes de su recuperación (resolución espontánea).

## MORFOLOGÍA

- Aumento variable de tamaño uni o bilateral y es firme con una cápsula intacta.
- Puede estar adherida a otras estructuras.
- Al corte las zonas afectadas son firmes y de color blanco-amarillento.
- Microscopía: los cambios son irregulares y dependen del estadio de la enfermedad.
- Al principio hay una densa inflamación aguda con neutrófilos que forman microabscesos.
- Más adelante, los signos más característicos son: agregados de linfocitos, macrófagos activados y células plasmáticas asociados a los folículos tiroideos dañados y colapsados.
- Hay células gigantes multinucleadas englobando lagunas o fragmentos de coloide.
- Fases avanzadas, el infiltrado inflamatorio y la fibrosis pueden



## CLÍNICA

- Causa más frecuente de dolor tiroideo "dolor cervical anterior" → por causa del bocio doloroso.
- Aumento variable del tiroides.
- La inflamación y el hipertiroidismo son transitorios y habitualmente remiten en 2 – 6 semanas sin tratamiento (función tiroidea normal).
- TSH disminuida,  $T_3$  y  $T_4$  séricas alta.

hipertiroidismo → porque tiene mayor estimulo, cuando  $T_3$  y  $T_4$  están aumentadas, TSH disminuye  
en los folículos no colapsados

TRH → TSH → Tiroídes ( $T_3$  y  $T_4$ ) lib libre es útil para dx

## SUBAGUDA

### TIROÏDITIS GRANULOMATOSA DE DE QUERVEN

Más frecuente en mujeres entre los 40 y 50 años.

Patogenia: se cree que está desencadenada por una infección vírica.

La mayoría tiene antecedente de infección respiratoria alta antes de la tiroïditis.

Asociados a virus Coxsackie, parotiditis, sarampión, adenovirus, entre otros

Bocio doloroso

## PATOGENIA

- Aunque se desconoce su patogenia, es probable que esté causado por una infección vírica con exposición a un antígeno vírico o tiroideo liberado de modo secundario al daño en el tejido del anfitrión causado por el virus.
- Este antígeno estimula a los linfocitos T citotóxicos que a su vez dañan las células foliculares tiroideas.
- La respuesta inmunitaria está iniciada por el virus y no se perpetúa, por lo que es limitado.

## CRÓNICA

### TIROÏDITIS DE RIEDEL

- Trastorno infrecuente caracterizado por fibrosis extensa que afecta al tiroídes y estructuras cervicales contiguas (músculos del cuello, tráquea). → lo que se adhiere a otros órganos
- Masa tiroidea dura y fija (simula un carcinoma). → por causa del depósito de Tejido conectivo.
- Infiltrado inflamatorio que consiste en células plasmáticas (productoras de IgG-4), linfocitos y macrófagos.
- También pueden observarse numerosos eosinófilos.
- Puede asociarse a fibrosis idiopática en otras partes del cuerpo.
- Causa idiopática
- Proceso crónico no autoinmunitario



cita hallazgo milieus  
1. Fibrosis extensa  
2. Inf. inflamatoria (c. plasmáticas, linf., macrófago)

TIROÏDITIS	SUBAGUDA	SUBAGUDA	CRÓNICA
PATOLOGÍAS	TIROÏDITIS LINFOCÍTICA SUBAGUDA	TIROÏDITIS GRANULOMATOSA DE QUERVEN	TIROÏDITIS DE RIEDEL
CARACTERÍSTICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIPERTIROIDISMO LEVE</li> <li>• BOCIO INDOLOR Y SIMÉTRICO</li> <li>• DESPUES DEL EMBARAZO: TIROÏDITIS POSPARTO (REACCIÓN AUTOINMUNE)           <ul style="list-style-type: none"> <li>- AC. ANTITIROPEROXIDASA</li> <li>- AC. ANTITIROGLOBULINA</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH DISMINUIDA; <math>T_3</math> Y <math>T_4</math> ALTAS</li> <li>• MÁS FREC: MUJERES - 40 Y 50 AÑOS</li> <li>• BOCIO DOLOROSO</li> <li>• POR INFECCIÓN VÍRICA</li> <li>• ANTECEDENTES DE INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA ANTES DE LA TIROÏDITIS</li> <li>• VIRUS COXSACKIE, PAROTIDITIS, SARMIÓN, ADENOVIRUS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FIBROSIS EXTENSA QUE AFECTA TIROÍDES Y ESTRUCTURAS CERVICALES CONTIGUAS (MÚSCULOS DEL CUELLO, TRÁQUEA)</li> <li>• CAUSA IDIOPÁTICA</li> <li>• CRÓNICO NO AUTOINMUNITARIO</li> </ul>
MORFOLOGÍA	<p>MICROSCOPIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INFILTRACIÓN LINFOCITARIA</li> <li>• COLAPSO IRREGULAR DE LOS FOLICULOS TIROÍDEOS</li> </ul>	<p>MICROSCOPIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LINFOCITOS T CITOTÓXICOS</li> <li>• CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS</li> </ul>	<p>MICROSCOPIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIBROSIS EXTENSA</li> <li>• INFILTRADO INFLAMATORIO DE CELULAS PLASMÁTICAS, LINFOCITOS Y MACROFAGOS</li> </ul>