

Está causado por mutaciones en línea germinal del gen supresor tumoral MEN1, que codifica menina, un factor de transcripción que puede activar o inhibir tumorigenesis. Se manifiesta habitualmente como hipoglucemia de repetición, úlceras pépticas resistentes, nefrolitiasis (por hiperPTH), o síntomas de prolactinemia.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo II – MEN2

Tres síndromes diferentes:

- MEN-2A o síndrome de Sipple: caracterizada por feocromocitomas, carcinoma medular de tiroides e hiperplasia paratiroidea. El ca medular está en casi 100%, multifocal con hiperplasia de células C. El 40-50% con feocromocitomas bilaterales y extra-adrenal. Hiperplasia paratiroidea con hipercalcemia o cálculos renales. Es causada por ganancia de función del protooncogen RET.

- MEN-2B: carcinomas medulares multifocales y más agresivos que anterior y feocromocitomas, sin afectación de paratiroides. Se acompaña de neuromas o ganglioneuromas en piel, mucosa oral, ojos, aparato respiratorio y digestivo, y un hábito marfanoides. Por mutación en línea germinal de un aminoácido del RET.

- Carcinoma medular de tiroides familiar: es una variante del MEN-2A con predisposición notable al ca medular de tiroides, pero no al resto. Una mayoría son esporádicos pero 20% pueden ser familiares. Aparecen a edad más avanzadas que en un MEN2 florido y evolución más indolente.

Glandula pineal

100-180 mg, en forma de piño en los colículos superiores de la base del cerebro, formada por estroma neuroglial laxo con nido de pineocitos con aspecto epitelial, células con funciones fotosensibles y neuroendocrina. El principal producto es la melatonina → ciclos circadianos.

Todos los tumores que afectan son poco frecuentes. La mayoría 50-70% proceden de células germinales embrionarias secuestradas. Los más frecuentes son germinomas, otros son carcinomas embrionarios, coriocarcinomas, mezclas de germinoma, carcinoma embrionario y coriocarcinoma, y con menos frecuencia, teratomas típicos.

- Pinealomas: pineoblastomas y pineocitomas según grado de diferenciación, correlacionado con su agresividad. Son excepcionales.

Sistema óseo

Osteomielitis piógena aguda

Indica inflamación del hueso y médula ósea, casi siempre secundaria a una infección.

Puede ser una complicación de enfermedad sistémica, pero con frecuencia se manifiesta con un foco solitario primario de infección. La más frecuente son causadas por ciertas bacterias piógenas y micobacterias.

Está causada casi siempre por infecciones bacterianas, que alcanzan el hueso por diseminación hematogena, extensión desde un foco contiguo, o implantación directa, más frecuentemente en fracturas abiertas, operaciones quirúrgicas e infección dbt en pies.

Entre los AE: *S. aureus* 80-90%, *E. coli*, *Klebsiella* en ITU y drogas parenterales. Mixtas en diseminación o inoculación directa. En neonatales *H. influenzae* y *estreptococos* del grupo B. La localización depende de circulación sanguínea del hueso. En recién nacidos entra en cartilago de crecimiento y afecta metafisis, epifisis o ambas. Cuando se cierra el cartilago de crecimiento conectan a vasos epifisarios llegando a epifisis y regiones subcondrales, como en adultos

Morfología: Depende de la fase (A, S, C), y localización. **Aguda** proliferan bacterias y **reaccion inflamatoria neutrofila**. En las primeras 48 horas **hay necrosis de celulas o sea y medula**, propagandose longitudinalmente la **reaccion infiltrando sistema de Havers hasta el periostio**. En niños, el periostio se une laxamente a la cortical → abscesos subperiosticos grandes, que pueden disecar la superficie, elevar el periostio empeorando la circulacion. **El hueso necrotico se llama secuestro**. **La rotura del periostio produce abscesos de partes blandas**, que pueden por fistula drenar a piel. **En los lactantes** (y menor frecuencia adultos) **se propaga por superficie articular, inserciones capsulares, ligamentosas y tendinosas dando artritis septica o supurativa**, destruyendo cartilago → impotencia. **Durante la primera semana, las celulas inflamatorias cronicas liberan citocinas que aumentan resorcion osea osteoclasticas, penetracion del tejido fibroso y deposito de hueso reactivo → involucro**, alrededor de segmentos de hueso infectado desvitalizado. Variantes: **absceso de Brodie**, intraoseo pequeño que afecta cortical y tiene pared de hueso reactivo. **Osteomielitis esclerosante de Garré en mandibula**, asociada a extensa formacion de hueso nuevo que oculta estructura osea subyacente.

Clinica: se manifiesta como una **enfermedad sistematica aguda con malestar, fiebre, escalofrios, leucocitosis y dolor pulsatil moderado a intenso en la region afectada**. Otros cuadro poco llamativo con fiebre idiopatica o dolor localizado. Los hallazgos rx muestran foco litico de destruccion osea rodeado por zona de esclerosis (dx dif tumor de Ewing) En 5-25% persiste como infeccion cronica, por necrosis extensa, tto inadecuado o debilidad inmunologica, puede estar "salpicada" de episodios de reagudización. **Complicaciones de la cronica: fractura patologica, amiloidosis secundaria, endocarditis, sepsis, carcinoma epidermoide en fistula y sarcoma de hueso infectado**

- **Por Micobacterias:** por vía hematogena, **produciendo foco de enfermedad visceral activa con extension directa o propagacion hematogena**. La infeccion puede persistir por años antes del dx. **Presentan dolor localizado, febricula, escalofrios y perdida de peso**. Infeccion solitaria, como **necrosis caseosa y granulomas**, más destructiva y resistente.
- **Enfermedad de Pott: espondilitis tuberculosa, en la columna vertebral**, en el 40% de esta osteomielitis, donde **infeccion atraviesa discos intervertebrales para afectar varias vertebrae y se extiende a partes blandas**. La destruccion produce **compresion permanente causando escoliosis o cifosis, deficits neurologicos**. Complicaciones: **artritis tuberculosa, formacion de fistula de drenaje, absceso del psoas y amiloidosis**.

- **Sifilis osea:** en la congenita aparece alrededor del 5to mes de gestación, localizada en zonas de osificacion endocondral activa (**osteocondritis**) y periostio (**periostitis**). La **tibia en sable sifilitica** causada por **deposito voluminoso de hueso periostico reactivo, en superficie interna y anterior de tibia**. La **adquirida**, por lo general en la terciaria, 2-5 años despues de infeccion, afectando **nariz, aladar, craneo y extremidades**. **Morfología:** caracterizada por **tejido de granulacion edematoso, con numerosas celulas plasmaticas y hueso necrotico**. **Tambien pueden formarse gomas sifiliticas** caracteristicos en congenita y adquirida.

Raquitismo y osteomalacia

Son **manifestaciones de una deficiencia o alteracion del metabolismo de vitamina D, consistentes en una deficiencia de mineralización y consiguiente acumulación de matriz sin mineralizar**. Raquitismo se refiere al termino en la infancia que interfiere en el deposito de hueso, y la osteomalacia el equivalente en adulto, en que el hueso formado durante la remodelacion está poco mineralizada y es propenso a fracturas.

	Raquitismo	Osteomalacia
Etiología	Deficit de vitamina D en niños por dieta escasa, exposicion solar limitada, SMA	Deficit de vitamina D en adultos por hipoparatiroidismo, IRC, otras
Anatomía patológica	Placa metafisiaria con arquitectura distorsionada. Perdida de polarización de condroitos y abundante cartilago con osteoide no mineralizado	Matriz no calcificado alrededor de trabeculas oseas
Fisiopatogenia	Mineralizacion defectuosa de metafisis	Defecto de formación de la fase inorganica normal de fosfato de calcio en relacion con matriz osea organica

Osteoporosis

La osteopenia se refiere a una disminucion de la masa osea, y la osteoporosis como un grado de osteopenia que aumenta considerablemente el riesgo de fractura. Puede estar localizado en un hueso o zona determinada, o puede afectar a todos los huesos como manifestacion de una enfermedad osea metabolica.

Las formas más frecuentes son la osteoporosis senil y posmenopausica.

Patogenia: la masa osea maxima se alcanza en la edad adulta, determinada por factores hereditarios, ejercicio, fuerza muscular, alimentacion y estado hormonal. Luego de que se llega al pico maximo, se acumula un pequeño deficit de formacion osea con cada ciclo de resorcion y formación, con una perdida media anual de 0,7%. Afecta a ambos sexos por igual, más en blancos. Influyen:

- **Cambios relacionados con salud:** por perdida del potencial proliferativo y biosintetico de osteoblastos.
- **Disminucion de actividad fisica:** aumenta la perdida osea porque las fuerzas mecanicas estimulan remodelacion osea.
- **Factores geneticos:** polimorfismos de RANKL, OPG, RANK, locus HLA, y gen receptor de estrogenos y vitamina D.
- **Calcio en alimentación:** principal en adolescentes. La deficiencia de calcio, aumento PTH, disminucion de vitamina D influye en aparicion de osteoporosis senil.
- **Influencias hormonales:** la posmenopausica se caracteriza por aceleracion de perdida osea, que pierden hasta el 35% del hueso cortical y 50% del esponjoso en 30 años. La deficiencia de estrogenos afecta casi al 40% en forma de osteoporosis, porque aumenta la resorcion y la formacion, pero que no llega a compensar la perdida → osteoporosis con recambio alto. Pueden aumentar secrecion citocinas inflamatorias y estimular reclutamiento y actividad de osteoclastos.

Morfología: la característica es el hueso histologicamente normal pero escaso en cantidad. La senil y posmenopausica afectan todos los huesos, algunos pueden más. La posmenopausica afecta principalmente a regiones o huesos que tiene area de superficie amplia, como el compartimento esponjoso de cuerpos vertebrales, donde las laminas esponjosas se perforan, adelgazan y pierden intercnexiones. En la senil, la cortical adelgaza por resorcion subperiostica y endostico, y los sistemas de Havers se ensanchan. En casos graves, aumentan tanto de tamaño que el hueso cortical parece esponjoso.

Clinica: dependen de los huesos afectados. Las vertebrales frecuentes en region dorsal y lumbar son **dolorosas** y cuando son multiples puede ocasionar **perdida de talla** considerable, y deformidades como lordosis lumbar o **cifoescoliosis**. Las **complicaciones** en cuello femoral, pelvis o columna vertebral y otras como **embolia pulmonar y neumonia** son frecuentes. No puede detectarse en rx con fiabilidad hasta que se pierde 30-40% de la masa. Prevencion y tto con dieta, ejercicio, bifosfonatos.

Hiperparatiroidismo: ver antes

Osteodistrofia renal

Describe colectivamente **cambios oseos que ocurren en nefropatía crónica**. Las manifestaciones no son específicas y comprenden entidades como **osteopenia/porosis**, **osteomalacia**, **hiperparatiroidismo secundario**, retraso del crecimiento. Los distintos cambios histológicos en IR avanzada agrupados en tres trastornos principales: osteodistrofia de recambio alto con aumento de resorción (predomina) y formación ósea, enfermedad aplásica o de recambio baja con hueso adinámico y menor frecuencia osteomalacia o enfermedad mixta con zonas de recambio alto y otras de bajo.

Patogenia: tres mecanismos principales:

- **Disfunción tubular** → acidosis tubular renal: pH bajo disuelve hidroxapatita provocando desmineralización de matriz y osteomalacia.
- **Insuficiencia renal generalizada**: altera función glomerular y tubular, disminuye excreción de fosfato, produce hiperfosfatemia crónica, hipocalcemia que lleva a hiperPTH.
- **Disminución de la producción de factores segregados**: disminución de vitamina D a D₃, causando hipocalcemia y contribuyendo al hiperPTH secundario. La BMP7, FGF23 y Klotho regulan homeostasia de calcio y fósforo entre hueso y riñón. Otros factores son aluminio de diálisis, quelantes de fosfato orales, depósito de hierro y DBT.

Enfermedad de Paget – Osteitis deformante

Produce un aumento de masa ósea desordenado y estructuralmente inapropiado. Tiene tres fases secuenciales: osteolítica inicial, mixta osteoclastica-osteoblastica con predominio blástico y fase osteoesclerótica de agotamiento inactiva final.

La enfermedad aparece al final de la edad adulta, con media de dx **a los 70 años**, con prevalencia mayor en hombres.

Patogenia: el 40-50% de casos familiares y 5-10% de casos esporádicos son portadores del gen SQSTM1 → aumenta activación de NF- κ B que aumenta actividad osteoclastica. Activadoras de RANK y desactivadoras de OPG son responsables de Paget juvenil. Se cree que se asocia también a infección crónica de precursores de osteoclastos por virus sarampión u otros de ARN.

Morfología: el hallazgo distintivo es el **patrón en mosaico del hueso laminar**, en la fase esclerótica, parecida a un rompecabezas **causadas por líneas de cemento prominentes que conectan unidades de hueso laminar con orientación aleatoria**. En la fase lítica: ondas osteoclasticas (células grandes 10-12 núcleos hasta 100) y numerosas cavidades de resorción. Los clastos persisten en mixta pero las superficies óseas están revestidas por blastos prominentes. **La médula es reemplazada por TC laxo con células osteoprogenitoras y vasos**. El hueso nuevo puede ser reticular o laminar, pero se remodela por completo a laminar. Cuando aparece el patrón en mosaico y disminuye la actividad celular, el tejido fibrovascular periosteal va desapareciendo y se sustituye por médula ósea normal. **Al final, se forma hueso por trabéculas bastas engrosadas, y corticales blandas y porosas**.

Clinica: hallazgos muy variables, dependiendo de localización y extensión de la enfermedad. La mayoría son asintomáticos. 15% es monostótica (un solo hueso) y el resto polistótica. **El esqueleto de tronco y cabeza o fémur proximal se afectan en 80%**. Es frecuente el **dolor localizado por microfracturas** o crecimiento óseo excesivo que comprime raíces nerviosas raquídeas y pares craneales. El aumento del esqueleto craneofacial puede producir leontiasis ósea y **cráneo pesado difícil de erguir**. El hueso

debilitado puede producir invaginación de la base del cráneo → platibasia y compresión de la fosa posterior.

Las fracturas en barra de tiza son complicaciones de huesos largos de MMII. Las vertebrales pueden producir lesión medular espinal y aparición de cifosis. La hipervascularización calienta la piel y en una enfermedad polistótica grave puede causar tanto flujo que actúa como comunicación arteriovenosa, causando IC con GC elevado. Pueden originarse distintos tumores y trastornos pseudotumorales. Las benignas son tumor de células gigantes, granuloma reparativo de células gigantes y masas extraóseas de tejido hematopoyético. La complicación más temida es el sarcoma, que afecta a >1%, suelen ser osteosarcomas o fibrosarcomas, en huesos largos, pelvis, cráneo y columna. Normalmente el hueso está aumentado de tamaño, y las corticales y hueso esponjoso aparecen gruesos y bastos. La enfermedad activa produce borde de avance lítico en forma de cuña, concentración sérica alta de fosfatasa alcalina, calcio y fósforo normal. En ausencia de transformación maligna por lo general no es grave ni potencialmente mortal, con síntomas leves que remiten tras calcitonina y bifosfonatos.

Displasia fibrosa

Es un tumor benigno relacionado con la detención localizada del desarrollo. Presenta elementos óseos normales pero no se diferencian en estructuras maduras.

- Monostótica: afecta a un solo hueso.
- Poliostótica: varios.
- Síndrome de Mazabraud: displasia fibrosa poliostótica y mixomas
- Síndrome de McCune-Albright: poliostótica con manchas cutáneas café con leche y anomalías endocrinas, sobre todo pubertad precoz.

Por mutaciones con ganancia de función del gen *GNAS1*, que codifica proteína *G2* constitutivamente que estimula proliferación celular.

Morfología: lesiones circunscritas, intramedulares y de tamaño diversos. Lesiones más grandes se expanden y distorsionan el hueso. El tejido granular de color pardo blanco, formado por trabéculas curvas de hueso reticular rodeadas de proliferación fibroblástica moderadamente celular. El hueso carece de revestimiento osteoblástico prominente. Hay nodulos de cartilago hialino con aspecto de cartilago de crecimiento desorganizado.

Clinica: monostótica afecta más a niños, al inicio de adolescencia, con más frecuencia en fémur, tibia, costillas, maxilares, bóveda craneal y húmero, asintomática o con dolor, fractura y diferencia de longitudes en extremidades, rx como vidrio deslustrado y bordes nitidos. La poliostótica ligeramente antes, y puede continuar causando problemas en adultos, afecta más fémur, cráneo, tibia, húmero, costillas, peroné, radio, cúbito, mandíbula y vértebras (orden decreciente).

- Síndrome de Mazabraud: poliostótica en infancia con mixomas intramusculares que pueden producir síntomas por compresión local o deformidad adicional.
- Síndrome de McCune-Albright: desarrollo sexual prematuro, principalmente niñas. Asociado a adenomas hipofisarios, hipertiroidismo, hiperplasia suprarrenal primaria. Las lesiones óseas suelen ser unilaterales y la pigmentación de piel habitualmente del mismo lado, como maculas grandes oscuras a café con leche, bordes sinuosos irregulares en cuello, tórax, espalda, hombro y región pélvica.

Tumores

Son más frecuentes las metastasis y los tumores hematopoyéticos. La mayoría de los primarios aparece en las primeras décadas de vida, sobre todo en huesos largos. Muchos producen dolor o una masa de crecimiento lento, a veces, el primer signo es una fractura patológica. Los tumores benignos son más frecuentes que los malignos, y aparecen con

más frecuencia en las tres primeras décadas, a mayor edad, mayor probabilidad de malignidad. El osteosarcoma es el más frecuente, seguido del condrosarcoma y el sarcoma de Ewing.

♦ **Formadores de hueso:** producen osteoide sin mineralizar o hueso reticular mineralizado.

• **Osteoma osteoide y osteoblastoma:** son tumores benignos productores de hueso con características histológicas idénticas, definiendo en tamaño, lugar de origen y sintoma. Los osteomas osteoides son por definición menores a 2 cm, más habituales en hombres jóvenes en adolescencia o tercer década, pueden aparecer en cualquier hueso, con más frecuencia (50%) en fémur o tibia, normalmente en la cortical, y con menos frecuencia, en la cavidad medular. Producen dolor nocturno intenso.

El osteoblastoma mide más de 2 cm y afecta con más frecuencia a la región posterior de vértebras (laminas y pedículos). El dolor no mejora con AINEs (OO si), y no produce habitualmente reacción ósea considerable.

Morfología: son masas redondas a ovaladas de tejido pardo granular hemorrágico. Bien delimitados y con trabéculas de hueso reticular interconectadas de manera aleatoria, con revestimiento prominente de una sola capa de osteoblastos. El estroma formado por TC laxo con numerosos capilares dilatados y congestivos. El tamaño relativamente pequeño, límites definidos y características citológicas ayudan a dx dif. Los OO provocan formación de abundante cantidad de hueso reactivo que rodea la lesión. A la rx se ven como radiotransparencias redondas pequeñas con posible mineralización en el centro.

• **Osteosarcoma:** es un tumor maligno en que las células tumorales producen matriz osteoide o hueso mineralizado. Es el más frecuente con una distribución bimodal por edad: el 75% de casos afecta a menores de 20 años y el resto en adultos mayores, con mayor frecuencia a hombres. Puede aparecer en cualquier hueso, y se originan por lo general en región metafisaria de huesos largos de MM, y casi 50% en la rodilla. Habitualmente son masas dolorosas que aumentan de tamaño progresivamente. A veces el primer síntoma es la fractura aguda. Por lo general a los rx son masas mixtas lítica y blástica, grande y destructiva con bordes infiltrantes que rompe la cortical y levanta el periostio provocando formación de hueso periostio reactivo → triángulo de Codman, radiográficamente, característica pero no dx.

Patogenia: 70% con anomalías genéticas adquiridas. RB, TP53, INK4a, MDM2, CDK4.

Morfología: se agrupan según:

- Lugar de origen: intramedular, intracortical, superficial.

- Grado histológico: bajo o alto.

- Primario el hueso subyacente es normal o secundario cuando hay lesión preexistente como Paget, tumor benigno, infarto óseo, radioterapia.

- Características histológicas: osteoblastico, condroblastico, fibroblastico, telangiectásico, células pequeñas y células gigantes

El tipo más frecuente aparece en metafisis de huesos largos, primario, intramedular, osteoblastico y de alto grado. Son tumores voluminosos granulares, gris blanco, con zonas de hemorragia y degeneración quística. Destruyen con frecuencia las corticales circundantes y producen masas de partes blandas. La diseminación por cavidad medular es extensa e infiltran y sustituyen médula ósea hematopoyética.

Cuando se produce invasión articular crece a lo largo de estructuras tenoligamentosas o zonas de inserción capsular.

El tamaño y forma celular son diversos con nucleos hipercromaticos grandes. Tambien son frecuentes las celulas gigantes tumorales peculiares y mitosis. La invasion vascular es llamativa y puede aparecer necrosis extensa.

La formacion de hueso es diagnostica, habitualmente con estructura fina con forma de encaje, o depositado en capas anchas o como trabeculas primitivas. Además puede producir cartilago o t fibroso, denominandose osteoma condroblastico.

Clinica: supervivencia a 5 años de 60-70% en pacientes sin metastasis. Se diseminan a pulmones via hematogena, y se encuentra en 10-20% al momento del dx. El 90% muere por el tipo de cancer con metastasis en pulmon, hueso, encefalo y otros, con supervivencia <20% a 5 años.

♦ **Tumores formadores de cartilago:** son la mayoría de los tumores oseos primarios. Se caracterizan por formar cartilago hialino o mixoide.

• **Osteocondroma:** tambien llamado exostosis, es un tumor benigno con cubierta de cartilago unido al hueso subyacente por pediculo oseos. Es el más frecuente, y el 85% son solitarios. El resto forma parte de sindrome de exostosis hereditaria multiple, como autosomico dominante. Se dx normalmente a fines de adolescencia y principio de adultez, y el sindrome en la infancia. Predominio masculino. Se originan solo en huesos de origen endocondral, y se localizan en metastasis, cerca del cartilago de crecimiento, sobre todo en rodilla, pudiendo tambien en pelvis, escapula y costillas, suelen ser sesiles y tienen pediculo corto.

Son masas de crecimiento lento que pueden producir dolor si comprimen un nervio o si se fractura el pediculo.

Por mutaciones en EXT1 o EXT2.

Morfología: son sesiles o pediculados entre 1 y 20 cm. La cubierta esta formada por cartilago hialino benigno de grosor variable y la periferia esta cubierto por pericondrio. El crecimiento del cartilago es desorganizado y sufre osificacion endocondral por lo que forma hueso en porcion interna de la cabeza y pediculo. La cortical del pediculo se fusiona a la cortical del hueso.

Clinica: dejan de crecer habitualmente en el momento de cierre de cartilago, se curan por extirpacion simple. Pocas veces en esporadicos, mayor en sindrome, tienen transformacion a condrosarcoma.

• **Condromas:** tumor benigno de cartilago hialino que aparece en huesos de origen endocondral. Pueden surgir en interior de cavidad medular (encondroma) o superficie (condroma yuxtacortical). Los encondromas son los tumores de cartilago intraoseos más frecuente, se dx 20-50 años. Generalmente son lesiones metafisarias solitarias en huesos tubulares de pies y manos, como radiotransparencias con calcificacion central, borde esclerotico y cortical intacta. Pueden formar parte de trastornos no hereditarios (enfermedad de Maffucci, de Ollier) donde son numerosos. La mayoría son asintomaticos, y otros dolorosos o producen fractura espontanea. La encondromatosis son numerosos y grandes pudiendo causar deformidades grandes.

Pato: mutacion gnetica IDH1, IDH2, que codifican isocitrato deshidrogenasa.

Morfología: son menores de 3 cm, grises-azules y traslucidos. Nodulos bien delimitados de cartilago hialino con condrocitos de características citologicas y morfologicas biengnas. La porcion periferica puede presentar osificacion endocondral y el centro calcificarse e infartarse. Los encondromas de Maffucci son más celulares y tienen atipia celular (y se acompañan de hemangiomas).

Clinica: el potencial de crecimiento es limitado, se trata con observación o legado. Es infrecuente la transformación sarcomatosa. Maffucci tiene riesgos de otros tipos de cáncer, como carcinoma ovarico y glioma cerebral.

- **Condrosarcoma:** son tumores malignos que produce cartilago. Se clasifican en convencionales (producen cartilago hialino, subclasificados en centrales intramedulares y perifericos yuxtacortical), células claras, desdiferenciado y mesenquimatoso. Los centrales convencionales son 90%. Es el segundo tumor maligno mas frecuente. Se dx 40 años o más. La variante de células claras y mesenquimatosa son en más jóvenes, 2 o 3ª década, con incidencia 2 veces mayor en hombres. Afecta más frecuentemente al esqueleto axial → pelvis, hombro y costillas. La matriz calcificada se observa como focos de densidades confluentes. Un tumor de bajo grado y crecimiento lento produce engrosamiento reactivo de la cortical y uno de alto grado más agresivo la destruye y forma masa de parte blanda. Por mutaciones de EXT, IDH1, IDH2.

Morfología: son tumores voluminosos formados por nodulos de cartilago traslucido gris blanco brillante y matriz gelatinosa o mixoide. Calcificaciones punteadas y necrosis central que puede formar espacios quisticos. El tumor disemina por la cortical a musculo o grasa circundante.

Histo: infiltra cavidad medular y rodea trabeculas oseas preexistentes. Se clasifica de grado 1 a 3 según celularidad (baja en 1, alta 3) y nucleos (vesiculares redondos con nucleolos pequeños en 1 y polimorfos y mitosis en 3).

- **Desdiferenciado:** condrosarcoma de bajo grado con segundo componente de grado alto que no produce cartilago.
- **De células claras:** condrocitos neoplasicos malignos grandes con abundante citoplasma claro, numerosas células gigantes tipo osteoclastos y formación de hueso reactivo en el interior (posible confusión con osteosarcoma).
- **Mesenquimatoso:** islotes de cartilago hialino rodeado de células redondas pequeñas.

Clinica: son habitualmente masas dolorosas que aumentan de tamaño progresivamente. La mayoría son convencionales de grado 1 con supervivencia a 5 años de 80-90%, y no suelen producir metastasis. Los grado 3 en un 70% metastatizan por vía hematogena, principalmente a pulmon.

♦ Tumores de origen desconocido

- Tumores de la familia del **sarcoma de Ewing:** es un tumor oseos maligno caracterizado por células redondas primitivas sin diferenciación clara, se lo agrupa junto al tumor neuroectodermico primitivo (PNET). Representan 6-10% de los primarios malignos, siguiendole al osteosarcoma de la infancia. El 80% se presentan antes de los 20 años, más alta en niños. Se localizan habitualmente en diafisis de huesos tubulares largos, sobre todo femur y huesos planos de pelvis. Son masas dolorosas que aumentan de tamaño y la region presenta con frecuencia dolor a la palpación, aumento de temperatura y tumefacción. Otros tienen signos sistemicos como fiebre, sedimentación alta, anemia, leucocitosis. Rx como tumor litico destructivo de bordes infiltrantes y extensión a partes blandas. La reacción periostica característica produce capas de hueso reactivo depositado en forma de capas de cebolla.

Patogenia por mutación del EWS en cromosoma 22.

Morfología: surge en cavidad medular, invade cortical, periostico y partes blandas. Es blando, color pardo blanco y a menudo con zonas de hemorragia y necrosis. Formado por

capas de células redondas pequeñas uniformes ligeramente más grandes y cohesionadas que linfocitos. Tiene poco citoplasma, color claro por glucógeno, rosetas de Homer-Wright (grupos redondos de células con espacio fibrilar central) → mayor grado de diferenciación neuroectodérmica. Tiene tabiques fibrosos con poco estroma. Puede aparecer necrosis geográfica.

Clinica: neoplasias malignas agresivas con supervivencia a 5 años del 75%, curación 50%.

- Tumor de células gigantes: histología con predominio de células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto → osteoclastoma. Es benigna infrecuente, localmente agresiva, entre 20-50 años.

Patogenia: expresan concentración elevada de RANKL → proliferación precursores osteoclastos y diferenciación a maduros por RANK. Ausente interacción reguladora blastoclastos. Resulta en resorción de matriz ósea localizada pero muy destructiva por osteoclastos reactivos.

Se originan en epífisis y pueden extenderse a metafisis. La mayoría en rodilla (fémur distal, tibia proximal) pero puede afectar cualquier hueso. A veces fracturas patológicas. La mayoría son solitarios, pero pueden causar tumores multicéntricos, sobre todo en región distal de extremidades.

Morfología: destruyen la cortical adyacente, produciendo masa abombada de partes blandas delimitada por cubierta delgada de hueso reactivo. Son masas grandes, pardo-rojizo con frecuente degeneración quística. El tumor está formado por capas de células mononucleares ovales uniformes y numerosas células gigantes de tipo osteoclasto con 100 núcleos o más. Los núcleos son ovoides con nucleolos prominentes. La necrosis y actividad mitótica pueden ser prominentes. No sintetizan hueso ni cartilago.

Clinica: tasa de recidiva local 40-60%. Hasta el 4% metastatiza en pulmón, a veces, sufren remisión espontánea y casi nunca son mortales.

Mieloma múltiple

Es el tumor maligno más frecuente en el sistema óseo del adulto, de origen medular hematopoyético. Es una neoplasia de células plasmáticas que compromete el esqueleto en forma multifocal, en mayores, entre 65-70 años.

Morfología: múltiples lesiones osteolíticas con patrón en sacabocados, de 1-4 cm de diámetro. Los huesos más afectados son columna vertebral, costillas, cráneo, pelvis, fémur, clavícula y escápula. Los extendidos muestran nidos de células plasmáticas y precursores con cambios nucleares atípicos. Núcleos desplazados a membrana plasmática y cromatina en forma de rueda de carro.

Clinicamente con dolor y fracturas patológicas espontáneas, no traumáticas. Hipercalcemia que produce cuadros neurológicos diversos y disfunción renal (riñón de mieloma).

Descenso de Ig → infecciones recurrentes.

Otras consideraciones:

- Triángulo de Codman: producida por lesiones que invaden el periostio desde el interior del hueso, despegan cortical, rompen algunas fibras de Sharpey, formando una imagen espiculada (por proliferación ósea). Para evidenciarse tiene que calcificarse, en 10 días a 3 semanas. El borde inferior es radiotransparente (ángulo de Codman). Se produce por varias causas, como tumores malignos, hematoma subperióstico y/o colección de pus en inflamatorios bacterianos como osteomielitis aguda hematogena.

- **Metastasis oseas más comunes: tiroides, mama, pulmon, riñon, prostata.** La mayoría son de aspecto lítico o destructivo, y otras osteoblásticas como cáncer de prostata, tumor carcinoide y carcinoma de células epiteliales de pulmon (raramente en cáncer de mama y estomago). Puede haber mezcla entre proceso blástico y lítico.
- **Triposo diagnóstico de Jaffe:** para estudio de metodología diagnóstica de patología ósea hay que tener en cuenta: **estudio anatomopatológico, estudio radiológico, y estudio traumatológico.**

Patología articular

Artritis

Página 1207.

Artrosis

También denominada artropatía degenerativa, **caracterizada por degeneración de cartilago que provoca fracaso estructural y funcional de articulaciones sinoviales. Más frecuente de artropatía.**

Mayor aparece de modo gradual sin causa desencadenante (primaria, idiopática), por lo general **oligoarticular, generalizada.** En el 5% con algún trastorno predisponente como deformidad de articulación, una lesión articular previa, o enfermedad sistémica subyacente como dbt, ocrónosis, hemocromatosis u obesidad → **secundaria. Mas frecuente en mujer, sobre rodillas y manos, y hombros en cadera.**

Patogenia: causada por degeneración y reparación distorsionada del cartilago articular.

- 1- **Lesión de condrocito por factores genéticos y bioquímicos.**
- 2- **Artrosis inicial, con proliferación condrocitos y segregación mediadores inflamatorios con remodelación matriz cartilaginosa e iniciar cambios inflamatorios.**
- 3- **Artrosis final en lesión repetitiva e inflamación crónica conduciendo a menor número de condrocitos.**

Factores ambientales como envejecimiento y sobrecarga biomecánica. Aumenta de modo exponencial después de 50 años, y el 40% tiene a los 70.

Morfología: primeras fases de artrosis, proliferan formando conglomerados (clonación) al tiempo que aumenta el contenido de agua de matriz y disminuye la concentración de proteoglucanos. Las fibras de colágeno II con disposición normal horizontal a superficie se escinden formando hendiduras y fisuras, manifiesta como superficie articular blanda granular. A largo plazo mueren condrocitos y se desprenden, permaneciendo en la articulación → cuerpos libres. La lámina de hueso subcondral es expuesta como nueva superficie articular y fricción la alisa y pule el hueso, con aspecto de marfil pulido (osteoesclerosis). Se acumula líquido sinovial y se desplaza a las regiones subcondrales. La acumulación compartimentada de líquido aumenta tamaño y forma quistes con pared fibrosa. Aparecen osteofitos (excrecencias óseas) con forma de seta en el margen de superficie articular, sinovial con grado mínimo de congestión y fibrosis, puede haber células inflamatorias crónicas dispersas.

Clinica: gradual, primaria es asintomática hasta los 50 años, caracterizada por **dolor sordo y profundo que empeora con uso, rigidez matutina, crepitación y limitación movimiento.**

Osteofitos comprimir raíces nerviosas cervicales y lumbares → dolor radicular, espasmo muscular, atrofia muscular, déficits neurológicos. Por lo general en una sola o pocas articulares. Las más afectadas son cadera, rodilla, lumbares y cervicales bajas, interfalángicas proximales y distales, nódulos de Heberden en articular interfalángicas distales en la mujer. No produce anquilosis

Ganglión

Es un quiste pequeño 1-1,5 cm, localizado, casi siempre, cerca de una capsula articular o de una vaina tendinosa. Frecuente alrededor de articulaciones de muñeca, donde aparece un nódulo traslucido de tamaño de un guisante, fluctuante y firme. La causa es degeneración quística o mixoide del TC, por lo que carece de revestimiento celular. La lesión puede estar multicompartimentada y aumenta de tamaño con confluencia de zonas colindantes de cambio mixoide. El líquido que ocupa el quiste es parecido al líquido sinovial, aunque no hay comunicación con espacio articular.

La hernia de la sinovial a través de la capsula articular o aumento de tamaño considerable de una bolsa sinovial puede causar quiste sinovial, como el quiste de Baker, en el espacio popliteo en AR. El revestimiento sinovial puede ser hiperplásico y contener células inflamatorias y fibrina

Sistema nervioso central

Malformaciones congénitas

- Defectos del tubo neural: el fracaso en el cierre o la reapertura post cierre son la causa más frecuente, pudiendo afectar tejido neural, meninges, hueso o tejidos blandos suprayacentes. Se asocian a la falta de folatos.
 - Disrafia vertebral o espina bífida: varía desde defectos óseos asintomáticos a una malformación grave consistente en un segmento desorganizado plano asociado a evaginación meníngea.
 - Mielomeningocele: extensión de tejido del SNC a través de un defecto de la columna vertebral. Son más frecuentes en la región lumbosacra y presentan defectos motores y sensitivos de MMII, como problemas de control intestinal y vesical.
 - Encefalocele: divertículo de tejido del SNC malformado, que se extiende a través de un defecto en el cráneo. Suele localizarse en la fosa posterior o en la lámina cribada.
 - Anencefalia: malformación del extremo anterior que provoca la ausencia de la mayor parte del cerebro y cráneo. El desarrollo se detiene aproximadamente a los 28 días de gestación, y lo único que persiste es el área cerebrovascular, resto aplanado de tejido endotelio, plexo coroideo y células meningoeliales mezclados.
- Malformaciones del prosencefalo:
 - Megalo/macroencefalia
 - Microencefalia
 - Liencefalia: reducción en el número de circunvoluciones, tipo 1 de superficie lisa o tipo 2 de superficie rugosa o empedrada.
 - Polimicrogiria: aumento de circunvoluciones formadas irregularmente y pequeñas.
 - Heteropatías neuronales: colección neuronas en localizaciones inadecuadas.
 - Holoprosencefalia: separación incompleta de los hemisferios. Asociada trisomía 13.
 - Agenesia del cuerpo calloso.

Presión de la cavidad craneal

Puede aumentar ante tres situaciones clínicas:

- Edema cerebral: consecuencia de la salida de líquido desde vasos o de lesiones celulares. Dos mecanismos:
 - Vasogénico: aumento del líquido extracelular cuando se altera la integridad de la BHE y aumenta la permeabilidad vascular. Puede ser localizado (adyacente a inflamación o tumores) o generalizado (lesión isquémica).