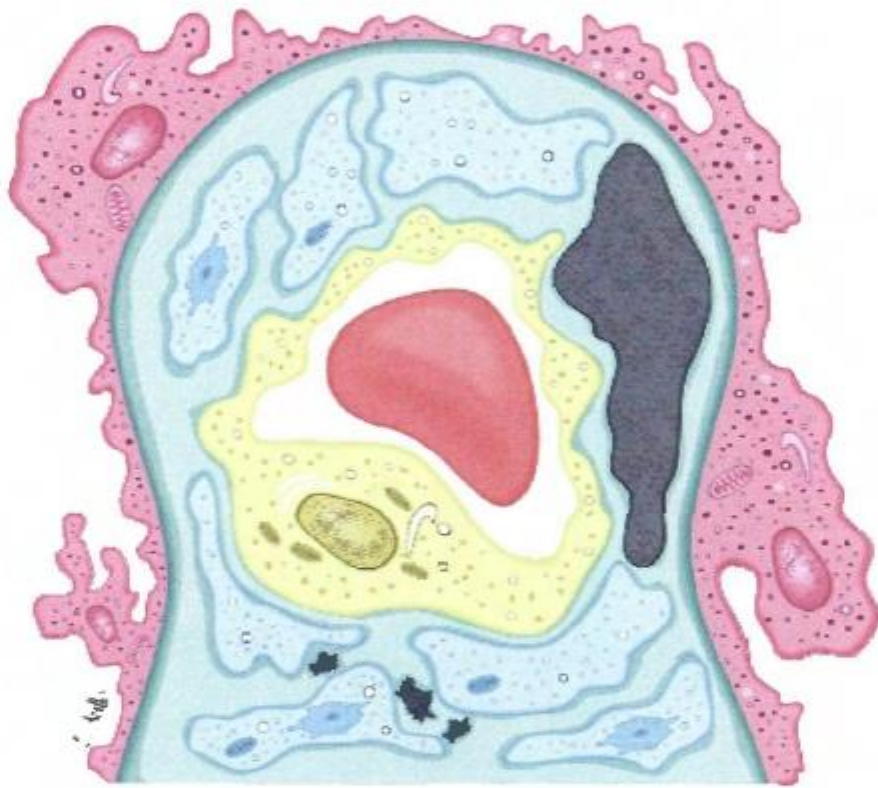


The logo for American Andragogy University (AAU) features the letters 'AAU' in a large, black, serif font. The letters are widely spaced and centered at the top of the page. The background is white with a dark red border on the right and bottom, and a dark red vertical bar on the left side that tapers to a point at the top.

AMERICAN ANDRAGOGY
UNIVERSITY

ANATOMÍA PATOLÓGICA



1. Adaptaciones celulares

Las células normales tienden a mantener su medio intracelular inalterado ante las demandas fisiológicas normales (Homeostasis). Ante estímulos fisiológicos excesivos o estímulos patológicos se desarrollan una serie de adaptaciones celulares fisiológicas y morfológicas que permiten a las células preservar su viabilidad alcanzando un nuevo estado de equilibrio. Los cambios adaptativos más frecuentes en el crecimiento y diferenciación celular son:

A. HIPERPLASIA

Es el incremento controlado del número de células. Sirvan como ejemplos la proliferación hepatocitaria tras una hepatectomía parcial (hiperplasia compensadora) o la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina durante la pubertad y el embarazo (hiperplasia hormonal).

B. HIPERTROFIA

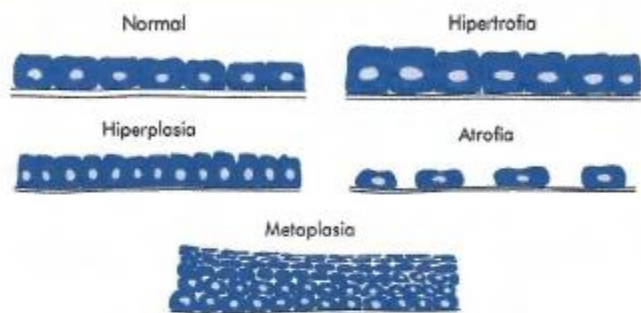
Es el aumento del tamaño de las células. Se produce por una mayor demanda funcional (por ejemplo el culturismo) o por una estimulación hormonal específica (por ejemplo hipertrofia de las mamas durante la lactancia por estímulo de la PRL y estrógeno). La hipertrofia es propia de tejidos que no se dividen, como son el músculo cardíaco y el estriado.

C. ATROFIA

Es la disminución del tamaño de la célula producida por la reducción de sus componentes celulares. Las causas más frecuentes son la disminución de la cantidad de trabajo, pérdida de estímulo nervioso o endocrino, disminución del aporte sanguíneo, nutrición insuficiente, envejecimiento o presión.

D. METAPLASIA:

Cambio reversible en el cuál una célula adulta es sustituida por otra célula adulta de un tipo diferente (MIR). Sirvan de ejemplos la transformación del epitelio cilíndrico respiratorio a escamoso en respuesta a la irritación crónica causada por el tabaco, o la sustitución del epitelio escamoso del esófago por células cilíndricas de tipo intestinal en la esofagitis de Barrett. Un dato a tener en cuenta es que los estímulos que predisponen a metaplasia, si se mantienen en el tiempo, pueden inducir una transformación cancerosa del epitelio metaplásico (MIR).

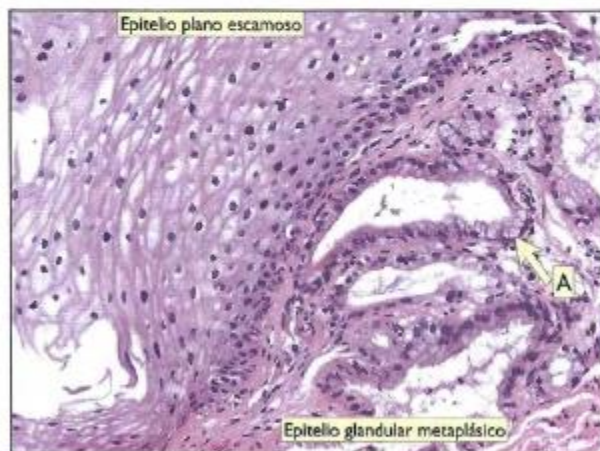


MIR FAMILIA 00 (6678): La sustitución de una célula epitelial adulta, por otra célula adulta, de un tipo diferente, es frecuente el fenómeno inicial en el desarrollo de un carcinoma. A este proceso se le denomina:

1. Metaplasia.*
2. Anaplasia.
3. Displasia.
4. Distrofia.
5. Hipertrofia.

MIR 09 (9269): Las células y tejidos tienden a adaptarse a la persistencia de estímulos lesivos mediante diversos mecanismos. La metaplasia es un fenómeno adaptativo tisular caracterizado por:

1. Aumento del tamaño y del número de las células del tejido.
2. Sustitución y cambio fenotípico reversible de un tipo celular de un órgano por otro más resistente al estímulo nocivo.*
3. Disminución del número y tamaño de las células del órgano lesionado.
4. Aumento del tamaño pero no del número de las células del órgano.
5. Proliferación y desdiferenciación irreversible de las células del tejido lesionado.



-A: Células caliciformes.

Esta imagen corresponde a un esófago de Barrett en el que se observa la metaplasia glandular. Se distinguen dos tipos; el primero de los cuales es la metaplasia intestinal de Barrett completa que incluye: epitelio absorptivo con ribete en cepillo, células caliciformes y células de Paneth; el segundo tipo o incompleto es el que carece de alguna de las células anteriores. Debe de contener, al menos, células caliciformes para ser considerado un esófago de Barrett.

H-E 200X

Emory TS, et al. Atlas of gastrointestinal endoscopy and endoscopic biopsies. Armed forces institute of pathology (AFIP). 2000, pag. 42

2. Lesiones celulares

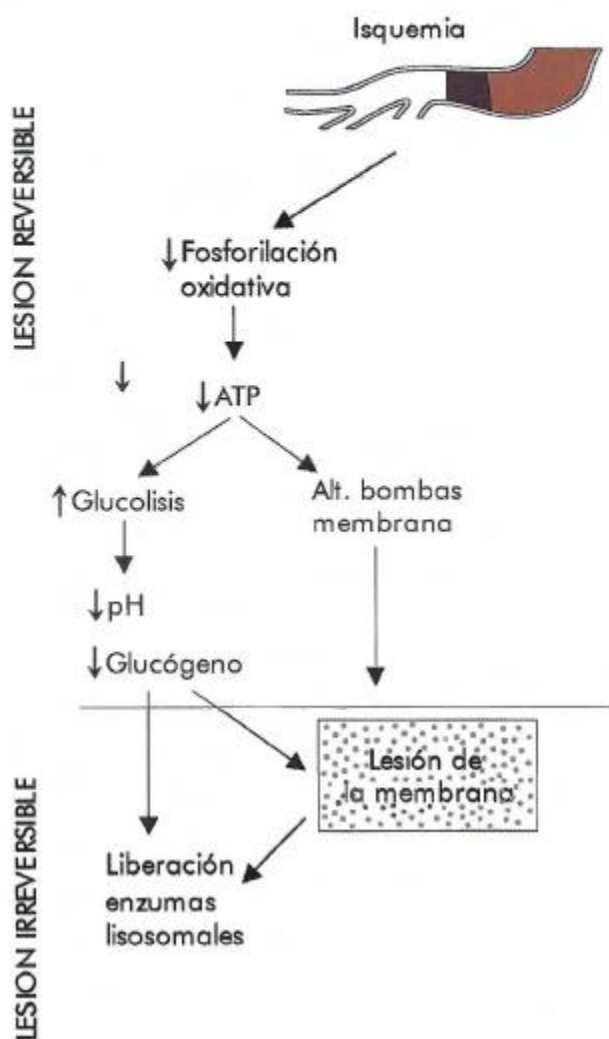
Aparecen cuando se exceden los límites de la respuesta adaptativa a un estímulo. Inicialmente se producen cambios REVERSIBLES. Sin embargo, si continúa la noxa aparecen cambios IRREVERSIBLES (punto de no retorno), que conducirán inexorablemente a la MUERTE CELULAR.

2.1. Mecanismos bioquímicos generales

Son múltiples las causas de lesión celular, siendo la más frecuente la privación de oxígeno.

Los mecanismos bioquímicos generales de lesión celular son:
Agotamiento de ATP: El primer punto de ataque de la privación de oxígeno es la fosforilación oxidativa (respiración aerobia), que determina una disminución de ATP.
Producción de radicales libres de O₂, capaces de alterar los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.
Pérdida de la homeostasis del calcio, que conduce a un aumento del Ca²⁺ intracelular que determina un aumento de la actividad de la ATPasa (disminuyendo el ATP), fosfolipasa (lesión de la membrana), proteasa (rotura de las proteínas de la membrana y citoesqueleto) y endonucleasas (lesión de la cromatina nuclear). Por tanto, el Ca²⁺ es un mediador importante de las alteraciones bioquímicas y morfológicas que conducen a la muerte celular.
Defectos de la permeabilidad de la membrana: La pérdida de la integridad de la membrana celular es el factor central en la patogenia de la lesión celular irreversible.

Lesión mitocondrial irreversible: La incapacidad para revertir la disfuncional mitocondrial representa el golpe mortal para la célula.

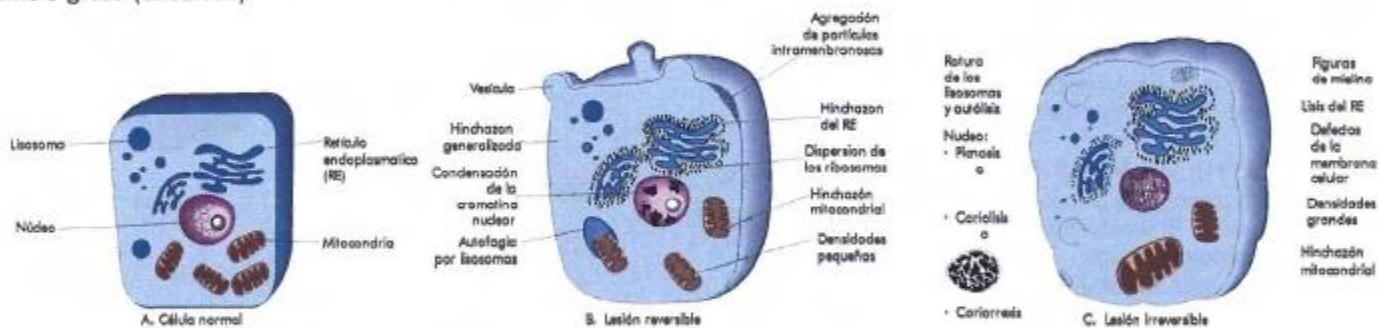


2.2. Lesiones celulares reversibles

A. AL MICROSCOPIO ÓPTICO

Tumefacción o hinchazón celular: Suele ser la primera manifestación de casi todas las formas de lesión celular. Observamos pequeñas vacuolas citoplasmáticas que corresponden a segmentos distendidos de retículo endoplásmico (cambio hidrópica o degeneración vacuolar).

Cambio graso (esteatosis).



Al microscopio óptico destaca el aumento de la eosinofilia celular y al microscopio electrónico objetivamos las lesiones celulares irreversibles arriba descritas.

Dependiendo del tipo de tejido y del agente etiológico encontramos varios patrones anatomopatológicos de necrosis:

A. NECROSIS COAGULATIVA

Predomina la desnaturalización proteica. Es la forma de necrosis más frecuente. En ella se preserva el perfil básico de la célula

B. AL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO

Alteración de la membrana plasmática: Vesiculación, despuntamiento y distorsión de las microvellosidades, formación de figuras de mielina y relajación de las adhesiones intracelulares.

Cambios mitocondriales: Hinchazón, rarefacción y aparición de densidades amorfas, pequeñas, ricas en fosfolípidos.

Dilatación del retículo endoplásmico, con desprendimiento y disgregación de los polisomas.

Alteraciones nucleares con disgregación de los elementos granulares y fibrilares. Condensación de la cromatina nuclear.

2.3. Lesiones celulares irreversibles

Pérdida de integridad de las membranas celulares, que determina la lisis del retículo endoplásmico y de los lisosomas con liberación de enzimas autolíticas.

Hinchazón intensa mitocondrial con aparición de grandes densidades amorfas en la matriz mitocondrial, que indican alteración de la respiración aeróbica.

Alteraciones nucleares: PICNOSIS (retracción y condensación nuclear junto a un aumento de basofilia), CARIOLISIS (disolución nuclear) y CARIORREXIS (fragmentación nuclear).

3. Muerte celular

A continuación vamos a estudiar dos formas de muerte celular: Necrosis y Apoptosis.

3.1. Necrosis

Conjunto de cambios morfológicos que siguen a la muerte celular. Estos cambios morfológicos son productos de dos procesos que aparecen de forma simultánea; desnaturalización proteica y digestión enzimática de la célula, tanto por enzimas procedentes de los lisosomas de la propia célula (autólisis) o de los lisosomas de los leucocitos participantes en la reacción inflamatoria asociada (heterólisis). Este proceso inflamatorio asociado diferencia la necrosis de la autólisis postmortem (MIR).

MIR 82 (700): La característica morfológica que distingue la autólisis postmortem de la necrosis es:

1. Ausencia de células inflamatorias.*
2. Aumento de eosinofilia citoplasmática
3. Pérdida de la estructura celular
4. Núcleos picnoticos
5. Cariolisis

("células momificadas") y el tejido presenta una consistencia firme (preservación de la arquitectura tisular). Es característica de la muerte por hipoxia-isquemia celular órganos sólidos excepto el S.N.C (MIR).

B. NECROSIS POR LICUEFACCIÓN

Predomina la digestión enzimática. Existe una degradación completa de las células muertas y conversión del tejido en una masa líquida viscosa. Típico de las infecciones/inflamaciones purulentas y de la muerte por isquemia del S.N.C (MIR).

MIR 82 (703): La licuefacción rápida de un área necrosada es característica del parénquima:

1. Cerebral.*
2. Cardíaco
3. Renal
4. Hepático
5. Esplénico

MIR 04 (7992): La necrosis coagulativa es característica de:

1. Infección bacteriana.
2. Hipoxia-isquemia celular.*
3. Citólisis lisosómica.
4. Traumatismos.
5. Infarto cerebral.

Formas especiales de necrosis son:

A. NECROSIS GANGRENOSA

Término quirúrgico que hace referencia a la necrosis coagulativa por isquemia del miembro inferior. Cuando se superpone una necrosis licuefactiva por infección bacteriana se usa el término de gangrena húmeda.

B. NECROSIS CASEOSA

Forma especial de necrosis coagulativa en donde encontramos una masa amorfa blanquecina, similar al queso, en el seno de un borde inflamatorio de carácter granulomatoso. Es característico de la infección tuberculosa, y a diferencia de la necrosis coagulativa, la arquitectura tisular desaparece completamente.

C. NECROSIS GRASA

Existen áreas circunscritas de saponificación de tejido graso como resultado de la liberación anormal de lipasas pancreáticas activadas. Morfológicamente se caracteriza por presentar áreas de color blanco calcáreo.

D. NECROSIS FIBRINOIDE

Lesión típica de las vasculitis en donde en el seno de una reacción inflamatoria hallamos zonas de necrosis con depósito de una sustancia muy eosinófila denominada fibrina.

3.2. Apoptosis

Consiste en una muerte celular programada que observamos en multitud de situaciones fisiológicas y patológicas, que se diferencia de la necrosis por:

- Ausencia de respuesta inflamatoria (2MIR).
- Afectar a una única o un grupo pequeño de células (2MIR).
- Mantener la integridad de la membrana plasmática hasta las últimas fases (2MIR).

MIR 94 (3815): Se denomina "apoptosis":

1. Necrosis de coagulación de grupos celulares con reacción inflamatoria.
2. Necrosis coagulativa de grandes cantidades de células.
3. Una forma de necrosis caseosa.
4. Una necrosis de coagulación de células individuales.*
5. Una forma exagerada de necrosis fibrinoide.

MIR FAM 97 (5131): Señale cuál de los siguientes rasgos morfológicos NO corresponde a la apoptosis:

1. Condensación de la cromatina en grumos gruesos por debajo de la membrana nuclear.
2. Formación de vesículas citoplásmicas.
3. Inflamación severa acompañante.*
4. Fagocitosis de células necrosadas por células sanas adyacentes.
5. Disminución del tamaño celular.

MIR 99 (6428): ¿Cuál de estas afirmaciones es correcta en relación con la apoptosis? :

1. Es una necrosis fisiológica.
2. Afecta a pequeños grupos celulares.
3. Apenas hay cambios morfológicos nucleares.
4. La rotura de la membrana celular produce cuerpos apoptóticos.
5. No produce inflamación circundante.*

MIR 07 (8769): La organela celular más implicada en la patogénesis de la apoptosis a través de la vía intrínseca es:

1. Núcleo.
2. Mitocondria.
3. Retículo endoplásmico.
4. Lisosoma.*
5. Zona interna de la membrana celular.

Al microscopio podemos distinguir las siguientes fases ("Secuencia de la Apoptosis"):

A. CONSTRICCIÓN CELULAR

Disminución del tamaño celular (MIR) con aumento de densidad del citoplasma.

B. CONDENSACIÓN DE LA CROMATINA

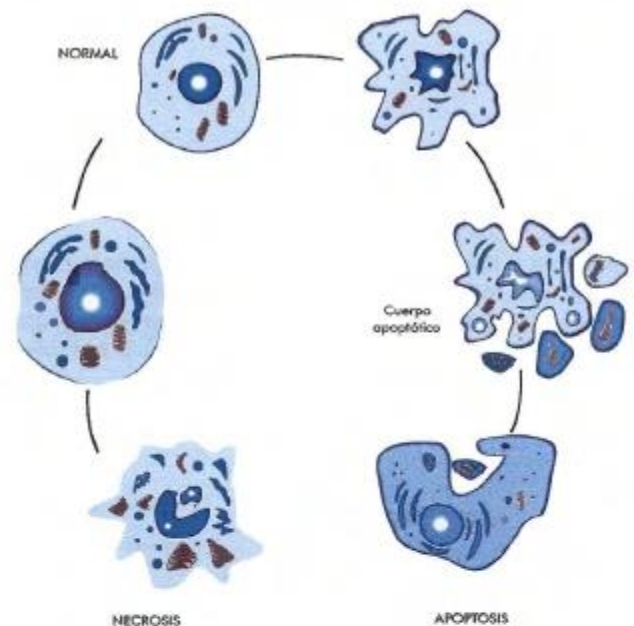
Es el rasgo más característico de la apoptosis. La cromatina se condensa en varias masas densas localizadas por debajo de la membrana nuclear (MIR).

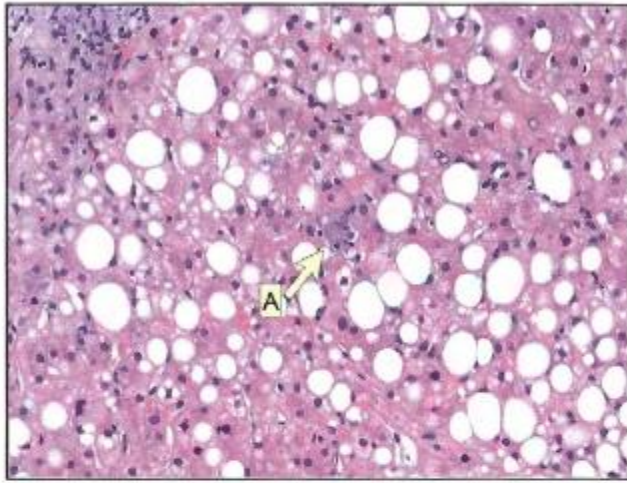
C. FRAGMENTACIÓN CELULAR: con formación de cuerpos/vesículas apoptóticas rodeadas de membrana plasmática (MIR).

D. FAGOCITOSIS: de estos cuerpos apoptóticos por las células sanas y fagocitos adyacentes (MIR).

MIR FAM 97 (5131): Señale cuál de los siguientes rasgos morfológicos NO corresponde a la apoptosis:

1. Condensación de la cromatina en grumos gruesos por debajo de la membrana nuclear.
2. Formación de vesículas citoplásmicas.
3. Inflamación severa acompañante.*
4. Fagocitosis de células necrosadas por células sanas adyacentes.
5. Disminución del tamaño celular.





-A: Apoptosis.
H-E 100X

Imagen en la que se observa esteatosis hepática mixta macro y microvesicular con presencia en su zona central de una célula apoptótica con fragmentos nucleares disgregados alteración tintorial del citoplasma y algunos polimorfonucleares neutrófilos rodeandola. Cualquier agresión importante del hígado puede causar necrosis hepatocitaria. En la muerte celular por apoptosis, hepatocitos aislados se aglomeran y forman células retraídas picnóticas con núcleos fragmentados e intensamente eosinófilos.

Robbins y Cotran, *Patología Estructural y Funcional 7ª Ed.*, pag. 884

4. Otros cambios celulares

4.1. Acumulaciones intracelulares

Las sustancias almacenadas pertenecen a tres categorías:

A. CONSTITUYENTES CELULARES NORMALES ACUMULADOS EN EXCESO:

Lípidos: Triglicéridos ("Esteatosis"), colesterol/ésteres de colesterol (aterosclerosis, xantomas, colesteroles... etc.) y fosfolípidos.
Proteínas: Por ejemplo déficit de α_1 -antitripsina.

Glucógeno: Por ejemplo las glucogenosis.

B. SUSTANCIAS ANORMALES, ya sean endógenas por los productos de la síntesis o metabolismo anómalos o exógenas, como un mineral.

C. PIGMENTOS:

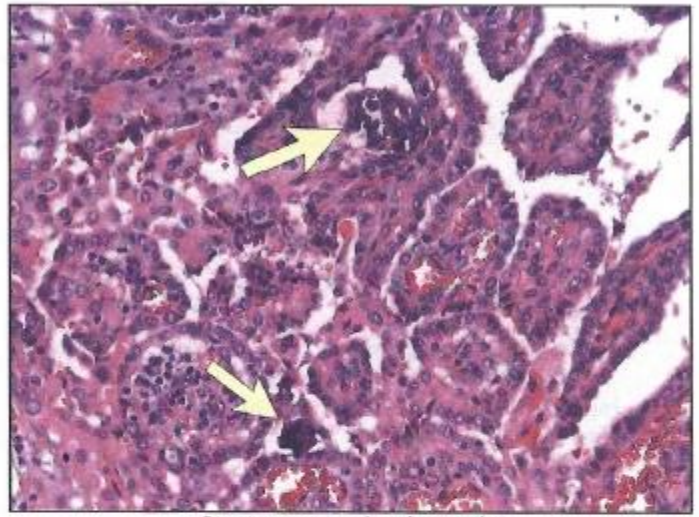
Destacar la **Lipofucsina**, que está compuesta por polímeros de lípidos y fosfolípidos que forman complejos con proteínas y su presencia es un signo revelador de envejecimiento celular por lesión por radicales libres y la peroxidación lipídica.

4.2. Calcificación patológica

Consiste en el depósito anormal de sales de calcio. Destacar básicamente dos tipos:

A. CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA

El depósito se presenta localmente en tejidos no viables o muertos a pesar de niveles séricos de calcio normales y en ausencia de trastornos en el metabolismo del calcio. Sirva de ejemplo los **cuerpos de Psammoma** del **cáncer papilar de tiroides (MIR)**.



Carcinoma papilar de tiroides

Cuerpos de psammoma en un carcinoma papilar de tiroides (flechas). Se observa con claridad la presencia de núcleos vacíos en las proyecciones papilares del carcinoma.
H-E 200x

MIR 92 (3308): Un paciente es portador de un **nódulo tiroideo**. El estudio citológico mediante punción con aguja fina revela la existencia de **cuerpos de psammoma**. Este hallazgo es definitorio del diagnóstico de:

1. Linfoma tiroideo.
2. **Carcinoma papilar tiroideo.***
3. Tiroiditis de Riedel.
4. Carcinoma medular tiroideo.
5. Tiroiditis de Hashimoto.

B. CALCIFICACIÓN METASTÁSICA

Es la que ocurre en tejidos normales a causa de un trastorno del metabolismo del calcio (hipercalcemia).



RESUMEN DE LA CÉLULA

- Adaptación, lesión reversible, lesión irreversible y muerte celular son etapas de alteración progresiva de la estructura y función normales de la célula.

1. ADAPTACIONES CELULARES:

- Adaptaciones celulares fisiológicas y morfológicas que permiten a las células preservar su viabilidad alcanzando un nuevo estado de equilibrio. Distinguimos:
 - **Hiperplasia:** Es el incremento controlado del número de células.
 - **Hipertrofia:** Es el aumento del tamaño de las células.
 - **Atrofia:** Es la disminución del tamaño de la célula producida por reducción de sus componentes celulares.
 - **Metaplasia:** Cambio reversible en el cual una célula adulta es sustituida por otra célula adulta de un tipo diferente. Puede ser el fenómeno inicial en el desarrollo de un carcinoma (MIR).

2. LESIONES CELULARES:

- Aparecen cuando se exceden los límites de la respuesta adaptativa a un estímulo.
- Su causa más frecuente es la privación de oxígeno, que puede ser producida por hipoxia o bien por isquemia.
- Los mecanismos bioquímicos generales de lesión celular son: Agotamiento de ATP, producción de radicales libres de O₂, pérdida de la homeostasis del calcio, defectos de la permeabilidad de la membrana (punto de inflexión entre la lesión reversible e irreversible) y lesión mitocondrial irreversible.
- La lesión celular reversible se caracteriza por presentar al microscopio óptico tumefacción o hinchazón celular y cambio grueso, y al microscopio electrónico alteración de la membrana plasmática, cambios mitocondriales, dilatación del retículo endoplásmico y alteraciones nucleares (condensación de la cromatina nuclear).
- La lesión celular irreversible se caracteriza por: Pérdida de integridad de las membranas celulares, hinchazón intensa mitocondrial con aparición de grandes densidades amorfas en la matriz mitocondrial y alteraciones nucleares: Picnosis (retracción y condensación nuclear junto a un aumento de basofilia), Cariolisis (disolución nuclear) y Cariorrhexis (fragmentación nuclear).

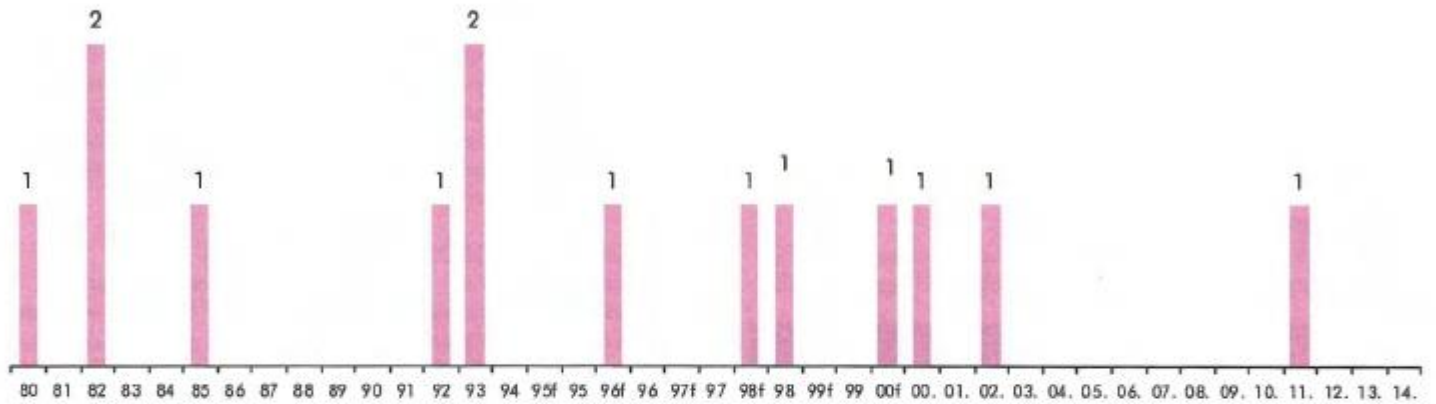
3. MUERTE CELULAR:

- Necrosis hace referencia al conjunto de cambios morfológicos que siguen a la muerte celular. Estas alteraciones estructurales son producidas por dos eventos simultáneos; desnaturalización proteica y digestión enzimática de la célula.
- Al microscopio óptico destaca el aumento de la eosinofilia celular y la reacción inflamatoria acompañante.
- En la necrosis coagulativa (forma de necrosis más frecuente y característica de la isquemia de órganos sólidos excepto el SNC (MIR)) predomina la desnaturalización proteica y en la necrosis por licuefacción (típica de la muerte hipóxica del S.N.C) predomina la digestión enzimática (MIR).
- La apoptosis consiste en una muerte celular programada que observamos en multitud de situaciones fisiológicas y patológicas, que se diferencia de la necrosis por ausencia de respuesta inflamatoria, afectar a una única o un grupo pequeño de células y por mantener la integridad de la membrana plasmática hasta las últimas fases (MIR).
- Secuencia de la Apoptosis: Constricción celular, condensación de la cromatina, fragmentación celular y fagocitosis de estos cuerpos apoptóticos por las células y fagocitos adyacentes (MIR).

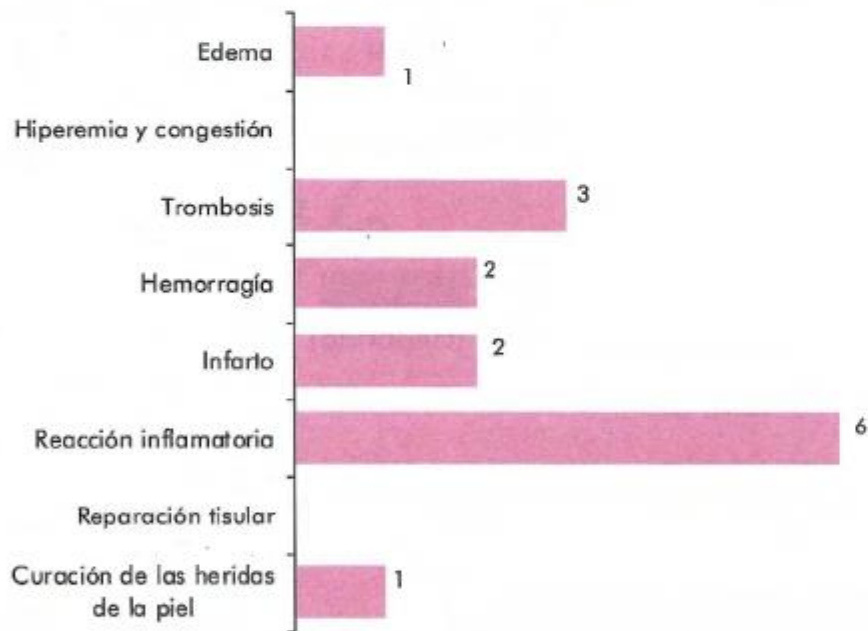
4. OTROS CAMBIOS CELULARES:

- Acumulaciones intracelulares por constituyentes celulares normales acumulados en exceso, sustancias anormales y pigmentos: Destacar la lipofucsina, cuya presencia es un signo revelador de envejecimiento celular
- Las calcificaciones pueden ser distrófica, si el depósito se presenta localmente en tejidos no viables a pesar de niveles séricos de calcio normales (p.e. cuerpos de Psammoma del cáncer papilar de tiroides MIR), y metastásica, si ocurre en tejidos normales a causa de un trastorno del metabolismo del calcio (hipercalcemia).

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

Tampoco este es un capítulo muy reiterativo en los últimos años y lo más rentable es conocer los siguientes conceptos:

1. La inflamación granulomatosa es una forma peculiar de inflamación crónica proliferativa en el observamos agregados bien circunscrito de células del sistema mononuclear fagocítico denominados granulomas (MIR) y en donde el tipo celular predominante es un macrófago activado de morfología epitelial (célula epitelioides).
2. Existen dos tipos de granulomas: Granulomas por cuerpo extraño (pe. secundarios al talco y suturas) y granulomas inmunitarios, determinado por una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (de tipo celular), en donde el linfocito T CD4 activado parece tener un papel clave (MIR).
3. El prototipo de granuloma inmunitario es el producido por el bacilo de la tuberculosis, en el que aparece típicamente una necrosis caseosa central (MIR).

1. Edema

Se define como el aumento de líquido situado en los espacios intersticiales. Puede afectar a cualquier tejido corporal, pero aparece con mayor frecuencia en el tejido subcutáneo, en los pulmones y en el cerebro. Existen dos tipos básicos de edema:

A. EDEMA HEMODINÁMICO O NO INFLAMATORIO

Se trata de un trasudado con escasas proteínas y densidad inferior a 1012. Sus causas son el aumento de la presión hidrostática (MIR), disminución de la presión oncótica del plasma y la obstrucción linfática.

MIR 98 (5906): ¿Cuál de las siguientes puede ser la causa de un edema no inflamatorio? :

1. Un aumento de la presión hidrostática intravascular.*
2. Un aumento de la presión coloidosmótica del plasma.
3. Una eliminación excesiva de sal y agua por el riñón.
4. La disminución de la presión hidrostática intravascular.
5. Un aumento de la permeabilidad vascular.

B. EDEMA INFLAMATORIO

Es un exudado rico en proteínas y con densidad superior a 1020 que se produce por aumento de la permeabilidad vascular(MIR).

2. Hiperemia y congestión

Ambos términos indican un aumento del volumen de sangre en un determinado tejido.

A. HIPEREMIA

Es un proceso activo secundario a la dilatación arteriolar. Característico de las reacciones inflamatorias agudas y del músculo esquelético durante el ejercicio. El tejido afectado tiene una coloración rojo intensa debido al acúmulo de sangre oxigenada.

B. CONGESTIÓN

Proceso pasivo debido al escaso vaciamiento de la sangre de los tejidos. Suele asociar edema y presenta una coloración rojo violácea debido al poco contenido de oxígeno de la sangre acumulada. Puede ser localizada, como es el caso de la trombosis venosa profunda (TVP), o generalizada, como en la insuficiencia cardíaca.

3. Trombosis

Es la formación de un coágulo de sangre en un vaso. Sus tres principales causas (Tríada de Virchow) son, por orden de importancia:

1. Lesión endotelial: Es el factor más frecuentemente asociado.
2. Flujo sanguíneo anormal: Estasis o turbulencias.
3. Hipercoagulabilidad sanguínea: La causa más frecuente de hipercoagulabilidad hereditaria es el factor V Leiden (3MIR).



repeMIR

La causa más frecuente de hipercoagulabilidad hereditaria es el factor V Leiden. (3+)

MIR FAM 00 (6575): La causa más frecuente de hipercoagulabilidad hereditaria es:

1. Déficit de proteína C.
2. Déficit de proteína S.
3. Déficit de antitrombina III.
4. Factor V de Leiden.*
5. Alteración del plasminógeno.

MIR 00 (6830): De las siguientes alteraciones biológicas causantes de un estado de trombofilia o hipercoagulabilidad, señale cuál es la más frecuente en la población occidental:

1. Deficiencia de antitrombina III.
2. Deficiencia de proteína C.
3. Deficiencia de proteína S.
4. Presencia de anticoagulante lúpico.
5. Resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden).*

MIR 02 (7360): El factor V Leiden está relacionado con:

1. Diatesis hemorrágica congénita.
2. Diatesis hemorrágica adquirida.
3. El déficit de antitrombina III.
4. Estado de trombofilia primaria.*
5. Estado protrombótico adquirido.

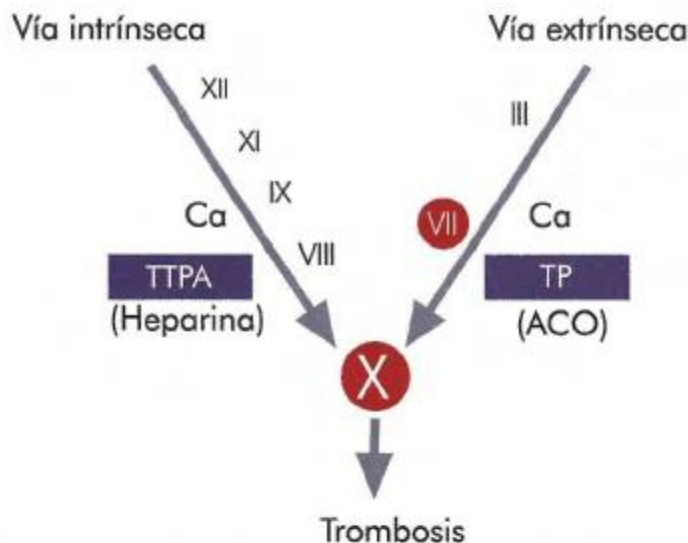
Existen dos tipos fundamentales de trombosis:

A. TROMBOS ARTERIALES O CARDÍACOS

Suelen iniciarse en un punto de endotelio lesionado (placa aterosclerótica, que es su causa más frecuente) o sometido a turbulencias (bifurcaciones arteriales). Tienen a crecer retrógradamente a partir del sitio de fijación. En los trombos aórticos y cardíacos encontramos una alternancia de capas claras, formada por plaquetas unidas entre sí por fibrina, y capas oscuras, más ricas en hematíes, que se denomina Líneas de Zahn. Suelen ser oclusivos y se localizan, por orden de frecuencia, en arterias coronarias, cerebrales y femorales. Suelen estar firmemente adheridas a la pared arterial lesionada y son de color blanco grisáceo y muy friables.

B. TROMBOS VENOSOS (FLEBOTROMBOSIS)

Se asocian a estasis sanguínea. Se extienden siguiendo la dirección de la corriente sanguínea (hacia el corazón) y tienden a fragmentarse y causar embolias. Son casi siempre oclusivos, afectan en el 90% de los casos a venas de los miembros inferiores y son de color rojo, por su mayor contenido en hematíes ("trombos rojos o de estasis"). Los trombos postmortem se diferencian de los trombos rojos por su consistencia gelatinosa, su escaso anclaje a la pared subyacente y por su morfología; porción declive rojo oscura y sobrenadante de color amarillento.



4. Hemorragia

Es una extravasación de sangre secundaria a una solución de continuidad de los vasos sanguíneos.

A. HEMATOMA

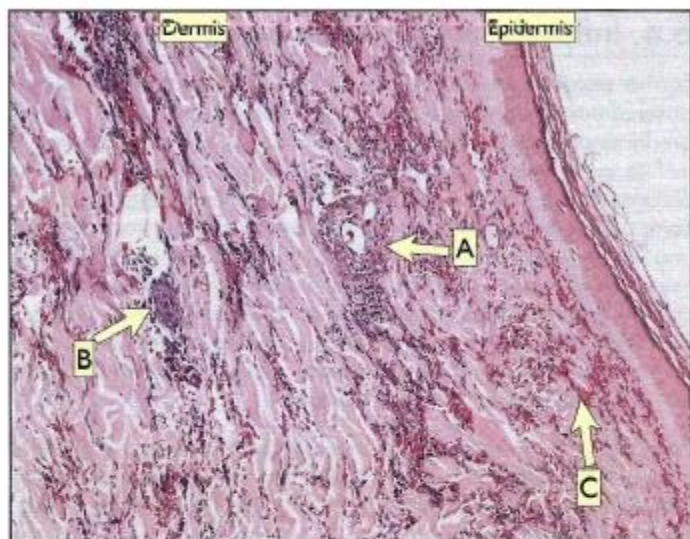
Masa de sangre acumulada.

B. PETEQUIAS

Hemorragias minúsculas (1-2 mm) de la piel, mucosas y serosas. Se producen por aumento local de la presión intravascular, trombocitopenia, función plaquetaria alterada y déficit de los factores de la coagulación.

C. PÚRPURA

Hemorragias mayores de 3 mm. Es la lesión característica de las vasculitis, especialmente cuando son palpables (2MIR). No desaparecen a la vitropresión (MIR).



- A: Vasculitis de vasos de pequeño tamaño de la dermis.
 - B: Necrosis fibrinoide de la pared de uno de los vasos afectados.
 - C: Extravasación de hematíes en el intersticio que da lugar a la púrpura visible en la piel.
- H-E: 40X

MIR 92 (3149): Paciente de 70 años que acude a la consulta con lesiones eritematosas palpables, de entre 115 mm de tamaño, que no desaparecen a la vitropresión y afectan a ambas piernas. El diagnóstico más probable será:

1. Eritema nodoso.
2. Púrpura senil.
3. Lliquen plano.
4. Vasculitis.*
5. Dermatitis de estasis.

MIR 93 (3481): ¿Qué característica distingue las lesiones vasculíticas del resto de las púrpuras?

1. Localización en zonas declives.
2. Son palpables.*
3. No desaparecen a la vitropresión.
4. Se acompañan de síntomas sistémicos.
5. Tienen la superficie aplanada.

D. EQUIMOSIS

Hematoma subcutáneo mayor de 1-2 cm. Típicamente tras traumatismos. Es característico sus cambios de color: Rojo inicial, rojo azulado (por desoxigenación de la sangre), azul verdoso (por conversión de la hemoglobina en bilirrubina) y castaño dorado (conversión en hemosiderina).

E. COLECCIONES DE SANGRE EN CAVIDADES

Hemotórax, Hemopericardio, Hemoperitoneo Y Hemartrosis.

5. Infarto

Es un área de necrosis isquémica secundaria a una interrupción del riego arterial o del drenaje venoso de un determinado tejido. El 99% de los casos se producen por oclusiones arteriales debido a procesos trombóticos o embólicos. Los factores que influyen en la aparición de un infarto son:

- Cantidad de riego sanguíneo (principal factor).
- Velocidad de oclusión.
- Vulnerabilidad del tejido a la hipoxia.
- Contenido de oxígeno en la sangre.

Morfológicamente distinguimos:

A. INFARTOS BLANCOS O PÁLIDOS

En oclusiones arteriales o en órganos sólidos (por ejemplo bazo, riñón y corazón) (MIR).

B. INFARTOS ROJOS

Debido a la congestión. Típico de los infartos por obstrucción venosa, en tejidos laxos (pulmón), tejidos con doble circulación

(por ejemplo intestino delgado y pulmón) o cuando se restablece el flujo sanguíneo en un tejido previamente infartado.



Los infartos esplénicos son lesiones frecuentes y ejemplifican muy bien el infarto blanco por oclusión arterial terminal sin vasos de suplencia. El bazo junto con los riñones y el encéfalo, representa uno de los lugares en los que se alojan los émbolos con más frecuencia. Morfológicamente son pálidos y en forma de cuña, con la base en la perifería, con un leve reborde hemorrágico a su alrededor (flecha).

Robbins y Cotran, Patología Estructural y Funcional 7ª Ed., pag. 708

MIR 93 (3372): Un infarto blanco aparece:

1. Cuando hay oclusión venosa
2. Cuando hay oclusión arterial.*
3. En tejidos previamente congestivos.
4. En órganos con doble circulación.
5. En órganos laxos como el pulmón.

Todos los infartos tienen forma de cuña, situándose el vértice en el vaso ocluido y la base en la periferia. Al principio los bordes están mal definidos, delimitándose mejor con el paso del tiempo, especialmente en el caso de los infartos blancos.

Al microscopio óptico destaca la presencia de necrosis isquémica por coagulación, a excepción del infarto del S.N.C., en donde encontramos necrosis por licuefacción (MIR). Tras un periodo de latencia de unas pocas horas se inicia una reacción inflamatoria en los bordes del infarto inducida por el tejido necrótico. Este tejido necrótico es fagocitado y comienza el proceso de reparación a partir de los bordes conservados. Rara vez se regenera el tejido parenquimatoso, siendo más frecuente que sea sustituido por tejido fibroso.

MIR 82 (703): La licuefacción rápida de un área necrosada es característica del parénquima:

1. Cerebral.*
2. Cardíaco
3. Renal
4. Hepático
5. Esplénico.

6. Reacción inflamatoria

Es una reacción compleja que aparece en el tejido conjuntivo vascularizado que se caracteriza básicamente por la acumulación de líquidos y leucocitos y que tiene una función, en condiciones fisiológicas, reparadora y protectora. En ella participan células circulantes (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y plaquetas), vasos sanguíneos, plasma y constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo. La reacción inflamatoria está mediada por factores químicos (citocinas) que son activados por el propio estímulo lesivo.

Según el patrón temporal y los elementos participantes, existen dos tipos de inflamación; aguda y crónica.

6.1. Inflamación aguda

Evolución que oscila entre minutos y pocos días. Se caracteriza por el predominio del edema (exudación de líquido y proteínas plasmáticas) y la acumulación de leucocitos polimorfonucleares, mayoritariamente neutrófilos. Sus fases son:

1. Cambio del calibre de los vasos responsable de un aumento del flujo sanguíneo.
2. Aumento de la permeabilidad vascular, que determina la salida de un fluido rico en proteínas hacia el intersticio (exudado). Se trata de la característica principal y de mayor especificidad de la inflamación aguda.
3. Emigración de los leucocitos hacia el foco lesivo. Se inicia con la marginación, rodamiento y adhesión de estas células en la luz vascular, trans migración o diapédesis a través del endotelio y migración de los leucocitos hacia el foco lesivo (quimiotaxis), con la posterior fagocitosis del agente lesivo. Destacar que tanto el aumento de permeabilidad vascular como la trans migración leucocitaria se producen predominantemente a nivel de las vénulas.

El tipo de leucocito que emigra depende de:

- La fase de evolución de la reacción inflamatoria: Los neutrófilos predominan durante las primeras 6 a 24 horas, siendo sustituidos por monocitos a partir de las 24-48 horas.
- Tipo de estímulo lesivo: En las reacciones de hipersensibilidad predomina los leucocitos eosinófilos, en las infecciones víricas los linfocitos, en la sífilis y artritis reumatoide las células plasmáticas y en las infecciones por *Pseudomona* los neutrófilos predominan durante 2 a 4 días.

La inflamación aguda puede evolucionar de cuatro formas: Resolución completa, formación de absceso, fibrosis o progresión a inflamación crónica.

6.2. Inflamación crónica

Se trata de una reacción inflamatoria de duración prolongada que se caracteriza por:

1. Infiltración por células mononucleares como macrófagos (célula princeps de la inflamación crónica), linfocitos y células plasmáticas como consecuencia de la persistencia del agente lesivo.
2. Destrucción tisular.
3. Intentos de reparación tisular.

6.3. Patrones morfológicos de inflamación

A. INFLAMACIÓN SEROSA

Cuando predomina la salida de un exudado pobre en proteínas. Por ejemplo ampolla cutánea en la quemadura de segundo grado.

B. INFLAMACIÓN FIBRINOSA

Existe un gran aumento de la permeabilidad vascular que determina el paso de moléculas grandes como la fibrina hacia el espacio intersticial. Es característico de las inflamaciones en cavidades corporales y al microscopio se visualiza como una masa amorfa eosinófila.

C. INFLAMACIÓN SUPURATIVA/PURULENTA

Predomina el acúmulo de tejido purulento compuesto por tejido necrótico, edema y abundantes neutrófilos. Típico de la infección por bacterias piógenas (pe. estafilococos). Cuando este tejido purulento se encuentra confinado hablamos de **ABSCESO**, cuyo signo clínico característico es la fluctuación (MIR).

MIR 82 (549): La fluctuación es signo característico de:

1. Flemón leñoso.
2. Absceso.*
3. Flebitis.
4. Linfangitis.
5. Edema.

D. ÚLCERAS

Cuando la superficie epitelial se encuentra excavada como consecuencia del desprendimiento del tejido inflamatorio necrótico.

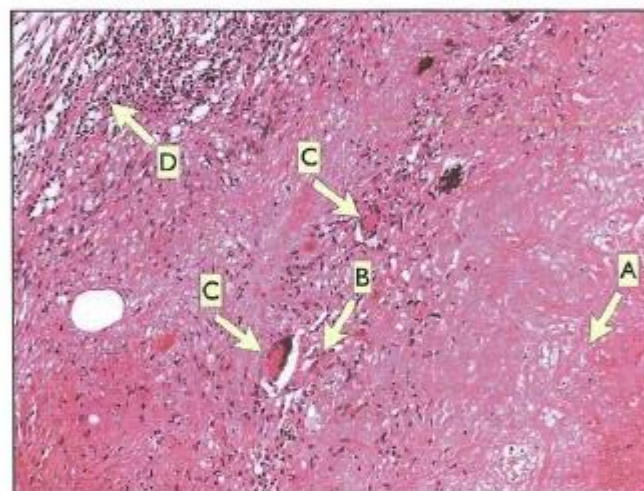
6.4. Inflamación granulomatosa

Forma peculiar de inflamación crónica proliferativa en la que observamos granulomas y en donde el tipo celular predominante es un macrófago activado de morfología epitelial (célula epitelioide). El granuloma consiste en un agregado bien circunscrito de células del sistema mononuclear fagocítico (MIR) compuesta por un acúmulo de células epitelioides rodeada por una corona de linfocitos y células plasmáticas. En ocasiones, estos macrófagos modificados se unen, dando lugar a las células gigantes multinucleadas. Se visualizan como grandes masas de citoplasma que contienen múltiples núcleos dispuestos en la periferia (células tipo Langhans) o en la parte central (típica de los granulomas por cuerpo extraño).

Para la transformación de los macrófagos en células epiteloides y en células gigantes multinucleadas son importantes productos procedentes de los linfocitos T CD₄ activados (MIR), especialmente el IFN- γ .

Existen dos tipos fundamentales de granulomas:

- Granulomas por cuerpo extraño (pe. secundarios al talco y suturas).
- Granulomas inmunitarios: Determinados por una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (de tipo celular). El prototipo es el granuloma por el bacilo de la tuberculosis, en el que aparece típicamente una necrosis caseosa central (MIR).

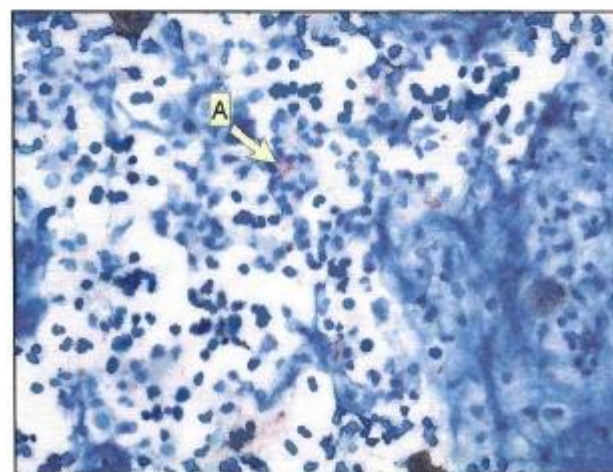


Granuloma tuberculoso

- A: Necrosis caseosa central.
- B: Células epitelioides. Histiocitos/macrófagos activados.
- C: Células gigantes multinucleadas de tipo Langhans con núcleos dispuestos perifericamente.
- D: Corona linfocitaria

H-E 100X

Robbins y Cotran, *Patología Estructural y Funcional 7ª Ed.*, pag. 82



Granuloma tuberculoso: *Mycobacterium tuberculosis* o bacilos de Koch o bacilos ácido-alcohol resistentes.

- A: Bacilos tuberculosos.
- Tinción de Zhiel-Neelsen. La demostración definitiva de infección tuberculosa es la presencia de bacilos de *Mycobacterium*

tuberculosis utilizando al tinción de Zhiel-Neelsen que tiñe a los gérmenes de color fucsia brillante sobre un fondo azul. Los gérmenes se denominan ácido-alcohol resistentes ya que al realizar la técnica toda la preparación se tiñe con fucsina fenicada que en caliente atraviesa la membrana cerea de los gérmenes. Posteriormente se somete la preparación a una decoloración utilizando una disolución de alcohol-ácido que elimina el colorante inicial de todos los elementos, excepto la pared de los gérmenes (muy ávida por el colorante) y por último se da una tinción de contraste a base de azul de metileno.

Deben de buscarse los gérmenes en las zonas de necrosis y generalmente se encuentran, en los casos positivos, un número muy pequeño de ellos (del orden de 1 a 3). El caso aquí presentado correspondía a un paciente con SIDA evolucionado y tuberculosis muy extensa en múltiples órganos.

Zhiel-Neelsen 400X

Robbins y Cotran, Patología Estructural y Funcional 7ª Ed., pag. 82

MIR 80 (20): Una lesión granulomatosa, constituida por una corona linfocitaria periférica, células epitelioides y gigantes multinucleadas tipo Langhans y una zona central de necrosis gaseosa, caracteriza al:

1. Granuloma sifilítico.
2. Granuloma tuberculoide.*
3. Granuloma sarcoide.
4. Granuloma silicótico.
5. Granuloma asbestósico.

MIR 85 (1462): Un granuloma es una lesión inflamatoria caracterizada por:

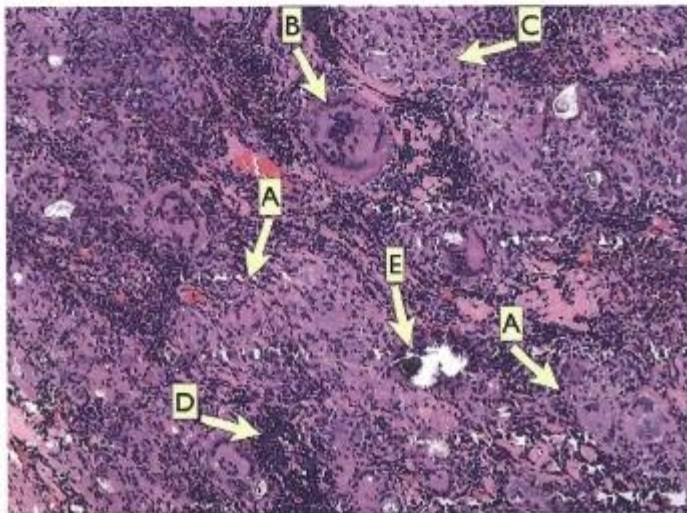
1. Abundante tejido de granulación.
2. Colección circunscrita de leucocitos polimorfonucleares.
3. Colección mal limitada de leucocitos polimorfonucleares.
4. Agregado bien circunscrito de células del sistema mononuclear fagocítico.*
5. Agregado linfoplasmocitario.

MIR 96 FAM (4620): Para la transformación de los macrófagos en células epitelioides y en células gigantes multinucleadas son importantes productos procedentes de:

1. Leucocitos polimorfonucleares.
2. Linfocitos T activados.*
3. Células plasmáticas.
4. Células B.
5. Fibroblastos.

MIR 11 (9743): Si el informe anatomopatológico de la biopsia de una adenopatía del mediastino indica la presencia de múltiples granulomas no caseificantes con abundantes macrófagos activados, ¿cuál de las siguientes enfermedades es más probable?:

1. Sarcoidosis.*
2. Sepsis de origen pulmonar por bacterias grampositivas.
3. Histiocitosis de células de Langerhans.
4. Tuberculosis pulmonar.
5. Metástasis de timoma invasivo.



Granuloma sarcoide.

-A: Granulomas.

-B: Células gigantes multinucleadas. Se puede observar que en algunas de ellas los núcleos están predominantemente en localización periféricas (cél. tipo Langhans).

-C: Células epitelioides. Se denominan así a histiocitos activados que por su aspecto cohesivo simulan células epiteliales.

-D: Coronas linfocitarias alrededor de los granulomas.

-E: Calcificaciones. Al ser muy cristalinas, son difíciles de cortar por las cuchillas del microtomo y frecuentemente se desprenden, dejando un hueco en su lugar.

Imagen a bajo aumento de una inflamación granulomatosa no necrotizante, de tipo sarcoide. Las de origen tuberculoso presentan unos granulomas con un centro ampliamente necrótico.

H-E 100X

7. Reparación tisular

Función imprescindible para la supervivencia de los organismos. Se inicia inmediatamente tras el daño y se compone de dos procesos diferentes que suelen actuar de forma combinada: Regeneración (las células lesionadas son sustituidas por células de la misma clase) y fibrosis/fibroplasia (las células lesionadas son sustituidas por tejido conjuntivo). Ambos procesos son regulados por los mismos mecanismos moleculares y están estrechamente relacionados con la reacción inflamatoria.

7.1. Regeneración tisular

Las células lesionadas son sustituidas por células de la misma clase. Depende de una adecuada regulación del ciclo celular. Según su capacidad proliferativa, las células del organismo pueden clasificarse en:

A. CÉLULAS LÁBILES

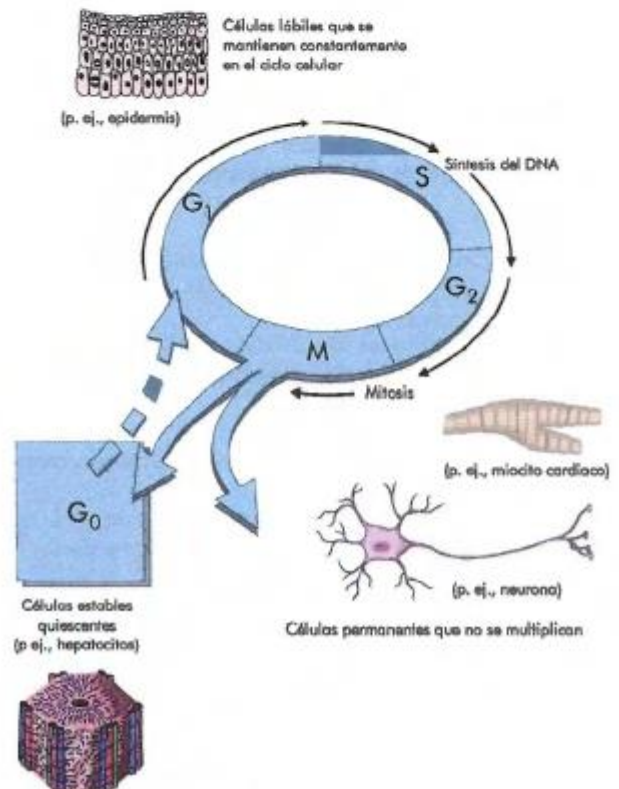
Células en constante división. La mayoría de los epitelios y la médula ósea se componen de células lábiles.

B. CÉLULAS QUIESCENTES

Sólo se replican ante determinados estímulos, siendo por tanto capaces de experimentar regeneración tisular. Ejemplos: Células parenquimatosas de la mayoría de los órganos glandulares (hígado, riñones... etc.), células mesenquimales (fibroblastos y músculo liso) y células endoteliales.

C. CÉLULAS PERMANENTES

Incapaces de entrar en mitosis. No es posible la regeneración tisular. Las neuronas, el músculo cardíaco y el músculo esquelético pertenecen a este grupo.



La regeneración tisular está controlada por múltiples y complejos factores moleculares que actúan sobre el ciclo celular. Destacar que el punto crítico en la regulación del ciclo celular es el paso de la fase G_0 a G_1 .

Para que sea posible la regeneración tisular ordenada, tienen que darse dos situaciones:

1. Que el tejido lesionado esté compuesto por células lábiles o por células quiescentes.
2. Que el estroma que sirve de sostén a las células parenquimatosas (por ejemplo la membrana basal de los epitelios) esté íntegro.

7.2. Fibrosis/fibroplasia

Es la sustitución del tejido lesionado por tejido conjuntivo. Predomina cuando las células parenquimatosas son incapaces de dividirse o cuando el estroma de sostén ha sido destruido.

Los pasos de este proceso son:

- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
- Proliferación/migración de fibroblastos.
- Depósito de la matriz extracelular y
- Desarrollo y organización del tejido fibrosos (remodelación).

El proceso se inicia en las primeras 24 horas con la proliferación de fibroblastos y formación de neovasos para dar lugar, al cabo de 3-5 días, a un tejido blando y rosado, denominado tejido de granulación. A partir de aquí se desarrollan los pasos enumerados anteriormente hasta formar el tejido de cicatrización.

8. Curación de las heridas de la piel

Básicamente sigue los siguientes pasos:

1. Reacción inflamatoria aguda en respuesta al agente lesional.
2. Regeneración de las células parenquimatosas.
3. Proliferación y migración de los elementos celulares del tejido conjuntivo de sostén. Neoangiogenesis.
4. Síntesis de las proteínas que forman la matriz extracelular.
5. Remodelación de los componentes de los tejidos parenquimatosos y conectivos. Disminución del número de fibroblastos y de la red capilar neoformada (MIR).
6. Síntesis de colágeno con aumento de la resistencia de la herida (sin llegar nunca a la resistencia de la piel normal).

Según la naturaleza de la herida, distinguimos fundamentalmente dos tipos de reparación de heridas:

A. CURACIÓN POR PRIMERA INTENCIÓN

Es la que ocurre cuando los bordes de la herida se encuentran aproximados, como por ejemplo una incisión quirúrgica, en donde la destrucción de células epiteliales y tejido conjuntivo es mínimo.

MIR FAM 98 (5670): ¿Cuál de las siguientes situaciones se produce en la última fase del proceso de cicatrización de las heridas, a partir de la cuarta semana?:

1. Aumenta el número de fibroblastos, así como la red capilar neoformada. Las fibras de colágeno no se han desarrollado todavía.
2. Predominio fundamental de redes de fibrina, así como presencia abundante de leucocitos polimorfonucleares y monocitos.
3. Hipervascularización, con predominio de la red capilar neoformada. Disminución de los fibroblastos y de las fibras de colágeno.
4. Predominio de los fibroblastos que incrementa su número, con disminución de las fibras de colágeno y de la red capilar neoformada.
5. Disminución del número de fibroblastos y de la red capilar neoformada, predominando las fibras de colágeno y la sustancia fundamental.*

B. CURACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN:

Se trata de heridas con gran defecto tisular, en donde la regeneración de las células epiteliales no es suficiente, siendo necesario la formación de abundante tejido de granulación en los bordes de la herida. Se diferencia de la primaria en que:

- La reacción inflamatoria es mucho más intensa.
- La formación de tejido de granulación es mucho mayor.

Se desarrolla característicamente una retracción de la herida, producida por la presencia de miofibroblastos.



RESUMEN DE EL TEJIDO

1. EDEMA:

- Es el aumento de líquido situado en los espacios intersticiales. Puede ser hemodinámico o trasudado (con escasas proteínas, debido al aumento de la presión hidrostática, disminución de la presión oncótica del plasma y la obstrucción linfática (MIR) o inflamatorio (rico en proteínas, debido aumento de la permeabilidad vascular).

2. HIPEREMIA Y CONGESTIÓN:

- Es un aumento del volumen de sangre en un determinado tejido. La hiperemia es un proceso activo secundario a la dilatación arteriolar y la congestión es un proceso pasivo debido al escaso vaciamiento de la sangre de los tejidos.

3. TROMBOSIS:

- Es la formación de un coágulo de sangre en un vaso. Sus tres principales causas (Tríada de Virchow) son: Lesión endotelial (factor más importante), flujo sanguíneo anormal e hipercoagulabilidad sanguínea.
- La causa más frecuente de hipercoagulabilidad hereditaria (trombofilia primaria) es el factor V de Leiden (3MIR).
- Los trombos arteriales o cardíacos suelen iniciarse en un punto de endotelio lesionado o sometido a turbulencias. Suelen ser oclusivos y se localizan, por orden de frecuencia, en arterias coronarias, cerebrales y femorales. Suelen estar firmemente adheridas a la pared arterial lesionada y son de color blanco grisáceo y muy friables.
- Los trombos venosos o flebotrombosis se asocian a estasis sanguínea. Tienden a fragmentarse y causar embolias. Son casi siempre oclusivos, afectan en el 90% de los casos a venas de los miembros inferiores y son trombos rojos, por su mayor contenido en hematíes.

4. HEMORAGIA:

- Es una extravasación de sangre a causa de una solución de continuidad de los vasos sanguíneos.
- Distinguimos: Hematoma, petequias, púrpura (si son palpables, pensar en vasculitis MIR), equimosis y colecciones de sangre en cavidades (hemotórax, hemopericardio, hemoperitoneo y hemartrosis).

5. INFARTO:

- Es un área de necrosis isquémica secundaria a una interrupción del riego arterial o del drenaje venoso de un determinado tejido.
- Los infartos blancos o pálidos aparecen en oclusiones arteriales o en órganos sólidos (MIR) y los infartos rojos son debido a congestión.
- Todos los infartos tienen forma de cuña. Al microscopio óptico destaca la presencia de necrosis isquémica por coagulación, a excepción del infarto del S.N.C., en donde encontramos necrosis por licuefacción (MIR).

6. REACCIÓN INFLAMATORIA:

- La inflamación es una reacción compleja que aparece en el tejido conjuntivo vascularizado que se caracteriza por la acumulación de líquidos y leucocitos.
- La inflamación aguda evoluciona en minutos a pocos días y encontramos predominio del edema y acumulación de leucocitos polimorfonucleares, mayoritariamente neutrófilos.
- Sus fases son: Cambio del calibre de los vasos responsable de un aumento del flujo sanguíneo y aumento de la permeabilidad vascular, que determina la aparición de un exudado y emigración de los leucocitos hacia el foco lesivo. Estos fenómenos predominan a nivel de las vénulas.
- La inflamación crónica es una reacción de duración prolongada que se caracteriza por: Infiltración por células mononucleares (macrófagos), destrucción tisular e intentos de reparación tisular.
- Los principales patrones morfológicos de inflamación son: Inflamación serosa (predomina un exudado pobre en proteínas), inflamación fibrinosa (paso de fibrina hacia el espacio intersticial. Aparece en las inflamaciones de cavidades corporales y al microscopio se visualiza como una masa amorfa eosinófila), inflamación supurativa o purulenta (Predomina el acúmulo de tejido purulento, que puede confinarse formando abscesos, que clínicamente se caracteriza por presentar fluctuación (MIR)) y úlceras (la superficie epitelial se encuentra excavada).
- La inflamación granulomatosa es una forma peculiar de inflamación crónica proliferativa en el observamos agregados bien circunscrito de células del sistema mononuclear fagocítico denominados granulomas (MIR) y en donde el tipo celular predominante es un macrófago activado de morfología epitelial (célula epitelióide).
- Existen dos tipos de granulomas: Granulomas por cuerpo extraño (pe. secundarios al talco y suturas) y granulomas inmunitarios, determinado por una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (de tipo celular), en donde el linfocito T CD₄ activado parece tener un papel clave (MIR).
- El prototipo de granuloma inmunitario es el producido por el bacilo de la tuberculosis, en el que aparece típicamente una necrosis caseosa central (MIR).

7. REPARACIÓN TISULAR:

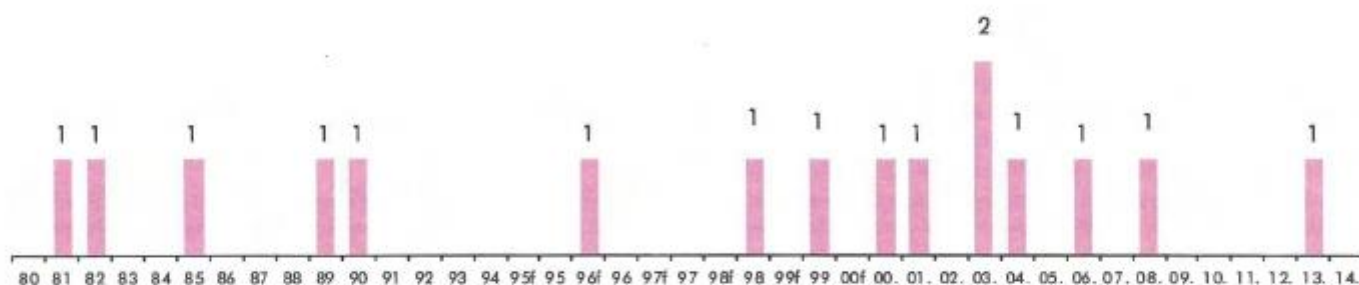
- Se inicia inmediatamente tras el daño y se compone de regeneración (las células lesionadas son sustituidas por células de la misma clase) y fibrosis/fibroplasia (las células lesionadas son sustituidas por tejido conjuntivo).
- Para que sea posible la regeneración tisular ordenada, el tejido lesionado debe estar compuesto por células lábiles o por células quiescentes y el estroma que sirve de sostén a las células estar íntegro.
- La fibroplasia se caracteriza por formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), proliferación/migración de fibroblastos, depósito de la matriz extracelular y desarrollo y organización del tejido fibroso (remodelación).

8. CICATRIZACIÓN DE HERIDAS:

- Sus pasos son: Reacción inflamatoria aguda en respuesta al agente lesional, regeneración de las células parenquimatosas, proliferación y migración de los elementos del tejido conjuntivo de sostén, con neoangiogenesis, síntesis de las proteínas que conforman la matriz extracelular, remodelación de los componentes de los tejidos parenquimatosos y conectivos y síntesis de colágeno con aumento de la resistencia de la herida.
- A partir de la cuarta semana existe una disminución del número de fibroblastos y de la red capilar neoformada, predominando las fibras de colágena y la sustancia fundamental (MIR).

Neoplasias

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

Capítulo poco reiterativo en los últimos años y lo más rentable es conocer los siguientes conceptos:

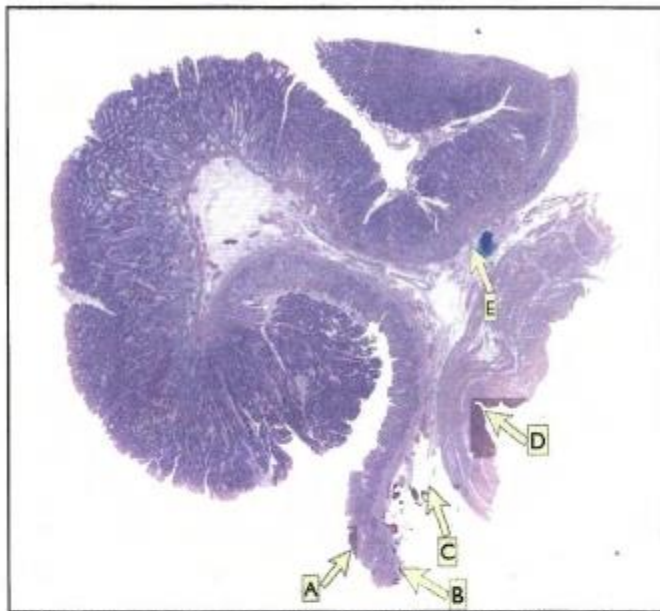
- Los tumores malignos se denominan -Sarcomas- si nacen de tejidos mesenquimales y -Carcinomas- si tiene un origen epitelial.
- Displasia es un crecimiento desordenado caracterizado por la pérdida de la uniformidad de las células individuales y de su polaridad madurativa.
- Tumores benignos: formados por células bien diferenciadas (similares, morfológicamente a las células de las que derivan), con bajo índice de proliferación, localizados, sin capacidad de infiltración o de metástasis a distancia.
- Tumores malignos: menos diferenciados o nada diferenciados (anaplásicos), de atipia celular evidente (núcleos aumentados de tamaño, de contorno irregular, cromatina tosca y alta relación núcleo:citoplasma), que infiltran/invasen destruyendo los tejidos vecinos y con capacidad de metastatizar a distancia.
- TNM: protocolo de estadíoje tumoral de amplia implantación y que tiene en cuenta los siguientes criterios: T (tamaño tumoral), N (presencia de metástasis en ganglios linfáticos), M (presencia de metástasis). Se utiliza como criterio tanto terapéutico como pronóstico.
- Sarcoma de partes blandas más común en el adulto: liposarcoma (MIR).
- Sarcoma más común en el niño: rhabdomiosarcoma.
- Carcinomas de células escamosas: perlas córneas (>2MIR).
- Cancer de primario desconocido más frecuente: adenocarcinoma diferenciado (MIR).
- El gen diana más frecuentemente alterado en las neoplasias humanas: p53/TP53 (MIR)

Podemos definir neoplasia como "una masa anormal de tejido, con un crecimiento que sobrepasa al de los tejidos normales y no coordinado con los de éstos". Una neoplasia puede ser, como veremos más adelante, benigna o maligna. La palabra "cáncer" se reserva para aquellas neoplasias malignas. Todas las neoplasias poseen dos componentes: el parénquima constituido por las células proliferantes y su estroma de sostén. La nomenclatura oncológica se basa en el componente parenquimatoso.

1. Nomenclatura

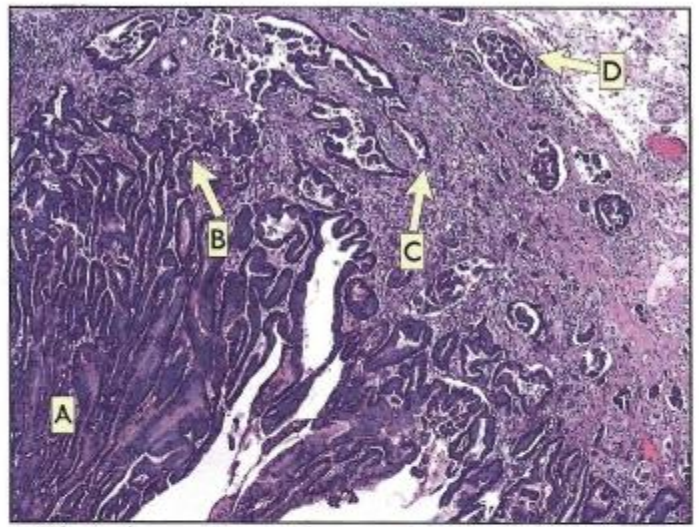
1.1. Tumores benignos

- En general se designan añadiendo el sufijo **-oma** al nombre de las células de procedencia.
- **Adenomas**: Se usa para nombrar neoplasias epiteliales benignas que forman patrones glandulares y para los tumores derivados de las glándulas, independientemente que reproduzcan este patrón.
- **Papilomas**: Tumores epiteliales benignos que crecen reproduciendo estructuras en dedo de guante y protuyen desde las superficies epiteliales.
- **Cistoadenomas**: Neoplasias que dan lugar a grandes masas quísticas. Si forman papilas que penetran en los espacios quísticos, hablaremos de cistoadenomas papilares.
- **Pólipo**: Neoplasia, benigna o maligna, que produce una proyección sobre una superficie mucosa. Pueden ser pediculados o sésiles (gran base de implantación). Los pólipos benignos tienen riesgo de malignización, siendo un ejemplo bien documentado el desarrollo de cáncer de colon a partir de un pólipo adenomatoso intestinal (MIR).



Pólipo adenomatoso con degeneración adenocarcinomatosa.

- A: Mucosa. Puede observarse la transición entre epitelio colónico normal y adenomatoso.
 - B: Muscular de la mucosa.
 - C: Submucosa.
 - D: Capa muscular propia.
 - E: Área de degeneración adenocarcinomatosa. Observe la brusca desaparición de la muscular de la mucosa al ser invadida por tejido tumoral maligno. Puede verse, así mismo, la falta de luces glandulares del tejido maligno en comparación con otras áreas no displásicas.
- Montaje macro-micro en el que se aprecia la totalidad de un pólipo adenomatoso de colon con displasia de alto grado y degeneración adenocarcinomatosa focal.



Pólipo adenomatoso con degeneración adenocarcinomatosa.

- A: Displasia de alto grado. Apilamiento nuclear con desplazamiento de los núcleos hacia el ápice de la célula, pérdida de vacuola mucosa, contornos irregulares y angulosos de los fondos de criptas glandulares con muy escasa interposición de tejido conectivo entre ellas.
 - B: Zona en la que se observa el desprendimiento de glándulas malignas del fondo de una cripta glandular con ruptura de la membrana basal e invasión del estroma circundante.
 - C: Glándulas que rompen la capa muscular de la mucosa e invasión de la submucosa.
 - D: Linfangitis carcinomatosa. Presencia de tejido tumoral en los vasos linfáticos de la submucosa.
- H-E 100X

MIR 99 (6430): Señale cuál de las siguientes afirmaciones es correcta:

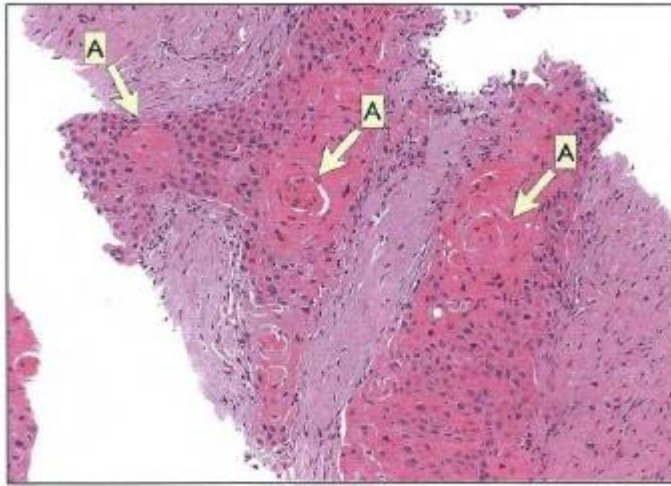
1. La malignización de tumores benignos es un fenómeno muy frecuente.
2. Los tumores benignos nunca se malignizan.
3. El seguimiento de pacientes no ha permitido documentar la malignización de pólipos adenomatosos intestinales, lo que no permite apoyar la hipótesis del potencial maligno de estos tumores benignos.
4. Los pólipos adenomatosos intestinales representan ejemplos bien documentados del potencial maligno de algunos tumores benignos.*
5. La frecuente malignización de los leiomiomas uterinos es un reflejo del frecuente potencial maligno de un tumor benigno.

1.2. Tumores malignos

1. **Sarcomas**: Tumores malignos que nacen de los tejidos mesenquimales. El sarcoma de partes blandas más común en el adulto es el liposarcoma (MIR).

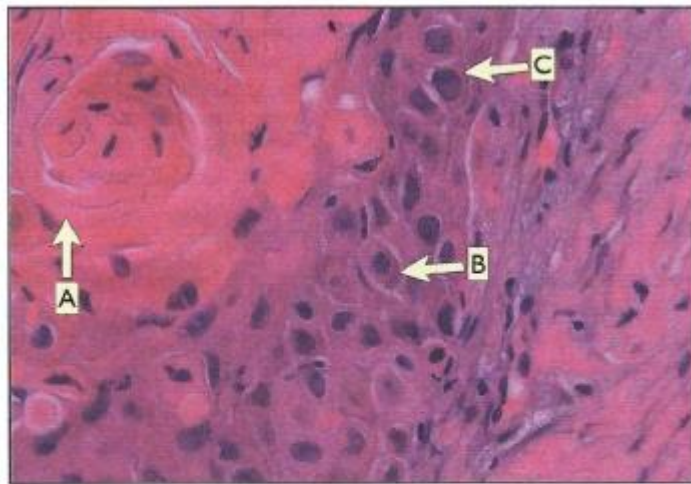
MIR 82 (208): El sarcoma de partes blandas más común en el adulto es:

1. Rabdomyosarcoma. (El más común en niños)
 2. Liposarcoma.*
 3. Fibrosarcoma.
 4. Leiomyosarcoma.
 5. Mesenquimoma maligno.
2. **Carcinomas**: Neoplasias malignas de origen epitelial. Distinguímos:
 - a) **Adenocarcinomas**: Aquellos carcinomas con patrón microscópico de crecimiento glandular. Suelen tener un crecimiento lento, pero gran tendencia a producir metástasis precozmente, siendo el hallazgo histológico más frecuente de la biopsia de una metástasis de cáncer primario desconocido (MIR).
 - b) **Carcinomas escamosos o epidermoides**: Aquellos carcinomas que proceden de las células escamosas de cualquier epitelio pavimentoso estratificado. Histológicamente se caracteriza por presentar perlas corneas (MIR).



A: Perlas córneas

Ejemplo de metástasis de un carcinoma de células escamosas -queratinizante- (es decir, bien diferenciado, productor de queratina) en el que se observan frecuentes perlas córneas.
H-E 100X

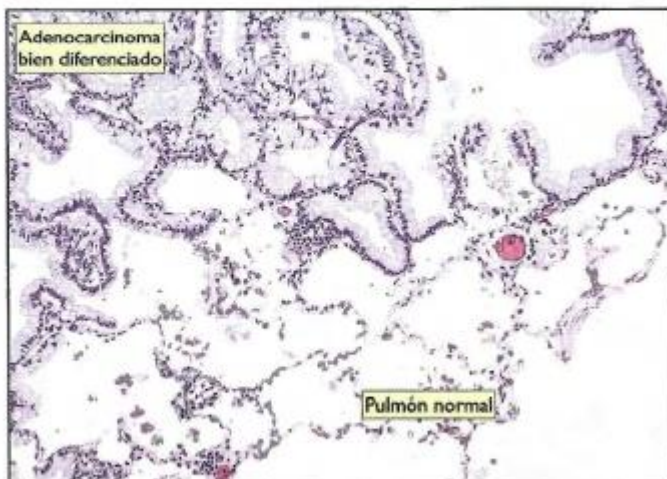


-A: Perla córnea
-B: Mitosis
-C: Núcleos atípicos

El tejido es maligno no tanto por la presencia de perlas córneas si no por la existencia de células malignas o atípicas de núcleos aumentados de tamaño, de contorno irregular, hiper cromáticos y con alta relación núcleo:citoplasma
H-E 200X

MIR 81 (18): La aparición de un globo o perla córnea entre el componente celular de un cordón neoplásico, indica que dicha neoformación es un:

1. Carcinoma epidermoide.*
2. Neuroblastoma.
3. Adenocarcinoma secretor.
4. Ganglioneuroma.
5. Mucocoele.



El ejemplo corresponde a un adenocarcinoma bien diferenciado mucinoso de pulmón. Como puede apreciarse se trata de una tumoración muy bien diferenciada formada por una hilera de células homogéneas, de núcleos basales, bien alineados y muy regulares junto con vacuola mucosa citoplásmica. Presentan un patrón de crecimiento tapizante (lepidico). El tumor va invadiendo los alvéolos pulmonares colapsando paulatinamente el pulmón.

H-E 40X

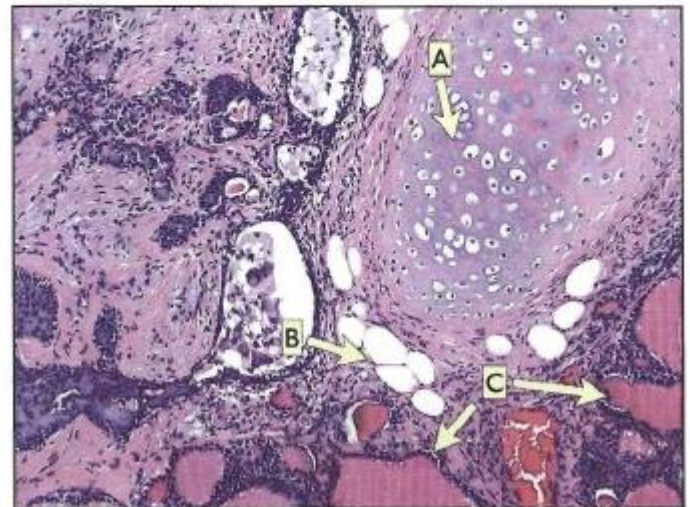
Leslie K.O., Wick M.R. *Practical Pulmonary Pathology. A diagnostic approach*. 1ª Ed. pag. 573

MIR 01 (7226): ¿Cuál de los siguientes tipos histológicos es el hallazgo más frecuente al analizar al microscopio óptico una biopsia de un cáncer de primario desconocido?:

1. Carcinoma escamoso.
2. Carcinoma de células grandes.
3. Adenocarcinoma diferenciado.*
4. Neoplasia pobremente diferenciada.
5. Carcinoma neuroendocrino.

1.3. Tumores especiales

- Tumores mixtos: Aquellos que poseen más de un tipo de células neoplásicas, habitualmente derivados de una misma capa germinal. Tenemos como ejemplos el fibroadenoma de mama, el adenoma pleomorfo de las glándulas salivares y el tumor de Wilms.
- Teratoma: Neoplasias que poseen varios tipos de células neoplásicas derivadas de más de una hoja blastodérmica (habitualmente de las tres hojas) (MIR).



-A: Islote condroide
-B: Islote adiposo
-C: Folículos tiroideos del estruma ovarii.

H-E 100X

En esta imagen presentamos un caso de -Estruma Ovarii- que no es más que una forma de teratoma ovárico en la que predomina la presencia de folículos tiroideos muy bien diferenciados, lo mismo que el cartilago o el tejido adiposo.

MIR 85 (1463): Un tumor ovárico quístico que posee epidermis, tejido neural, tejido pancreático y haces de músculo liso es:

1. Un teratoma maligno.
2. Un teratoma benigno.*
3. Un quiste folicular.
4. Un cistadenoma seroso.
5. Un tumor de Brenner.

- Melanoma: Término usado para referirse al carcinoma de células melanocíticas.
- Seminoma: Carcinomas de origen testicular.
- Coristoma: Anomalia congénita consistente en la presencia de restos de tejido normal de localización ectópica.
- Hamartoma: Son neoplasias benignas constituidas por crecimientos excesivos de tejidos normales maduros, pero en proporciones anormales.

- Embriomas: Neoplasias formadas por células embrionarias del tejido en el que asientan.
- Tumores escirros: Término anatomopatológico que describe tumores de consistencia pétreo, como consecuencia de la síntesis exagerada de colágeno estimulada por las células parenquimatosas neoplásicas (desmoplasia).

1.4. Displasia y carcinoma in situ

Se trata de un crecimiento desordenado, especialmente de los epitelios, caracterizado por la pérdida de la uniformidad de las células individuales y de su orientación arquitectónica. En los epitelios displásicos es común la presencia de pleomorfismo celular (variaciones de tamaño y forma), núcleos hiper cromáticos y abundantes mitosis, aunque de patrón normal. Cuando estos cambios displásicos afectan a todo el grosor del epitelio hablamos de carcinoma in situ. Aunque muchos estudios han demostrado que las lesiones displásicas son un paso previo hacia la génesis de un cáncer, especialmente cuando hablamos de carcinoma in situ, hemos de saber que no todas las displasias evolucionan invariablemente hacia una neoplasia maligna.



Displasia

MIR 08 (9034): Una mujer de 25 años presenta en una citología cervicovaginal de rutina la presencia de coilocitos. La biopsia cervical demuestra la presencia de CIN de alto grado. Mediante técnicas de hibridación se pone de manifiesto la existencia de HPV tipos 16-18. ¿Cuál es la significación biológica y pronóstica de este hallazgo?

1. Que el genoma vírico se halla integrado en el ADN celular del huésped y que el riesgo de desarrollo de un carcinoma invasivo es alto.*
2. Que el genoma vírico no se halla integrado en el ADN celular del huésped y que el riesgo de desarrollo de un carcinoma invasivo es alto.
3. Que el ADN viral permanece en forma episódica libre en la célula huésped y que el riesgo de desarrollo de carcinoma infiltrante es muy alto.
4. Que el ADN viral permanece en forma episódica libre en la célula huésped y que el riesgo de desarrollo de carcinoma infiltrante es bajo.
5. Que existe ya un carcinoma microinvasor.

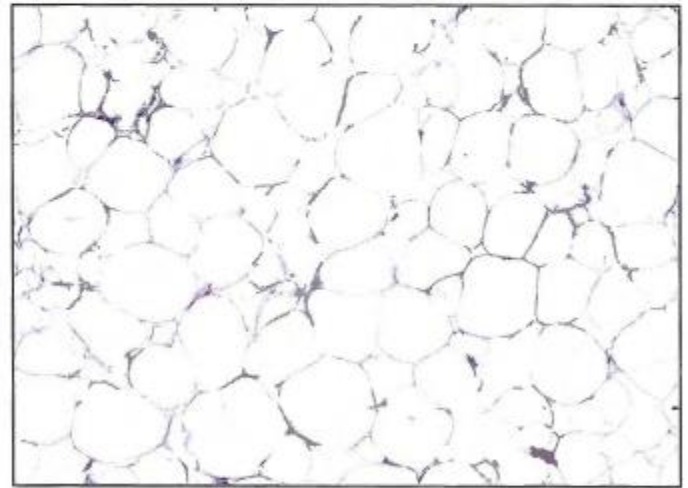
2. Distinción entre neoplasias benignas y malignas

2.1. Tumores benignos

Compuesto por células bien diferenciadas, es decir, similares desde el punto de vista morfológico y funcional con las células normales de las que derivan (MIR). Suelen crecer de forma lenta a lo largo de los años. Crecen formando masas cohesivas y expansivas que permanecen localizadas en su lugar de origen, careciendo de capacidad de infiltrar, invadir y metastatizar a lugares lejanos.

MIR 03 (7731): El término diferenciación aplicado al tejido neoplásico define:

1. El grado de similitud de las células neoplásicas desde el punto de vista morfológico y funcional con las células normales de las que derivan.*
2. La aparición dentro de un tumor de elementos neoplásicos que no están presentes en el órgano o en el tejido en el cual se originan.
3. La presencia de un grado extremo de anaplasia.
4. La presencia de áreas tumorales de morfología diferente en cambios adyacentes del tumor (por ejemplo adenocarcinoma y carcinoma epidermoide).
5. La variación de la morfología tumoral en la recurrencia de la enfermedad.



Ejemplo de neoplasia bien diferenciada: lipoma.

El lipoma es un tumor adiposo benigno que surge en cualquier localización en la que normalmente existe grasa. La mayor parte son subcutáneos y pueden alcanzar un gran tamaño. Son masas de grasa amarillenta finamente capsuladas. Microscópicamente están formados por tejido adiposo maduro sin atipias celulares.

2.2. Tumores malignos

Compuesto por células de diferenciación variable, aunque la presencia de células completamente indiferenciadas (o anaplásicas) es indicativa de transformación maligna. La anaplasia se caracteriza por la presencia de pleomorfismo celular, núcleos hiper cromáticos de gran tamaño, presencia de nucleolos de gran tamaño, gran número de mitosis atípicas, formación de células tumorales gigantes y pérdida de la orientación arquitectónica. La velocidad de crecimiento de la mayoría de los tumores malignos es muy alta y errática, y suelen crecer por infiltración, invasión y destrucción progresiva (MIR) de los tejidos que los rodean. La presencia de metástasis (implantes tumorales sin continuidad con el tumor primario) definen claramente la naturaleza maligna de la neoplasia, ya que los tumores benignos no metastatizan.



Anaplasia

MIR 89 (2403): El criterio fundamental de malignidad en los timomas viene dado por:

1. Extensión macroscópica quirúrgica.*
2. Tipo histológico.
3. Ultraestructura.
4. Asociación con patología inmune.

3. Vías de diseminación

A. SIEMBRA DE CAVIDADES Y SUPERFICIES ORGÁNICAS

Especialmente frecuentes en la cavidad peritoneal, muy característico de los carcinomas de ovario.

B. DISEMINACIÓN LINFÁTICA

Es la vía de diseminación inicial más frecuente de los carcinomas. El patrón de afectación linfática sigue la vía natural de drenaje, aunque a veces los ganglios linfáticos locales pueden ser eludidos (metástasis en salto). Conviene recordar que el aumento de tamaño de los ganglios adyacentes a un cáncer puede ser debido tanto a la diseminación y crecimiento de las células cancerosas, como a una hiperplasia reticular reactiva.

C. DISEMINACIÓN HEMATÓGENA

Es la vía típica de diseminación inicial de los sarcomas. También es precoz en ciertos tumores parenquimatosos, como los foliculares de tiroides y el hepatocarcinoma. Se produce habitualmente por vía venosa, debido quizás al menor grosor de la pared de estos vasos. Los órganos más frecuentemente afectados por este tipo de diseminación son el hígado (vía vena porta) y los pulmones (vía vena cava). Existen también tumores con tendencia a crecer vía intravenosa, como es el cáncer renal a través de la vena renal.

D. CASCADA METASTÁSICA:

La cascada metastásica de los tumores malignos consta de dos fases:

1. Invasión de la matriz extracelular: Proceso activo que consta de las siguientes fases:
 - a. La pérdida de adherencia entre las células neoplásicas (MIR).
 - b. La fijación de las células neoplásicas a la laminina y fibronectina de la matriz extracelular (MIR).
 - c. Degradación de la matriz extracelular (MIR).
 - d. La migración de las células tumorales tras de la degradación de la membrana (MIR).
2. Diseminación vascular y asentamiento de las células tumorales.

MIR 04 (7990): Señala cuál de los siguientes hechos NO forma parte de la primera fase de la cascada metastásica de los tumores malignos:

1. La fijación de las células neoplásicas a la laminina y fibronectina de la matriz extracelular.
2. La pérdida de adherencia entre las células neoplásicas.
3. La neoangiogénesis de vasos linfáticos en el campo de desarrollo del tumor.*
4. La migración de las células tumorales tras de la degradación de la membrana.
5. La degradación de la matriz extracelular.

4. Bases moleculares del cáncer

Se inicia a partir de una lesión genética no letal adquirida por acción de agentes ambientales o puede heredarse con la línea germinal. Es un proceso de múltiples pasos, que determina lo que se denomina progresión tumoral. Esta lesión genética se centra en tres tipos principales de genes reguladores del crecimiento normal:

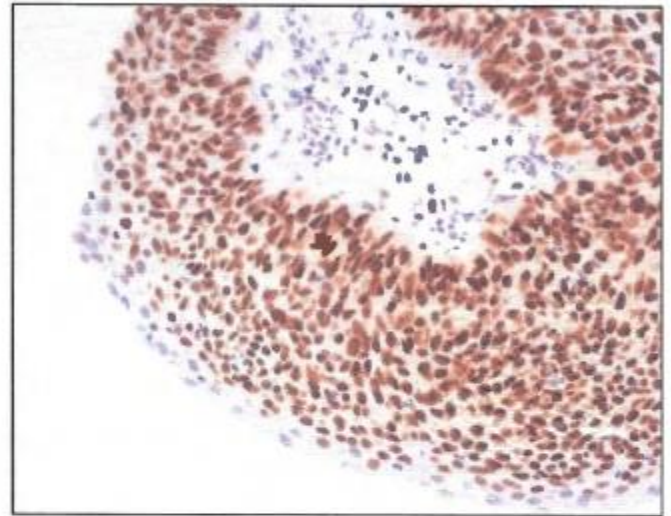
A. PROTOONCOGENES

Son genes que estimulan el crecimiento y diferenciación fisiológica. Su mutación determina la aparición de **ONCOGENES**, que conducen a un crecimiento y diferenciación celular incontrolado. Son ejemplos los protooncogenes ras, abl, myc o erb-B.

B. ANTIONCOGENES

Son genes que inhiben el crecimiento celular. Su mutación determina la ausencia de esta inhibición, dando lugar a un crecimiento incontrolado. Destaca el p53 (TP53) que es el gen

diana más frecuentemente alterado en neoplasias humanas. (MIR).



La imagen corresponde a una tinción IHQ para TP53 sobre un carcinoma escamoso papilar de epiglotis. Como puede apreciarse la tinción es nuclear e intensa, afectando a la mayor parte del espesor del revestimiento epitelial, únicamente muestra tinción débil y difusa las capas superficiales de células. Se interpreta como sobre-expresión por mutación del gen TP53 con acumulación de la proteína mutada TP53, que es la que se tiñe. La mutación del gen TP53 se ha observado en una amplia variedad de tumores de órganos como vejiga, colo-rectal, esófago, pulmón, cabeza y cuello, ovario, páncreas, próstata, piel, estómago y muchos otros.

IHQ 200X

Steele RJ, Lane DP. P53 in cancer: a paradigm for modern management of cancer [review]. *Surgeon* 2005; 3: 197-05

MIR 03 (7730): ¿Cuál es el gen diana más frecuentemente alterado en neoplasias humanas?:

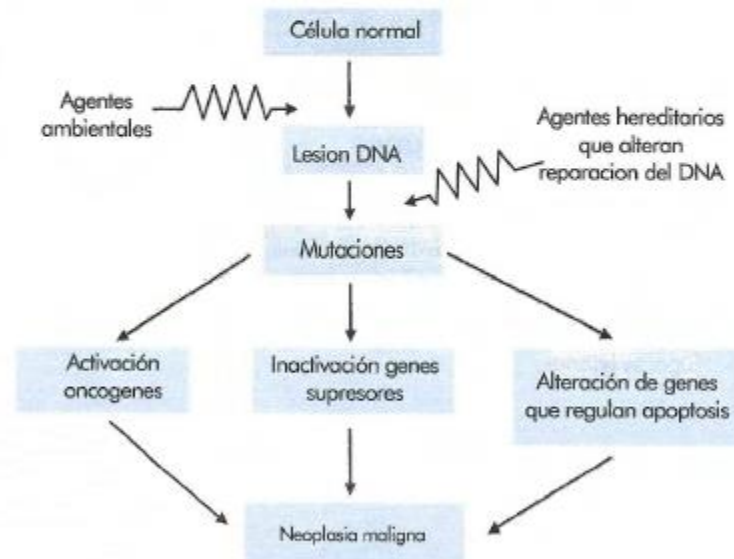
1. p53 (TP53).*
2. p16 (INK4a).
3. Retinoblastoma.
4. K-Ras.
5. c-MYC.

C. GENES QUE REGULAN LA APOPTOSIS

Existen mutaciones que determinan la hiperexpresión de genes antiapoptóticos, como por ejemplo el bcl-2, que se objetiva en el 85% de los linfomas B foliculares.

D. GENES QUE REGULAN LA REPARACIÓN DEL DNA

Estos genes no son per se oncogénicos, pero sus mutaciones facilitan la actuación de los genes anteriormente mencionados.



5. Estadaje

Con fines clínicos, terapéuticos, pronósticos y científicos, se clasifican los tumores mediante el sistema internacional TNM (MIR):

T: Define el tamaño y la extensión local del tumor primario.

N: Define la afectación de los ganglios regionales.

M: Se basa en la presencia de metástasis a distancia.

MIR 96 FAM (4619): La estadificación de un tumor canceroso se basa:

1. En el grado de diferenciación de las células tumorales.
2. En el número de mitosis que muestra el tejido tumoral.
3. En el tamaño del tumor, el grado de extensión a los ganglios regionales y en la presencia o no de metástasis hematógenas.*
4. En la atipia y necrosis celular.
5. En el polimorfismo celular y número de mitosis.

MIR 06 (8514): Un paciente de 65 años acude a consulta de urología al haberle sido detectado un PSA en sangre de 20 ng/L. La ecografía muestra un nódulo de 2 cms. localizado en el lóbulo izquierdo en el que la biopsia demuestra carcinoma. El estudio de extensión no pone de manifiesto metástasis a distancia, adenopatías sospechosas, ni invasión de órganos vecinos. Se le realiza prostatectomía radical. ¿Cuál de los siguientes parámetros tiene importancia pronóstica?:

1. La estadificación anatómica en la pieza de resección y el volumen total de la glándula.
2. La estadificación anatómica en la pieza de resección y el score de Gleason.*
3. La estadificación anatómica en la pieza de resección y el grado tumoral según Bloom-Richardson.
4. El volumen tumoral estimado en comparación con el volumen glandular total.
5. El volumen tumoral estimado en comparación con la cifra preoperatoria del PSA.

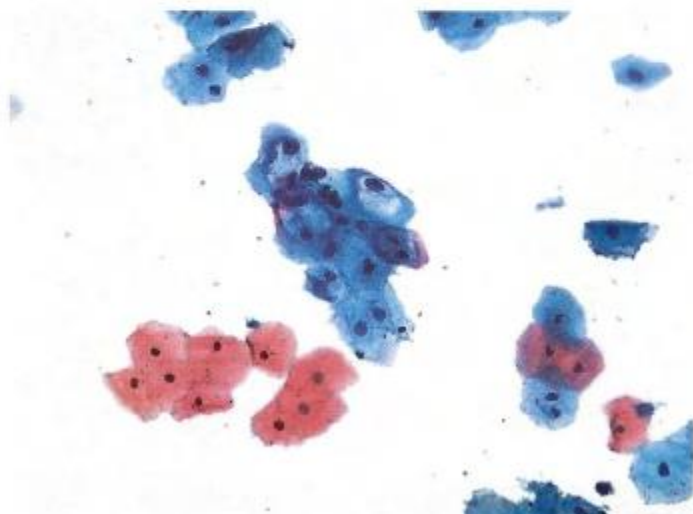
6. Diagnóstico de las neoplasias

6.1. Estudio citológico

Valora el carácter anaplásico de las células recogidas, bien mediante frotis, bien mediante PAAF (punción aspiración con aguja fina). Es usado para el estudio de múltiples neoplasias, siendo de gran utilidad para el diagnóstico y control del cáncer de cérvix.

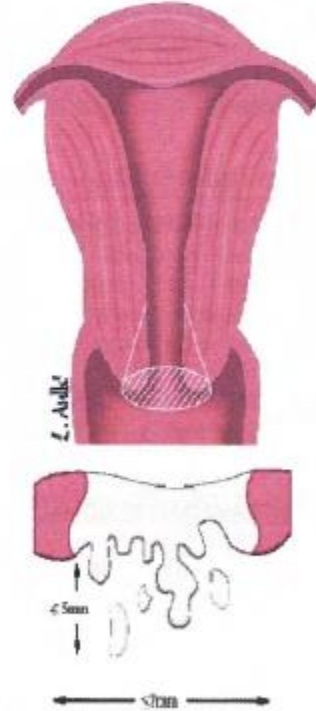
MIR 13 (10037): El papiloma virus humano (HPV) está implicado en la patogenia del:

1. Cáncer de cérvix.*
2. Cáncer de endometrio.
3. Cáncer de ovario.
4. Cáncer de mama.
5. Linfoma de Burkitt.



Efecto citopático inducido por HPV en el epitelio cervical

La imagen corresponde una citología ginecológica en la que se aprecia la presencia de coilocitos (centro de la imagen) que son células plano escamosas con efecto citopático inducido por el HPV que da lugar a núcleos hiper cromáticos, angulosos y aumentados de tamaño y a un característico halo citoplásmico perinuclear. Estas células son representativas de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL).



6.2. Inmunocitoquímica

Se basa en la identificación en la muestra histológica de productos celulares y de marcadores de superficie mediante anticuerpos monoclonales específicos. Es especialmente útil para la clasificación de tumores malignos indiferenciados y de las leucemias y linfomas. Destacan:

1. Filamentos intermedios: Entre ellos no se incluye la fibronectina (MIR):

1. Queratina: Tumor de origen epitelial (carcinoma).

Desmina y vimentina: Específicas de neoplasias de origen mesenquimal.

2. Proteína ácida glial fibrilar: En neoplasias de células gliales.
3. Enolasa neuronal: Aparece en células neuronales primitivas (pe. tumores neuroendocrinos).

- PSA (Antígeno prostático específico): Cáncer de próstata.
- Antígeno relacionado con el factor VIII: Angiosarcoma.
- Tiroglobulina: Cáncer tiroideo.
- Calcitonina: Cáncer medular de tiroides.
- Desmoplaquina: Tumores de células epiteliales.
- Mioglobina: En neoplasias de músculo esquelético.
- S-100: Melanoma.
- AFP: En tumores de células germinales y hepatocarcinoma.
- HCG: En el coriocarcinoma.
- CEA: En adenocarcinomas, especialmente del aparato digestivo (colon, páncreas... etc). Negativo en mesoteliomas (MIR).
- LCA (Antígeno común leucocitario): Linfomas.

MIR 90 (2799): Los filamentos intermedios, uno de los constituyentes del citoesqueleto celular, son determinantes importantes de la estructura celular. Según la proteína básica que los integra se consideran como marcadores de estirpe celular y/o estadio de diferenciación celular. ¿Cuál de las siguientes proteínas no es propia de filamentos intermedios?:

1. Vimentina.
2. Fibronectina.* (Proteína de unión del colágeno)
3. Queratina.
4. Desmina.
5. Proteína ácida glial fibrilar.

MIR 98 (5904): Un paciente de 52 años aqueja dolor torácico, disnea y derrames pleurales recidivantes, presentando una tumoración difusa en la pleura visceral, que histológicamente está constituida por papilas revestidas por células cuboideas dotadas con largos y delgados microvillis sin positividad para el antígeno carcinoembrionario. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos debe hacerse en primer lugar? :

1. Mesotelioma benigno.
2. Metástasis pleural de adenocarcinoma pulmonar.
3. Metástasis pleural de un linfoma.
4. Sarcoma pleural.
5. Mesotelioma maligno.*

6.3. Diagnóstico molecular

A. DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

Distingue proliferaciones benignas (policlonales) de las malignas (monoclonales). Útil para el diagnóstico de reordenamientos genéticos característicos de ciertas neoplasias; p.e. cromosoma Phidadelphia de la LMC.

B. PRONÓSTICO DE TUMORES MALIGNOS

P.e. la amplificación de N-myc y las deleciones de 1p son factores de mal pronóstico de neuroblastoma (MIR).

C. DETECCIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

D. DIAGNÓSTICO DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A CÁNCER

P.e. mutación de los genes BRCA-1 y BRCA-2 predispone a cáncer de mama.

6.4. Citometría de flujo

Permite medir cuantitativamente ciertas características celulares, como:

- Antígenos de membrana: Útil para la clasificación de leucemias y linfomas.
- Contenido en DNA: Mide la ploidía celular. En el neuroblastoma, la euploidía o peridiploidía medida por citometría de flujo se asocia a mal pronóstico (MIR).

MIR 00 (6946): De los factores citados a continuación como predictivos de buen pronóstico en el neuroblastoma, uno de ellos es FALSO. Señálelo:

1. Edad menor de 1 año.
2. Euploidía o peridiploidía de ADN medida por citometría de flujo.*
3. Ausencia de amplificación de N-myc.
4. Amplificación de Trk A.
5. Abundante estroma fibrilar.

6.5. Marcadores tumorales

Son indicadores tumorales bioquímicos (es decir, se detectan en un análisis de sangre) de la presencia de un tumor. Dada la falta de sensibilidad y especificidad, no constituyen un método fiable para el diagnóstico de cáncer, pero son de utilidad para determinar la respuesta al tratamiento y la presencia de recidivas durante el seguimiento.

| REPASO | | |
|--------------------------------------|---|--|
| Principales marcadores tumorales | | |
| Marcadores | Cánceres asociados | |
| Antígenos oncofetales | | |
| α -fetoproteína (AFP) | Carcinoma hepatocelular, tumores germinales no seminomatosos del testículo. | |
| CEA | Carcinomas de colon, páncreas, estomago, pulmón y mama. | |
| | Glucoproteínas | |
| CA-19.9 | Cáncer de colon y páncreas | |
| CA-125 | Cáncer de ovario | |
| CA-15.3 | Cáncer de mama | |
| | Hormonas | |
| hGC | Tumores trofoblásticos, tumores no seminomatosos del testículo. | |
| Catecolaminas | Feocromocitoma | |
| Calcitonina | Carcinoma medular | |
| Proteínas específicas | | |
| Inmunoglobulinas | Gammapatías monoclonales | |
| Antígeno específico prostático (PSA) | Cáncer de próstata | |



RESUMEN DE NEOPLASIAS

1. NOMENCLATURA:

- Neoplasia es una masa anormal de tejido, con un crecimiento que sobrepasa al de los tejidos normales y no coordinado con los de éstos. La palabra "cáncer" se reserva para aquellas neoplasias malignas.
- Los tumores benignos se designan añadiendo el sufijo -oma al nombre de la células de procedencia.
- Adenoma es una neoplasia epitelial benigna que forma patrones glandulares o bien que deriva de alguna glándula, independientemente que reproduzcan este patrón. Si forma quistes hablaremos de cistoadenomas.
- Papilomas son tumores epiteliales benignos que crecen reproduciendo estructuras en dedo de guante y protuyen desde las superficies epiteliales.
- Pólipo es una neoplasia que produce una proyección sobre una superficie mucosa. Los pólipos adenomatosos intestinales son ejemplos de su potencial de malignización (MIR).
- Los tumores malignos se denominan Sarcomas si nacen de los tejidos mesenquimales o Carcinomas si tienen un origen epitelial.
- Los adenocarcinomas son carcinomas con patrón microscópico de crecimiento glandular. Tienen un crecimiento lento, pero gran tendencia a producir metástasis precozmente, siendo el hallazgo histológico más frecuente de la biopsia de una metástasis de cáncer primario desconocido (MIR). Los carcinomas escamosos o epidermoides son aquellos carcinomas que proceden de las células escamosas de cualquier epitelio pavimentoso estratificado y se caracterizan por presentar perlas córneas (MIR).
- Displasia es un crecimiento desordenado caracterizado por la pérdida de la uniformidad de las células individuales y de su orientación arquitectónica.. Cuando estos cambios displásicos afectan a todo el grosor del epitelio hablamos de carcinoma in situ. Las lesiones displásicas son un paso previo hacia la génesis de un cáncer, pero no todas las displasias evolucionan invariablemente hacia una neoplasia maligna (MIR).

2. DISTINCIÓN ENTRE NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS:

- Los tumores benignos están compuesto por células bien diferenciadas (células similares desde el punto de vista morfológico y funcional a las células normales de las que derivan (MIR), suelen crecer de forma lenta a lo largo de los años, formando masas cohesivas y expansivas que permanecen localizadas en su lugar de origen, careciendo de capacidad de infiltrar, invadir y metastatizar a lugares lejanos.
- Los tumores malignos suelen presentar células completamente indiferenciadas (o anaplásicas), la velocidad de crecimiento es muy alta y errática, y suelen crecer por infiltración, invasión y destrucción progresiva de los tejidos que los rodea (MIR). La presencia de metástasis (implantes tumorales sin continuidad con el tumor primario) definen claramente la naturaleza maligna de la neoplasia, ya que los tumores benignos no metastatizan.

3. VÍAS DE DISEMINACIÓN:

- Por siembra de cavidades y superficies orgánicas, diseminación linfática (vía más frecuente de diseminación inicial de los carcinomas) o por diseminación hematogena (vía típica de los sarcomas).
- La primera fase de la cascada metastásica de los tumores malignos viene dada por: La pérdida de adherencia entre las células neoplásicas, fijación de las células neoplásicas a la laminina y fibronectina de la matriz extracelular, degradación de la matriz extracelular y la migración de las células tumorales tras de la degradación de la membrana (MIR).

4. BASES MOLECULARES DEL CÁNCER:

- La carcinogénesis se inicia a partir de una lesión genética no letal que se centra en: Protooncogenes, antioncogenes, genes que regulan la apoptosis y genes que regulan la reparación del DNA.
- El gen diana más frecuentemente alterado en las neoplasias humanas es el p53 (MIR).

5. ESTADIAJE:

- Se utiliza el sistema TNM, que se basa en el tamaño del tumor, el grado de extensión a los ganglios regionales y en la presencia o no de metástasis hematógenas (MIR).

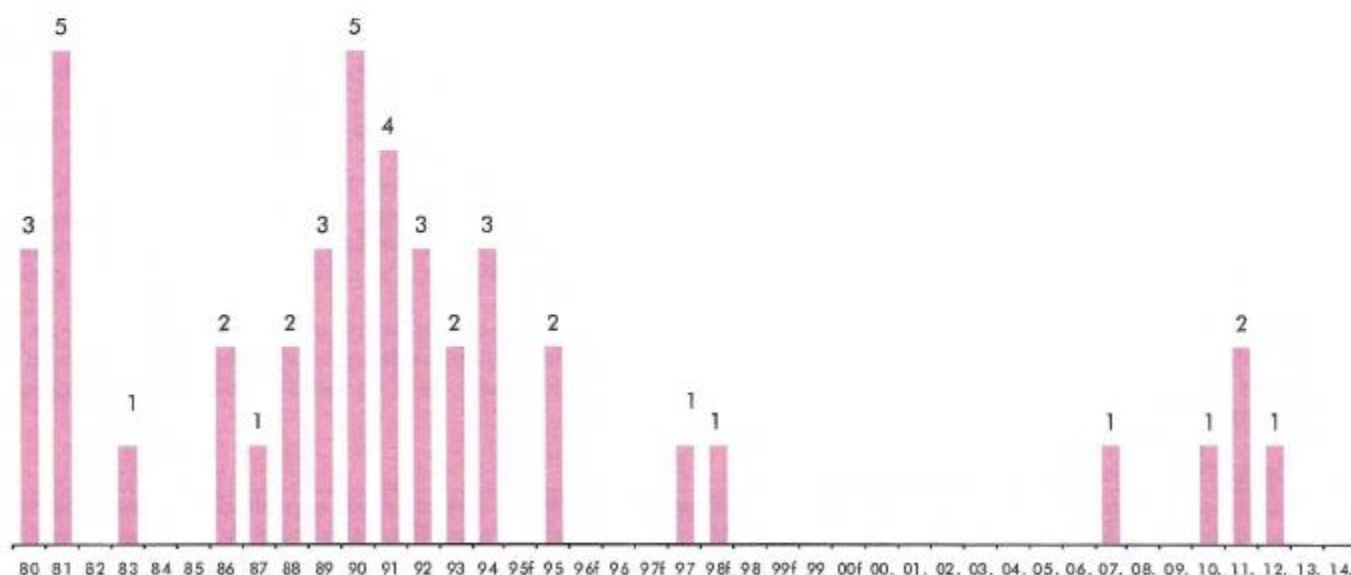
6. DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS:

- Mediante el estudio citológico (valorar el grado de anaplasia celular), inmunocitoquímica (identificación de productos celulares y de marcadores de superficie mediante anticuerpos monoclonales específicos), diagnóstico molecular, citometría de flujo y marcadores tumorales. Los mesoteliomas carecen de positividad para el CEA (MIR).

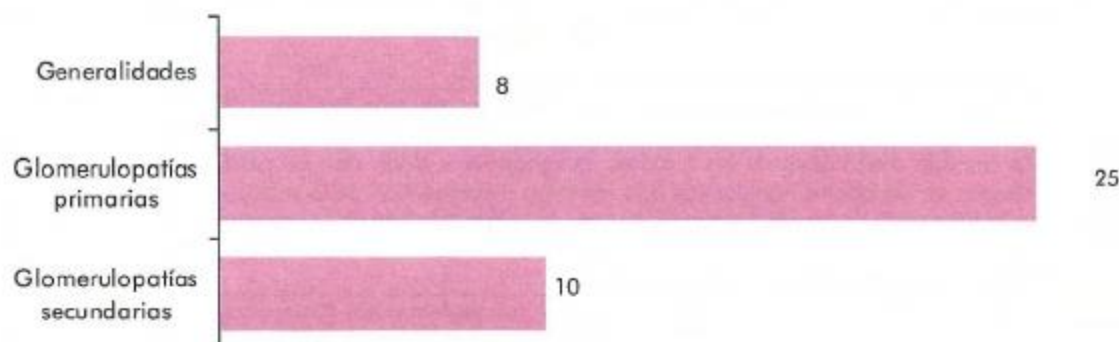
Enfermedades glomerulares

IV

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

Capítulo muy preguntado en todos los exámenes de MIR por su complejidad y facilidad de equivocación:

- Glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas (recordarlo así y ver foto).
- Síndrome de Goodpasture: anticuerpos antimembrana basal glomerular y pulmonar. Depósitos lineales de IgG y C3 por inmunofluorescencia directa.
- Nefropatía IgA o Enf. de Berger asociado a púrpura de Schönlein-Henoch. Considerada la glomerulonefritis más frec. en el mundo. Causa frec. de hematuria. Depósitos mesangiales de IgA por inmunofluorescencia.
- Nefropatía diabética: lesión glomerular genuina con engrosamiento de la MBG, nódulos mesangiales de Kimmelstiel-Wilson-patognomónica.

1. Glomerulonefritis Rápidamente progresiva: SEMILUNAS EPITELIALES que son proliferaciones extracapilar de la cápsula de Bowman (7MIR)
2. El síndrome de Goodpasture está producido por anticuerpos antimembrana basal glomerular y pulmonar con depósitos lineales de inmunocomplejos por inmunofluorescencia directa (6MIR)
3. Nefropatía IgA o Enf. de Berger: hematuria recidivante (MIR), asociado a púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedades hepáticas (MIR), aumento de la matriz mesangial (MIR), MBG normal (MIR), depósitos mesangiales de IgA (MIR). (4MIR)
4. Nefropatía diabética: localización genuina en el glomérulo, engrosamiento de la MBG, nódulos hialinos mesangiales - Glomeruloesclerosis de Kimmelstiel-Wilson- patognomónica (4MIR).
5. GN Lúpica: cinco patrones: normal, GN lúpica mesangial, GN prolif. focal, GN prolif. difusa (más frec. y más grave), GN membranosa (3MIR)
6. GN Membrano-proliferativa: relacionada con hepatitis-B, crioglobulinemia e hipocomplementemia persistente. Engrosamiento de la MBG (3MIR)
7. GN Membranosa: Depósitos subendoteliales/extramembranosos (2MIR)

1. Generalidades

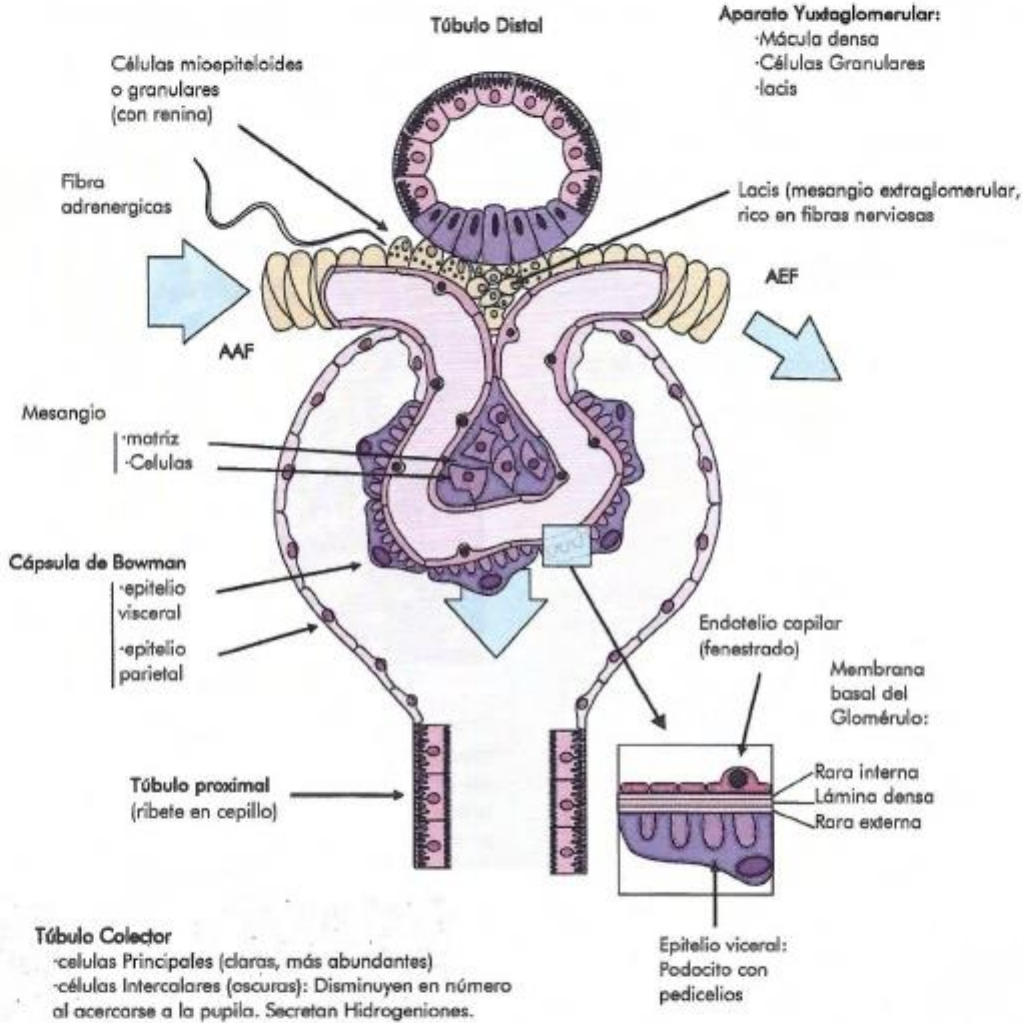
1.1. Anatomía normal del glomérulo

Se trata de una estructura destinada a la filtración del plasma constituida por una densa red capilar anastomosada revestida por dos capas de epitelio; visceral y parietal. El epitelio visceral se encuentra sobre las paredes capilares y se separa de las células endoteliales por la membrana basal, dando lugar a la membrana de filtración, y el epitelio parietal recubre el espacio de Bowman.

La membrana de filtración está compuesta por:

- Capa de células endoteliales fenestradas.
- Membrana basal glomerular (MBG): Se divide en tres capas; una central gruesa (lámina densa), y dos periféricas más delgadas (lámina rara interna y externa). Compuesta fundamentalmente por colágeno tipo IV.
- Células epiteliales viscerales o podocitos: Presentan unas prolongaciones digitiformes, denominadas pedicelos, que se adhieren a la MBG constituyendo la barrera de filtración más selectiva.

Los ovillos glomerulares descansan sobre el mesangio, que está formado por una matriz mesangial compuesta por glucoproteínas PAS positivo y por células mesangiales, con función contráctil, fagocítica y con capacidad de sintetizar matriz mesangial y mediadores biológicos.

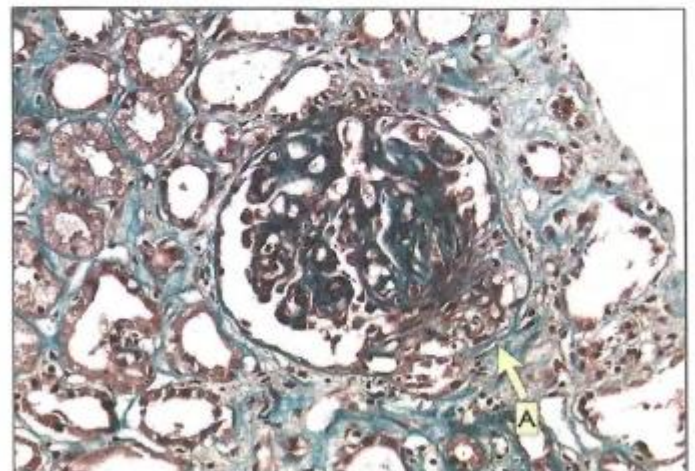


1.2. Alteraciones histológicas

A. PROLIFERACIÓN CELULAR

Puede proliferar cualquier componente celular del glomérulo. Patrones:

- Proliferación endocapilar: Proliferan las células endoteliales. Aparece en la GN postinfecciosa (MIR).
- Proliferación extracapilar: Proliferan las células epiteliales parietales de la cápsula de Bowman, pudiendo dar lugar a semilunas. Aparece en las GN rápidamente progresivas (5MIR).
- Proliferación mesangial: Aparece en la GN mesangial y en la GN membranoproliferativa.



-A: Glomérulo que presenta extensa semiluna epitelial que atrapa y desplazamiento del ovillo capilar hacia el polo vascular. Se observa fibrosis mesangial y colapso de las asas capilares del ovillo glomerular.



repeMIR

La lesión histológica característica de la glomerulonefritis rápidamente progresiva es las medias lunas epiteliales (proliferación extracapilar). (5+)

Tricómico de Masson 200X

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome asociado a una lesión glomerular grave no correspondiente a ninguna forma etiológica específica de glomerulonefritis. Se caracteriza por la pérdida rápida y progresiva de la función renal asociada a oliguria intensa y (si no se trata) a muerte por insuficiencia renal en cuestión de semanas a meses. El cuadro histológico predominante es la formación de -Semilunas- que son proliferaciones de las células parietales de la cápsula de Bowman y migración de monocitos y macrófagos hacia el espacio urinario. Eventualmente las semilunas obliteran el espacio de Bowman y comprimen el ovillo glomerular.

Robbins y Cotran, *Patología Estructural y Funcional 7ª Ed.*, pag. 980

MIR 80 (21): La lesión que caracteriza a la glomerulonefritis rápidamente progresiva es:

1. La glomerulonefritis membranosa.
2. Las medias lunas epiteliales.*
3. La glomerulonefritis de cambios mínimos.
4. La proliferación endocapilar y mesangial.
5. Ninguna de las anteriores.

MIR 81 (427): La lesión que caracteriza a la glomerulonefritis rápidamente progresiva es:

1. La glomerulonefritis membranosa.
2. Las medias lunas epiteliales.*
3. La glomerulonefritis de cambios mínimos.
4. La proliferación endocapilar y mesangial.
5. Ninguna de las anteriores.

MIR 88 (2262): ¿Cuál es el sustrato morfoestructural de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica ?

1. Depósitos intramembranosos.
2. Depósitos lineales de IgA en la membrana basal.
3. Proliferación endocapilar.*
4. Proliferación mesangial difusa.
5. Ninguna de las anteriores.

MIR 91 (2861): Señalar cual de las siguientes opciones constituye un hallazgo histológico muy común en las Glomerulonefritis rápidamente progresivas:

1. Capilares glomerulares en asa de alambre.
2. Necrosis tubular.
3. Proliferación extracapilar de las células epiteliales de la cápsula de Bowman.*
4. Hiperplasia mucóide de la íntima en arterias interlobulares.
5. Depósitos de cadenas ligeras en mesangio.

MIR 94 (3729): ¿Cuál es el sustrato morfológico característico en la biopsia renal de un paciente con glomerulonefritis rápidamente progresiva?

1. Proliferación extracapilar extensa.*
2. Proliferación endocapilar.
3. Depósitos lineales de IgG en la inmunofluorescencia.
4. Depósitos granulares de IgG en la inmunofluorescencia.
5. Depósitos subepiteliales.

MIR 95 (4320): La alteración anatomopatológica más frecuente encontrada en la glomerulonefritis rápidamente progresiva es:

1. Proliferación extracapilar extensa.*
2. Proliferación mesangial difusa.
3. Proliferación endocapilar.
4. Proliferación mesangiocapilar.
5. Glomerulosclerosis difusa.

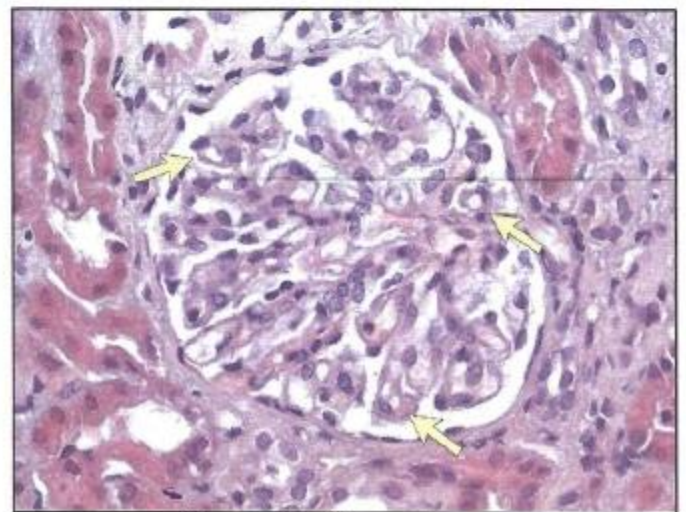
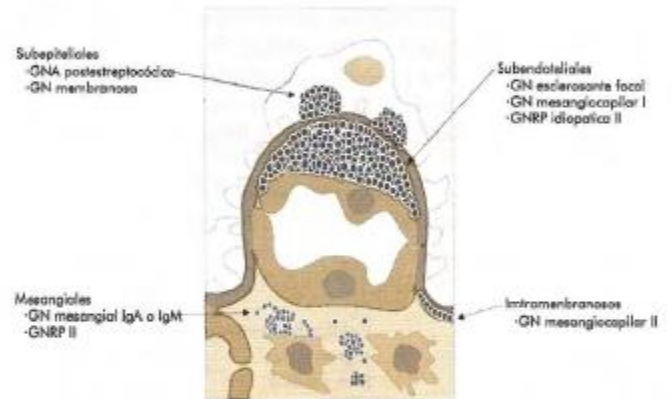
B. DEPÓSITOS

Se trata de complejos inmunes depositados en el glomérulo. Se localizan mediante microscopía electrónica y sus componentes y morfología (lineal o granular) se objetivan mediante inmunofluorescencia directa (IFD). Distinguimos:

- Depósitos mesangiales: Dentro del mesangio. Típico de la enfermedad de Berger.
- Depósitos subendoteliales: Entre la célula endotelial y la membrana basal. Se visualizan en la GN membranoproliferativa tipo I.

- Depósitos intramembranosos: Dentro de la membrana basal. Típico de la GN membranoproliferativa tipo II.
- Depósitos subepiteliales o extramembranosos: Entre la membrana basal y el podocito. Aparecen en la GN membranosa (2MIR), GNRP tipo I y II y en la GN postestreptocócica (jorobas o "humps").

Localización de los depósitos al microscopio óptico y electrónico



Glomerulonefritis membranosa

Imagen en la que se observa un glomérulo con características de glomerulonefritis membranosa estadio III, en la que se aprecia un claro encinturamiento (flechas) de los vasos por una membrana basal muy gruesa, lo que da al penacho capilar un aspecto muy rígido con mucha sustancia fibrilar eosinófila alrededor de los vasos. H-E 200X



Glomerulonefritis membranosa

-A: Pared capilar con depósitos inmunofluorescentes granulares.
-B: Luz capilar.
Inmunofluorescencia, del mismo caso que la figura precedente, en la que se observan depósitos de IgG periféricos granulares. Los depósitos granulares detectan los acúmulos proteináceos redondeados en la membrana basal.
Inmunofluorescencia (+) para IgG 200X
Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology 9ª Ed.*, vol. I pag. 1174

MIR 81 (432): La glomerulonefritis membranosa idiopática:

1. Tiene una moderada proliferación celular.
2. Tiene usualmente depósitos mesangiales.
3. Tiene usualmente depósitos subendoteliales.
4. Los depósitos son subepiteliales.*
5. Todas son ciertas.

MIR 89 (2415): En la glomerulonefritis membranosa es característico:

1. Proliferación de la membrana basal.
2. Los depósitos extramembranosos.*
3. La persistencia del síndrome nefrótico.
4. La respuesta favorable a los esteroides.
5. La ausencia de síndrome nefrótico.

C. ENGROSAMIENTO DE LA MBG

Con el microscopio óptico se visualiza como un engrosamiento de las paredes capilares, y con el microscopio electrónico distinguimos:

- Engrosamiento de la MBG propiamente dicha: Glomerulosclerosis diabética.
- Depósito de un material amorfo electrón denso en el lado epitelial, endotelial o dentro de la propia MBG.

D. INFILTRACIÓN LEUCOCITARIA

Aparece en algunas GN agudas, siendo muy intensa en la GN postestreptocócicas (GN exudativa).

E. HIALINIZACIÓN Y ESCLEROSIS

Depósito extracelular de un material homogéneo y eosinófilo similar a la MBG, que determina una distorsión de la arquitectura normal del glomérulo (esclerosis). Distinguir de la fibrosis, que es un acúmulo de colágeno.

1.3. Patogenia de las lesiones glomerulares

Los mecanismos inmunitarios subyacen en la mayoría de la glomerulopatías primarias y en buena parte de las secundarias. La diabetes mellitus y la HTA también son causas de enfermedad glomerular. Dentro de los mecanismos inmunitarios, destacar:

1. LESIÓN MEDIADA POR ANTICUERPOS:

Mecanismo más frecuentemente asociado.

- a) Depósitos de inmunocomplejos "in situ":
 - Anticuerpos contra antígenos glomerulares intrínsecos
 - Anticuerpos contra antígenos implantados
- b) Nefritis por inmunocomplejos circulantes.
- c) Nefritis por anticuerpos citotóxicos.

2. LESIÓN MEDIADA POR INMUNIDAD CELULAR

3. ACTIVACIÓN DE LA VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO

Relacionado con la GN membranoproliferativa tipo II.

1.4. Clasificación de las lesiones glomerulares

A. GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVAS: también conocidas como inflamatorias. Destaca la proliferación y destrucción, manifestándose clínicamente como un síndrome nefrótico. Pertenecen a este grupo la gn postestreptocócica, la gnrp y la proliferativa mesangial.

B. GLOMERULONEFRITIS NO PROLIFERATIVAS

Existe lesión de la barrera de filtración, que determina la aparición de un síndrome nefrótico. Son no proliferativas la enfermedad por cambios mínimos, la GN membranosa y la glomerulosclerosis focal y segmentaria.

C. ENFERMEDADES DE DEPÓSITO

Por precipitación de diferentes materiales en el espacio extravascular glomerular.

D. MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

La lesión del glomérulo se localiza fundamentalmente a nivel de la red vascular del glomérulo. Sirva de ejemplo el síndrome hemolítico-urémico.

2. Glomerulopatías primarias

2.1. GN proliferativa aguda

También conocida como GN postinfecciosa o GN postestreptocócica, dado que suele asociarse en la mayoría de los casos a infecciones estreptocócicas. Causadas habitualmente por inmunocomplejos.

- Clínica: Sd. nefrítico con importante hematuria 1 a 2 semanas después de infección estreptocócica. Se acompaña de hipocomplementemia transitoria.
- M.O.: Glomérulos hipercelulares y aumentados de tamaño por proliferación de las células endoteliales (GN proliferativa endocapilar difusa) (MIR), mesangiales y en menor medida, epiteliales y por infiltración leucocitaria difusa (GN exudativa).
- IFD: Depósitos granulosos focales y dispersos de IgG, IgM y C₃ en el mesangio y MBG.
- M.E.: Depósitos electrodenso amorfos subepiteliales con forma de joroba ("Humps").



MIR 88 (2262): ¿Cuál es el sustrato morfoestructural de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica? :

1. Depósitos intramembranosos.
2. Depósitos lineales de IgA en la membrana basal.
3. Proliferación endocapilar.*
4. Proliferación mesangial difusa.
5. Ninguna de las anteriores.

MIR 08 (9031): Una de las siguientes características morfológicas, NO corresponde a la glomerulonefritis proliferativa aguda post-estreptocócica:

1. Afectación difusa de penachos glomerulares.
2. Infiltración glomerular por neutrófilos.
3. Proliferación de células endoteliales y mesangiales.
4. Depósitos mesangiales de IgA.*
5. Depósitos subepiteliales de material electrodenso.

2.2. Gn rápidamente progresiva (GNRP)

- Clínica: Pérdida rápida y progresiva de la función renal.
- M.O.: Presencia de semilunas en la mayoría de los glomérulos (proliferación extracapilar extensa) (5MIR). Las semilunas están formadas por una proliferación de células del epitelio parietal y por la emigración de monocitos al espacio de Bowman. Se objetivan bandas de fibrina prominentes, lo que sugiere que el escape de fibrina al espacio de Bowman es un importante factor patogénico en la formación de semilunas.



MIR 80 (21): La lesión que caracteriza a la glomerulonefritis rápidamente progresiva es:

1. La glomerulonefritis membranosa.
2. Las medias lunas epiteliales.*
3. La glomerulonefritis de cambios mínimos.
4. La proliferación endocapilar y mesangial.
5. Ninguna de las anteriores.

MIR 81 (427): La lesión que caracteriza a la glomerulonefritis rápidamente progresiva es:

1. La glomerulonefritis membranosa.
2. Las medias lunas epiteliales.*
3. La glomerulonefritis de cambios mínimos.
4. La proliferación endocapilar y mesangial.
5. Ninguna de las anteriores.

MIR 91 (2861): Señalar cual de las siguientes opciones constituye un hallazgo histológico muy común en las Glomerulonefritis rápidamente progresivas:

1. Capilares glomerulares en asa de alambre.
2. Necrosis tubular.
3. Proliferación extracapilar de las células epiteliales de la cápsula de Bowman.*
4. Hiperplasia mucoide de la íntima en arterias interlobulares.
5. Depósitos de cadenas ligeras en mesangio.

MIR 94 (3729): ¿Cuál es el sustrato morfológico característico en la biopsia renal de un paciente con glomerulonefritis rápidamente progresiva?

1. Proliferación extracapilar extensa.*
2. Proliferación endocapilar.
3. Depósitos lineales de IgG en la inmunofluorescencia.
4. Depósitos granulares de IgG en la inmunofluorescencia.
5. Depósitos subepiteliales.

MIR 95 (4320): La alteración anatomopatológica más frecuente encontrada en la glomerulonefritis rápidamente progresiva es:

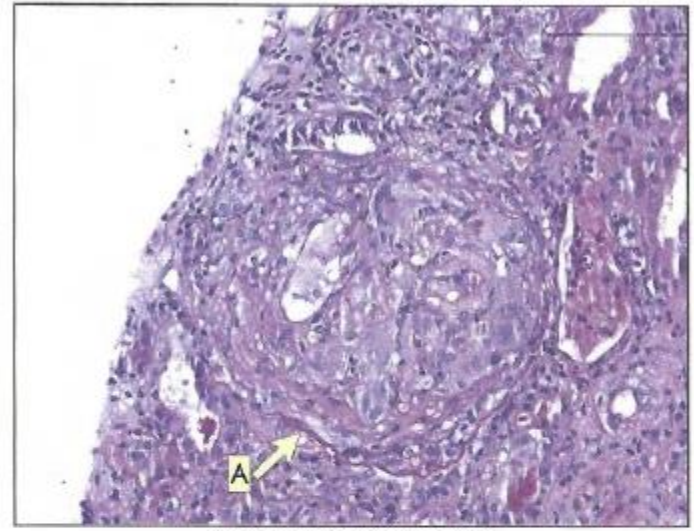
1. Proliferación extracapilar extensa.*
2. Proliferación mesangial difusa.
3. Proliferación endocapilar.
4. Proliferación mesangiocapilar.
5. Glomeruloesclerosis difusa.

MIR 10 (9497): En relación con el término de Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva señale la respuesta verdadera:

1. Es un síndrome caracterizado por una pérdida progresiva y rápida de la función renal asociada a una glomerulonefritis mesangial y daño tubulointersticial.
2. Es un síndrome que cursa con pérdida progresiva y rápida de la función renal cuya principal característica es la presencia de semilunas en la biopsia renal.*
3. Es un síndrome que afecta a las arterias renales con presencia de microtrombos.
4. Es un síndrome cuya principal característica es la afectación glomerular con depósitos masivos de inmunocomplejos en arterias y glomérulos.
5. Es un síndrome asociado a la presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular.

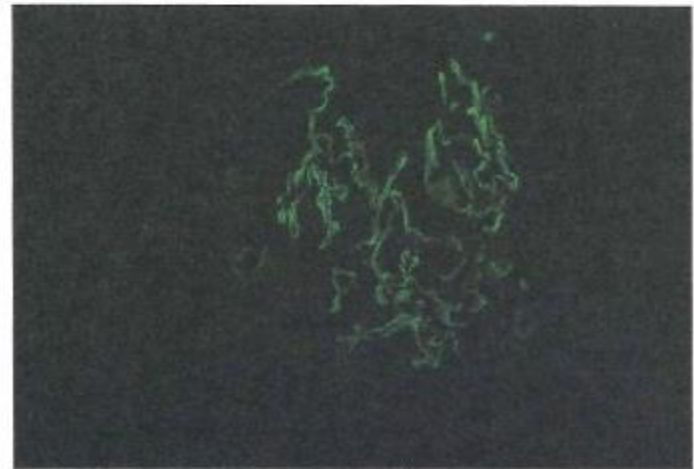
• IFD: Permite dividir la GNRP en tres tipos:

1. GNRP tipo I: Enfermedad debida a anticuerpos anti-MBG. Encontramos depósitos lineales de IgG y C₃. Un tipo especial de GNRP tipo I es el síndrome de Goodpasture (4MIR), en la cual los Ac anti-MBG muestran reacción cruzada con la membrana basal alveolar, produciendo un cuadro clínico de insuficiencia renal con hemorragia pulmonar (MIR). Estos Ac anti-MBG tienen afinidad por la porción no colágena de la cadena α_3 del colágeno tipo IV (antígeno de Goodpasture).



Síndrome de Goodpasture

-A: Membrana basal de la cápsula de Bowman.
-B: Semilunas que ocupan la práctica totalidad del espacio de Bowman y que colapsa y oblitera el ovillo vascular
PAS 100X



Síndrome de Goodpasture

Inmunofluorescencia en la que se observa positividad lineal continua de la membrana basal para IgG, a lo largo de la pared de los capilares. Es apreciable el adelgazamiento del ovillo vascular por las semilunas.
Inmunofluorescencia IgG 200X

MIR 81 (428): ¿Cuál de estos procesos se caracteriza por presentar anticuerpos antimembrana basal?

1. El LED.
2. La glomerulonefritis membranosa.
3. Púrpura de Schonlein –Henoch.
4. Síndrome de Goodpasture.*
5. Granulomatosis de Wegener.

MIR 83 (928): ¿Cuál de los siguientes procesos está producido por anticuerpos antimembrana basal glomerular?

1. Glomerulonefritis membranosa.
2. Glomerulonefritis endocapilar difusa.
3. Glomerulonefritis focal esclerosante.
4. Glomerulonefritis mesangiocapilar por depósitos densos.
5. Síndrome de Goodpasture.*

MIR 90 (2783): Si en la biopsia renal de un varón de 50 años encontramos proliferación focal en unos glomérulos y difusa en otros, con semilunas en más del 80% de los glomérulos y depósitos lineales de IgG y C₃ con inmunofluorescencia, sin depósitos ni fusión de los podocitos con microscopía electrónica, debemos pensar en:

1. Glomerulonefritis esclerosante y focal.
2. Síndrome de Alport.
3. Enfermedad de Berger.
4. Síndrome de Goodpasture.*
5. Glomerulonefritis postinfecciosa.



MIR 93 (3439): Los depósitos de IgG de forma lineal en la membrana basal glomerular y asociación con afectación de la membrana basal alveolar (hemorragia pulmonar) es sugestivo de:

1. Síndrome de Goodpasture.*
2. Granulomatosis de Wegener.
3. Vasculitis de ChurgStrauss.
4. Amiloidosis primaria.
5. Púrpura de SchönleinHenoch.

MIR 07 (8771): Una biopsia renal muestra con el microscopio óptico numerosos glomérulos con semilunas. La inmunofluorescencia presenta un patrón lineal con la IgG. ¿Cuál es el diagnóstico?:

1. Granulomatosis de Wegener.
2. Síndrome de Goodpasture.*
3. Púrpura de Schonlein Henoch.
4. Poliarteritis microscópica.
5. Lupus eritematoso sistémico.

MIR 11 (9551): Paciente de 42 años que debuta con hipertensión arterial, edemas, hematuria y proteinuria moderada. No se observa hemorragia pulmonar. El estudio mediante inmunofluorescencia demuestra anticuerpos antimembrana basal de conformación lineal y fibrinógeno en el espacio capsular de Bowman. La imagen procede de la biopsia que se practica. ¿Cuál es su primer diagnóstico?:

1. Síndrome de Goodpasture.*
2. Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo pauciinmune.
3. Nefropatía lúpica.
4. Glomerulonefritis con semilunas asociada a depósitos inmunes.
5. Glomerulonefritis membranosa evolucionada.

2. GNRP tipo II: Está mediada por inmunocomplejos. Puede ser idiopática o bien una complicación de cualquier glomerulopatía por inmunocomplejos, como la GN postestreptocócica, nefropatía IgA, el LES y la púrpura de Schönlein-Henoch. La IFD muestra el típico patrón granuloso.
3. GNRP tipo III o pauciinmunitaria: Ausencia de Ac anti-MBG o de IC. La mayoría de estos pacientes presentan en el suero Ac anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Puede ser idiopática o bien asociarse a una vasculitis sistémica, como la poliangeitis microscópica y la granulomatosis de Wegener.

MIR 80 (202): La lesión glomerular con medias lunas puede aparecer en todos estos cuadros, excepto uno:

1. Lupus eritematoso. (Tipo II)
2. Wegener. (Tipo III)
3. Schonlein Henoch. (Tipo II)
4. Goodpasture. (Tipo I)
5. Mieloma.*

Pregunta vinculada a la imagen nº11

MIR 11 (9550): Paciente que debuta con hipertensión arterial, edemas, hematuria, proteinuria moderada y ANCAS positivos. La imagen procede de la biopsia renal practicada. El estudio mediante inmunofluorescencia no demuestra anticuerpos antimembrana basal ni complejos inmunes. ¿Cuál sería su primer diagnóstico?:

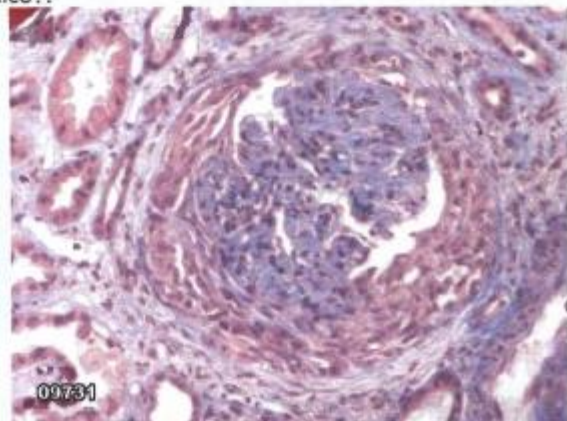


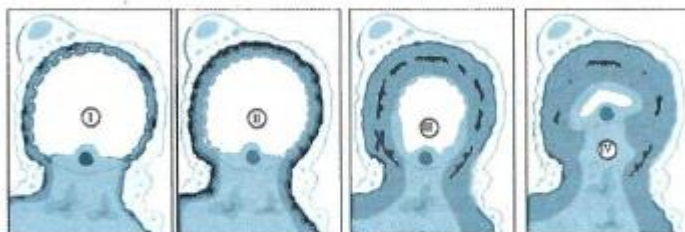
Imagen 11

1. Glomerulonefritis proliferativa difusa aguda postinfecciosa.
2. Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo pauciinmune.*
3. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II.
4. Síndrome de Goodpasture.
5. Enfermedad de cambios mínimos.

- M.E.: Objetivamos claras roturas de la MBG y en algunos casos depósitos subepiteliales.

2.3. Gn membranosa

1. Clínica: Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto. Se asocia a fármacos (sales de oro, penicilamina ...etc.), tumores malignos, LES, infecciones (hepatitis crónica B y C, sífilis, paludismo ...etc.) y procesos metabólicos.
2. M.O.: Engrosamiento difuso de la pared de los capilares glomerulares. Depósitos proteináceos en la cara externa de la pared capilar glomerular, que se proyectan hacia el espacio urinario a modo de espigas ("spikes").
3. IFD: Depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento.
4. M.E.: Depósitos electrodensos de localización subepitelial (2MIR). Tumefacción de los podocitos con pérdida de sus pedicelos.



MIR 81 (432): La glomerulonefritis membranosa idiopática:

1. Tiene una moderada proliferación celular.
2. Tiene usualmente depósitos mesangiales.
3. Tiene usualmente depósitos subendoteliales.
4. Los depósitos son subepiteliales.*
5. Todas son ciertas.

MIR 89 (2415): En la glomerulonefritis membranosa es característico:

1. Proliferación de la membrana basal.
2. Los depósitos extramembranosos.*
3. La persistencia del síndrome nefrótico.
4. La respuesta favorable a los esteroides.
5. La ausencia de síndrome nefrótico.

2.4. Enfermedad de cambios mínimos

- Clínica: Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños. Asociado a enfermedad de Hodgkin, atopia y a fármacos (AINEs, rifampicina...etc.). Gran mejoría con el uso de corticoides.
- M.O.: Escasas o nulas alteraciones.
- IFD: Ausencia de depósitos.
- M.E.: Se objetiva una desaparición difusa y uniforme de los pedicelos (llamada incorrectamente "fusión de pedicelos"). La MBG está intacta. Las células del túbulo proximal se hallan repletas de lípidos, que explica porqué esta enfermedad también se conoce como nefrosis lipoidea.

2.5. Glomerulosclerosis focal y segmentaria

- Clínica: Síndrome nefrótico. Puede ser primario o bien asociarse a VIH, nefropatías tubulointersticiales crónicas, adicción a la heroína, nefropatía por reflujo o a obesidad. Puede aparecer en la evolución de otras formas de glomerulonefritis focal.
- M.O.: Objetivamos hialinización y esclerosis de algunos glomérulos, pero no todos ("focal"), y los glomérulos afectados presentan esclerosis en una parte del ovillo glomerular ("segmentaria"). Se afectan inicialmente los glomérulos yuxtamedulares.

- IFD: Depósitos de IgM y C₃ dentro de las masas hialinas en las zonas escleróticas.
- M.E.: Encontramos pérdida difusa de los pedicelos y desprendimiento focal de las células epiteliales con denudación de la MBG subyacente (marcador histológico de la enfermedad).

2.6. Glomerulonefritis membranoproliferativa

También es conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, dado que la proliferación predomina en el mesangio.

- Clínica: Se presenta como un síndrome nefrótico acompañado de algunas manifestaciones de la glomerulonefritis aguda. Puede ser idiopática o secundaria a enfermedades malignas, LES, infección por virus hepatitis B, infección por virus hepatitis C acompañado habitualmente por crioglobulinemia (MIR), endocarditis, abscesos viscerales crónicos, lipodistrofia parcial asociada a C₃NeF (tipo II) y estados hereditarios de déficit de complemento. Asocia una hipocomplementemia persistente, por activación de ambas vías en la tipo I y de la alternativa en la tipo II (MIR).
- M.O.: Aumento del tamaño del glomérulo por discreta infiltración leucocitaria y por intensa proliferación de las células mesangiales y aumento de la matriz mesangial. Los glomérulos tienen un aspecto lobulillar y la MBG se encuentra engrosada (MIR), especialmente en las asas capilares periférica. Las expansiones de las células mesangiales dentro de la MBG determina la apariencia de "vías de tren" de las paredes capilares.

MIR 90 (2760): El engrosamiento de las membranas basales de los capilares glomerulares, suele observarse en las siguientes entidades, EXCEPTO:

1. Diabetes.
2. Amiloidosis.
3. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II.
4. Nefropatía IgA.*
5. Nefropatía de cadenas ligeras.

- IFD y M.E.: Determina los diferentes tipos:
 1. GNMP tipo I: 65% de los casos. Presenta depósitos electrodenso subendoteliales y por IFD se objetivan depósitos grumosos de IgG y complemento.
 2. GNMP tipo II: 35 % de los casos. Se visualiza un depósito de material electrodenso dentro de la MBG (enfermedad por depósitos densos) (MIR). A ambos lados de la MBG, pero no dentro de los depósitos densos, encontramos mediante IFD focos granulosos de C₃, pero no de IgG.
 3. GNMP tipo III: Variedades raras que presentan depósitos subepiteliales y subendoteliales asociados a duplicación y rotura de la MBG.

MIR 87 (2015): Un cuadro renal caracterizado por glomérulos discretamente aumentados de tamaño, moderada hiperplasia celular, engrosamiento irregular de la lámina densa de la membrana basal glomerular y depósitos inmunofluorescentes de C3 es probablemente:

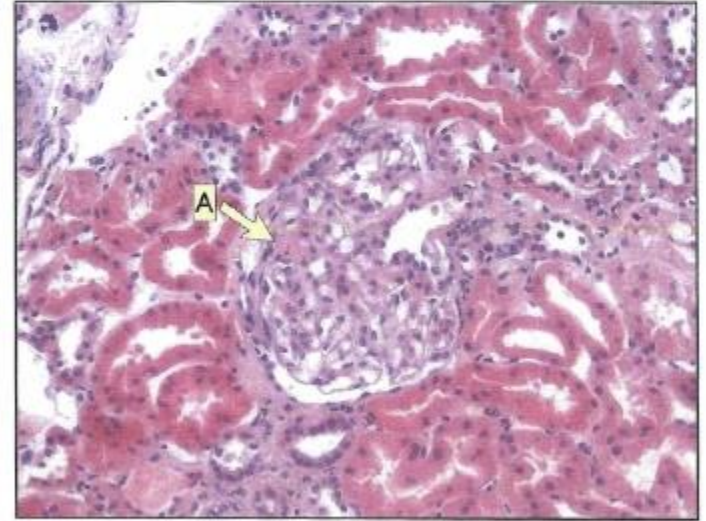
1. Glomerulonefritis membranosa.
2. Glomerulonefritis endocapilar difusa.
3. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I.
4. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II.*
5. Glomerulonefritis lúpica.

MIR 97 (5390): Mujer de 24 años diagnosticada, año y medio antes, de hepatitis crónica por virus C, en tratamiento con interferón alfa. Actualmente presenta proteinuria e hipocomplementemia con edemas intensos en extremidades inferiores y púrpura secundaria a vasculitis leucocitoclástica. ¿Cuál es el diagnóstico más probable, entre los siguientes?:

1. Glomerulopatía IgA asociada a hepatopatía crónica.
2. Glomerulonefritis mesangiocapilar por crioglobulinemia mixta.*
3. Afectación glomerular por la vasculitis.
4. Glomerulonefritis lúpica.
5. Nefropatía intersticial por interferón alfa.

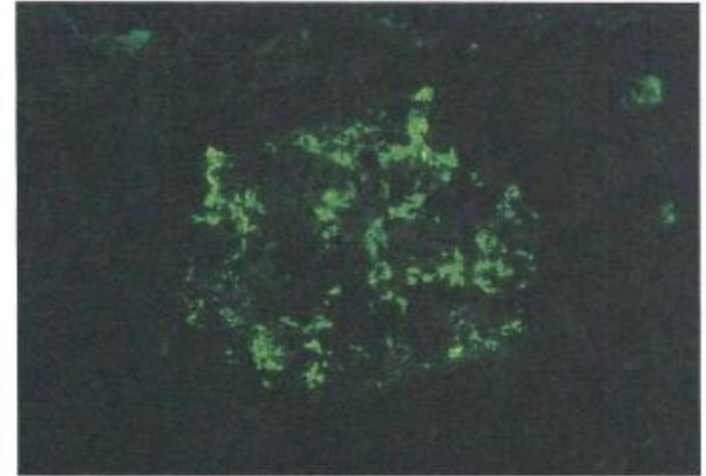
2.7. Nefropatía IGA (enfermedad de Berger)

- Clínica: Es una causa frecuente de hematuria recidivante (MIR) y es posiblemente la glomerulonefritis más común en nuestro medio. Puede ser idiopática o asociarse a la púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedades hepáticas (MIR) e intestinales (pe. sprue celíaco).
- M.O.: Glomérulos normales o proliferación moderada de las células mesangiales con aumento de la matriz mesangial (MIR). MBG normal (MIR).
- IFD: Depósito mesangial de IgA (definitoria de la enfermedad) (2MIR).
- M.E.: Depósitos electrodenso en el mesangio.



Enfermedad de Berger

-A: Proliferación mesangial.
H-E 200X



Enfermedad de Berger

-A: Depósitos de IgA mesangial
Inmunofluorescencia 200X

Tipificada por Berger y Hinglais en 1968, se caracteriza por cambios proliferativos mesangiales y depósitos difusos de IgA, frecuentemente asociado con IgG y C3 por inmunofluorescencia. Clínicamente se presenta como episodios de hematuria de repetición y proteinuria, frec. asociado a infecciones del tracto respiratorio superior no específicas. Representa la forma primaria de glomerulonefritis más frecuente a nivel mundial.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9^o Ed., vol. I pag. 1195

MIR 86 (1571): Cual de las siguientes enfermedades se asocia a nefropatía con depósito mesangial de inmunoglobulina A:

1. Síndrome de Schönlein-Henoch.
2. Hepatopatía alcohólica.
3. Síndrome de Kartagener.
4. Todas son correctas.
5. 1 y 2.*

MIR 90 (2760): El engrosamiento de las membranas basales de los capilares glomerulares, suele observarse en las siguientes entidades, EXCEPTO:

1. Diabetes.
2. Amiloidosis.
3. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II.
4. Nefropatía IgA.*
5. Nefropatía de cadenas ligeras.

MIR 92 (3121): Si en una biopsia renal de un varón se encuentra hipercelularidad y aumento de la matriz en el mesangio glomerular con depósitos inmunofluorescentes de IgA también mesangiales deberá diagnosticarse de:

1. Enfermedad de Berger.*
2. Glomerulonefritis membranosa.
3. Glomeruloesclerosis focal.
4. Glomerulonefritis membranoproliferativa.
5. Glomerulonefritis difusa aguda proliferativa.

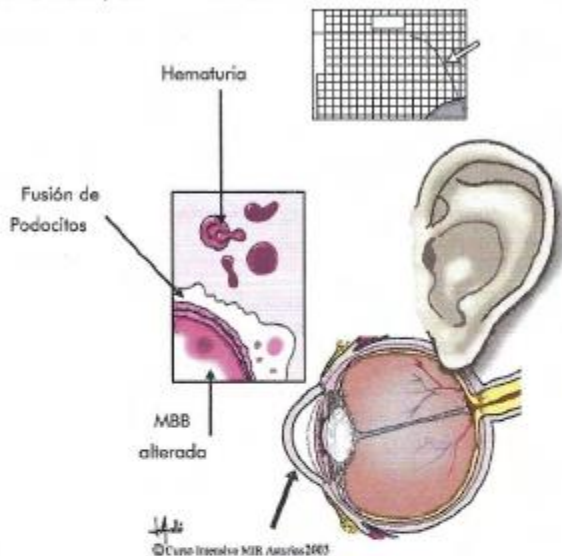
MIR 94 (3857): En un paciente, con ligera proteinuria y hematurias recidivantes, en la biopsia renal, se encuentra una proliferación difusa de células mesangiales y depósitos mesangiales de IgA y menores cantidades de IgM. Se deberá establecer el diagnóstico de:

1. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I.
2. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II.
3. Glomerulonefritis membranosa.
4. Enfermedad de Berger.*
5. Enfermedad con cambios mínimos.

2.8. Nefropatías hereditarias

A. SÍNDROME DE ALPORT:

- Clínica: Enfermedad dominante ligada al cromosoma X. Asocia nefritis, sordera sensorial y trastornos oculares (distrofia corneal, cataratas posteriores y luxación del cristalino).
- M.O.: Proliferación y/o esclerosis segmentaria de los glomérulos. Presencia de células espumosas.
- IFD: Los anticuerpos dirigidos contra los componentes α_3 , α_4 y α_5 del colágeno no se tiñen en las membranas basales.
- M.E.: Focos irregulares de adelgazamiento o engrosamiento de la MBG, con intensa laminación de la lámina densa.



B. ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA FINA (HEMATURIA BENIGNA FAMILIAR)

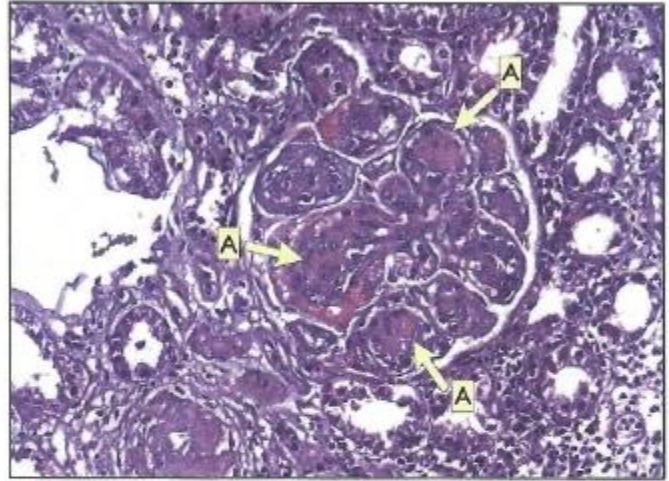
- Clínica: Hematuria de carácter familiar.
- M.O. y M.E.: Adelgazamiento difuso de la MBG.

3. Glomerulopatías secundarias

3.1. Nefropatía diabética

Conjunto de lesiones que suelen aparecer en el riñón diabético. La lesión anatomopatológica más genuina de la nefropatía diabética se localiza en el glomérulo renal (MIR). Íntimamente ligada a la microangiopatía diabética. También encontramos

lesión de las arteriolas (esclerosis arteriolar), mayor propensión al desarrollo de pielonefritis y necrosis papilar, y diferentes lesiones tubulares.



Nefropatía diabética -glomeruloesclerosis difusa

-A: Aumento difuso de la matriz y los característicos nódulos acelulares.

H-E: 200X

Glomeruloesclerosis nodular o enfermedad de Kimmelstiel-Wilson. Las lesiones glomerulares adoptan la forma de nódulos de matriz, ovoide o esféricos, a menudo laminados y localizados en la periferia del glomérulo. Los nódulos son PAS(+). Están situados en el centro mesangial de los lobulillos glomerulares y pueden estar rodeados por asas capilares periféricas o asas marcadamente dilatadas.

Robbins y Cotran, Patología Estructural y Funcional 7ª Ed., pag. 994

MIR 93 (3369): La lesión anatomopatológica más genuina de la nefropatía diabética se localiza en:

1. Glomérulo renal.*
2. Túbulo proximal.
3. Arteriola aferente.
4. Arteriola eferente.
5. Intersticio renal.

A. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

- Engrosamiento de la membrana basal de los capilares (MIR). Esta lesión aparece en todos los pacientes diabéticos, independientemente de la presencia de clínica renal.
- Glomeruloesclerosis difusa: Se trata de la lesión glomerular más frecuente (MIR). Aumento de la matriz mesangial, ligera proliferación de las células mesangiales y engrosamiento de la MBG. Cuando el mesangio ocupa todo el glomérulo, hablamos de glomeruloesclerosis diabética obliterante.

MIR 89 (2409): La lesión que se encuentra con mayor frecuencia en la nefropatía diabética es:

1. Glomeruloesclerosis difusa.*
2. Glomeruloesclerosis nodular.
3. Necrosis papilar.
4. Nefritis intersticial.
5. Amiloidosis secundaria.

Nota: Lo más frecuente es el engrosamiento de las membranas basales de los capilares glomerulares.

MIR 90 (2760): El engrosamiento de las membranas basales de los capilares glomerulares, suele observarse en las siguientes entidades, EXCEPTO:

1. Diabetes.
2. Amiloidosis.
3. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II.
4. Nefropatía IgA.*
5. Nefropatía de cadenas ligeras.

- Glomeruloesclerosis nodular o enfermedad de Kimmelstiel-Wilson: Masas hialinas esféricas PAS positivas rodeadas de asas capilares permeables localizadas en la periferia del glomérulo, en el interior del mesangio. Es prácticamente patognomónica de la diabetes (MIR), aunque también apa-

recen en la GN membranoproliferativa, en la GN asociada a la enfermedad de las cadenas ligeras y la amiloidosis.

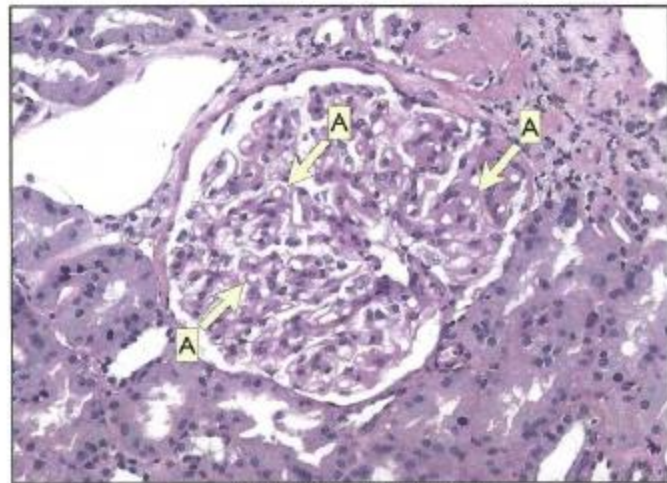
- Aterosclerosis y arteriosclerosis renales. Objetivamos arteriosclerosis hialina de las arteriolas aferentes y, prácticamente específico del diabético, de las eferentes (MIR).

MIR 90 (2758): ¿Cuál de las siguientes lesiones histopatológicas es la más específica de la Nefropatía Diabética? :

1. Hialinización de la arteria glomerular eferente y engrosamiento mesangial.
 2. Depósitos de fibrina.
 3. Hialinización de la arteria glomerular eferente y nódulos de material PAS positivo en la periferia del glomérulo.*
 4. Depósitos de sustancia amiloide.
 5. Alteraciones de la cápsula de Bowman.
- Lesiones tubulointersticiales diversas.
 - Pielonefritis y necrosis papilar más frecuentes que en el paciente no diabético.

3.2. Lupus eritematoso sistémico

En casi todos los pacientes se objetiva algún tipo de afectación histológica, aunque aproximadamente sólo la mitad de estos pacientes presentarán clínica. Se cree que el mecanismo patogénico es el depósito, por formación in situ, de complejos DNA-anti DNA. Existen cinco patrones histológicos según la OMS, ninguno de ellos específico de nefropatía lúpica.



Glomerulonefritis lúpica

-A: Asas de alambre (wire loops)

Glomérulo a gran aumento en una nefropatía lúpica en la que la mayor parte de los capilares glomerulares muestran engrosamiento de la pared. Esta característica es más evidente con tinción de PAS.

PAS 200X

MIR 86 (1575): ¿Cual de los siguientes patrones morfológicos NO se observa en la glomerulopatía del lupus eritematoso sistémico:

1. Depósito lineal de inmunoglobulinas en el examen de inmunofluorescencia.*
2. Glomerulonefritis mesangial focal proliferativa.
3. Glomerulonefritis difusa proliferativa.
4. Glomerulonefritis membranoproliferativa.
5. Glomerulonefritis membranosa.

A. RIÑÓN NORMAL (CLASE I)

Ausencia de alteraciones histológicas. Muy poco frecuente.

B. GLOMERULONEFRITIS LÚPICA MESANGIAL (CLASE II)

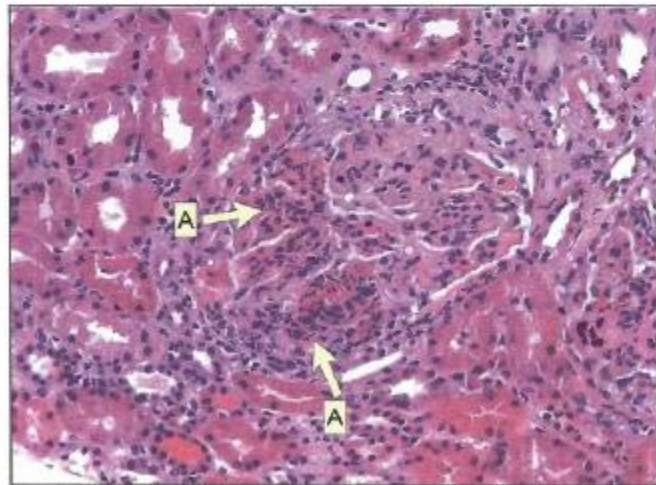
20 % de los casos. Manifestaciones clínicas mínimas. Proliferación moderada de la matriz y de las células mesangiales, con depósitos granulares mesangiales de inmunoglobulinas y complemento.

C. GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA FOCAL (CLASE III)

25 % de los casos. Encontramos proliferación focal de células endoteliales y mesangiales, con infiltración de neutrófilos, y a veces, trombos intracapilares y depósitos fibrinoides.

D. GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA (CLASE IV)

Es el patrón más frecuente (50 % de los casos) y de peor pronóstico (MIR). Encontramos proliferación celular difusa mesangial, endotelial, y en ocasiones, epitelial. Objetivamos necrosis fibrinoide, cuerpos de hematoxilina, relativamente específico del LES (MIR), trombos hialinos y "asas de alambre" (engrosamiento de la pared capilar por presencia de intensos depósitos endoteliales). En el M.E. y la IFD se objetivan intensos depósitos mesangiales y endoteliales.



Cuerpos de hematoxilina -Lupus eritematoso sistémico

-A: Fragmentos nucleares en el contexto de focos de necrosis glomerular
H-E 100X

Los cuerpos de hematoxilina representan áreas focales de necrosis conteniendo fragmentos nucleares degradados. Estas estructuras son consideradas como patognomónicas de la nefropatía lúpica, pero únicamente pueden encontrarse en el 1-2% de las biopsias renales de estos pacientes.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed., vol. 1 pag. 1201

MIR 91 (2940): ¿Cuál de los siguientes hallazgos en la biopsia renal de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico implica un peor pronóstico? :

1. Glomerulonefritis proliferativa difusa.*
2. Glomerulonefritis mesangial.
3. Glomerulonefritis proliferativa focal.
4. Glomerulonefritis membranoproliferativa.
5. Glomerulonefritis membranosa.

MIR 92 (3122): Los cuerpos hematoxilínicos que en ocasiones aparecen en riñón, en ganglios linfáticos, corazón, bazo y otros lugares son específicos de:

1. Dermatomiositis.
2. Rechazo agudo en trasplante de órganos.
3. Esclerosis sistémica.
4. Artritis reumatoide.
5. Lupus eritematoso diseminado.*

E. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (CLASE V)

15 % de los pacientes. Destaca el engrosamiento difuso de las paredes capilares y presencia de depósitos subepiteliales.

3.3. Nefropatía hipertensiva

A. NEFROESCLEROSIS BENIGNA:

Asociada a la HTA y a la edad. Se caracteriza por engrosamiento e hialinización de las paredes vasculares (arterioesclerosis hialina) que determina un estrechamiento de la luz de las arteriolas y arterias de pequeño tamaño. En las arterias arcuatas e interlobulillares encontramos una lesión característica (hiperplasia fibroelástica), que consiste en hipertrofia de la media, duplicación de la lámina elástica y aumento del tejido miofibroblástico en la íntima.



B. NEFROESCLEROSIS MALIGNA:

Asociada a la fase maligna o acelerada de la HTA. Macroscópicamente encontramos petequias en la cortical, y al microscopio óptico destacan dos tipos de lesiones:

- Necrosis fibrinoide (MIR) de las arteriolas: Si existe un infiltrado inflamatorio acompañante se denomina arteriolitis necrosante (MIR).
- Arteriolitis hiperplásica (MIR); Proliferación en hojas de cebolla de las células miofibrilares de la íntima de las arterias interlobulillares. Cuando asocia necrosis glomerular, infiltrado inflamatorio y trombos intracapilares hablamos de glomerulitis necrosante.

MIR 91 (37): La fase maligna o acelerada de una hipertensión arterial provoca en las arteriolas:

1. Necrosis fibrinoide.*
2. Depósitos de lípidos.
3. Fibrosis de la capa media.
4. Degeneración hialina.
5. Fibrosis de la adventicia.

3.4. Otras glomerulopatías secundarias

A. SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDE:

Suele cursar con síndrome nefrótico, causado por:

- Amiloidosis renal por depósito de amiloide SAA.
- GN Membranosa secundaria a fármacos.
- Glomerulopatía asociada a AINEs.
- Vasculitis.

B. TOXEMIA DEL EMBARAZO:

Consiste en hipertensión arterial, proteinuria y edema. Existe afectación glomerular difusa consistente en intenso hinchazón de las células endoteliales (endoteliosis glomerular) (MIR). Habitualmente reversible tras el parto.

MIR 92 (3195): ¿Cuál es la lesión histológica característica de la nefropatía gravídica? :

1. Depósitos densos en membrana basal.
2. Necrosis tubular.
3. Proliferación extracapilar.
4. Endoteliosis glomerular.*
5. Proliferación endocapilar.



RESUMEN DE ENFERMEDADES GLOMERULARES

1. GENERALIDADES:

- La membrana de filtración del glomérulo está compuesta por endotelio, membrana basal glomerular y células epiteliales viscerales (podocitos).
- La proliferación endocapilar aparece en la GN postestreptocócica (MIR) y la proliferación extracapilar es el dato histológico fundamental de la GN rápidamente proliferativa (5MIR).
- Encontramos depósitos mesangiales en la enfermedad de Berger, depósitos subendoteliales en la GN membranoproliferativa tipo I, depósitos intramembranosos en la GN membranoproliferativa tipo II y depósitos subepiteliales o extramembranosos en la GN membranosa (2MIR), GN postestreptocócica y la GNRP tipo I y II.
- El mecanismo más frecuentemente asociado a glomerulopatía es la lesión mediada por anticuerpos.

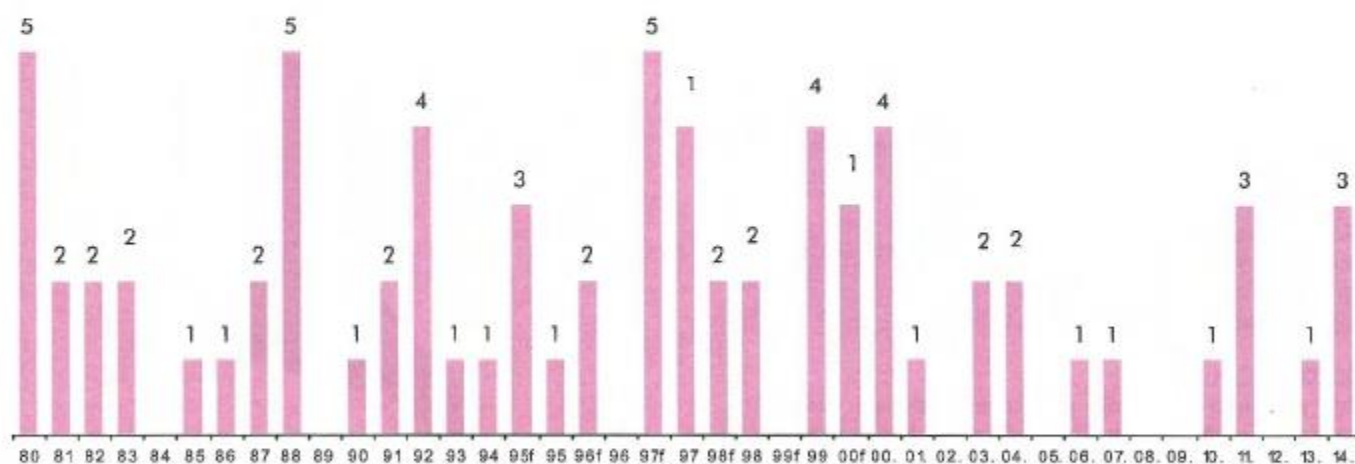
2. GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS:

- La GN proliferativa aguda (GN postinfecciosa o postestreptocócica) se caracteriza por proliferación endocapilar (MIR) y presencia de depósitos subepiteliales o "humps".
- La GN rápidamente proliferativa (GNRP) se caracteriza por la proliferación extracapilar con formación de semilunas (5MIR). Mediante la IFD distinguimos tres tipos:
 - Tipo I: Enfermedad debida a anticuerpos anti-MBG. Encontramos depósitos lineales de IgG y C₃. La asociación de insuficiencia renal por GNRP tipo I con hemorragia pulmonar se denomina síndrome de Goodpasture (4MIR).
 - Tipo II: Por inmunocomplejos. Patrón granuloso en la IFD.
 - Tipo III o paucimmune: Ausencia de Ac anti-MBG o de IC. Asocia anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).
- La GN membranosa es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto. Al m.o. destaca el engrosamiento difuso de la pared de los capilares y la presencia de "spikes" (depósitos proteináceos en la cara externa de la pared capilar glomerular) y con el m.e. objetivamos depósitos subepiteliales (2MIR).
- La Enfermedad por cambios mínimos es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños. Normal al m.o. y con el m.e. objetivamos desaparición de los pedicelos.
- La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria cursa con síndrome nefrótico. Al m.o. encontramos hialinización y esclerosis de algunos glomérulos, pero no todos ("focal"), y los glomérulos afectados presentan esclerosis en una parte del ovillo glomerular ("segmentaria") y al m.e. encontramos pérdida difusa de los pedicelos y desprendimiento focal de las células epiteliales con denudación de la MBG subyacente (marcador histológico de la enfermedad).
- La GN membranoproliferativa o mesangiocapilar puede aparecer en pacientes con infección por virus hepatitis C acompañado habitualmente por crioglobulinemia (MIR). Asocia una hipocomplementemia persistente, por activación de ambas vías en la tipo I y de la alternativa en la tipo II. Al m.o. destaca la proliferación del espacio mesangial, cuya expansión dentro de la MBG determina una apariencia de "vías de tren" de las paredes capilares. Al m.e. y con IFD distinguimos:
 - GNMP tipo I: 65% de los casos. Presenta depósitos electrodensos subendoteliales.
 - GNMP tipo II: 35 % de los casos. Se visualiza un depósito de material electrodenso dentro de la MBG (enfermedad por depósitos densos) (MIR).
- La enfermedad de Berger o nefropatía IgA es la GN más frecuente en nuestro medio. Cursa con expansión del mesangio y se diagnóstica con la demostración de depósitos IgA en el mesangio (MIR).
- El síndrome de Alport asocia nefropatía, sordera sensorial y trastornos oculares, y tiene un patrón dominante ligado al cromosoma X. Al m.e. se objetiva una alteración de la MBG. La enfermedad de las membranas finas es una causa frecuente de hematuria aislada y se caracteriza por un adelgazamiento difuso de la MBG.

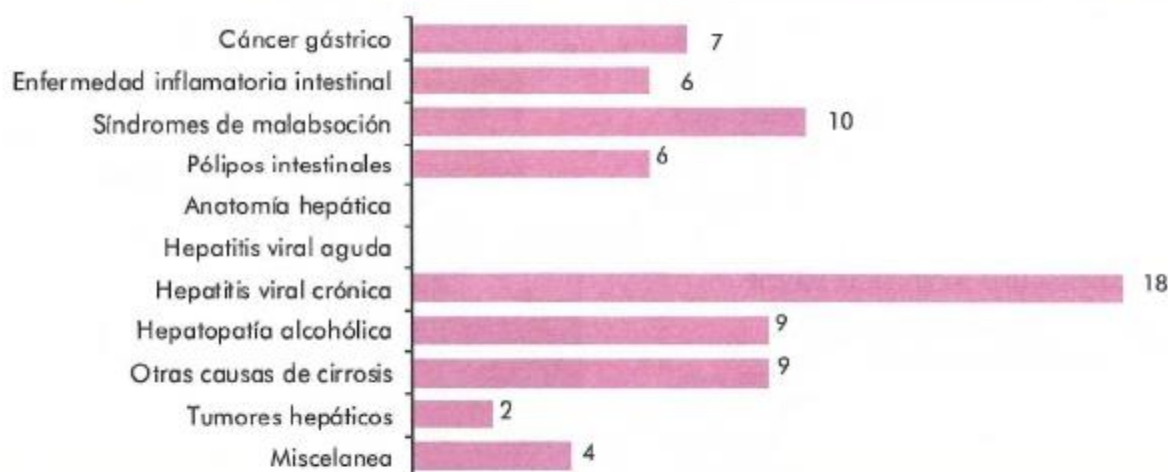
3. GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS:

- La lesión anatomopatológica más genuina de la nefropatía diabética se localiza en el glomérulo renal (MIR).
- Las alteraciones histológicas asociadas a la diabetes mellitus son:
 - Engrosamiento difuso de la MBG: Prácticamente presente en todos los pacientes.
 - Glomeruloesclerosis difusa: Es, tras el engrosamiento difuso de la MBG, la lesión glomerular más frecuente en el paciente diabético (MIR).
 - Glomeruloesclerosis nodular o enfermedad de Kimmelstiel-Wilson: Prácticamente patognomónica de nefropatía diabética (MIR).
 - Aterosclerosis y arteriolosclerosis renales; La arteriolosclerosis de las arteriolas eferentes es prácticamente específica de la diabetes (MIR).
 - Lesiones tubulointersticiales diversas, pielonefritis y necrosis papilar.
- En casi todos los pacientes con LES se objetiva algún tipo de afectación histológica, aunque aproximadamente sólo la mitad de estos pacientes presentarán clínica.
- Existen cinco patrones histológicos según la OMS, ninguno de ellos específico de nefropatía lúpica:
 - Riñón normal (Clase I): Ausencia de alteraciones histológicas. Muy poco frecuente.
 - Glomerulonefritis lúpica mesangial (Clase II): 20 % de los casos. Proliferación moderada de la matriz y de las células mesangiales, con depósitos granulares mesangiales de inmunoglobulinas y complemento.
 - Glomerulonefritis proliferativa focal (Clase III): 25 % de los casos. Proliferación focal de células endoteliales y mesangiales, con infiltración de neutrófilos, y a veces, trombos intracapilares y depósitos fibrinoides.
 - Glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase IV): Es el patrón más frecuente (50 % de los casos) y de peor pronóstico (MIR). Encontramos proliferación celular difusa mesangial, endotelial, y en ocasiones, epitelial y destaca la presencia de necrosis fibrinoide, cuerpos de hematoxilina, relativamente específico del LES (MIR), trombos hialinos y "asas de alambre" e intensos depósitos mesangiales y endoteliales.
 - Glomerulonefritis membranosa (Clase V): 15 % de los pacientes. Hay engrosamiento difuso de las paredes capilares y presencia de depósitos subepiteliales.
- La nefroesclerosis benigna asociada a la HTA y a la edad presenta arterioesclerosis hialina e hiperplasia fibroelástica.
- La nefroesclerosis maligna está asociada a la fase maligna o acelerada de la HTA y se caracteriza por presentar necrosis fibrinoide de las arteriolas (MIR) y arteriolitis hiperplásica de las arterias interlobulillares.
- La endoteliosis glomerular es la lesión patognomónica de la toxemia del embarazo (MIR).

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas del capítulo en el MIR



Imprescindible

Capítulo de importancia, sobre todo, Whipple y hepatitis crónica:

1. Macrófagos PAS(+) en la lámina propia intestinal, Enf. de Whipple; si son Ziehl(+) micobacterium avium intracelulares (posiblemente en pacientes con SIDA).
2. Hialina de Mallory: Pensar primero en una hepatitis alcohólica.
3. Hepatitis crónica activa: infiltrado inflamatorio crónico que afecta a espacios porta, erosiona la lámina limitante y se extiende por el lobulillo hepático.
4. Hepatitis crónica persistente: infiltrado inflamatorio crónico en espacios porta, sin erosión de la lámina limitante ni del lobulillo hepático.
5. Ileitis segmentaria o enf. de Crohn: afectación ileal discontinua acompañada de inflamación transmural y de granulomas no caseificantes.
6. Colitis ulcerosa: afectación del colon continua, de mucosa y submucosa con abscesos crípticos.

- **Hepatitis crónica viral:** Se define por la persistencia de daño hepatocitaria (niveles elevados de transaminasas o marcadores virales) de más de 6 meses (criterios clínicos). Criterio histológico imprescindible para su diagnóstico es la presencia de fibrosis (portal, de interfase o formando tabiques) (5MIR).
- **Hepatitis crónica activa:** erosión de la lámina limitante+inflamación crónica en los espacios porta y lobulillo hepático (8MIR)
- **Hepatitis crónica persistente:** inflamación crónica en espacios porta sin afectación del lobulillo+lámina limitante intacta+potencialmente reversible (3MIR)
- **Cuerpos de Mallory** o Hialina Alcohólica: su presencia es altamente sugestiva de hepatitis alcohólica (7MIR). Puede aparecer en otros procesos: cirrosis biliar primaria, Enf. de Wilson, obesidad mórbida, bypass yeyunoileal, diabetes mal controlada, toxicidad por amiodarona.

- **Enf. de Whipple:** Biopsia intestinal es la clave diagnóstica. Infiltración de la lámina propia por macrófagos con bacilos PAS (+), Ziehl(-). DD con el *Micobacterium Avium Intracelulares* con imagen microscópica similar y con bacilos PAS (+), Ziehl(+), (6MIR).
- **Ileitis segmentaria (Enf. de Crohn):** ileon+discontinuo+inflamación transmural+ granulomas no caseosos (6MIR).
- **Colitis ulcerosa:** colon+continuo+afectación de mucosa y submucosa con úlceras+abscesos crípticos.
- **Cirrosis biliar primaria:** Mujeres de mediana edad+prurito+otras enfermedades autoinmunes (Sjögren, escleroderma...)+inflamación crónica en espacios porta+destrucción inflamatoria o granulomatosa de ductos biliares (3MIR)

1. Cáncer gástrico

El más frecuente es el adenocarcinoma (90-95 %) (MIR), seguido de los linfomas (4 %), los carcinoides (3 %) y los tumores estromales (2 %). Sólo hablaremos del adenocarcinoma gástrico.

MIR 82 (558): El cáncer de estómago corresponde en la mayoría de los casos al tipo histopatológico:

1. Epitelioma.
2. Leiomiosarcoma.
3. Rbdomiosarcoma.
4. Fibrosarcoma.
5. Adenocarcinoma.*

A. EPIDEMIOLOGÍA

Extendida por todo el mundo, pero con incidencia variable, siendo especialmente alta en China, Japón o Rusia. Más frecuente en grupos socioeconómicos bajos y en varones. Se ha experimentado una disminución progresiva de la incidencia y mortalidad en los últimos años en los países occidentales (MIR).

MIR FAM 00 (6477): Respecto al carcinoma gástrico señala la **FALSA:**

1. Ha aumentado su incidencia global en los últimos años en los países occidentales.*
2. La anemia perniciosa es un factor predisponente.
3. Después de una gastrectomía subtotal por enfermedad benigna aumenta el riesgo de padecer cáncer gástrico.
4. La colonización por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo.
5. Ha aumentado la incidencia de los tumores del cardias.

B. FACTORES ASOCIADOS A UNA INCIDENCIA MAYOR

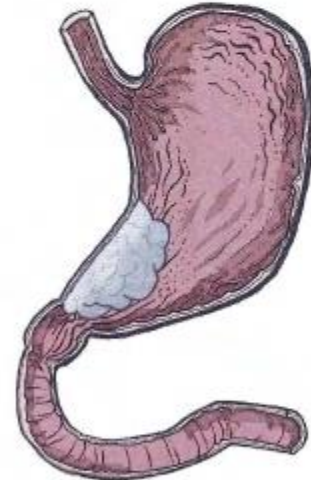
- Ambientales: Son los factores más importantes.
 - Factores dietéticos: Es el factor principal. Nitritos derivados de los nitratos, ahumados y escasez de frutas y vegetales frescos.
 - Tabaquismo.
- Factores del huésped:
 - Gastritis crónica autoinmunitaria (MIR).
 - Infección por *Helicobacter pylori* (MIR).
 - Gastrectomía subtotal por enfermedad benigna (MIR), que favorece el reflujo del jugo biliar y alcalino intestinal.
 - Adenomas gástricos.
 - Esófago de Barrett, asociado a tumores de la unión gastroesofágica, cuya incidencia ha aumentado (MIR).
- Genéticos:
 - Grupo sanguíneo A, especialmente en el tipo difuso.
 - Antecedentes familiares de cáncer gástrico.
 - Síndrome de cáncer hereditario de colon sin poliposis.

MIR FAM 00 (6477): Respecto al carcinoma gástrico señala la **FALSA:**

1. Ha aumentado su incidencia global en los últimos años en los países occidentales.*
2. La anemia perniciosa es un factor predisponente.
3. Después de una gastrectomía subtotal por enfermedad benigna aumenta el riesgo de padecer cáncer gástrico.
4. La colonización por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo.
5. Ha aumentado la incidencia de los tumores del cardias.

C. ANATOMÍA PATOLÓGICA

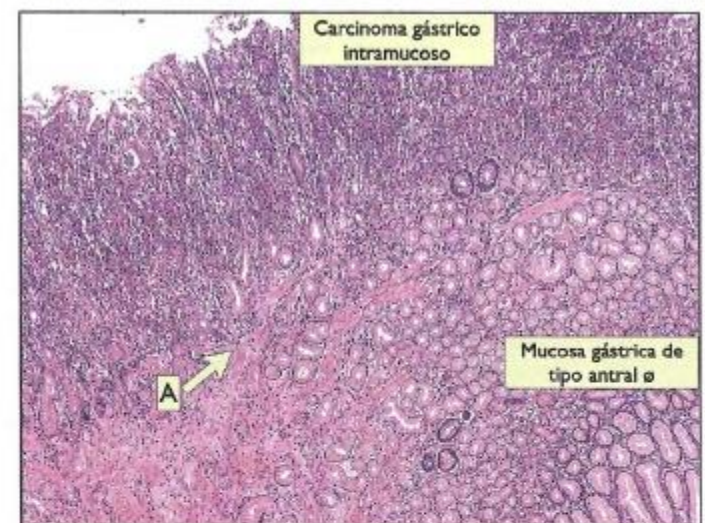
La localización más frecuente es la curvatura menor de la región antro-pilórica, seguida del cardias.



©Curso Intensivo MIR Asturias

Podemos clasificarlos según:

- ❖ Profundidad de la infiltración: Es el factor de mayor importancia para el pronóstico final. Cáncer gástrico precoz es aquella lesión que no sobrepasa la submucosa, con independencia de la presencia de metástasis linfáticas perigástricas (2MIR).



Carcinoma gástrico precoz o intramucoso.

-A: Muscular de la mucosa.

H-E: 40X

Imagen a bajo aumento en la que se aprecia mucosa gástrica conservada junto a área neoplásica formada por glándulas irregulares que no sobrepasan la muscular de la mucosa, ulcerada superficialmente y con infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia.
Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed., vol. I pag. 669

MIR 83 (927): Se conoce como **carcinoma gástrico temprano** aquel que se caracteriza por:

1. Afectar a niños y adolescentes.
2. Infiltrar hasta la muscular propia.
3. Infiltrar hasta submucosa.*
4. No metastatizar a los ganglios regionales.
5. Ausencia de atipias citológicas.

MIR 88 (2044): Se entiende por carcinoma gástrico temprano, cuando:

1. Aparece en la segunda década.
2. Metastatiza rápidamente.
3. Su diámetro mayor no sobrepasa los 2 cmts.
4. Se origina en un pólipo gástrico.
5. No sobrepasa la submucosa gástrica.*

❖ Patrón de crecimiento macroscópico:

- Exofítico: Protusión hacia la luz.
- Plano o deprimido: No existe masa tumoral evidente en la mucosa. Puede pasar desapercibido. Cuando se afecta gran parte o la totalidad de la pared gástrica, hablamos de linitis plástica.
- Excavado: Forma de cráter. Puede ser indistinguible de una úlcera péptica gástrica, lo que justifica la toma de biopsias múltiples en todas las lesiones excavadas de la pared gástrica.

❖ Subtipo histológico: Clasificación de Lauren.

- Tipo intestinal: Tumores voluminosos formado por glándulas intestinales neoplásicas similares al adenocarcinoma de colon. Patrón de infiltración difuso, con crecimiento a través de frentes cohesivos amplios. La edad media de aparición es los 55 años y es dos veces más frecuente en hombres.
- Tipo difuso: Formado por células mucosas de tipo gástrico que no suelen formar glándulas. Invaden la pared gástrica de manera individual o en pequeños grupos, con un patrón de crecimiento infiltrante. Posee células en anillo de sello, con el núcleo periférico empujado por la mucina intracelular. Afecta a personas más jóvenes que el intestinal, y es igual de frecuente en ambos sexos.

D. EVOLUCIÓN

Su evolución natural es infiltrar la totalidad de la pared gástrica, atravesar la serosa y extenderse hacia los ganglios linfáticos. Con frecuencia metastatiza a hígado. Una localización característica de las metástasis viscerales es la siembra peritoneal con afectación de los ovarios, lo que ha sido denominado tumor de Krukenberg (MIR).

MIR 82 (748): El tumor de Krukenberg tiene su origen más común:

1. Es primitivo de ovario.
2. Es metastásico de estómago.*
3. Es propagación de un cáncer de recto.
4. Es metastásico de pulmón.
5. Es metastásico de vejiga.

Cánceres gástricos estromales

MIR 07 (8772): Un tumor gástrico protruye en la luz. Está formado por células epitelioideas y fusiformes y con inmunohistoquímica expresa c-kit (CD117). ¿Cuál es el diagnóstico?:

1. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST).*
2. Leiomioma.
3. Adenocarcinoma de tipo intestinal.
4. Linfoma.
5. Leiomioma epitelioide.

Los GIST (tumores del estroma GI) están formados por células epitelioideas o fusiformes y se caracterizan fenotípicamente por su tinción + para c-kit (CD117) en el 95% y CD34 en el 70% (respuesta 1 correcta). La identificación de mutaciones en c-kit y PDGFR α han ayudado a comprender mejor la patogenia de estos tumores y han permitido el tratamiento con dianas moleculares como el imatinib (anti c-kit), mejorando el pronóstico y supervivencia en GIST metastático o irreseccables.

2. Enfermedad inflamatoria intestinal

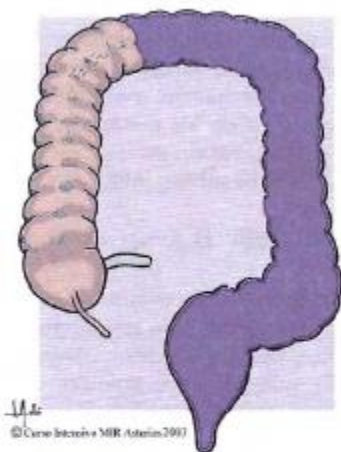
Se tratan de trastornos inflamatorios crónicos y recidivantes de origen incierto. Existen dos variedades: Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Enfermedad de Crohn

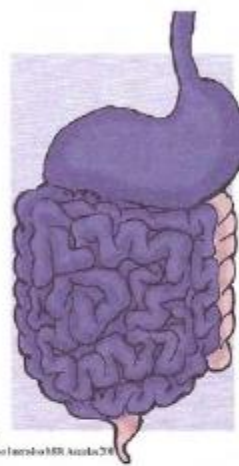
- ⊖ Afecta a cualquier tramo del tubo digestivo, siendo su localización más frecuente la parte distal del intestino delgado y la porción proximal del colon derecho. Lesiones anales en el 35% de los casos.
- ⊖ Afectación discontinua y parcheada (MIR).
- ⊖ Afectación transmural (3MIR), con formación de fisuras y fístulas (MIR).
- ⊖ Engrosamiento y fibrosis de la pared intestinal con estrechamiento de la luz intestinal.
- ⊖ Signo de la cuerda en la radiología baritada.
- ⊖ Mucosa con aspecto en empedrado (2MIR), con presencia de úlceras aftosas y úlceras lineales serpinginosas.
- ⊖ Presencia de granulomas NO caseosos (2MIR) en un 50% de los casos, por lo que su ausencia no descarta su diagnóstico (MIR).
- ⊖ Existe bajo riesgo de malignización.

Colitis ulcerosa

- ⊖ Esta limitada al colon. La enfermedad se inicia en el recto, extendiéndose proximalmente de forma continua (MIR) en algunos pacientes.
- ⊖ Afectación continua (MIR)
- ⊖ Afecta únicamente a la mucosa, apareciendo macroscópicamente una mucosa hiperémica, ulcerada y hemorrágica, con aspecto granular.
- ⊖ Existe una disminución del grosor de la pared, con riesgo de desarrollar un megacolon tóxico.
- ⊖ Imagen radiológica de tubo de plomo.
- ⊖ Presencia de pseudopólipos, que son islas de mucosa sana regenerativa inflamada y sobrelevada.
- ⊖ Abscesos crípticos, característicos pero no específicos de la colitis ulcerosa (MIR).
- ⊖ Importante riesgo de malignización. El riesgo es mayor después de 10 años de enfermedad y en pacientes con pancolitis (MIR). Es más frecuente la presencia de tumores múltiples y con mayor grado de malignidad (MIR).



Colitis ulcerosa



Enfermedad de Crohn

repeMIR

La enfermedad de Crohn se caracteriza histológicamente por presentar afectación transmural y granulomas no caseosos. (3+)

MIR 81 (264): Una inflamación de la pared del intestino con formación de granulomas no caseosos es más típica de:

1. Enteritis regional.*
2. Colitis ulcerosa.
3. Sarcoidosis.
4. Esclerosis sistémica.
5. Adenocarcinoma.

MIR 86 (1797): La enteritis regional se caracteriza por las siguientes alteraciones, EXCEPTO:

1. Aspecto microscópico en manguera de jardín.
2. Superficie mucosa de aspecto empedrado.
3. Inflamación transmural.
4. Granulomas epitelioides no necrosantes.
5. Abscesos de las criptas.*

MIR 95 (4351): El dato microscópico más fiable para el diagnóstico anatomopatológico de una enfermedad de Crohn es la presencia de:

1. Ulceraciones en la mucosa.
2. Tejido de granulación en la submucosa.
3. Edema de la mucosa.
4. Lesiones en las criptas intestinales.
5. Carácter transmural de la inflamación.*

MIR FAM 97 (5130): La lesión histológica más característica de la colitis ulcerosa es:

1. El edema de la submucosa.
2. Las úlceras en "botón de camisa".
3. El infiltrado inflamatorio de la lámina propia.
4. Los abscesos cripticos.*
5. Las hemorragias submucosas.

-A: Mucosa

-B: Luz del intestino

-C: Escara fibrino-leucocitaria en la zona de fisura de la mucosa

-D: Tejido de granulación con frecuentes vasos y un denso infiltrado inflamatorio

Imagen a bajo aumento en la que se observa la zona de fisura, con cambio brusco de epitelio de revestimiento intestinal a zona de ulceración (fisura), escara fibrino-leucocitaria y tejido de granulación reparativo con denso infiltrado inflamatorio agudo y crónico.

H-E 40X



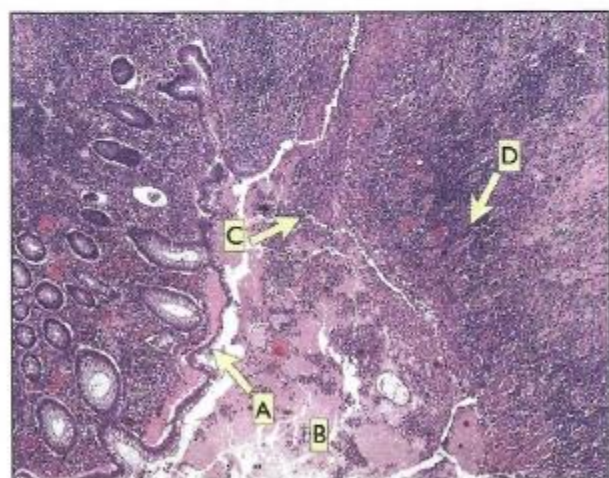
Colitis ulcerosa

Imagen a bajo aumento en la que se observa claramente la úlcera de la mucosa que se extiende hasta la submucosa, un infiltrado inflamatorio predominantemente mucoso, intenso y agudo, formado en su práctica totalidad por polimorfonucleares neutrófilos. Las capas submucosas y muscular tienen escaso componente inflamatorio.

H-E 40X

MIR 99 (6209): Señale cuál de las siguientes características NO es propia de la enfermedad de Crohn:

1. Afectación continua del colon.*
2. Presencia de inflamación transmural.
3. Presencia de fisuras.
4. Presencia de fistulas.
5. Aspecto endoscópico de la mucosa en empedrado.



Múltiple presentación de Crohn

MIR 00 (6726): Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tienen mayor incidencia de cáncer de colon que la población general. En relación a ello, señale la respuesta **INCORRECTA**:

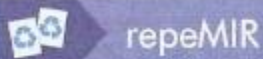
1. El riesgo acumulativo de padecer un tumor es mayor después de los 10 años de enfermedad.
2. Es más frecuente en pacientes con pancolitis que en pacientes con proctitis.
3. La incidencia es similar en pacientes con colitis ulcerosa y con enfermedad de Crohn.*
4. Es más frecuente la presencia de tumores múltiples y con mayor grado de malignidad.
5. Se recomienda realizar colonoscopias para detección selectiva con un intervalo de, al menos, 2 años en pacientes con enfermedad de larga evolución.

3. Síndromes de malabsorción

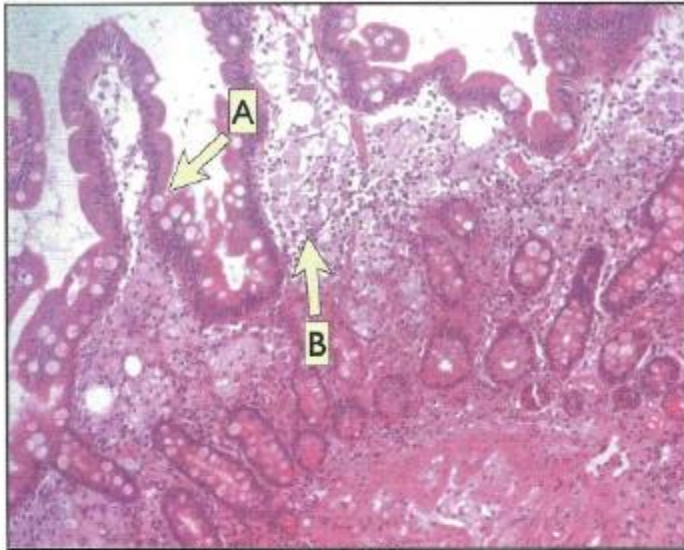
3.1. Lesiones cuya biopsia es diagnóstica

A. ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Infiltración de la lámina propia por macrófagos con bacilos y contenido PAS+ en su interior (5MIR). La colonización de la pared intestinal por *Mycobacterium avium intracellulare* en pacientes con SIDA avanzado produce una imagen similar (MIR).



La biopsia intestinal en la enfermedad de Whipple es la clave de su diagnóstico. Hay infiltración de la lámina propia por macrófagos PAS + con bacilos intracelulares y dilatación linfática. (5+)

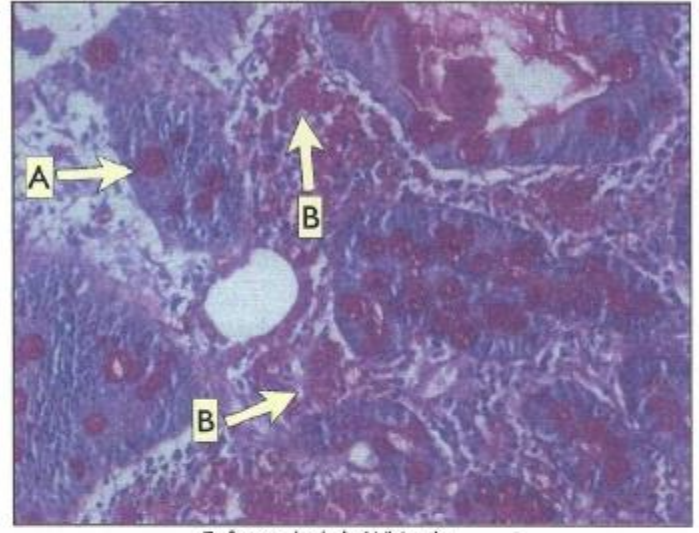


Enfermedad de Whipple

-A: Revestimiento intestinal con ribete en cepillo y células caliciformes con vacuola mucosa intracitoplasmática.

-B: Presencia de frecuentes macrófagos que ocupan y dilatan la lámina propia de la mucosa.

Es la presencia de estos macrófagos lo que debe hacer sospechar el cuadro. Con todo los hallazgos en la hematoxilina son inespecíficos y debe de realizarse un PAS. H-E 100X



Enfermedad de Whipple

-A: Células caliciformes del epitelio de revestimiento intestinal. PAS (+).

-B: tropheryma whippelii, igualmente PAS(+) en el interior de los macrófagos.

PAS 200X

MIR 91 (2944): En la biopsia intestinal de un paciente joven se aprecian macrófagos con contenido PAS positivo. ¿Cuál de las siguientes entidades debe entrar en el diagnóstico diferencial? :

1. Linfangiectasia intestinal.
2. Infección por *Cryptosporidium*.
3. Enfermedad celiaca.
4. Infección por *Mycobacterium avium intracellulare*.*
5. Infección por *Giardia Lamblia*.

MIR FAM 95 (4043): Si en un paciente con síndrome de malabsorción intestinal, la biopsia de yeyuno muestra grandes macrófagos en la lámina propia llenos de pequeños bacilos, se deberá establecer el diagnóstico de:

1. Enfermedad de Whipple.*
2. Esprúe tropical.
3. Enfermedad de Milroy.
4. Infección por *Giardia Lamblia*.
5. Esprue hipogammaglobulinémico.

MIR FAM 96 (4623): Si en una biopsia de intestino delgado, en un paciente con síndrome de malabsorción, se encuentran en la lámina propia de la mucosa macrófagos cargados de bacilos y de glucoproteínas se deberá establecer el diagnóstico de:

1. Agammaglobulinemia.
2. Enfermedad de Whipple.*
3. Enfermedad de Crohn.
4. Esprue celíaco.
5. Tuberculosis.

MIR FAM 98 (5668): La presencia de una biopsia intestinal de macrófagos con glucoproteínas PAS-positivas, es diagnóstico de:

1. Abetalipoproteinemia.
2. Linfoma MALT.
3. Esprúe tropical.
4. Linfangiectasia intestinal.
5. Enfermedad de Whipple.*

MIR 98 (5905): Paciente varón de 45 años que presenta una clínica de malabsorción de años de evolución, asociada a poliartrosis, linfadenopatías y trastornos neurológicos mal definidos, con una biopsia intestinal que muestra voluminosos macrófagos en la lámina propia con gránulos PAS positivos y bacilos. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos debe realizarse en primer lugar? :

1. Esprúe celíaco.
2. Linfoma intestinal.
3. Agammaglobulinemia.
4. Enfermedad de Crohn.
5. Enfermedad de Whipple.*

MIR 99 (6421): La biopsia intestinal, realizada por un cuadro de malabsorción en un adulto joven, muestra abundantes macrófagos PAS positivos en la lámina propia ¿Cuál es el diagnóstico más probable? :

1. Enfermedad celiaca del adulto.
2. Enfermedad de Whipple.*
3. Abetalipoproteinemia.
4. Agammaglobulinemia.
5. Infección por micobacteria atípica.

B. AGAMMAGLOBULINEMIA

Objetivamos una ausencia de células plasmáticas en la lámina propia.

C. ABETALIPOPROTEINEMIA

Alteración autosómica recesiva de la síntesis de apolipoproteína B. Al microscopio encontramos arquitectura normal de las vellosidades y enterocitos repletos de vesículas grasas (MIR).

MIR 90 (2568): En el estudio de una malabsorción, se observa en la biopsia intestinal una arquitectura normal de las vellosidades y enterocitos con vesículas grasas. El diagnóstico será:

1. Enfermedad de Whipple.
2. Abetalipoproteinemia.*
3. Linfangiectasia intestinal.
4. Enteritis por radiación.
5. Giardiasis.

3.2. Lesiones cuya biopsia puede ser diagnóstica (lesiones parcheadas)

A. LINFANGIECTASIA INTESTINAL

Dilatación de los linfáticos de la lámina propia.

B. AMILOIDOSIS

Amiloide rojo congo positivo.

C. LINFOMA INTESTINAL

Infiltración de la mucosa o de la submucosa por células neoplásicas.

3.3. Lesiones cuya biopsia no es diagnóstica

A. ENFERMEDAD CELÍACA

Aplanamiento de las vellosidades intestinales con hiperplasia de las criptas. Pérdida de las microvellosidades de los enterocitos e infiltrado mononuclear de la lámina propia. Alteraciones más marcadas en la porción proximal del intestino delgado. Su biopsia es anormal pero no diagnóstica (MIR).

MIR 91 (2950): ¿En cuál de las siguientes enfermedades los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia intestinal son MENOS específicos para realizar un diagnóstico definitivo? :

1. Enfermedad de Whipple.
2. Abetalipoproteinemia.
3. Linfangiectasia intestinal.
4. Sprue.*
5. Amiloidosis intestinal.

Pregunta vinculada a la imagen nº17

MIR 14 (10267): Recibe usted la biopsia del duodeno de una mujer de 38 años sin otros datos clínicos. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Linfoma intestinal: infiltración de la lámina propia y del epitelio superficial por una población celular linfoide monótona.
2. Enteropatía sensible al gluten (celiaquía): atrofia de vellosidades intestinales, aumento del infiltrado inflamatorio y linfocitosis intraepitelial.*
3. Linfangiectasias: dilatación de vasos linfáticos situados en la lámina propia de la mucosa.
4. Enfermedad de Whipple: acúmulos de macrófagos de citoplasma amplio y microvacuolado en la lámina propia de la mucosa.
5. Giardiasis: presencia de trofozoítos de Giardia lamblia en la superficie intestinal.

Pregunta vinculada a la imagen nº17

MIR 14 (10268): Según el diagnóstico emitido en la pregunta anterior, ¿cuál es la mejor opción terapéutica?

1. Dieta rica en proteínas y baja en grasas.
2. Metronidazol.
3. Trimetoprim y sulfametoxazol.
4. Quimioterapia.
5. Dieta libre de gluten.*

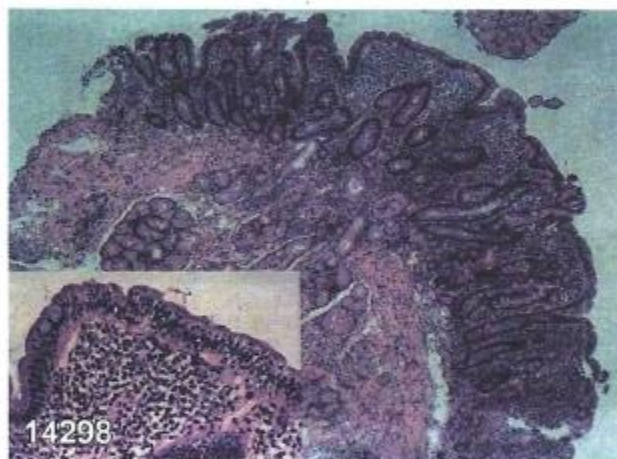
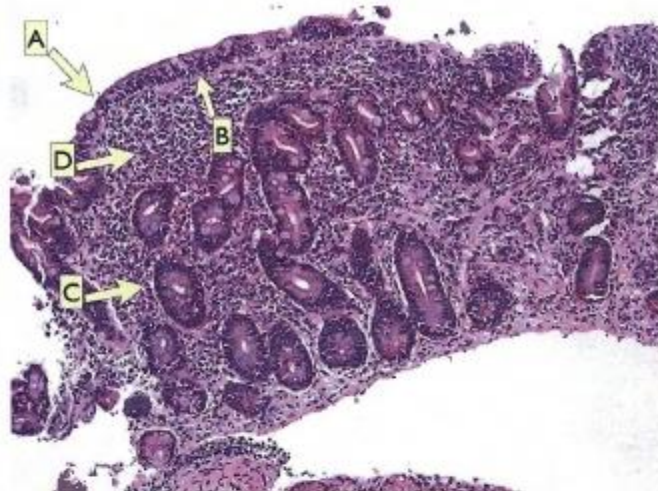


Imagen nº 17 MIR 2014

La imagen muestra una atrofia subtotal de la mucosa intestinal correspondiente a una enfermedad celíaca. Según la clasificación Marsh, correspondería a un grado 3c, con pérdida total de vellosidades intestinales, hiperplasia criptal y presencia de linfocitos intraepiteliales superior a 40 por cada 100 células epiteliales. La presencia de un denso infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario en la lámina propia completa el cuadro



Enfermedad Celíaca: imagen de mejor calidad en la que se observa, prácticamente lo mismo que la imagen anterior del MIR 14.

- A: Atrofia subtotal de vellosidades intestinales.
- B: Exocitosis de más de 40 linfocitos por cada 100 enterocitos.
- C: Hiperplasia de criptas glandulares.
- D: Denso infiltrado inflamatorio de tipo crónico con frecuentes eosinófilos en la lámina propia.

H-E 100x

La imagen corresponde a una atrofia subtotal de la mucosa intestinal. Grado 3b de Marsh.

B. SPRUE TROPICAL

Similar al esprue celíaco.

C. SPRUE COLÁGENO

Extenso depósito subepitelial de colágeno.

D. DÉFICIT DE VITAMINA B12 Y DE ÁCIDO FÓLICO

Acortamiento de las vellosidades, disminución de la actividad mitótica en las criptas y cambios megaloblásticos.

E. SÍNDROME DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

Infiltración linfocitaria y presencia de lesiones parcheadas de las vellosidades.

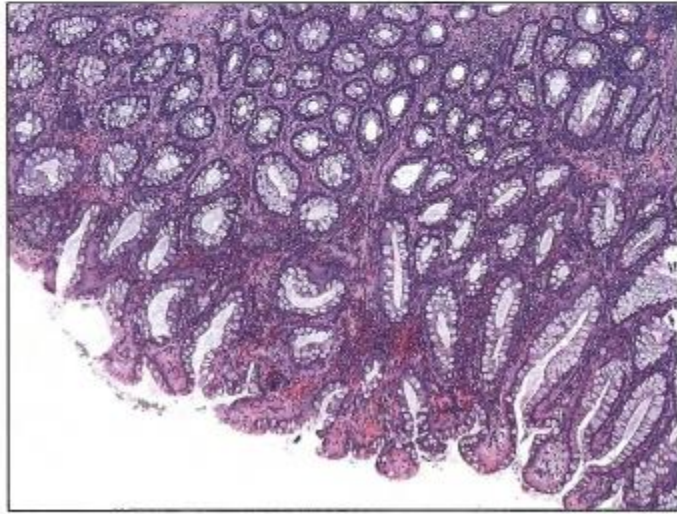
4. Pólipos intestinales

4.1. Pólipos no neoplásicos

Representan el 90 % de todos los pólipos. Aparecen de forma esporádica y su frecuencia aumenta con la edad. Carecen de potencial maligno. Destacan:

A. PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

Los más frecuentes. Suelen ser múltiples, homogéneos y de diámetro inferior a 5 mm y se localizan en región rectosigmoidea. Están formados por glándulas de morfología conservada y criptas revestidas de células epiteliales no neoplásicas. Su aspecto macroscópico es indistinguible del de los adenomas (Farreras).



Polipo hiperplásico de colon.

Son formaciones variado tamaño, excrecentes que a bajo aumento presentan morfología aserrada en su extremo luminal, una distribución basal, regular de sus núcleos y vacuola mucosa conservada. Discreto componente inflamatorio en la lámina propia, de tipo mixto, con presencia frecuente de eosinófilos. H-E 100X

Emory TS, et al. Atlas of gastrointestinal endoscopy and endoscopic biopsies. Armed forces institute of pathology (AFIP). 2000, pag. 393

B. PÓLIPOS HAMMARTOMATOSOS

Lámina propia que rodea a abundantes glándulas con dilatación quística. Pueden ser juveniles, en pacientes pediátricos y frecuentemente de gran tamaño, o de retención, de pequeño tamaño y típico de ancianos.

C. PÓLIPOS INFLAMATORIOS O PSEUDOPÓLIPOS.

Típicos de la colitis ulcerosa.

4.2. Pólipos adenomatosos

Son neoplasias debidas a la proliferación displásica del epitelio y son lesiones precursoras de adenocarcinomas colorrectales (MIR).

MIR 99 (6430): Señale cuál de las siguientes afirmaciones es correcta:

1. La malignización de tumores benignos es un fenómeno muy frecuente.
2. Los tumores benignos nunca se malignizan.
3. El seguimiento de pacientes no ha permitido documentar la malignización de pólipos adenomatosos intestinales, lo que no permite apoyar la hipótesis del potencial maligno de estos tumores benignos.
4. Los pólipos adenomatosos intestinales representan ejemplos bien documentados del potencial maligno de algunos tumores benignos.*
5. La frecuente malignización de los leiomiomas uterinos es un reflejo del frecuente potencial maligno de un tumor benigno.

MIR 06 (8513): Una mujer de 55 años acude a consulta por presentar rectorragia acompañada de heces de aspecto mucoso. En el examen endoscópico se encuentra una tumoración plana de superficie vellosa de 4 x 3 cms. que se reseca endoscópicamente aparentemente de forma completa. ¿Cuál es la actuación médica prioritaria en la paciente?:

1. Descartar mediante exploración clínica y de imagen la presencia de un síndrome de Peutz Jeghers.
2. Hacer un estadiaje tumoral inmediato sobre todo con el fin de descartar metástasis hepáticas precoces.
3. Realizar como tratamiento inmediato resección intestinal de la zona que incluya el lecho tumoral, precedida de quimioterapia neoadyuvante y radioterapia preoperatoria.
4. Realizar un estudio histológico exhaustivo de la pieza con el fin de descartar áreas de carcinoma intramucoso o infiltrante.*
5. Realizar un estudio clínico, radiológico y genético urgente con el fin de descartar poliposis múltiple familiar y cáncer colorectal hereditario.

Existen tres tipos de pólipos adenomatosos:

A. ADENOMAS TUBULARES

Los más frecuentes. Suelen ser pediculados y rara vez superan 2.5 cm de diámetro. El tallo está formado por tejido fibromuscular y vasos sanguíneos y está revestido por epitelio intestinal normal. El tejido adenomatoso está formado por glándulas tubulares formadas por células displásicas.

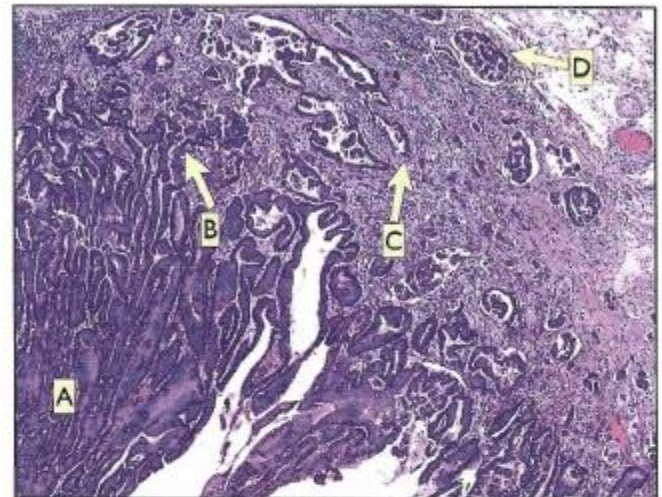
B. ADENOMAS VELLOSO

De mayor tamaño y suelen ser sésiles. Están formados por extensiones vellosas y frondosas de la mucosa revestidas por epitelio cilíndrico displásico desordenado. Al carecer de tallo, cuando se transforman en carcinoma infiltrante, infiltran directamente las capas más profundas.

C. ADENOMAS TUBULOVELLOSOS

Mezcla de los anteriores. La arquitectura vellosa debe suponer entre el 25-50 % del tumor total.

La invasión de la muscular de la mucosa con infiltración de la submucosa del pólipo define la transformación del pólipo adenomatoso en carcinoma colorrectal (2MIR).



Polipo adenomatoso con degeneración adenocarcinomatosa

-A: Displasia de alto grado. Apilamiento nuclear con desplazamiento de los núcleos hacia el ápice de la célula, pérdida de vacuola mucosa, contornos irregulares y angulosos de los fondos de criptas glandulares con muy escasa interposición de tejido conectivo entre ellas.

-B: Zona en la que se observa el desprendimiento de glándulas malignas del fondo de una cripta glandular con ruptura de la membrana basal e invasión del estroma circundante.

-C: Glándulas que rompen la capa muscular de la mucosa e invasión de la submucosa.

-D: Linfangitis carcinomatosa. Presencia de tejido tumoral en los vasos linfáticos de la submucosa.

H-E 100X

MIR 00 (6728): Los programas de seguimiento asiduo de los pacientes para detectar el desarrollo de adenomas colorrectales y extirparlos reducen la incidencia de cáncer colorrectal. Los adenocarcinomas colorrectales nacen sobre pólipos (adenomas) y la extirpación de éstos es seguida de estudio histológico. ¿Cuál de las siguientes descripciones histológicas de una pieza de polipectomía constituye un adenocarcinoma infiltrante?:

1. Glándulas tubulares revestidas por epitelio neoplásico (displásico) sin invasión de la submucosa.
2. Pólipo hiperplásico con diferenciación hacia células caliciformes o absortivas.
3. Infiltración carcinomatosa del tallo submucoso del pólipo.*
4. Displasia intensa en zonas de cambio neoplásico claro limitadas a la mucosa.
5. El epitelio adenomatoso se extiende al tallo, alcanzando regiones adyacentes de la mucosa.

MIR 03 (7733): La malignización de un pólipo del aparato digestivo viene determinada por la invasión de las células cancerosas en la:

1. Serosa.
2. Mucosa.
3. Muscular.
4. Base del pedículo.
5. Muscular de la mucosa.*

El riesgo de malignidad depende de tres factores:

1. El tamaño del pólipo: Raro en menores de 1 cm.
2. Subtipo histológico: Gran riesgo en los adenomas vellosos de más de 4 cm.
- Grado de displasia epitelial

4.3. Síndromes de poliposis intestinal

A. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Síndrome de herencia A.D. debido al defecto genético del gen APC. Se define por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos. Muchos tienen ya un adenocarcinoma cuando se diagnostica la enfermedad (MIR).

MIR 97 (5396): ¿Cuál es el diagnóstico anatomopatológico más probable de una pieza de colectomía perteneciente a una persona en la cuarta década de la vida, que tiene más de 100 pólipos y un adenocarcinoma? :

1. Síndrome de Peutz-Hegheres.
2. Pólipos hiperplásicos.
3. Pólipos inflamatorios múltiples.
4. Pólipos juveniles.
5. Poliposis colónica familiar.*

B. SÍNDROME DE GARDNER

A.D. Combina pólipos adenomatosos intestinales con múltiples osteomas, quistes epidermoides y fibromatosis.

C. SÍNDROME DE TURCOT

A.R. Asociación de poliposis adenomatosa cólica y tumores del S.N.C.

D. POLIPOSIS CÓLICA JUVENIL

A.D. Presenta múltiples pólipos hamartomatosos. Aunque estos pólipos no tienen potencial maligno, existe riesgo aumentado de desarrollar adenocarcinoma colorrectal.

E. SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

A.D. Asociación de múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales y pigmentación melánica en piel y mucosas. Riesgo aumentado de neoplasias digestivas y ginecológicas.

F. ENFERMEDAD DE COWDEN

Presencia de múltiples hamartomas cutáneos, mucosos e intestinales. Aumento de riesgo de cáncer de tiroides, enfermedad fibroquística y cáncer de mama.

G. SÍNDROME DE CRONKHITE-CANADA

No es hereditario. Combina poliposis gastrointestinal, esteatorrea, hiperpigmentación cutánea, oncodistrofia y alopecia.

4.4. Síndromes de cáncer colorectal hereditario sin poliposis

A. SÍNDROME DE LYNCH

MIR 11 (9741): Hombre de 42 años de edad, con antecedentes familiares de cáncer colo-rectal y cáncer endometrial de su madre y su hermana, presenta en una colonoscopia pólipos dispersos (4-5 pólipos), y en ángulo hepático, una masa tumoral ulcerosa y de apariencia infiltrativa, que se biopsia. Histológicamente se corresponde con un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de tipo mucinoso. Los pólipos resecaados son adenomas tubulares con displasia leve. ¿Ante qué síndrome hereditario y mutación genética es más probable que nos encontremos?:

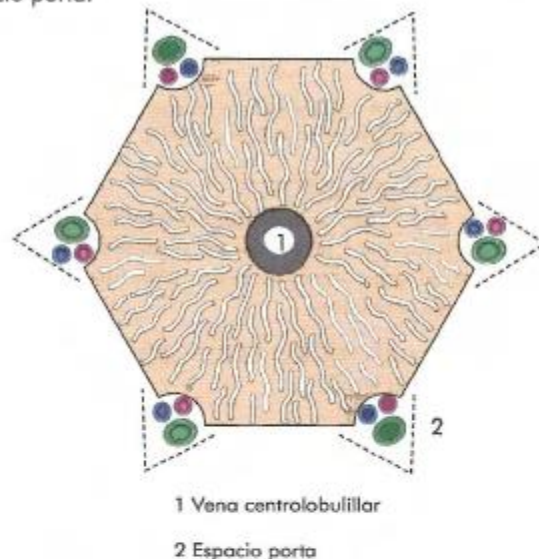
1. Poliposis adenomatosa familiar. Mutación de gen APC.
2. Síndrome de Li-Fraumeni. Mutación en TP53.
3. Cáncer de colon no polipósico (síndrome de Lynch). Mutación de MSH2 y MLH-1.*
4. Síndrome de Cowden. Mutación en PTEN.
5. Síndrome de Gardner. Mutación del gen APC.

5. Anatomía hepática

Está compuesto por trabéculas o cordones de hepatocitos conectados entre sí e íntimamente relacionados con unos espacios vasculares denominados sinusoides hepáticos. Se distingue:

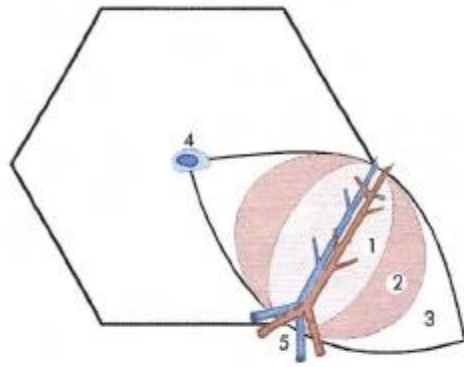
A. LOBULILLO HEPÁTICO

Porción hexagonal de parénquima hepático centrado por una vena centrolobulillar en donde los hepatocitos se disponen radialmente en hileras y en cuyos vértices encontramos las tríadas o espacios portales, formadas por ramas de la vena porta, de la arteria hepática y conductillos biliares. La placa limitante se define por el conjunto de hepatocitos adyacentes al espacio porta.



B. ACINO HEPÁTICO

División metabólica formada por porciones triangulares de parénquima en cuyas bases encontramos ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta y en sus vértices se sitúan la vena centrolobulillar. En los acinos encontramos tres zonas; zona 1, más cercana a aporte vascular; la zona 3, rodeando a la vena centrolobulillar y con menor aporte vascular, y la zona 2 intermedia.



- 1 Zona ricamente vascularizada
- 2 Zona intermedia
- 3 Zona poca vascularizada
- 4 Vena centrolobulillar
- 5 Espacio porta

6. Hepatitis viral aguda

Las alteraciones histológicas son independientes del agente causal. Los hallazgos fundamentales son:

A. LESIÓN HEPATOCELULAR DIFUSA CON ALTERACIÓN DE LA ARQUITECTURA LOBULILLAR

Con frecuencia encontramos una degeneración balonzante de los hepatocitos (clarificación del citoplasma por distensión hidrópica del retículo endoplásmico) y signos de colestasis.

B. NECROSIS SALPICADA DE CÉLULAS AISLADAS

Existen dos tipos de muerte celular:

1. Apoptosis: Hepatocitos aislados se retraen, adoptan una morfología redondeada muy basófila y entran en picnosis, dando lugar a los **cuerpos de Councilman**.
2. Necrosis coagulativa en sacabocados: Células "momificadas" con núcleos lisados. En casos graves encontramos necrosis en puentes.

C. HIPERTROFIA E HIPERPLASIA REACTIVA DE LAS CÉLULAS DE KUPFFER y de las células que revisten los sinusoides.

D. INFILTRADO INFLAMATORIO DE PREDOMINIO MONONUCLEAR EN LOS ESPACIOS PORTA

Cuando se extiende hacia el parénquima produce una necrosis periportal.

E. SIGNOS DE REGENERACIÓN HEPATOCITARIA durante la fase de recuperación.

7. Hepatitis viral crónica

Se define como necrosis de hepatocitos e inflamación variable que persisten durante más de 6 meses. Clásicamente se han distinguido tres variantes de la misma enfermedad: Hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica lobulillar y hepatitis crónica activa o agresiva (MIR), cuyo diagnóstico diferencial sólo puede realizarse mediante una biopsia hepática (MIR). Es posible, aunque no obligado, la evolución de un tipo a otro (MIR), dependiendo de la replicación viral y del estado inmunológico del paciente.

El hallazgo histológico que permite establecer con certeza el diagnóstico de hepatitis crónica es la presencia de fibrosis (MIR), que inicialmente aparece en los espacios porta, después en la interfase periportal (MIR) y después en forma de tabiques (MIR), que nos advierte de la irreversibilidad del proceso.

El factor aislado más importante para determinar la probabilidad de desarrollo de una hepatitis crónica progresiva es la etiología (más frecuente con el VHC).

MIR 87 (2019): La hepatitis crónica se clasifica en: crónica persistente, crónica activa y crónica lobulillar. Para el diagnóstico diferencial definitivo de estas tres entidades es absolutamente necesario realizar una de las siguientes exploraciones/análisis/análisis:

1. Determinación de transaminasas.
2. Biopsia hepática.*
3. Gammagrafía hepática.
4. Serología de virus.
5. Anticuerpos Antinucleares.

MIR FAM 97 (5125): Señalar cuál de las siguientes respuestas es CIERTA en relación con la hepatitis:

1. La hepatitis crónica persistente progresa a hepatitis crónica agresiva y este proceso es irreversible.
2. La hepatitis crónica persistente puede progresar a hepatitis crónica agresiva, la cual puede regresar a hepatitis crónica persistente.*
3. La hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica agresiva son enfermedades distintas, con pronóstico basado en el diagnóstico histopatológico.
4. La presencia de imágenes de hepatocitos en "vidrio esmerilado" es diagnóstica de infección pro virus de la hepatitis B.
5. La necrosis parcelar erosiva es un fenómeno característico de la hepatitis crónica persistente.

MIR FAM 00 (6677): El hallazgo morfológico que permite establecer con certeza el diagnóstico histológico de hepatitis crónica es:

1. Aparición de plasmáticas en el infiltrado.
2. Presencia de folículos linfoides.
3. Pérdida de conductos biliares.
4. Fibrosis portal.*
5. Colestasis periportal.

MIR 00 (6945): ¿Cuál de los siguientes patrones histológicos es característico de una hepatitis crónica?

1. Presencia de tabiques fibrosos que subdividen el órgano según un patrón en rompecabezas; en el interior de los tabiques se encuentran conductos biliares grandes y pequeños.
2. Un depósito de tejido fibroso, que inicialmente aparece en los espacios porta, después en la interfase periportal y después en forma de tabiques.*
3. Una transformación gigantocelular panlobulillar de los hepatocitos y una proliferación ductal e inflamación, imposibilitando su distinción de una colangiopatía obstructiva.
4. La necrosis sigue una distribución zonal siendo la más evidente la que afecta a los hepatocitos situados alrededor de las venas centrolobulillares.
5. Lesiones en los espacios porta que consisten en edema e infiltrados periductales de neutrófilos que se desbordan por la interfase provocando apoptosis de los hepatocitos.

MIR 03 (7759): El marcador morfológico de la progresión de una hepatitis crónica es:

1. La hepatitis de la interfase.*
2. La esteatosis.
3. La densidad del infiltrado inflamatorio portal.
4. La necrosis lobulillar.
5. La destrucción ductal.

7.1. Crónica persistente

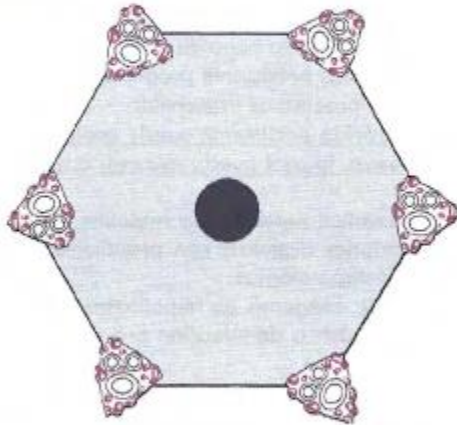
Se caracteriza por:

3. Infiltrado inflamatorio mononuclear de los espacios porta (portitis crónica) (MIR).
4. Ausencia de infiltrado inflamatorio en el interior del lobulillo (MIR).
5. La lámina limitante permanece intacta (MIR).
6. Poder regresar a la normalidad clínica y anatomopatológica (MIR).

Con frecuencia visualizamos signos de regeneración hepática, como por ejemplo el hallazgo de células hepáticas con una

disposición en "empedrado". También podemos encontrar cierto grado leve de fibrosis, como signo de lesión crónica.

En los casos de HCP por virus de la hepatitis B, podemos encontrar unas inclusiones intracelulares en los hepatocitos, debido al aumento del retículo endoplásmico rugoso y de gránulos y filamentos de HBsAg. (MIR), que determina un aspecto en "vidrio esmerilado". Este hallazgo no es patognomónico de infección crónica por VHB (MIR). En las infecciones por VHC es típica la aparición de agregados linfocitarios en los espacios porta.



MIR 80 (179): Señale cual de los siguientes procesos puede regresar recuperándose la normalidad clínica y anatomopatológica del hígado:

1. La hepatitis crónica agresiva.
2. La hepatitis crónica persistente.*
3. La cirrosis biliar primitiva.
4. La fibrosis hepática congénita.
5. En ninguno de los señalados.

MIR 88 (2235): La hepatitis crónica persistente (HCCP) se caracteriza histológicamente por:

1. Necrosis de la placa limitante de los espacios porta.
2. Fibrosis.
3. Inflamación marcada lobulillar.
4. Marcadores víricos en los hepatocitos.
5. Infiltración de los espacios porta con células mononucleares en ausencia de necrosis de la placa limitante.*

MIR 88 (2264): El aspecto esmerilado de los hepatocitos de los portadores del virus de la hepatitis B es debido a:

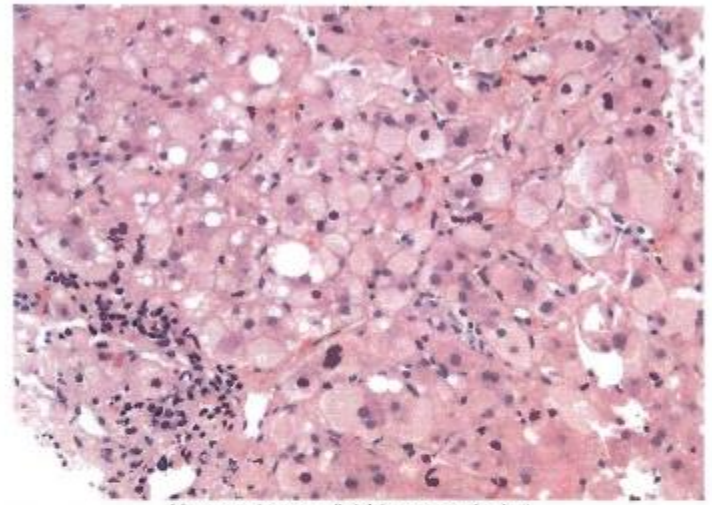
1. Aumento de los filamentos citoplasmicos.
2. Aumento del retículo endoplasmico rugoso.
3. Aumento del retículo endoplasmico liso.
4. Aumento del numero de mitocondrias.
5. Aumento de reticulo endoplasmico rugoso y de gránulos y filamentos de HBs Ag.*

MIR FAM 97 (5125): Señalar cuál de las siguientes respuestas es cierta en relación con la hepatitis:

1. La hepatitis crónica persistente progresa a hepatitis crónica agresiva y este proceso es irreversible.
2. La hepatitis crónica persistente puede progresar a hepatitis crónica agresiva, la cual puede regresar a hepatitis crónica persistente.*
3. La hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica agresiva son enfermedades distintas, con pronóstico basado en el diagnóstico histopatológico.
4. La presencia de imágenes de hepatocitos en "vidrio esmerilado" es diagnóstica de infección por virus de la hepatitis B.
5. La necrosis parcelar erosiva es un fenómeno característico de la hepatitis crónica persistente.

MIR 13 (10038): Los hepatocitos en vidrio esmerilado son característicos de:

1. Hepatitis crónica por VHB.*
2. Hepatitis crónica por VHC
3. Hepatitis crónica por VH delta
4. Hepatitis por tóxicos
5. Hepatitis por alcohol.



Hepatocitos en "vidrio esmerilado"

Aunque la mayoría de los virus no producen cambios citopáticos específicos, la infección por el VHB puede generar hepatocitos en "vidrio esmerilado", caracterizados por tener un citoplasma eosinófilo finamente granular en el que, con el microscopio electrónico, se encuentran esferas y túbulos de HBs Ag. Patología estructural y funcional de Robins, pag. 901, Sexta edición.

7.2. Crónica lobulillar

Al igual que en la HCP, la membrana limitante no está afectada, la arquitectura lobulillar se mantiene intacta y no causa insuficiencia hepática ni evoluciona hacia cirrosis. Sin embargo, se diferencia por presentar inflamación lobulillar y necrosis focales.

7.3. Crónica activa

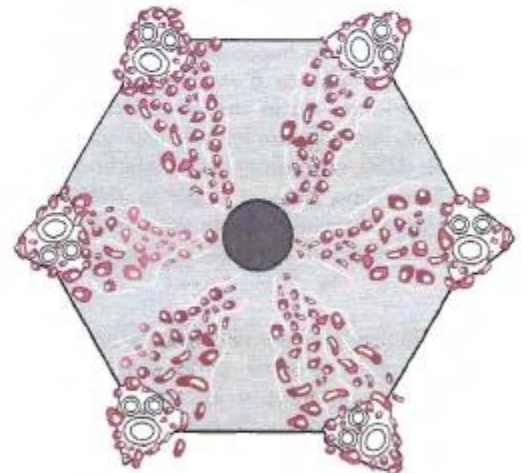
Los hallazgos histológicos fundamentales son:

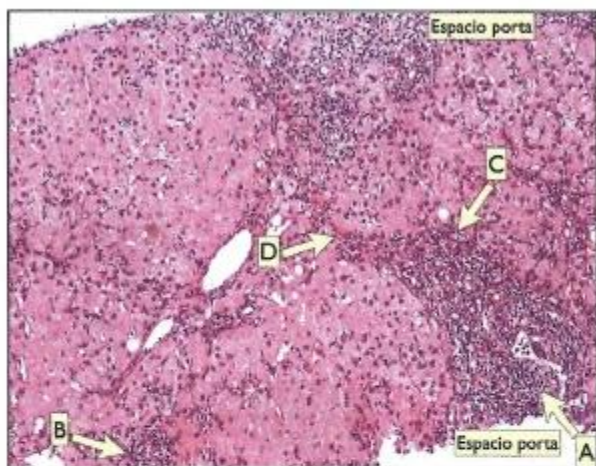
1. Infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear en espacios porta y en los lobulillos (3MIR).
2. Presencia de necrosis en sacabocados (o parcelar) y erosión de la lámina limitante (3MIR). Se trata del dato histológico más valioso para hacer el diagnóstico de HCA.
3. Necrosis en puente en los casos graves (MIR).
4. Fibrosis progresiva que se extiende desde los espacios porta hacia el parénquima hepático (MIR).

Se trata de un proceso progresivo y grave (MIR), que puede evolucionar hacia cirrosis y que clínicamente puede determinar una insuficiencia hepática grave.



La hepatitis crónica activa se caracteriza histológicamente por presentar erosión de la lámina limitante e infiltrado inflamatorio mononuclear en los espacios porta y en los lobulillos. (3+)





Hepatitis crónica activa

- A: Espacio porta con denso infiltrado inflamatorio mononuclear
- B: Destrucción de hepatocitos en los bordes de los lobulillos hepáticos
- C: Erosión de la placa limitante
- D: Inflamación y fibrosis formando puentes porto-portales

H-E 100X

MIR 80 (174): La hepatitis crónica activa :

1. Es siempre una complicación evolutiva de la hepatitis vírica.
2. Es un término sinónimo de hepatitis crónica persistente.
3. Se caracteriza por necrosis hepática, inflamación y fibrosis.*
4. Evoluciona habitualmente hacia la curación espontánea.
5. No se modifica por el tratamiento con corticoides.

MIR 80 (179): Señale cual de los siguientes procesos puede regresar recuperándose la normalidad clínica y anatomopatológica del hígado:

1. La hepatitis crónica agresiva.
2. La hepatitis crónica persistente.*
3. La cirrosis biliar primitiva.
4. La fibrosis hepática congénita.
5. En ninguno de los señalados.

MIR 83 (989): Un proceso hepático caracterizado por aumento del área portal, condicionado por un infiltrado linfocitario que destruye la lámina limitante periportal, se conoce como:

1. Hepatitis crónica agresiva.*
2. Hepatitis crónica persistente.
3. Hepatitis aguda.
4. Hepatitis reactiva inespecífica.
5. Hepatitis granulomatosa.

MIR 88 (2235): La hepatitis crónica persistente (HCCP) se caracteriza histológicamente por:

1. Necrosis de la placa limitante de los espacios porta.
2. Fibrosis.
3. Inflamación marcada lobulillar.
4. Marcadores víricos en los hepatocitos.
5. Infiltración de los espacios porta con células mononucleares en ausencia de necrosis de la placa limitante.*

MIR 94 (3819): Si en una biopsia hepática por punción, se encuentran infiltrados inflamatorios portales extendidos a los hepatocitos con destrucción de la placa limitante y necrosis en puentes se deberá establecer el diagnóstico de:

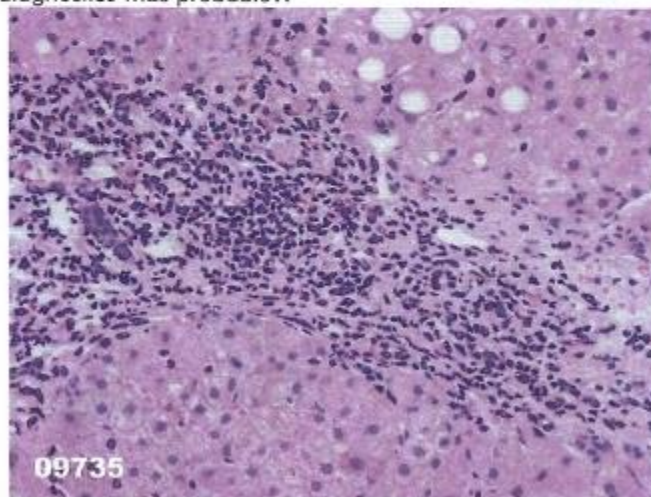
1. Hepatitis crónica activa.*
2. Hepatitis crónica persistente.
3. Hepatitis aguda.
4. Hepatitis fulminante.
5. Cirrosis biliar primaria.

MIR FAM 96 (4624): Si en una biopsia hepática se observa un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con escasos neutrófilos en los espacios porta, con extensión al parénquima hepático adyacente, acompañado de necrosis hepatocelular fragmentaria en la lámina limitante se deberá establecer el diagnóstico de hepatitis:

1. Vírica aguda.
2. Crónica activa.*
3. Crónica persistente.
4. Aguda por fármacos.
5. Alcohólica.

Pregunta vinculada a la imagen nº15

MIR 11 (9558): Hombre ADVP de 32 años de edad que acude a urgencias por fractura de peroné. La exploración física general rutinaria muestra hepatomegalia. La analítica muestra una ligera disminución de las proteínas totales y la albúmina con un incremento en los valores de ALT y AST. Los anticuerpos séricos anti-VHC son positivos así como los anti-VHBs. Tras el tratamiento de su fractura se le realiza una biopsia hepática percutánea que se muestra en la imagen. ¿Cuál cree que es el diagnóstico más probable?:

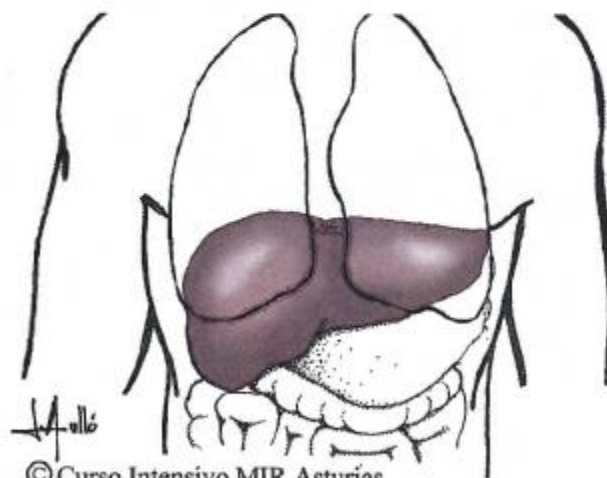


1. Cirrosis en el contexto de una hepatitis C.
2. Necrosis hepática submasiva por tóxicos.
3. Hepatitis crónica B sin actividad.
4. Hepatitis crónica activa C.*
5. Hepatitis por VIH sin actividad en el momento actual.

Pregunta vinculada a la imagen nº15

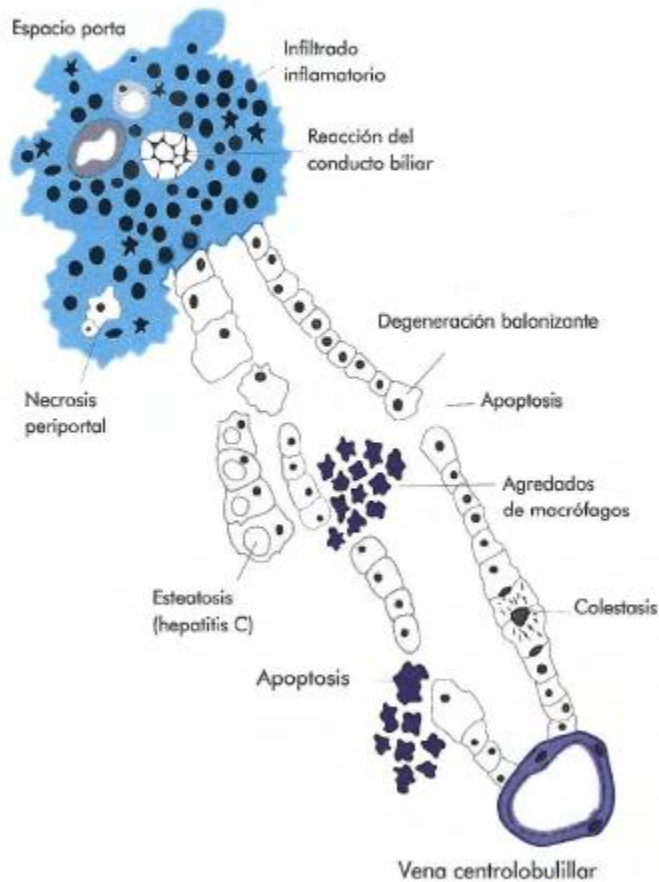
MIR 11 (9559): ¿Cuál de las siguientes respuestas es la correcta en relación con las posibilidades evolutivas en este caso?:

1. La esperanza de vida de este paciente, dejado a su libre evolución, puede cifrarse en 2-3 años.
2. Sin tratamiento alguno, el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma a largo plazo es significativo.*
3. El riesgo de padecer hepatitis fulminante es, por lo menos, un 15 %, por lo que hay indicación para inclusión inmediata en programa de trasplante.
4. El paciente padece un tipo de enfermedad limitada exclusivamente al hígado, por lo que no es de esperar patología extrahepática en el futuro.
5. Los tratamientos actuales de esta enfermedad no permiten esperar mejorías duraderas.

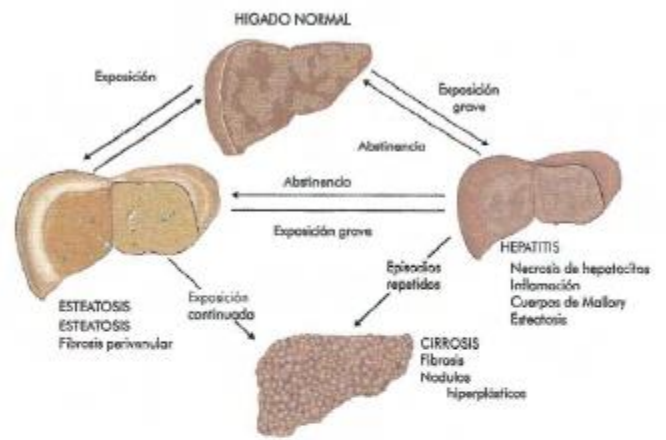
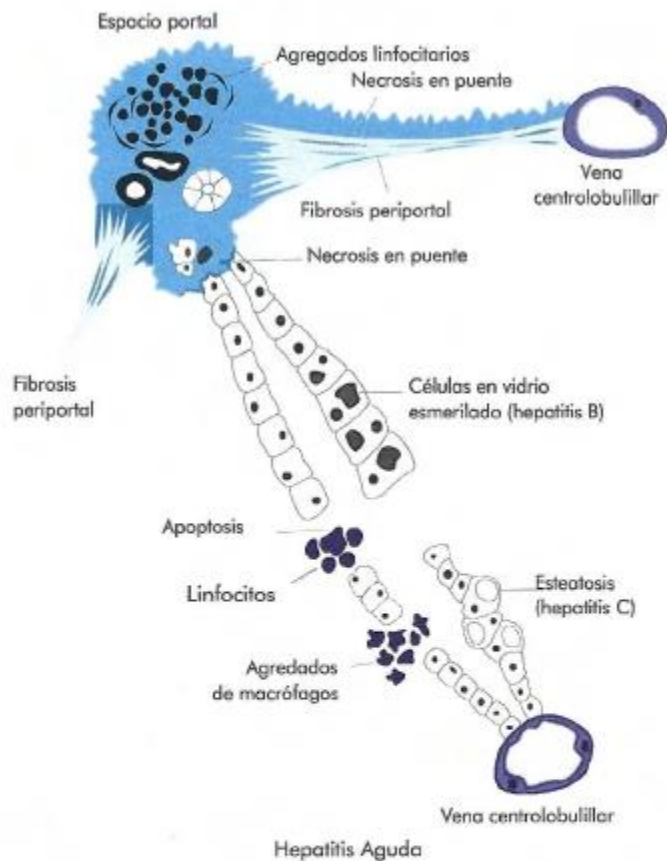


© Curso Intensivo MIR Asturias

HEPATITIS AGUDA



HEPATITIS CRÓNICA



8.1. Esteatosis alcohólica

Encontramos un hígado blando aumentado de tamaño, que muestra un aspecto grasiento y amarillento. Al microscopio óptico encontramos unos hepatocitos distendidos por una gran vacuola llena de lípidos que desplaza el núcleo a la periferia (esteatosis macrovesicular), predominantemente en las zonas centrolobulillares. Se trata de un proceso reversible si se deja de consumir alcohol. El desarrollo de fibrosis perisinusoidal anuncia riesgo de desarrollo de cirrosis si no cesa el consumo.

8.2. Hepatitis alcohólica

Suele aparecer de forma brusca, generalmente tras un consumo puntual importante de alcohol, superpuesta a una esteatosis o a una cirrosis previamente establecida. Sus características fundamentales son:

A. NECROSIS HEPATOCITARIA de células aisladas o de pequeños grupos (MIR), especialmente en la región centrolobulillar.

B. CUERPOS MALLORY O HIALINA ALCOHOLICA Acúmulos perinucleares eosinófilos de filamentos intermedios (citoqueratina) que se suelen encontrar en hepatocitos lesionados. Su presencia sugiere el diagnóstico de hepatitis alcohólica (6MIR), pero no es específica, ya que aparece en otros procesos (3MIR). No hay cuerpos de Mallory en la hemocromatosis ni en las hepatitis crónicas virales (2MIR).

repeMIR

La presencia de cuerpos de Mallory en una biopsia hepática es altamente sugestiva de hepatitis alcohólica aunque también pueden aparecer en otras entidades. (6+)

Enfermedades que presentan Cuerpos de Mallory

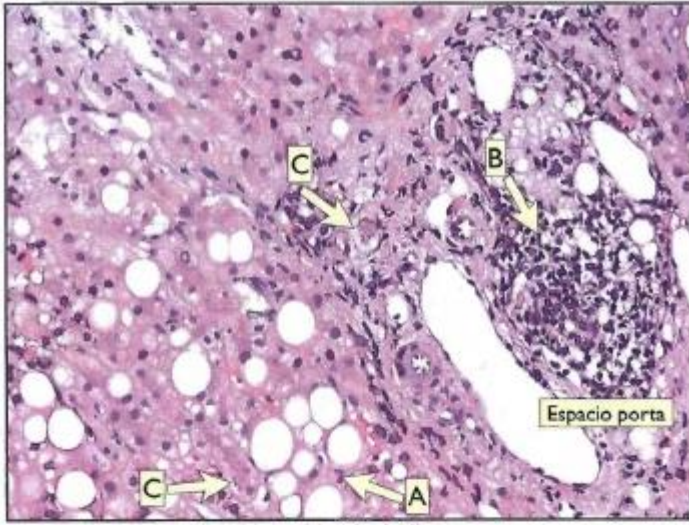
- Hepatitis alcohólica (MIR).
- Cirrosis biliar primaria (MIR).
- Enfermedad de Wilson (MIR).
- Obesidad mórbida (MIR).
- Bypass yeyunoileal (MIR).
- Diabetes mellitus mal controlada (MIR).
- Esteatohepatitis no alcohólica (MIR).
- Toxicidad por amiodarona (MIR).
- Déficit de α_1 -antitripsina.
- Cirrosis infantil de la India.
- Síndromes colestásicos crónicos.
- Hiperplasia nodular focal.
- Carcinoma hepatocelular.

C. INFILTRADO CELULAR INFLAMATORIO DE NEUTRÓFILOS en torno a los hepatocitos lesionados (2MIR).

D. FIBROSIS PERIVENULAR Y PERICELULAR (3MIR) como paso previo al desarrollo de una cirrosis.

8. Hepatopatía alcohólica

- Existen tres formas de hepatopatía alcohólica:
- Esteatosis alcohólica.
 - Hepatitis alcohólica.
 - Cirrosis alcohólica (cirrosis de Laennec).



Hepatitis alcohólica

- A: Esteatosis microvesicular.
- B: Infiltrado inflamatorio agudo con frecuentes polimorfonucleares neutrófilos en los espacios porta.
- C: Degeneración hepatocitaria con hialina de Mallory en hepatocitos balonzados.

H-E 200X

Los componentes esenciales de la hepatitis alcohólica son el daño celular sobre los hepatocitos, la inflamación y la fibrosis. Los cambios grasos (esteatosis) son frecuentes pero no invariables. Las lesiones sobre los hepatocitos toman la forma de balonzación (hepatocitos hinchados) con pérdida de la forma poligonal normal así como la presencia en su citoplasma de megamitocondrias o cuerpos de Mallory. El infiltrado inflamatorio es típicamente rico en neutrófilos, aun cuando linfocitos y macrófagos se observan igualmente.

Scheuer PJ, Lefkowitz JH Liver Biopsy Interpretation 6ª Ed. pag. 120

MIR 80 (18): Uno de los datos morfológicos más importantes para el diagnóstico de hepatitis alcohólica es la presencia, en el citoplasma del hepatocito de:

1. Degeneración amiloidea.
2. Cuerpos de Russell.
3. Cristales de hematina.
4. Hialina de Mallory.*
5. Cerebrosidos.

MIR 81 (255): ¿En que patología específica se pueden encontrar cuerpos de Mallory en la biopsia hepática?:

- Cirrosis biliar primaria (¿?).
- Hemocromatosis.
- Hepatitis viral aguda.
- Hepatitis alcohólica.*
- Hepatitis granulomatosa.

MIR 85 (1357): En cual de las siguientes entidades puede aparecer en a biopsia hepática cuerpos de Mallory:

1. Hepatitis alcohólica.
2. Cirrosis biliar primaria.
3. Hemocromatosis.
4. Hepatitis crónica activa.
5. 1 y 2.*

MIR 92 (3244): La presencia de cuerpos de Mallory en una biopsia hepática es altamente sugestiva de hepatitis alcohólica, pero no es específica. Pueden verse en todas las siguientes situaciones, EXCEPTO en una, SEÑALELA:

1. Obesidad mórbida.
2. Bypass yeyunoileal.
3. Hepatitis crónica por virus B.*
4. Diabetes mellitus mal controlada.
5. Enfermedad de Wilson.

MIR FAM 95 (4045): Si en una biopsia hepática por punción se observan necrosis hepatocelular en zonas aisladas, cuerpos de Mallory, infiltrados de leucocitos polimorfonucleares en torno a los hepatocitos necrosados y fibrosis perivenular y pericelular, se deberá establecer el diagnóstico de:

1. Cirrosis alcohólica.
2. Hemocromatosis.
3. Cirrosis biliar secundaria.
4. Cirrosis biliar primaria.
5. Hepatitis alcohólica.*

MIR 97 (5392): ¿En cuál de estos procesos NO suele hallarse hialina de Mallory hepatocitaria?:

1. Hepatitis alcohólica.
2. Esteatohepatitis no alcohólica.
3. Enfermedad de Wilson.
4. Toxicidad por amiodarona.
5. Hemocromatosis primaria.*

MIR 01 (7225): ¿Cuál de los siguientes patrones histológicos es característico de una hepatopatía alcohólica?:

1. Esteatosis micro o macrovacuolar, infiltración lobulillar por neutrófilos y fibrosis sinusoidal y perivenular.*
2. Hepatocitos en "vidrio esmerilado", necrosis en puentes e infiltración inflamatoria portal.
3. Hepatitis de interfase, hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer con lipofucsina en su citoplasma.
4. Agregados linfocitarios en los espacios porta, necrosis de los hepatocitos periportales y esteatosis.
5. Depósito de hemosiderina, inclusiones eosinófilas redondeadas u ovaladas en los hepatocitos perivenulares.

La **ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA** se caracteriza por presentar lesiones características de la hepatopatía alcohólica (esteatosis, leve infiltrado inflamatorio del parénquima, hialina de Mallory y fibrosis sinusoidal) en ausencia de hábito enólico. Los pacientes suelen permanecer asintomáticos pero presentan alteraciones en la biología hepática. Se asocia principalmente a la obesidad, aunque también se relaciona con la DM tipo 2 y la hipertrigliceridemia. Se cree que es una causa frecuente de cirrosis criptogénica.

MIR 10 (9499): Un hombre de 56 años diabético y con sobrepeso moderado presenta una discreta hepatomegalia. El enfermo indica que no es bebedor habitual, sólo excepcionalmente toma algo de vino. Una biopsia de hígado muestra acumules de vacuolas claras citoplásmicas en un 50% de los hepatocitos. Focos inflamatorios múltiples con neutrófilos, degeneración hialina de Mallory y fibrosis alrededor de las vénulas hepáticas terminales. Señale la respuesta correcta en este caso:

1. Debe repetirse la biopsia para saber si los cambios son difusos.
2. El diagnóstico es de una glucogenosis hepática asociada a la diabetes.
3. Los cambios histológicos son irreversibles y acabarán produciendo una cirrosis.
4. La lesión está causada claramente por el alcohol a pesar de la negativa del enfermo.
5. Es importante disminuir peso y controlar adecuadamente la diabetes para evitar el posible desarrollo de una cirrosis.*

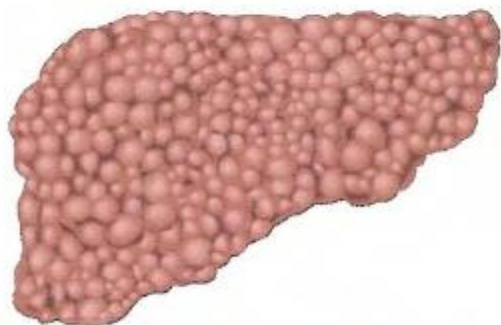
8.3. Cirrosis alcohólica

En la década pasada el alcohol era la causa más frecuente de cirrosis, seguida de la infección viral (MIR). Actualmente, la principal causa de hepatopatía crónica es el VHC.

MIR FAM 97 (5122): Señale lo CORRECTO en relación con la cirrosis hepática, en Europa y EE.UU.:

1. El factor etiológico más frecuente es el consumo alcohólico seguido de la infección viral.*
2. El factor etiológico más frecuente es la infección viral seguido del consumo alcohólico. (hoy en día esta sería la opción correcta).
3. En la mayoría de los pacientes con cirrosis, la etiología no queda establecida.
4. La cirrosis es una enfermedad hepática crónica terminal caracterizada por alteración de la arquitectura hepática, nódulos degenerativos y sin signos de actividad inflamatoria.
5. La presencia de displasia hepatocitaria en los nódulos degenerativos cirróticos, no supone un dato preocupante.

La cirrosis es una alteración crónica e irreversible del parénquima hepático que se define por la presencia de fibrosis extensa asociada a la formación de nódulos de regeneración.



9. Otras causas de cirrosis

9.1. Cirrosis postnecrótica

Hígado pequeño, duro, con superficie macronodular, que al microscopio óptico muestra bandas fibrosas anchas, típicamente infiltradas por macrófagos y linfocitos, con nódulos de regeneración de gran tamaño (cirrosis macronodular). Su causa más frecuente es la infección viral, aunque también puede aparecer por hepatotóxicos o tras una hepatitis crónica autoinmune. En menos de un 10 % de los casos se desconoce el agente causal (cirrosis criptogénica) (MIR).

MIR FAM 97 (5122): Señale lo CORRECTO en relación con la cirrosis hepática, en Europa y EE.UU.:

1. El factor etiológico más frecuente es el consumo alcohólico seguido de la infección viral.*?????
2. El factor etiológico más frecuente es la infección viral seguido del consumo alcohólico.
3. En la mayoría de los pacientes con cirrosis, la etiología no queda establecida.
4. La cirrosis es una enfermedad hepática crónica terminal caracterizada por alteración de la arquitectura hepática, nódulos degenerativos y sin signos de actividad inflamatoria.
5. La presencia de displasia hepatocitaria en los nódulos degenerativos cirróticos, no supone un dato preocupante.

9.2. Cirrosis pigmentada (Hemocromatosis)

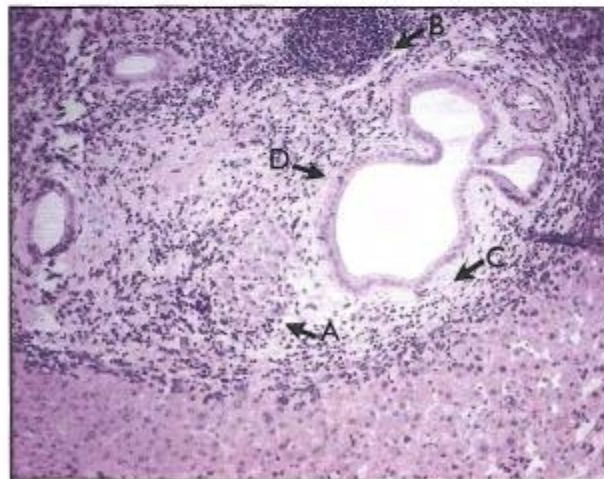
Hígado ligeramente agrandado de color pardo achocolatado. Al microscopio encontramos una cirrosis micronodular con tinción azul de Prusia (+), que demuestra la presencia de hemosiderina. Asocia lesiones en el páncreas, corazón, glándulas endocrinas, piel, revestimiento sinovial y testículos. El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo de mutaciones en el gen HFE. Histológicamente se confirma con el hallazgo de > 10.000 µg de Fe por gramo de tejido seco.

9.3. Cirrosis biliar primaria

También conocida como colangitis destructiva no supurativa crónica, se trata de una enfermedad colestásica progresiva de etiología desconocida que se caracteriza por inflamación crónica obliterante de los conductillos biliares intrahepáticos. Es más

frecuente en mujeres (9:1) de mediana edad (2MIR). Su síntoma más precoz suele ser el prurito. Se asocia a multitud de enfermedades, especialmente autoinmunes, como el síndrome seco, la esclerodermia/esclerosis sistémica (2MIR) o la hipertensión pulmonar. Histológicamente distinguimos cuatro estadios:

- Estadio I: Lesión ductal florida. Destrucción focal de las paredes de los conductos biliares septales e interlobulillares, acompañado de infiltrado inflamatorio mononuclear limitado a los espacios porta (2MIR).
- Estadio II: Proliferación ductal. Vacuolización y degeneración generalizada de los conductillos, con desaparición de los mismos, acompañada de proliferación ductal anormal. El infiltrado inflamatorio sobrepasa los espacios porta, erosionando la lámina limitante (MIR).
- Estadio III: Fibrosis. Sustitución del infiltrado inflamatorio por tabiques fibrosos.
- Estadio IV: Cirrosis. Desarrollo de cirrosis micronodular.



Cirrosis biliar primaria.

- A: Granuloma en espacio porta.
- B: Infiltrado inflamatorio periportal que puede llegar a formar folículos linfoides con centro germinativo.
- C: Grandes e irregulares ductos biliares hiperplásicos.
- D: Ruptura de la membrana basal

H-E 100X

Scheuer PJ, Lefkowitz JH Liver Biopsy Interpretation 6ª Ed. pag. 80

MIR 87 (2016): Un cuadro morfológico hepático caracterizado por espacios porta ensanchados, lámina limitante erosionada por infiltrado linfo-histiocitario y plasmocelular, y vacuolización y degeneración del epitelio ductal es probablemente:

1. Hepatitis aguda.
2. Hepatitis crónica persistente.
3. Hepatitis crónica agresiva.
4. Cirrosis biliar primaria.* (Estadio II)
5. Cirrosis biliar secundaria.

MIR 92 (3125): Si en una biopsia hepática de una mujer de edad media que sufre esclerosis sistémica progresiva, se observan infiltrados linfoplasmocitarios en los espacios porta, con destrucción de las paredes de los conductillos biliares, se deberá pensar en:

1. Cirrosis biliar primaria.* (Estadio I)
2. Hepatopatía alcohólica aguda.
3. Cirrosis biliar secundaria.
4. Hepatitis vírica aguda.
5. Colostasis por drogas.

MIR FAM 95 (4042): Si en una biopsia hepática de una mujer de edad media que sufre esclerosis sistémica progresiva, se observan infiltrados linfoplasmocitarios en los espacios porta con destrucción de las paredes de los conductillos biliares, se deberá pensar en:

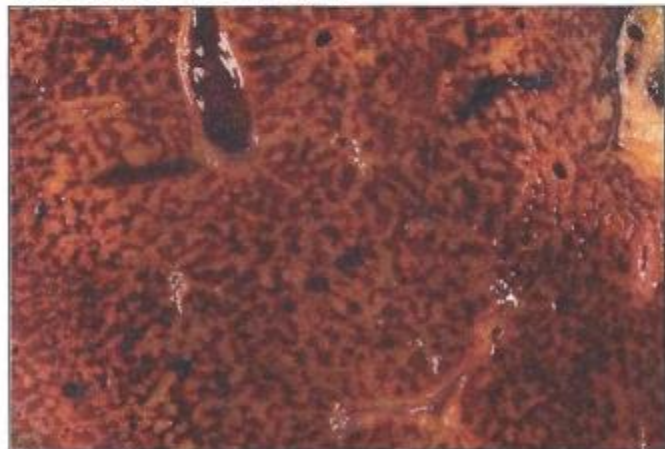
1. Cirrosis biliar primaria.* (Estadio I)
2. Hepatopatía alcohólica aguda.
3. Cirrosis biliar secundaria.
4. Hepatitis vírica aguda.
5. Colostasis por drogas.

9.4. Cirrosis biliar secundaria

Consecuencia de la obstrucción crónica de la vía biliar extra-hepática. El estasis biliar lesiona los conductos biliares interlobulillares y los colangiomas, iniciando una reacción inflamatoria por polimorfonucleares, que determina el desarrollo de fibrosis y posteriormente, cirrosis.

9.5. Cirrosis cardíaca

La insuficiencia cardíaca derecha prolongada determina inicialmente una congestión hepática y dilatación de los sinusoides hepáticos, que conduce a una necrosis de los hepatocitos centrolobulillares y desarrollo de fibrosis. Con el tiempo progresa hacia la periferia siguiendo un patrón estrellado. Al corte muestra una apariencia macroscópica de áreas rojas (congestionadas) y pálidas (fibróticas), que se define con el término de "hígado en nuez moscada" (MIR).



Cirrosis cardíaca-Hígado en nuez moscada.

Imagen macroscópica con necrosis hemorrágica centrolobulillar. El corte hepático tiene un llamativo aspecto jaspeado, moteado y hemorrágico.

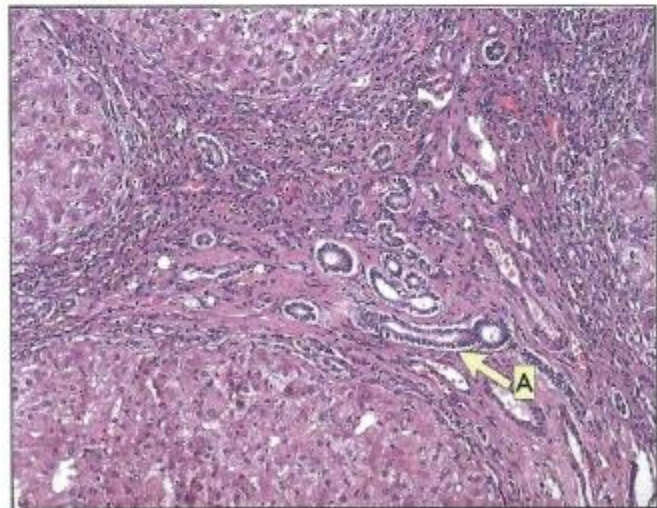
Robbins y Cotran, Patología Estructural y Funcional 7ª Ed., pag. 922

MIR 93 (3371): El hígado en "nuez moscada", definido por la apariencia macroscópica de áreas rojas (congestionadas) y pálidas (fibróticas), es característica de:

1. Cirrosis postnecrótica.
2. Cirrosis biliar.
3. Cirrosis cardíaca.*
4. Fibrosis portal no cirrótica.
5. Fibrosis hepática congénita.

9.6. Cirrosis por déficit de alfa 1-antitripsina

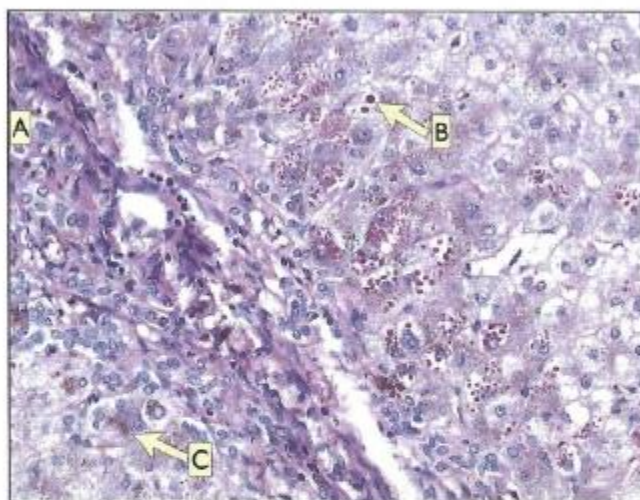
Enfermedad autosómica codominante (cromosoma 14) caracteriza por niveles anormalmente bajos de α_1 -antitripsina, que determina el desarrollo de enfisema pulmonar panacinar y/o lesión hepática (MIR).



Deficit de alfa-1-antitripsina

-A: ductulos biliares en el interior de un espacio porta. Detalle de un espacio porta con hiperplasia de ductos biliares.

H-E 100X



Deficit de alfa-1-antitripsina

-A: Espacio porta.

-B: Globulos PAS-diastasa(+) en el interior de hepatocitos.

-C: Pigmento biliar de color marrón dorado.

PAS-diastasa 100X

Se contabilizan, al menos, 75 alelos diferentes de la alfa-1-antitripsina. El fenotipo más común PiMM está asociado con niveles normales de esta proteasa. Los individuos con heterocigosis PiMZ y deficiencia homocigota PiZZ tienen niveles séricos moderados o profundamente reducidos de alfa-1-antitripsina respectivamente. Característicamente presentan globulos PAS-diastasa positivos en el interior de los hepatocitos. En el curso evolutivo estos pacientes desarrollan cirrosis hepática, colostasis e hiperplasia de ductos biliares en los espacios porta.

Scheuer PJ, Lefkowitz JH Liver Biopsy Interpretation 6ª Ed. pag. 255

MIR 80 (17): En el deficit de alfa1antitripsina, junto a la lesión hepática característica, puede verse también:

1. Infarto de miocardio.
2. Gastritis crónica atrófica.
3. Esplenomegalia fibrocongestiva.
4. Adenocarcinoma de colon.
5. Enfisema pulmonar.*

Las lesiones hepáticas características son: Hepatitis neonatal, cirrosis de la infancia y cirrosis del adulto. Histológicamente destaca la presencia de abundantes hepatocitos con glóbulos hialinos citoplasmáticos PAS positivos (MIR). La cirrosis suele ser macronodular.

MIR 99 (6420): La biopsia de un recién nacido con ictericia colestásica muestra abundantes hepatocitos con glóbulos hialinos citoplasmáticos PAS positivos. ¿Cuál es el diagnóstico más probable entre los siguientes? :

1. Lúes congénita.
2. Enfermedad de Wilson.
3. Deficit de alfa 1-antitripsina.*
4. Enfermedad de Gaucher.
5. Fibrosis quística.

9.7. Cirrosis en la enfermedad de Wilson

Alteración autosómica recesiva (cromosoma 13) del metabolismo del cobre que determina su acumulación en diferentes órganos, especialmente en el hígado, encéfalo y globo ocular. Existen diferentes alteraciones hepáticas:

A. ESTEATOSIS HEPÁTICA.

B. HEPATITS AGUDA.

C. HEPATITS CRÓNICA ACTIVA.

D. CIRROSIS macro/micronodular en donde destaca la presencia de cuerpos de Mallory (50 % de los casos) (MIR) y el depósito de cobre (tinción de rodanina o de orceína positiva).

E. NECROSIS HEPÁTICA MASIVA.

Al microscopio electrónico destacan ciertas alteraciones mitocondriales (pe. megamitocondrias) que pueden ser diagnósticas de la enfermedad. El diagnóstico definitivo se realiza cuando encontramos $>250 \mu\text{g}$ de Cu por gramo de tejido seco.

MIR 92 (3244): La presencia de cuerpos de Mallory en una biopsia hepática es altamente sugestiva de hepatitis alcohólica, pero no es específica. Pueden verse en todas las siguientes situaciones, EXCEPTO en una, SEÑALELA:

1. Obesidad mórbida.
2. Bypass yeyunoileal.
3. Hepatitis crónica por virus B.*
4. Diabetes mellitus mal controlada.
5. Enfermedad de Wilson.

MIR 97 (5392): ¿En cuál de estos procesos NO suele hallarse hialina de Mallory hepatocitaria?:

1. Hepatitis alcohólica.
2. Esteatohepatitis no alcohólica.
3. Enfermedad de Wilson.
4. Toxicidad por amiodarona.
5. Hemocromatosis primaria.*

10. Tumores hepáticos

10.1. Tumores benignos

A. HEMANGIOMAS CAVERNOSOS

Nódulos rojo-azulados, menores de 2 cm., localizados frecuentemente inmediatamente por debajo de la cápsula, que están formados por vasos cavernosos revestidos por endotelio y llenos de sangre. Son los tumores hepáticos benignos más frecuentes (MIR).

MIR 88 (2242): Cuál es el tumor hepático benigno más frecuente?:

1. Adenoma hepatocelular.
2. Hiperplasia nodular focal.
3. Hemangioma.*
4. Quiste hepático simple.
5. Hamartoma.

B. HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

Nódulos bien delimitados que contienen una cicatriz estrellada central con tabiques fibrosos que irradian hacia la periferia y parénquima hepático de características normales situado entre los tabiques.

C. ADENOMA HEPATOCITARIO

Típico de mujeres jóvenes que han utilizado anticonceptivos orales. Sábanas o cordones de hepatocitos normales que determinan nódulos encapsulados de tamaño muy variable. Riesgo de rotura con hemorragia intraperitoneal, especialmente durante el embarazo. Existe riesgo, aunque escaso, de degeneración maligna.

10.2. Tumores malignos

Las metástasis son los tumores malignos hepáticos más frecuentes en los países desarrollados (MIR), siendo sus orígenes más frecuentes la mama, el pulmón y el colon.

MIR FAM 98 (5428): ¿Cuál de los siguientes tumores malignos del hígado es el más frecuente en los países desarrollados?:

1. Colangiocarcinoma.
2. Hepatocarcinoma.
3. Metástasis de cáncer de estómago.
4. Metástasis de cáncer de páncreas.
5. Metástasis de cáncer de colon.*

Entre los tumores primarios cabe destacar:

A. HEPATOBLASTOMA

Típico de la lactancia. Formado por hepatocitos embrionarios o fetales.

B. ANGIOSARCOMA

Neoplasia muy agresiva asociado al cloruro de vinilo, al arsénico y al Thorotrast®.

C. COLANGIOCARCINOMA

Suelen ser adenocarcinomas esclerosantes bien diferenciados con importante reacción desmoplásica. No se asocian a cirrosis ni a VHB, pero sí al Thorotrast®, a la infección biliar por Opisthoronis sinensis y a la colangitis esclerosante primaria.

D. CARCINOMA HEPATOCELULAR

Representa el 90 % de los tumores malignos primarios del hígado. Excepcional su aparición en hígados previamente sanos, asociándose a infección crónica por VHB/VHC y a cirrosis. Otras asociaciones menos importantes son: Hemocromatosis, toxinas (aflatoxina), déficit de α_1 -antitripsina, hepatopatía alcohólica, tirosinemia, uso prolongado de andrógenos o anti-conceptivos orales y a sustancias como el dióxido de Torio o el cloruro de vinilo. La hepatopatía de la enfermedad de Wilson y la cirrosis biliar primaria presentan menos tendencia a desarrollar hepatocarcinoma.

Pueden aparecer como lesiones unifocales, multifocales o infiltrantes. Una característica común es su notable tendencia a invadir vasos sanguíneos. En los bien diferenciados podemos encontrar una pigmentación verdosa biliar. En el 80 % de los casos encontramos positividad para AFP, y en un 30 % de los casos para CEA.

Una variedad peculiar es el hepatocarcinoma fibrolamelar. Aparece como una masa única que al corte muestra un aspecto multinodular e histológicamente presenta cordones o nidos de células poligonales acidófilas separados por estroma fibroso. Aparece en pacientes jóvenes con hígados no cirróticos ni infectados por VHB y tienen relativamente buen pronóstico (MIR).

MIR 92 (3310): Los hepatocarcinomas son neoplasias altamente malignas con muy mal pronóstico a corto plazo. Indique que variedad anatomopatológica se relaciona con tasas de supervivencia más altas:

1. Trabecular.
2. Acinar.
3. Solido.
4. Esclerosante.
5. Fibrolamelar.*

11. Miscelánea

11.1. Enteropatía por AINES

El uso de AINES se ha asociado frecuentemente al desarrollo de ulceraciones, no solo de la mucosa gástrica, sino también del intestino delgado; dado su uso extendido los AINES son la causa más frecuente de ulceraciones múltiples en las primeras porciones (duo-deno-yeyuno) del intestino delgado (MIR).

MIR 04 (7993): De las siguientes enfermedades, ¿cuál es la que con mayor frecuencia produce ulceraciones múltiples en las primeras porciones (duo-deno-yeyuno) del intestino delgado?:

1. Antiinflamatorios no-esteroides (AINES).*
2. Enfermedad de Crohn.
3. Tuberculosis intestinal.
4. Ingesta de sustancias cáusticas.
5. Infección por Yersinia.

11.2. Colitis microscópicas

Entidad de patogenia no aclarada que se caracteriza por la presencia de diarrea acuosa crónica sin productos patológicos en ausencia de afectación macroscópica de la mucosa colónica (MIR). Existen dos tipos:

1. **Colitis colágena:** frecuente en mujeres de mediana edad (MIR). Histológicamente se caracteriza por engrosamiento colagénico de la membrana basal bajo el epitelio de superficie (MIR).

2. **Colitis linfocitaria:** Asociada frecuentemente a enfermedades autoinmunes. Histológicamente se caracteriza por la presencia de infiltración linfocitaria a nivel intraepitelial.



Colitis colágena

-A: Membrana basal de espesor normal.
-B: Capa de colágeno que aumenta la separación entre el epitelio de revestimiento y la lámina propia.
H-E 100X



Colitis colágena

-A: Membrana basal de espesor normal.
-B: Capa de colágeno que aumenta la separación entre el epitelio de revestimiento y la lámina propia.
Tricrómico de Masson 100X, tiñe el colágeno de color verde.

Dentro de las colitis crónicas no destructivas se encuentran la colitis linfocítica y la colitis colágena. Ambas comparten características comunes, lo que sugiere una relación entre ellas. Ambas presentan un aumento del infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia con arquitectura criptal conservada y un aumento de los linfocitos intraepiteliales. El elemento distintivo entre ellas es la presencia o ausencia de una banda de colágeno subepitelial. Dicha banda es irregular, parcheada, lo que obliga a tomar biopsias múltiples y de un espesor 3-30 veces el de la membrana basal normal.

Emory TS, et al. Atlas of gastrointestinal endoscopy and endoscopic biopsies. Armed forces institute of pathology (AFIP). 2000, pag. 329.

MIR 04 (7994): Una mujer de mediana edad presenta diarrea acuosa crónica, sin sangre. La colonoscopia muestra mucosa normal. ¿Qué hallazgo morfológico, entre los siguientes, cabe esperar en la biopsia?:

1. Erosiones superficiales.
2. Grupos de células epitelioideas intramucosas.
3. Engrosamiento colagénico de la membrana basal bajo el epitelio de superficie.
4. Atrofia glandular con pérdida de la capacidad mucígena y microabscesos crípticos.
5. Formación de pseudomembranas fibrinopurulentas por encima de la mucosa.

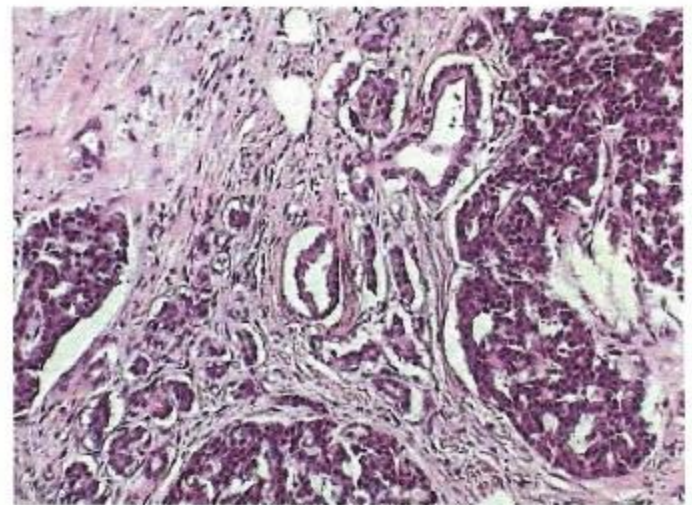
11.3. Enfermedades del páncreas

El cancer de páncreas más frecuente es el adenocarcinoma ductal (MIR 13).

El adenocarcinoma ductal de páncreas representa aproximadamente el 85% de todos los tumores malignos del páncreas, constituye la cuarta causa de muerte en Estados Unidos y su incidencia va en aumento, sobre todo en las mujeres.

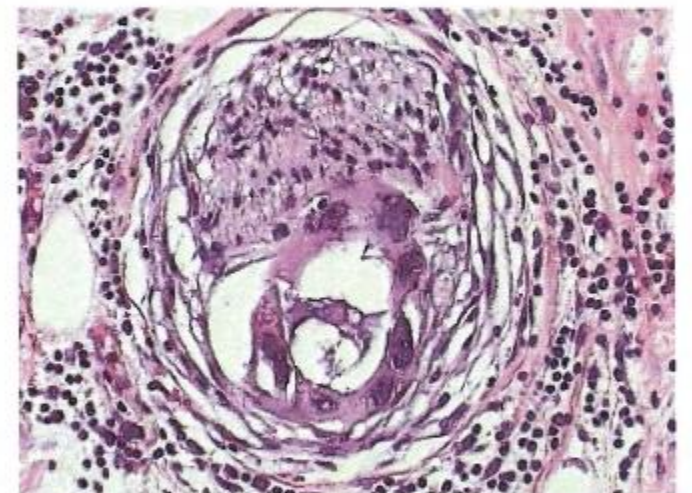
MIR 13 (10039): El cancer de páncreas más frecuente es:

1. El tumor papilas mucinoso intraductal.
2. El carcinoma neuroendocrino de páncreas.
3. El cistoadenocarcinoma de páncreas.
4. El insulinoma maligno
5. El adenocarcinoma ductal de páncreas. *



Adenocarcinoma ductal de páncreas

Microscópicamente presenta glándulas irregulares, infiltrativas y con clara reacción desmoplásica



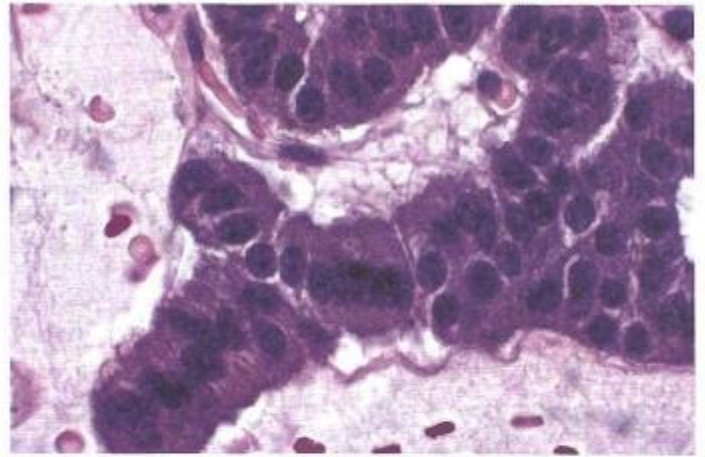
Adenocarcinoma ductal de páncreas

Es muy característica la infiltración perineural del carcinoma ductal de páncreas.

MIR 14 (10320): ¿Paciente que presenta diabetes mellitus, pérdida de peso, anemia y eritema migratorio necrolítico. El diagnóstico más probable es?:

1. Somatostatinooma.
2. Insulinoma.
3. Vipoma.
4. Gastrinoma.
5. Glucagonoma.*

El glucagonoma se encuadra dentro de los tumores neuroendocrinos del páncreas y en concreto los que derivan de las células alfa. Son tumores generalmente solitarios, grandes y con una alta incidencia de malignidad. La clínica deriva de la hipersecreción de glucagon y cursan con diabetes, anemia y una erupción de piel denominada -Eritema necrolítico migratorio- (MIR14), también pueden presentar estomatitis angular, depresión y trombosis venosa profunda.



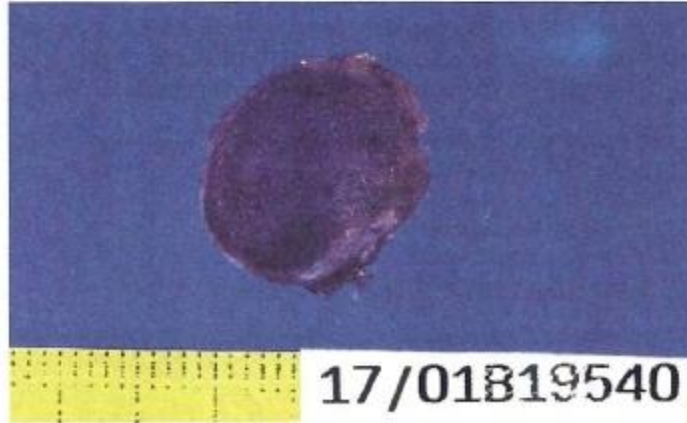
Glucagonoma

Detalle a gran aumento en el que se aprecia la morfología de las células neuroendocrinas, esto es, citoplasma poligonal de contenido finamente granular basófilo y núcleo central. Un detalle muy característico es la presencia de sendos polos vasculares a ambos lados de las trabéculas.
H-E 100x



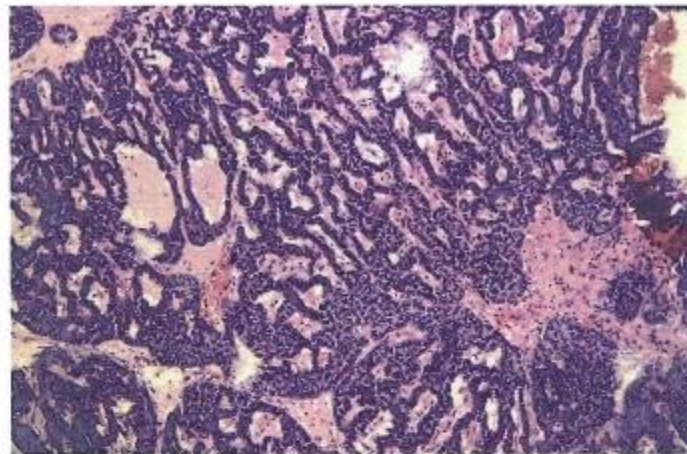
Glucagonoma

Imagen de TAC en la que se aprecia una tumoración de pequeño tamaño localizada en el cuerpo del páncreas.



Glucagonoma

Imagen macro de la pieza quirúrgica.



Glucagonoma

Imagen a bajo aumento en la que se observa la disposición en trabéculas que dejan entre ellas tejido conectivo y un fino plexo vascular.
H-E 40x



RESUMEN DE ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

1. CÁNCER GÁSTRICO:

- La mayoría son adenocarcinomas (MIR), localizados más frecuentemente en la región antropilórica de la curvatura menor. Se ha experimentado una disminución de su incidencia y mortalidad en las últimas décadas (MIR). Entre sus factores de riesgo destacan; Gastritis crónica autoinmunitaria (MIR), infección por *Helicobacter pylori* (MIR), gastrectomía subtotal por enfermedad benigna (MIR) y esófago de Barrett, asociado a tumores de la unión gastroesofágica, cuya incidencia ha aumentado (MIR).
- Se define como cáncer gástrico precoz a aquella lesión que no sobrepasa la submucosa, con independencia de la presencia de metástasis linfáticas perigástricas (2MIR).
- Existen dos subtipo histológicos: Tipo intestinal, con formación de glándulas intestinales, y tipo difuso, con las típicas células en anillo de sello. El tumor de Krukenberg se define como metástasis uni/bilateral de ovario a partir de un primario gástrico (MIR).

2. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:

- La enfermedad de Crohn se puede localizar en cualquier tramo del tubo digestivo, de manera discontinua y parcheada (MIR). Existe una afectación transmural (3MIR), con formación de fístulas y fisuras (2MIR). La mucosa posee un aspecto en "empeadrado" (2MIR). Muy característico, aunque no específico, el hallazgo de granulomas no caseificantes (2MIR).
- La colitis ulcerosa se limita al colon, iniciándose en el recto y extendiéndose proximalmente de forma continua (MIR). Afecta sólo a la mucosa (MIR), que se presenta hiperémica, ulcerada y con formación de pseudopolipos (MIR). El dato histológico más característico, pero no patognomónico, es la presencia de abscesos crípticos (MIR). Existe gran riesgo de malignización, especialmente tras 10 años de evolución y en la pancolitis (MIR).

3. SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN:

- La biopsia intestinal es diagnóstica para la enfermedad de Whipple (infiltración de la lámina propia por macrófagos cargados de bacilos y glucoproteínas) (5MIR), agammaglobulinemia y abetalipoproteinemia (enterocitos repletos de vesículas grasas) (MIR).
- La biopsia es anormal pero no diagnóstica en la enfermedad celíaca (MIR), sprue tropical, sprue colágeno, enteritis actínica, déficit de ácido fólico o de vitamina B₁₂, ... etc.

4. POLIPOSIS INTESTINAL:

- Los pólipos no neoplásicos carecen de potencial maligno. Su incidencia aumenta con la edad. Pueden ser hiperplásicos (los más frecuentes), inflamatorios o pseudopólipos y hamartomatosos (juveniles o de retención).
- Los pólipos adenomatosos son neoplasias debidas a la proliferación displásica del epitelio y son lesiones precursoras de adenocarcinomas colorrectales (MIR). Pueden ser tubulares, de pequeño tamaño y pediculados, vellosos, de gran tamaño y sésiles, y tubulovellosos.
- El potencial maligno depende del tamaño, subtipo histológico y grado de displasia epitelial.
- La infiltración del tallo submucoso del pólipo o de la muscular de la mucosa define la transformación del pólipo adenomatoso en carcinoma colorrectal (2MIR).
- La poliposis cólica familiar es un trastorno A.D. que se caracteriza por presentar más de 100 pólipos adenomatosos en el colon (MIR). Con frecuencia estos pólipos degeneran en adenocarcinoma.

5. ANATOMÍA HEPÁTICA NORMAL:

- El lobulillo hepático es una porción hexagonal del parénquima hepático centrado en una vena centrolobulillar en donde los hepatocitos se disponen radialmente en hileras y en cuyos vértices encontramos las triadas o espacios portales. La placa limitante se define por el conjunto de hepatocitos adyacentes al espacio porta.
- El acino hepático se divide en tres zonas; zona 1, más cercana a aporte vascular; la zona 3, rodeando a la vena centrolobulillar y con menor aporte vascular, y la zona 2 intermedia.

6. HEPATITIS VIRAL AGUDA:

- Las alteraciones histológicas son independientes del agente causal. Los hallazgos fundamentales son: Lesión hepatocelular difusa con alteración de la arquitectura lobulillar, necrosis salpicada de células aisladas (pe. cuerpos de Councilman), hipertrofia e hiperplasia reactiva de las células de Kupffer, infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear de los espacios porta y signos de regeneración hepatocitaria.

7. HEPATITIS VIRAL CRÓNICA:

- Se define como necrosis de hepatocitos e inflamación variable que persisten durante más de 6 meses. Existen tres variantes, cuyo diagnóstico diferencial sólo puede realizarse mediante una biopsia hepática (MIR). Es posible, aunque no obligado, la evolución de un tipo a otro (MIR), dependiendo de la replicación viral y del estado inmunológico del paciente. El hallazgo histológico que permite establecer con certeza el diagnóstico de hepatitis crónica es la presencia de fibrosis (MIR), que inicialmente aparece en los espacios porta, después en la interfase periportal (MIR) y después en forma de tabiques (MIR).
- La hepatitis crónica persistente se caracteriza por infiltrado inflamatorio mononuclear limitado a los espacios porta (portitis crónica) (MIR) con integridad de la lámina limitante (MIR). Puede regresar a la normalidad clínica y anatomopatológica (MIR). Un signo no patognomónico de infección crónica por VHB (MIR) es la presencia de inclusiones intracelulares en los hepatocitos, debido al aumento del retículo endoplásmico rugoso y de gránulos y filamentos de HBsAg. (MIR), que determina un aspecto en "vidrio esmerilado".
- La hepatitis crónica lobulillar presenta inflamación lobulillar y necrosis focales.
- La hepatitis crónica activa es un proceso progresivo y grave (MIR) que se caracteriza por infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear en espacios porta y en los lobulillos (3MIR), presencia de necrosis en sacobocados o en puentes y erosión de la lámina limitante (3MIR) y fibrosis progresiva que se extiende desde los espacios porta hacia el parénquima hepático (MIR).

8. HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA:

- La esteatosis hepática es de tipo macrovesicular y es reversible si cesa el consumo de alcohol.
- La hepatitis alcohólica se caracteriza por presentar: Necrosis hepatocitaria de células aisladas (MIR), cuerpos de Mallory (6MIR), infiltrado inflamatorio neutrófilo (MIR) y fibrosis perivenular y pericelular (2MIR).
- Los cuerpos de Mallory no son específicos de hepatitis alcohólica (MIR), apareciendo también en: Cirrosis biliar primaria, obesidad, bypass yeyunoileal, diabetes mellitus mal controlada, esteatohepatitis no alcohólica, toxicidad por amiodarona, ...etc. No aparecen en la hemocromatosis ni en la hepatitis crónica viral (MIR).
- La cirrosis es una alteración crónica e irreversible del parénquima hepático que se define por la presencia de fibrosis extensa asociada a la formación de nódulos de regeneración. La cirrosis alcohólica es micronodular, salvo en fases muy avanzada, que se convierte en macronodular.

9. OTRAS CAUSAS DE CIRROSIS:

- La cirrosis postnecrótica suele asociarse a infección por virus y es el prototipo de cirrosis macronodular.
- La cirrosis pigmentada se asocia a Hemocromatosis y es micronodular con tinción con azul de Prusia (+).
- La cirrosis biliar primaria es una enfermedad de origen incierto, más frecuente en mujeres de mediana edad (MIR), asociada a enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica (MIR), cuyo síntoma más precoz es el prurito (MIR). Histológicamente se define como una colangitis destructiva no supurativa crónica (destrucción progresiva de los conductos biliares junto a infiltrado inflamatorio mononuclear) que conduce a una cirrosis micronodular.
- La cirrosis cardíaca posee una apariencia macroscópica de áreas rojas (congestionadas) y pálidas (fibróticas), que se define con el término de "hígado en nuez moscada" (MIR).
- El déficit de α_1 -antitripsina es una enfermedad autosómica codominante que asocia lesión pulmonar (enfisema panacinar) con lesión hepática (MIR). Al microscopio encontramos abundantes hepatocitos con glóbulos hialinos citoplasmáticos PAS positivos (MIR). La cirrosis suele ser micronodular.
- La enfermedad de Wilson es A.R. que asocia alteraciones neuropsiquiátricas con lesiones hepáticas variadas (hepatitis aguda y crónica, esteatosis hepática, cirrosis, hepatitis fulminante ...etc.).

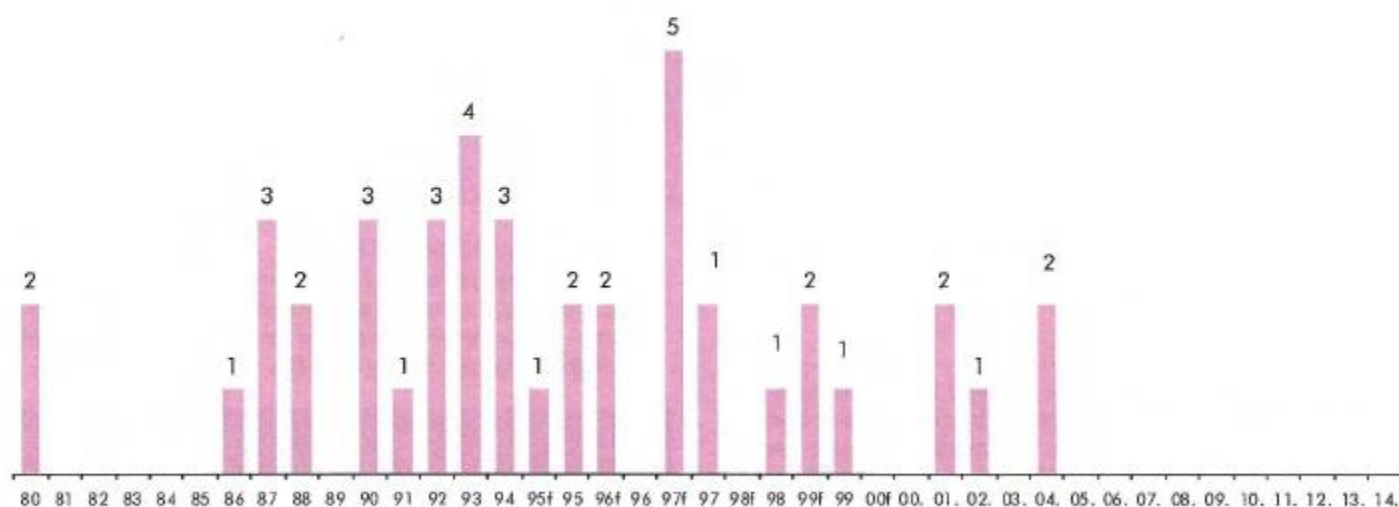
10. TUMORES HEPÁTICOS:

- Los hemangiomas cavernosos son los tumores hepáticos benignos más frecuentes (MIR). Otros tumores benignos son los adenomas hepatocitarios y la hiperplasia nodular focal.
- Los tumores malignos más frecuentes son las metástasis (MIR), especialmente de mama, pulmón y colon.
- El cáncer primario más frecuente es el carcinoma hepatocelular (CHC). Excepcional en hígados sanos, se asocia a infección crónica por VHB/VHC y cirrosis. Otros factores de riesgo son: Hemocromatosis, toxinas (aflatoxina), déficit de α_1 -antitripsina, hepatopatía alcohólica, tirosinemia, uso prolongado de andrógenos o anticonceptivos orales y a sustancias como el dióxido de Torio o el cloruro de vinilo. Raro en la CBP y en la enfermedad de Wilson.
- El CHC puede variar desde bien diferenciado (trabecular o acinar) hasta anaplásico. Tendencia a infiltrar vasos sanguíneos. Puede hallarse pigmento biliar. Se eleva AFP (80 %) y CEA (30 % casos). Una variedad de mejor pronóstico es la fibrolamelar (MIR), que aparece en hígados no cirróticos de pacientes jóvenes.
- El colangiocarcinoma no se asocia a cirrosis y suelen ser adenocarcinomas esclerosantes bien diferenciados con importante reacción desmoplásica.

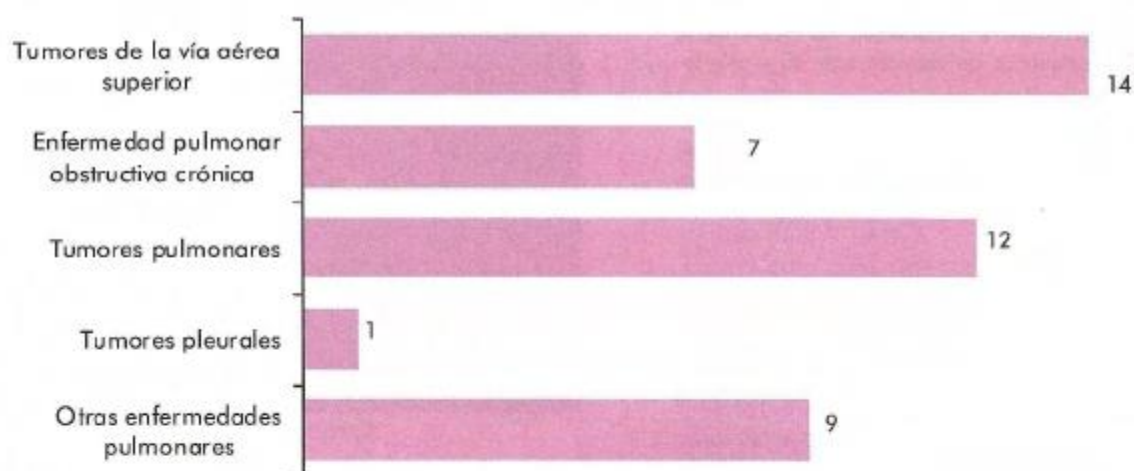
11. MISCELÁNEA:

- Los AINEs son la causa más frecuente de ulceraciones múltiples en las primeras porciones (duodeno-yeyuno) del intestino delgado (MIR).
- La Colitis colágena es una enfermedad frecuente en mujeres de mediana edad que cursa con diarrea crónica acuosa sin productos patológicos; la colonoscopia muestra una mucosa normal e histológicamente se caracteriza por engrosamiento colagénico de la membrana basal bajo el epitelio de superficie (MIR).
- El carcinoma ductal de páncreas es el el cáncer de páncreas más frecuente (MIR).

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

Capítulo importante, sobre todo, tumores y enfermedades obstructivas crónica:

1. **Carcinoma nasofaríngeo:** Asociado al virus de Epstein-Barr (EBV). Frecuentemente se diagnostica por la presencia de metástasis cervicales. Común en la región China de Cantón (8MIR)
2. **Carcinoma de senos paranasales:** Son factor de riesgo algunas actividades profesionales por exposición al serrín de la madera (4MIR).
3. **Angiofibroma nasofaríngeo:** Tumor benigno muy vascularizado y con gran tendencia a sangrar (no biopsiar- diagnóstico de presunción por TAC/angiografía) exclusivo de adolescentes varones (MIR). Cursa con obstrucción nasal e hipoacusia (3MIR).
4. **Tumores de laringe:** carcinomas de células escamosas (2MIR).
5. **Tumor carcinoide bronquial:** es el tumor de pulmón benigno o de bajo grado más frecuente, sin relación con el tabaco, de carácter neuroendocrino, de localización central en bronquios principales, con clínica de obstrucción precoz de vías aéreas, rara vez produce síndrome carcinoide y puede dar lugar a metástasis (carcinoides atípicos) (4MIR).
6. **Adenocarcinomas de pulmón:** Mujeres no fumadoras, de localización periférica frecuentemente sobre cicatrices formado por células mucosecretoras bronquiales, columnares o cuboideas con patrón de crecimiento tapizante (lepidico) (5MIR).
7. **Carcinoma microcítico o de células pequeñas o de células en grano de avena (oat cells):** Variedad histológica de peor pronóstico. Células pequeñas (algo mayores que linfocitos) y azules de escaso citoplasma con "amoldamiento" nuclear y núcleos hiper-cromáticos (3MIR)

8. **Sarcoidosis:** En el 90% de los casos encontramos afectación pulmonar. Diagnóstico de exclusión. Granulomas no caseosos, con células gigantes multinucleadas, células epitelioides y corona linfocitaria. Cuerpos de Schaumann (concreciones laminares de calcio y proteínas), cuerpos asteroides (6MIR).
9. **Granuloma eosinófilo:** Dentro del grupo de las histiocitosis-X. Granulomas histiocitarios con frecuentes eosinófilos. Microscopía electrónica: cuerpos de Birbeck o cuerpos en raqueta (2MIR).
10. **Enfisema:** destrucción de las paredes alveolares. Enf. centroacinar: destrucción de los bronquiolos respiratorios, siendo normales los alveolos distales, preferentemente en lóbulos superiores. Enf. panacinar: déficit de alfa-1-antitripsina. Enf. paraseptales y enfisemas irregulares.
11. **Tumores carcinoides bronquiales:** benignos o de baja malignidad, sin relación al tabaco y en gente <40 años. Localización central en bronquios principales con obstrucción precoz de la vía aérea, los atípicos pueden metastatizar.
12. **Tumores broncogénicos:** los carcinomas de células escamosas son de localización central y relacionados con el tabaco; presencia de perlas de queratina y puentes intercelulares. Adenocarcinoma, en aumento, más frec. en mujeres no fumadoras, de localiz. periférica y frec. en relación a cicatrices (cancer cicatricial). Carcinomas microcíticos, los de peor pronóstico, muy relacionados con el tabaco, células un poco mayores que los linfocitos con núcleo hiper cromático y "amoldamiento" nuclear, metástasis frecuentes.
13. **Sarcoidosis:** diagnóstico de exclusión, lesiones granulomatosas epitelioides no necrotizantes.
14. **Granuloma eosinófilo:** grupo de las histiocitosis-X. Lesiones con histiocitos(CD1a+) y frecuentes eosinófilos. Microscopía electrónica: gránulos de Birbeck o "en raqueta.

1. Tumores de la vía aérea superior

1.1. Cavidad bucal

Más del 95 % de los cánceres de la cavidad bucal son epidermoides. Suelen localizarse, por orden de frecuencia, en el suelo de la boca, lengua, paladar duro y base de la lengua. Más frecuentes en hombres entre 50-70 años y está íntimamente relacionado con el consumo de alcohol y/o tabaco.

1.2. Nasofaringe

A. ANGIOFIBROMA NASOFARÍNGEO

Tumor benigno muy vascularizado (no biopsiar) exclusivo de varones adolescentes (3MIR). Gran tendencia a sangrar (2MIR). Se asocia a obstrucción nasal e hipoacusia de transmisión (2MIR). Los métodos diagnósticos de elección son TC y arteriografía (MIR).

MIR 92 (3324): En un paciente varón de 60 años de edad con epistaxis de repetición, debemos sospechar todas las siguientes patologías, EXCEPTO:

1. Angiofibroma nasofaríngeo.*
2. Angioma de tabique.
3. Papiloma invertido.
4. Enfermedad de RenduOsler.
5. Carcinoma de seno etmoidal.

MIR 97 FAM (5062): Un varón de 13 años de edad, presenta insuficiencia respiratoria nasal, epistaxis frecuentes e hipoacusia derecha. En la otoscopia se aprecia la existencia de líquido seromucoso en la caja del tímpano, y en la rinoscopia posterior se observa una masa redondeada rosa-violácea que ocupa la mitad derecha del cavum. ¿Qué prueba diagnóstica propondría como primera elección?

1. Legrado diagnóstico de cavum.
2. TAC y arteriografía.*
3. Biopsia de la masa por vía endonasal.
4. Radiografía lateral del cavum.
5. Radiografía de senos paranasales en proyección de Hirtz.

MIR 97 (5322): Varón de 18 años, que refiere dificultad respiratoria nasal bilateral, progresiva y sin alternancias, de 8 meses de evolución, con tres episodios de epistaxis, rinolalia cerrada y cefaleas frontomaxilares. Últimamente sensación de oído lleno e hipoacusia unilateral. Por rinoscopia posterior se aprecia ocupación de la epifaringe por una tumoración lisa y rojiza. ¿Qué patología es la más probable?

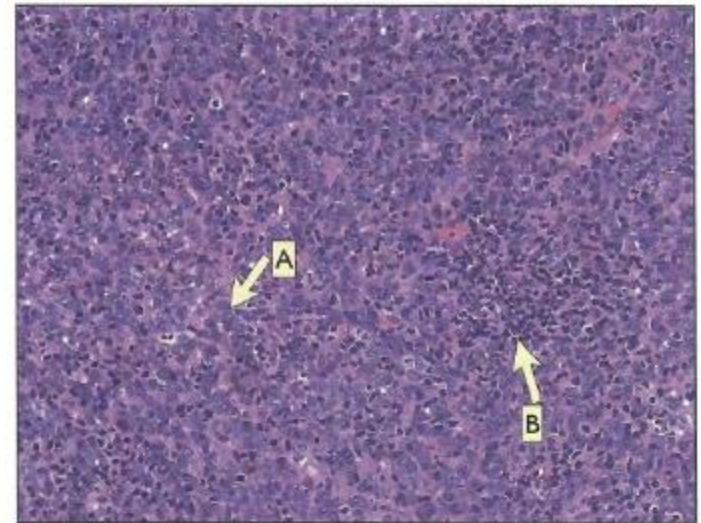
1. Hipertrofia adenoidea.
2. Fibroma nasofaríngeo juvenil.*
3. Rinitis vasomotora.
4. Esfenoiditis.
5. Ocena.

B. CARCINOMA NASOFARÍNGEO

El tipo más frecuente es el carcinoma indiferenciado. Es 100 veces más frecuente en la región China del Cantón (MIR). Suele debutar clínicamente como una adenopatía cervical (MIR). Asociado a infección crónica por EBV (3MIR).

repeMIR

El carcinoma nasofaríngeo se asocia a la infección crónica por EBV. (3+)



Carcinoma nasofaríngeo

- A: Células tumorales.
- B: Componente inflamatorio no tumoral.

H-E 200X

Dentro de los carcinoma nasofaríngeos se distinguen tres tipos histológicos:

- A) Carcinomas queratinizantes
- B) Carcinomas no queratinizantes
- C) Carcinomas basaloideos

El que ilustramos aquí corresponde a un carcinoma no queratinizante. Está formado por placas sólidas, islotes irregulares o trabéculas de células tumorales íntimamente entremezcladas con una proporción variable de linfocitos y células plasmáticas no tumorales. Dependiendo de la proporción relativa de los dos componentes celulares el diagnóstico puede ser más o menos difícil, por lo que ante la sospecha es de gran utilidad diagnóstica el realizar una tinción inmunohistoquímica de queratina, ya que las células tumorales son positivas para dicho marcador con lo que se consigue detectarlas con facilidad aun cuando su número sea pequeño.

Barnes L et al. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. WHO Blue Books Series, pag. 85, 2005

MIR 86 (1561): El síntoma más frecuente del cáncer nasofaríngeo es:

1. Hipoacusia.
2. Obstrucción nasal.
3. Sensación de taponamiento de oído.
4. Epistaxis.
5. Adenopatía cervical.*

MIR 87 (1916): El virus de Epstein-Barr (EBV), se relaciona con las siguientes enfermedades malignas, EXCEPTO:

1. Linfoma cutáneo (mycosis fungoide).*
2. Linfomas B en inmunodeprimidos.
3. Linfoma Burkitt tipo africano.
4. Linfoma Burkitt tipo americano.
5. Carcinoma anaplásico nasofaríngeo.

MIR 87 (1982): La incidencia del carcinoma de cavum es aproximadamente 100 veces más frecuente en una de las siguientes áreas geográficas:

1. Países sajones al norte del Trópico de Cáncer.
2. Región china de Cantón.*
3. Costa africana de la cuenca mediterránea.
4. Cordillera Andina, en alturas superiores a los 4000 m.
5. Franja costera del sur de Australia.

MIR 90 (2775): La infección crónica activa por el virus de Epstein Barr (EBV) se relaciona con las siguientes entidades, EXCEPTO:

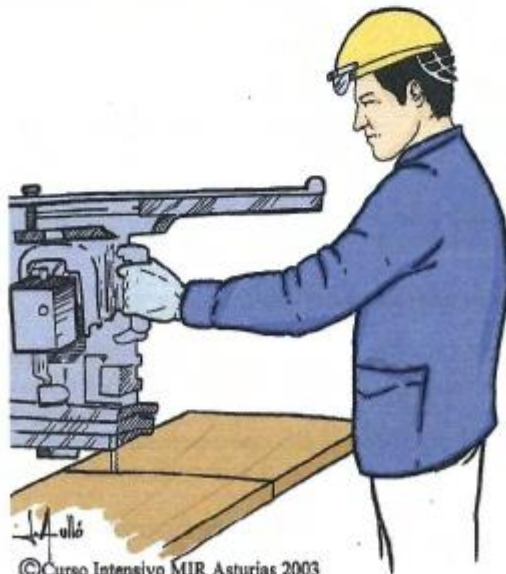
1. Carcinoma nasofaríngeo.
2. Carcinoma del canal anal.*
3. Leucoplaquia vellosa lingual.
4. Linfomas del SNC.
5. Linfoma de Burkitt.

MIR 99 (6433): Una metástasis de carcinoma en una adenopatía cervical, en la que se demuestra la presencia del virus de Epstein-Barr, es muy sugerente de:

1. Mononucleosis infecciosa.
2. Asociación con enfermedad de Hodgkin.
3. Carcinoma nasofaríngeo.*
4. Estado de inmunodepresión.
5. Infección por el VIH.

1.3. Tumores senos paranasales

Suelen ser carcinomas epidermoides. Su localización más frecuente es el seno maxilar (MIR). Los trabajadores con exposición al serrín de la madera tienen un riesgo aumentado de desarrollar un adenocarcinoma de etmoides (3MIR).



repeMIR

Los trabajadores con exposición al serrín de la madera tienen un riesgo aumentado de desarrollar un adenocarcinoma de etmoides. (3+)

MIR 93 (3460): El adenocarcinoma de fosas nasales y etmoides se ha relacionado etiológicamente con:

1. Infección crónica por virus de Epstein-Barr.
2. Desviación del septum nasal.
3. Ambiente laboral polucionado por serrín de madera.*
4. Ambiente laboral polucionado por cuarzo.
5. Polución industrial en general.

MIR 99 FAM (6096): Paciente de 55 años, trabajador de la madera, que acude a Urgencias por presentar tumefacción del ángulo interno del ojo izquierdo desde hace dos días, refiriendo exofalmos izquierdo, obstrucción nasal y rinorrea espesa y ocasionalmente sanguinolenta por fosa nasal izquierda de dos meses de evolución. ¿Cuál sería su impresión diagnóstica?:

1. Adenocarcinoma etmoidal izquierdo.*
2. Glaucoma ocular izquierdo.
3. Cuerpo extraño en fosa nasal izquierda.
4. Atresia de coana izquierda.
5. Ocenia en fosa nasal izquierda.

MIR 01 (7124): En un paciente de 62 años, con el antecedente de haber trabajado durante cerca de 40 años como ebanista, que desarrolla progresivamente en el curso de 4 meses un cuadro de obstrucción nasal unilateral, rinorrea sanguinolenta y cierto grado de proptosis con desviación del globo ocular hacia fuera y abajo. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

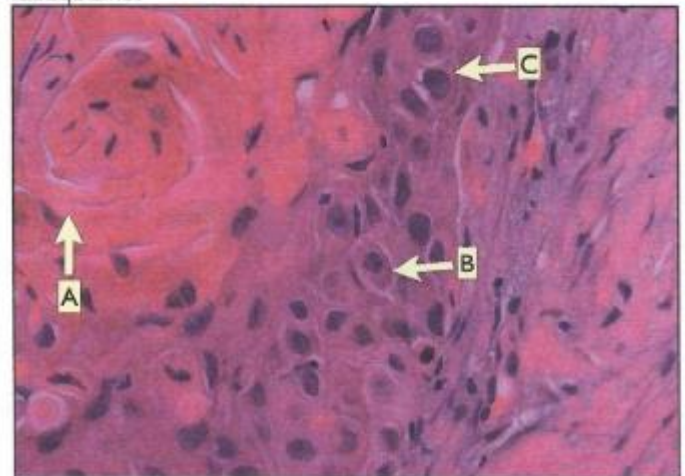
1. Carcinoma epidermoide de seno maxilar.
2. Neuroestesioblastoma olfatorio.
3. Poliposis nasoesmoidal.
4. Adenocarcinoma de etmoides.*
5. Mucocele frontoetmoidal.

MIR 04 (7912): ¿Cuál es lugar de origen más frecuente de los tumores malignos de nariz y senos paranasales?:

1. Tabique nasal.
2. Fosa nasal.
3. Seno esfenoidal.
4. Seno maxilar.*
5. Seno etmoidal.

1.4. Tumores de la laringe

La histología más frecuente de los tumores malignos de laringe es el carcinoma epidermoide (2MIR). Proviene a partir de alteraciones epiteliales premalignas. Estrechamente relacionado al tabaquismo.



Carcinoma epidermoide queratinizante bien diferenciado

- A: Perla córnea
- B: Mitosis
- C: Núcleos atípicos

El tejido es maligno no tanto por la presencia de perlas córneas si no por la existencia de células malignas o atípicas de núcleos aumentados de tamaño, de contorno irregular, hipercromáticos y con alta relación nucleocitoplasmática.
H-E 200X

MIR 93 (3463): La histología más frecuente de los tumores malignos de laringe es:

1. Adenocarcinoma.
2. Carcinoma epidermoide.*
3. Linfoma.
4. Condrosarcoma.
5. Carcinoma verrucoso.

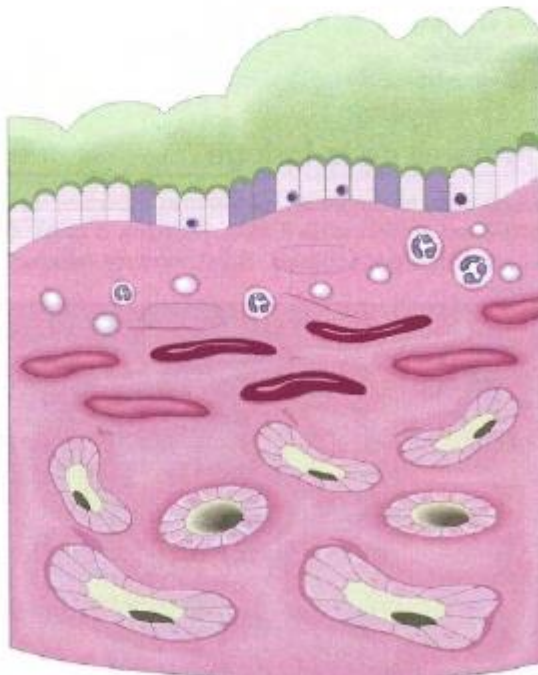
MIR FAM 96 (4539): La histología más frecuente de los tumores malignos de laringe es:

1. Adenocarcinoma.
2. Carcinoma epidermoide.*
3. Linfoma.
4. Condrosarcoma.
5. Carcinoma verrucoso.

2. Enfermedad pulmonar crónica obstructiva

2.1. Bronquitis crónica

Se define por tos y expectoración persistente durante 3 meses al año durante 2 años consecutivos. Asociado estrechamente al hábito tabáquico. El dato fundamental es la presencia de hipersecreción de moco. El hallazgo histológico característico es el aumento de tamaño de las glándulas mucossecretoras de la tráquea y los bronquios, con un aumento ligero del número de células caliciformes. Este aumento se cuantifica calculando el cociente entre el espesor de la capa glandular y el grosor total de la pared bronquial, conocido como índice de Reid, que normalmente es <0.4 , pero aumenta en la bronquitis crónica (2MIR). El epitelio bronquial puede mostrar metaplasia escamosa y displasia. Encontramos obstrucción de los bronquiolos debido a tapones mucosos, inflamación y fibrosis.



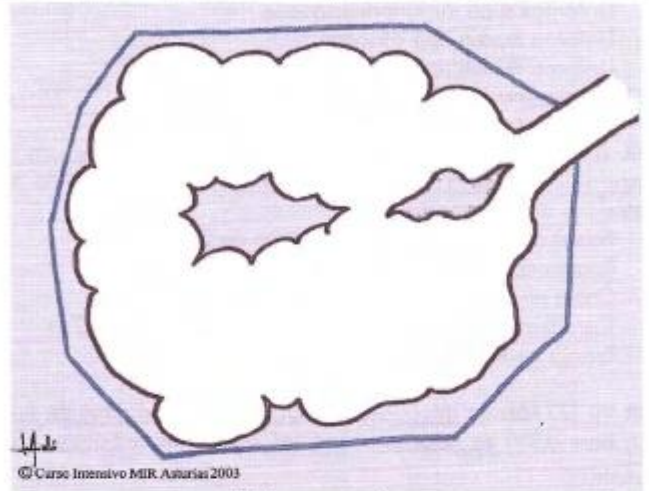
MIR 88 (2042): El índice de Reid (cociente: espesor glándulas submucosas / espesor capa mucosa hasta superficie condral) en la patología bronquial, es útil en el diagnóstico de:

1. Bronquiectasia.
2. Enfisema
3. Asma.
4. Bronquitis crónica.*
5. Bronconeumonía.

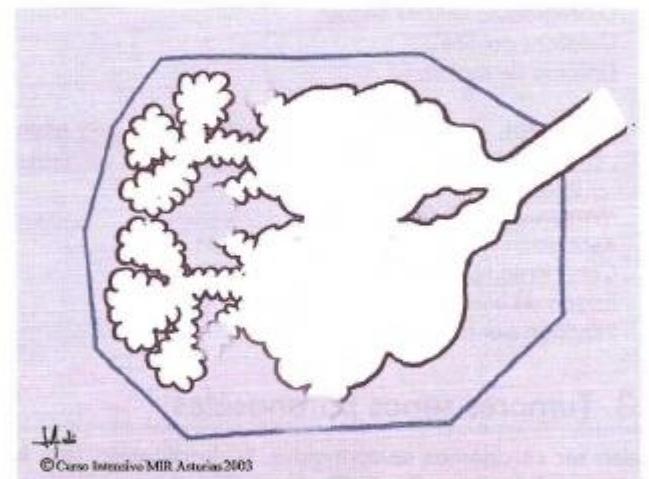
MIR FAM 97 (5126): ¿En cuál de las enfermedades pulmonares, asociadas a obstrucción del flujo aéreo, se observa un índice de Reid superior a 0,4 medido en el bronquio principal?:

1. Bronquitis crónica.*
2. Enfisema.
3. Asma bronquial.
4. Bronquiectasias.
5. Neumonía.

2.2. Enfisema



Enfisema panacinar



Enfisema centrolobulillar: se afectan los bronquiolos respiratorios

Término histológico que se define como aumento permanente anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado de destrucción de sus paredes (MIR).

MIR 93 (3594): ¿Cuál de las siguientes lesiones anatomopatológicas se encuentra en el enfisema?

1. Hipertrofia de las glándulas mucosas.
2. Aumento de las fibras elásticas.
3. Aumento de las células caliciformes.
4. Destrucción de las paredes alveolares.*
5. Tapones bronquiales de moco.

Existen varios patrones morfológicos:

A. CENTROACINAR O CENTROLOBULILLAR dilatación de los bronquiolos respiratorios (parte central del acino), estando normales los alveolos distales (MIR). las lesiones predominan en los lóbulos superiores (MIR). aparece frecuentemente en varones fumadores y se asocia a bronquitis crónica.

MIR 80 (170): En el llamado enfisema centrolobulillar la afectación morfológica se localiza en:

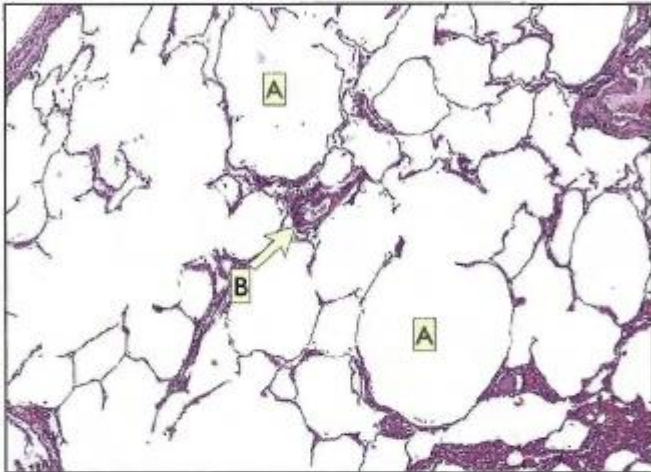
1. Bronquiolo terminal.
2. Vías aéreas pequeñas.
3. Bronquiolos respiratorios.*
4. Sacos alveolares.
5. En todo el lobulillo secundario.

MIR 94 (3818): Si en pulmón se encuentra, de manera difusa pero más marcada en lóbulos superiores, dilatación de los bronquiolos respiratorios, estando normales los alveolos distales, se deberá establecer el diagnóstico de :

1. Enfisema centrolobulillar.*
2. Enfisema panacinar.
3. Enfisema paraseptal.
4. Enfisema asociado a cicatrización.
5. Enfisema intersticial.

B. PANACINAR O PANLOBULILLAR

Se afectan las porciones centrales (bronquiolos respiratorios) y distales (alveolos) del acino. Aparece más frecuentemente en las zonas inferiores y en los bordes anteriores del pulmón, siendo más grave en las bases. Se asocia al déficit de α_1 -antitripsina (2MIR).



Enfisema panacinar por déficit de alfa-1-antitripsina

-A: Bullas de enfisema que afectan a la práctica totalidad de los acinos.

-B: Ejes vasculares

Enfisema panacinar o panlobulillar, en este tipo, los acini están uniformemente agrandados, desde el nivel del bronquiolo respiratorio hasta el extremo ciego de los alveolos terminales. Tiende a afectar con más frecuencia a las zonas inferiores y márgenes anteriores del pulmón y suele ser más intenso en las bases.

H-E 40X

Robbins y Cotran, *Patología Estructural y Funcional 7ª Ed.*, pag. 723

MIR 80 (17): En el déficit de α_1 antitripsina, junto a la lesión hepática característica, puede verse también:

1. Infarto de miocardio.
2. Gastritis crónica atrófica.
3. Esplenomegalia fibrocongestiva.
4. Adenocarcinoma de colon.
5. Enfisema pulmonar.*

MIR 91 (2858): El enfisema panacinar se relaciona con:

1. El envejecimiento.
2. Cicatrices pulmonares.
3. Tabaquismo.
4. Déficit de alfa antitripsina.*
5. Metástasis pulmonares.

C. PARASEPTAL O ACINAR DISTAL

Afectación exclusiva de la parte distal del acino. Más intenso en la vecindad de la pleura, a lo largo de los tabiques de tejido conectivo del lobulillo y en los bordes de los mismos. Suele aparecer en la parte superior de los pulmones y se asocia a zonas de fibrosis, cicatrización o atelectasia. Aparece en muchos casos de neumotórax espontáneo en adultos jóvenes.

D. IRREGULAR

Afecta irregularmente al acino. Asociado a procesos de cicatrización. Posiblemente el patrón más frecuente.

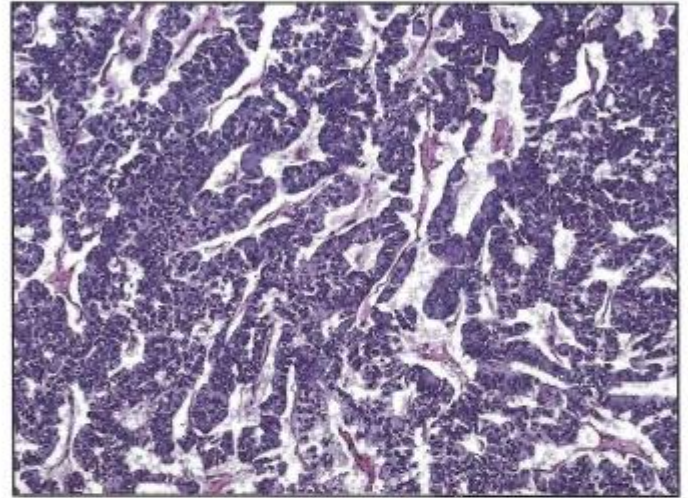
3. Tumores pulmonares

La inmensa mayoría (90-95 %) son malignos (carcinomas broncogénos).

3.1. Tumores benignos:

A. TUMOR CARCINOIDE BRONQUIAL:

El tumor broncopulmonar benigno o de baja malignidad más frecuente es el carcinoide (MIR). Suelen aparecer en menores de 40 años y no tienen relación con el tabaco (MIR). Son tumores neuroendocrinos derivados del sistema APUD que contienen gránulos densos neurosecretorios (MIR). Suelen ser lesiones polipoides muy vascularizadas (MIR) localizadas centralmente, en los bronquios principales (MIR), que crecen endobronquialmente produciendo precozmente obstrucción de las VAS (MIR). Rara vez producen síndrome carcinoide y tienen capacidad de metastatizar (carcinoide atípico) (MIR).



Tumor carcinoide bronquial

Actualmente, la denominación más aceptada para este tipo de tumores es la de: Carcinomas Neuroendocrinos de Grado I. También se aceptan los términos de Tumor Carcinoide Clásico y Tumor Carcinoide Típico (en contraposición al Atípico). Son predominantemente centrales; en este sentido, la regla es que aquellos tumores en relación con vía aérea cartilaginosa son centrales y los no relacionados son periféricos. Son tumores característicamente de pequeño tamaño (2-4 cm) de color crema o pardo rojizo sin necrosis ni hemorragia. Su patrón de crecimiento es muy variado: trabeculares (como el presentado aquí), insulares, pseudoglandulares o sólidos. Se observa un delicado estroma fibrovascular que en ocasiones se encuentra asociado a amiloide. Ocasionalmente puede presentarse con metaplasia ósea o cartilaginosa. Su perfil inmunohistoquímico es, de forma genérica: cromogranina+, sinaptofisina+ y enolasa+.

H-E 200X

Leslie K.O., Wick M.R. *Practical Pulmonary Pathology. A diagnostic approach.* 1ª Ed. pag. 434

MIR 88 (2159): El tumor broncopulmonar benigno o de baja malignidad más frecuente es:

1. Hamartoma.
2. Cilindroma.
3. Carcinoide.*
4. Papiloma.
5. Condroma.

MIR 94 (3816): Un tumor endobronquial, no relacionado con el tabaquismo, de localización central, que suele manifestarse antes de los 40 años y cuyas células contienen gránulos neurosecretorios corresponde a un:

1. Carcinoide.*
2. Carcinoma de células pequeñas.
3. Tumor de células granulares.
4. Carcinosarcoma.
5. Blastoma pulmonar.

MIR FAM 97 (5129): Señale qué tipo histológico de tumor pulmonar se origina habitualmente en bronquios principales, no está relacionado con el hábito de fumar y produce obstrucción bronquial temprana por crecimiento hacia la luz bronquial:

1. Carcinoma epidermoide.
2. Carcinoma indiferenciado de célula pequeña.
3. Adenocarcinoma.
4. Tumor carcinoide.*
5. Hamartoma condroide.

MIR 99 FAM (5966): Entre las siguientes afirmaciones relativas al adenoma bronquial tipo carcinoide, señale la que NO es correcta:

1. Se origina en las células del sistema APUD.
2. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección.
3. Se asocia a síndrome carcinoide en raras ocasiones y especialmente si hay metástasis hepáticas o diseminadas.
4. Se diagnostica habitualmente por broncoscopia.
5. Es una lesión poco vascularizada.*

B. HAMARTOMA PULMONAR:

Nódulos periféricos menores de 3 a 4 cm. Constituidos fundamentalmente por cartilago hialino maduro, asociado ocasionalmente a tejido fibroso, grasa y vasos sanguíneos. En la radiografía de tórax se visualiza un nódulo con calcificación en "palomita de maíz".

3.2. Carcinomas broncogénos

A. CARCINOMA EPIDERMÓIDE:

El más frecuente en varones y muy relacionado con el tabaquismo. Se suele originar en bronquios centrales, se extiende localmente con gran rapidez y da metástasis algo más tarde que el resto de variedades. Tendencia a la cavitación. Se origina a partir de metaplasia escamosa, displasia epitelial y focos de carcinoma in situ. Al microscopio se visualiza a formar perlas de queratina y existencia de puentes intercelulares (MIR).

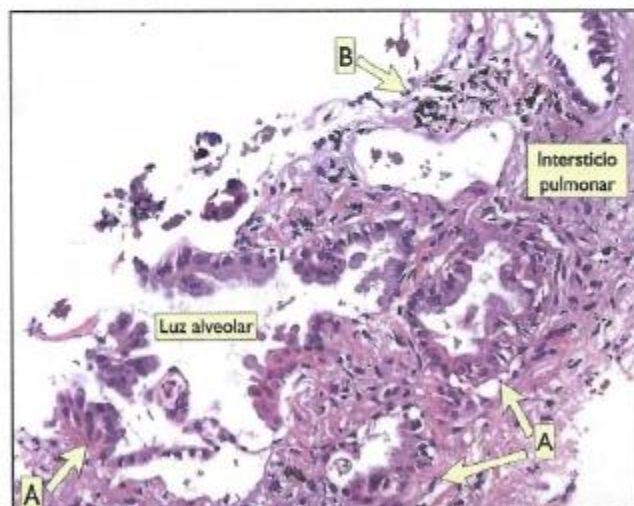
B. ADENOCARCINOMA:

Es el más frecuente en mujeres y en personas no fumadoras (MIR). Localización periférica, de crecimiento lento y tendencia a producir metástasis más precozmente que el epidermoide. Se originan frecuentemente sobre cicatrices ("cáncer cicatricial") (3MIR). Una variedad es el carcinoma bronquioloalveolar, que se origina posiblemente en los bronquiolos terminales o las paredes alveolares y se trata de un tumor pulmonar periférico que forma nódulos múltiples de aspecto traslúcido y que microscópicamente reproduce células mucosecretoras bronquiales, columnares o cuboideas, que tapizan los septos alveolares (MIR).



repeMIR

Los adenocarcinomas de pulmón se originan frecuentemente sobre cicatrices ("cáncer cicatricial"). (3+)



Adenocarcinoma de pulmón.

-A: Glándulas tumorales invadiendo el intersticio.
-B: Macrófagos conteniendo pigmento antracótico.
H-E 100X

Ejemplo en biopsia pequeña (endoscópica) del aspecto de un adenocarcinoma bien diferenciado de pulmón. Se trata de un adenocarcinoma de tipo acinar (usual) de pulmón demostrado fácilmente por la formación la presencia de luz glandular.

Leslie K.O., Wick M.R. *Practical Pulmonary Pathology. A diagnostic approach.* 1ª Ed. pag. 565

MIR 87 (1862): En mujeres no fumadoras el tipo histológico de neoplasia broncogénica más frecuente es:

1. Adenoma bronquial.
2. Adenocarcinoma.*
3. De células pequeñas.
4. Epidermoide o escamoso.
5. De células grandes.

MIR 93 (3373): Cuando un carcinoma se origina sobre una cicatriz periférica en un pulmón, el tumor suele corresponder a un:

1. Carcinoma indiferenciado de células pequeñas "oat cell".
2. Adenocarcinoma.*
3. Carcinoma de células escamosas o epidermoide.
4. Carcinoide.
5. Carcinoma adenoide quístico o cilindroma.

MIR 94 (3635): La denominación de "cáncer cicatricial" del pulmón hace referencia a los tumores desarrollados sobre lesiones previas, como tuberculosis. ¿Cuál es el tipo histopatológico más frecuente de estas neoplasias?:

1. Carcinoma epidermoide.
2. Carcinoma microcítico de células "en grano de avena".
3. Adenocarcinoma.*
4. Carcinosarcoma.
5. Sarcoma fusocelular.

MIR FAM 95 (4041): Cuando un carcinoma se origina sobre una cicatriz periférica en un pulmón el tumor suele corresponder a un:

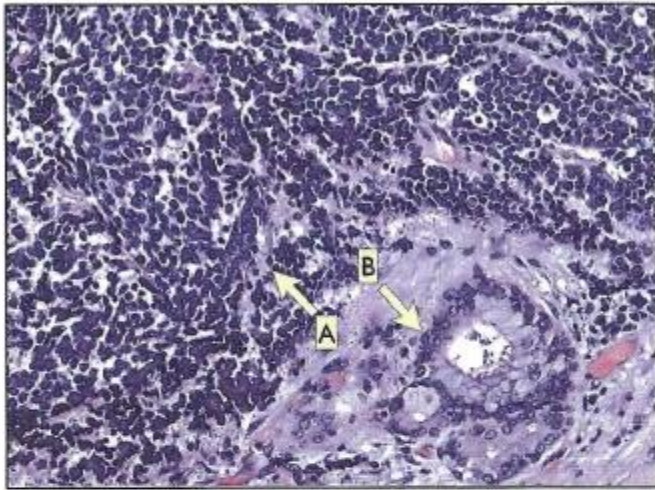
1. Carcinoma indiferenciado de células pequeñas "oat cell".
2. Adenocarcinoma.*
3. Carcinoma de células escamosas o epidermoide.
4. Carcinoide.
5. Carcinoma adenoide quístico o cilindroma.

MIR 95 (4272): Ante un tumor pulmonar periférico que forma nódulos múltiples de aspecto traslúcido y que microscópicamente reproduce células mucosecretoras bronquiales, columnares o cuboideas, que tapizan los septos alveolares, se deberá establecer el diagnóstico de:

1. Carcinoide bronquial.
2. Adenocarcinoma bronquioloalveolar.*
3. Adenocarcinoma bronquial.
4. Metástasis de adenocarcinoma de ovario.
5. Carcinoma de células pequeñas.

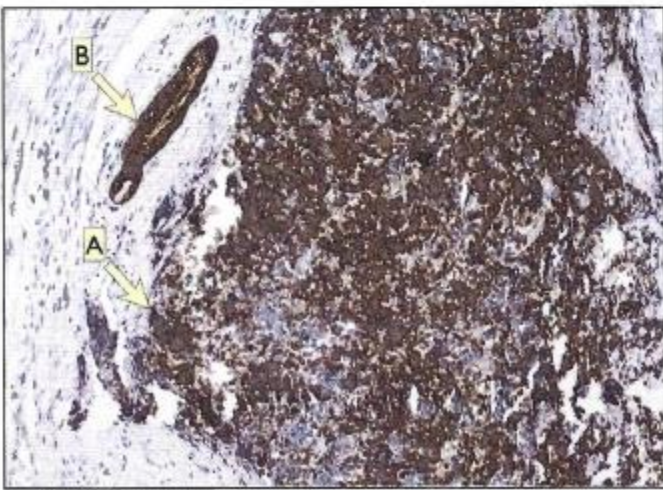
C. CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS:

Es la variedad histopatológica con peor pronóstico (MIR). Estrechamente relacionado con el tabaquismo. Posee una localización central o hiliar, produce metástasis muy precozmente y es el que se asocia más frecuentemente a la producción ectópica de hormonas y a multitud de síndromes paraneoplásicos. Al microscopio encontramos múltiples células de pequeño tamaño, algo mayor que un linfocito, con muy escaso citoplasma con moldeamiento nuclear y cromatina "en sal y pimienta" (MIR), denominadas "células en avena". Al microscopio electrónico se objetivan gránulos densos de neurosecreción (MIR).



Carcinoma Microcítico o de células pequeñas de pulmón.

-A: Tumor.
-B: Glándulas mucosa de la pared bronquial
H-E 100X



Carcinoma Microcítico o de células pequeñas de pulmón.

-A: Tinción inmunohistoquímica para queratina (+)
-B: Glándulas mucosa de la pared bronquial (+), control interno de la tinción.
H-E 40X

MIR 92 (3124): Un tumor broncopulmonar maligno cuyas células ultraestructuralmente contienen gránulos densos de neurosecreción debe ser diagnosticado como:

1. Carcinoma indiferenciado de células pequeñas.*
2. Carcinoma epidermoide.
3. Adenocarcinoma bronquioloalveolar.
4. Hamartoma.
5. Carcinoma indiferenciado de células grandes.

MIR 97 (5193): Señale, de las variedades histopatológicas del tumor pulmonar primitivo que se relacionan a continuación, cuál es la que posee peor pronóstico:

1. Epidermoide (células escamosas).
2. Adenocarcinoma.
3. Carcinoma de células grandes.
4. Adenoma carcinoide.
5. Carcinoma de células pequeñas (células en grano de avena).*

MIR 01 (7229): Paciente con antecedentes de cirrosis alcohólica y fumador de 40 cigarrillos/día, con múltiples lesiones hepáticas ocupantes de espacio. Se realiza una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) en el hígado guiado por ecografía. La descripción de la citología es la siguiente: "Muestra muy celular con hepatocitos grandes con frecuentes binucleaciones y núcleos muy prominentes entremezclados con grupos de células de talla pequeña equivalente a 2-3 linfocitos con muy escaso citoplasma con moldeamiento nuclear y cromatina "en sal y pimienta". La primera posibilidad diagnóstica es:

1. Carcinoma hepatocelular.
2. Nódulo regenerativo en una cirrosis hepática.
3. Afectación por linfoma no Hodgkin de células pequeñas.
4. Metástasis de carcinoma indiferenciado de células pequeñas de pulmón.*
5. Metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado.

D. CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

Suelen ser periféricos y tienden a cavitarse. Formado por células poligonales de gran tamaño y con núcleos vesiculosos. Se cree que son adenocarcinomas o epidermoides muy indiferenciados ("carcinoma anaplásico"). Existen tres subtipos; de células gigantes, de células claras y de células fusiformes.

4. Tumores pleurales

A. FIBROMA PLEURAL:

Mal llamado mesotelioma benigno, ya que no hay células mesoteliales proliferantes. Se trata de un tumor de tamaño muy variable, de crecimiento local, que suele estar unido por un pedículo a la superficie pleural. Están formados por tejido fibroso denso, con algún quiste lleno de líquido viscoso. No se relacionan con la exposición a asbesto.

Enfermedades relacionadas con el asbesto

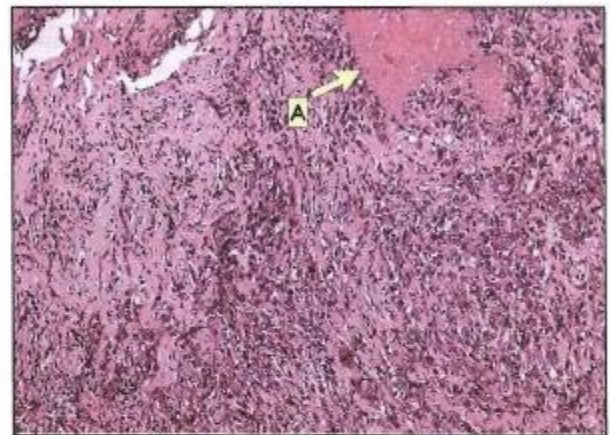
- Placas fibrosas.
- Derrames pleurales.
- Asbestosis (Fibrosis intersticial parenquimatosa).
- Carcinoma broncogénico (neoplasia más frecuente en los expuestos a asbesto (MIR)).
- Mesotelioma maligno.
- Neoplasia laríngea y otras extrapulmonares, como el cáncer de colon.

B. MESOTELIOMA MALIGNO

Estrechamente relacionado a la exposición a asbesto. Se trata de una lesión difusa muy extendida en el espacio pleural que se asocia a derrames pleurales recidivantes (MIR). Encontramos dos variedades:

1. Tipo sarcomatoso: Proliferan las células del estroma mesenquimal. Similar al fibrosarcoma.

Tipo epitelial: Presencia de papilas o túbulos revestidos por células cuboideas. Se diferencia del adenocarcinoma pulmonar por ausencia de positividad para CEA y presencia, al microscopio electrónico, de largos y delgados microvillios (MIR).



Mesotelioma maligno

-A: Necrosis tumoral.

En la imagen puede apreciarse un tumor muy infiltrante, de atipia evidente, con un componente fibroso intersticial muy acusado y áreas de necrosis tumoral.

100X

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9^o Ed., vol. 1 pag. 361

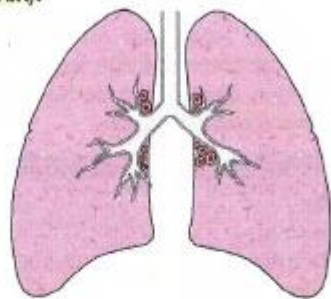
MIR 98 (5904): Un paciente de 52 años aqueja dolor torácico, disnea y derrames pleurales recidivantes, presentando una tumoración difusa en la pleura visceral, que histológicamente está constituida por papilas revestidas por células cuboideas dotadas con largos y delgados microvillios sin positividad para el antígeno carcinoembrionario. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos debe hacerse en primer lugar? :

1. Mesotelioma benigno.
2. Metástasis pleural de adenocarcinoma pulmonar.
3. Metástasis pleural de un linfoma.
4. Sarcoma pleural.
5. Mesotelioma maligno.*

5. Otras enfermedades pulmonares

5.1. Sarcoidosis

Enfermedad de causa desconocida caracterizada por la formación de granulomas no caseosos en diversos órganos. Es más frecuente de mujeres, no fumadores y en negros. En su patogenia se involucra una excesiva respuesta inmune celular a algún antígeno aún desconocido. En el 90 % de los casos encontramos afectación pulmonar o adenopatías hiliares; la afectación de la piel, ojos, bazo, hígado y médula espinal le siguen en frecuencia (MIR).



Histológicamente destaca la presencia de granulomas no caseosos (MIR), acompañados frecuentemente de células gigantes de Langhans. No existe ningún dato histológico patognomónico de Sarcoidosis (MIR); la presencia de granulomas no caseificantes no constituye por sí misma una prueba diagnóstica de la enfermedad (MIR). Es característico la presencia de dos lesiones inespecíficas:

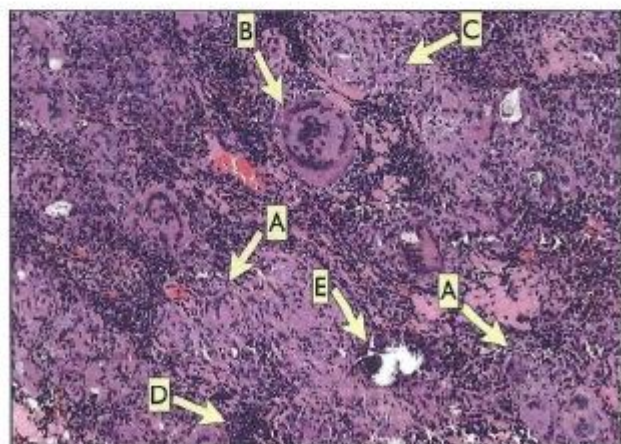
Cuerpos de Schaumann (MIR): Concreciones de estructura laminar formados por calcio y proteínas.

1. Cuerpos Asteroides: Inclusiones estrelladas en las células gigantes.

En la mayoría de los casos es una enfermedad benigna auto-limitada (MIR). La enfermedad aguda/subaguda tiene mejor pronóstico que la de curso insidioso. En la enfermedad aguda destacan dos síndromes clínicos característicos:

Síndrome de Löfgren: Asocia eritema nodoso (definido por paniculitis septal) (2MIR), artralgias y adenopatías hiliares.

- Síndrome de Heerfordt: Fiebre, aumento de la parótida, uveítis anterior y parálisis facial.



Sarcoidosis: granuloma sarcóide.

- A: Granulomas.
- B: Células gigantes multinucleadas. Se puede observar que en algunas de ellas los núcleos están predominantemente en localización periféricas (cél. tipo Langhans).
- C: Células epitelioides. Se denominan así a histiocitos activados que por su aspecto cohesivo simulan células epiteliales.
- D: Coronas linfocitarias alrededor de los granulomas.

-E: Calcificaciones. Al ser muy cristalinas, son difíciles de cortar por las cuchillas del microtomo y frecuentemente se desprenden, dejando un hueco en su lugar.

Imagen a bajo aumento de una inflamación granulomatosa no necrotizante, de tipo sarcóide. Las de origen tuberculoso presentan unos granulomas con un centro ampliamente necrótico. H-E 100X

MIR 90 (2754): La lesión histológica del Eritema Nodoso se caracteriza por:

1. Granulomas necrotizantes.
2. Necrosis perivascular con infiltrado eosinofílico.
3. Proliferación de la íntima de los vasos.
4. Infiltrado inflamatorio del tejido graso y dermis profunda.*
5. Acúmulos de células gigantes multinucleadas.

MIR 95 (4010): Si en una adenopatía mediastínica de una mujer asintomática, se encuentran granulomas formados por histiocitos epitelioides sin necrosis central y con presencia de cuerpos de Schaumann, se deberá establecer el diagnóstico de:

1. Histiocitosis X.
2. Linfoma de Burkitt.
3. Sarcoidosis.*
4. Linfoma de células epitelioides.
5. Tuberculosis miliar.

MIR FAM 96 (4625): Ante un paciente que presenta granulomas epitelioides sin necrosis caseosa en adenopatías del hilio pulmonar, intersticio pulmonar, piel, globo ocular, hígado y médula ósea, se deberá establecer el diagnóstico de:

1. Tuberculosis.
2. Beriliosis.
3. Sarcoidosis.*
4. Histoplasmosis.
5. Asbestosis.

MIR FAM 97 (5049): En el eritema nodoso, la anatomía patológica se caracteriza por:

1. Acanthisis.
2. Acanthisis.
3. Paniculitis septal.*
4. Espongiosis.
5. Paniculitis lobulillar.

MIR FAM 97 (5124): Señale cuál de las siguientes respuestas es CIERTA en relación con la sarcoidosis:

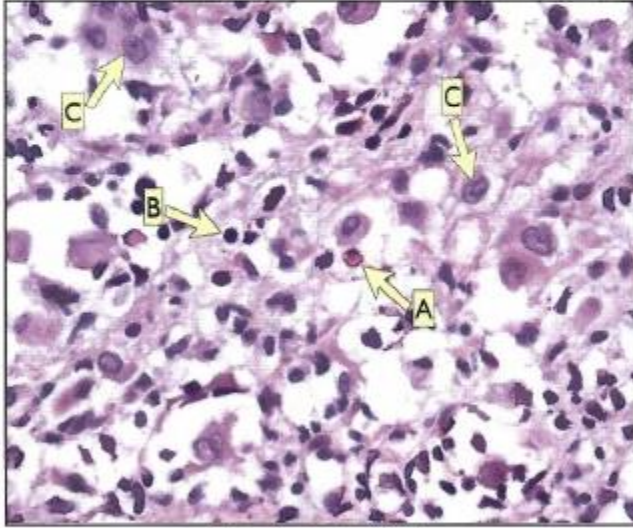
1. Es una enfermedad multisistémica con remisiones y recurrencias que evoluciona fatalmente en aproximadamente un tercio de los casos.
2. En la mayoría de los casos es una enfermedad benigna autolimitada.*
3. Presenta, como marcador diagnóstico patognomónico, granulomas no necrotizantes de células gigantes con inclusiones de Schaumann y cuerpos asteroides.
4. Por orden de frecuencia, los órganos más habitualmente afectados son: sistema retículo endotelial, cavidad torácica, piel, ojo y sistema nervioso.
5. La presentación abrupta, con eritema nodoso, uveítis, artralgia y linfadenopatía hilar bilateral exclusiva es de mal pronóstico.

MIR 04 (7842): Con relación a la sarcoidosis es cierto que:

1. La presencia de granulomas no caseificantes no constituye por sí misma una prueba diagnóstica de la enfermedad.*
2. La reacción de Mantoux es positiva en el 50% de los casos.
3. Es muy característica la presencia de pleuritis y adenopatías paratraqueales derechas.
4. Cuando afecta al intersticio pulmonar los volúmenes pulmonares están reducidos y la capacidad de difusión del CO es normal.
5. En el lavado broncoalveolar hay habitualmente predominio neutrofílico.

5.2. Granuloma eosinófilo

Variedad localizada de histiocitosis de células de Langerhans. Su localización más frecuente es el esqueleto, seguido en frecuencia por el pulmón y la piel. Al microscopio encontramos aglomeraciones nodulares de histiocitos (células de Langerhans) y eosinófilos (MIR). Las células de Langerhans presentan característicamente gránulos de Birbeck o cuerpos HX (MIR), que al microscopio electrónico poseen un aspecto "en raqueta de tenis". Existe una asociación importante con el tabaco. (MIR)



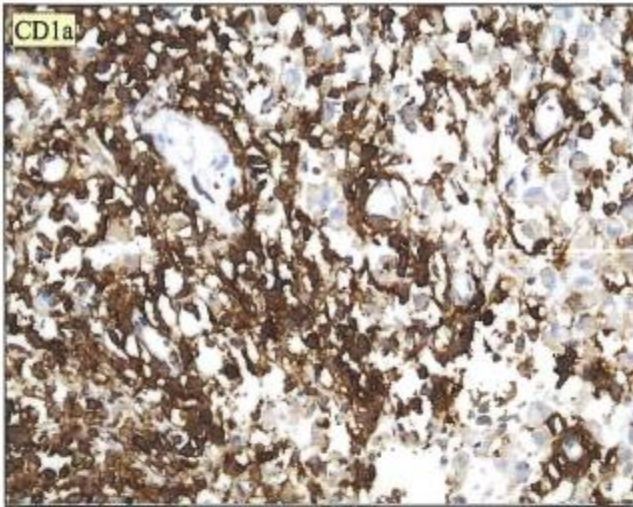
Granuloma eosinófilo.

-A: Eosinófilo.

-B: Linfocito.

-C: Células tumorales, con frec. escotaduras y pliegues en la membrana nuclear.

H-E 200X



Granuloma eosinófilo.

Tinción inmunohistoquímica que demuestra la positividad de las células tumorales para el marcador CD1a.

100X

La incidencia es de aprox. 5 casos por cada millón de habitantes y suele tratarse de una afección pediátrica. El caso que presentamos aquí se trata de un niño de 3 años con múltiples lesiones óseas. Histológicamente son característicos la presencia de células de aspecto histiocítico de núcleo grande con frecuentes hendiduras, indentaciones o lobulaciones en su membrana, así como alta relación núcleo:citoplasma. A su alrededor se observan eosinófilos, polinucleares, linfocitos y células plasmáticas. Son células S-100(+) y CD1a(+). Su índice de proliferación Ki67 oscila del 2% al 25%.

Jaffe ES, Harris NL, Haral S, et al. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Blue Books Series, pag. 280, 2001

MIR 92 (3120): Si en una biopsia pulmonar se observan aglomeraciones nodulares intersticiales de eosinófilos e histiocitos con gránulos de Birbeck en su interior se deberá pensar en:

1. Neumonía intersticial descam.....
2. Neumonía intersticial linfoide.
3. Linfangiomatosis.
4. Sarcoidosis.
5. Granuloma eosinófilo pulmonar.*

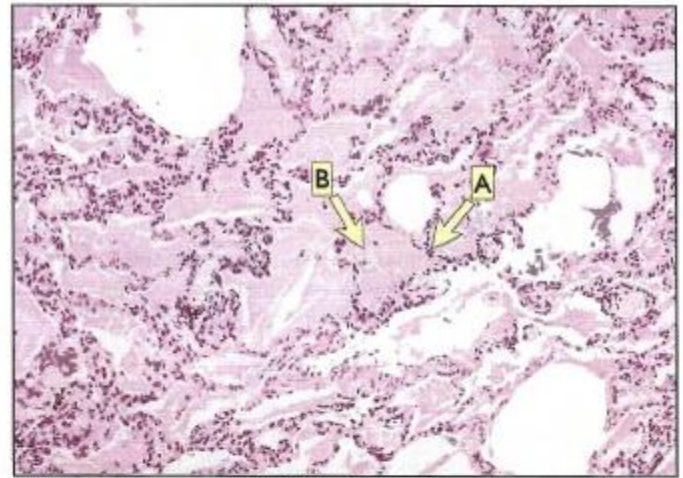
MIR 02 (7476): Hombre de 34 años, fumador, que consulta por tos y disnea de un mes de evolución. En la radiografía de tórax se observa infiltrado intersticial en lóbulos pulmonares superiores y la biopsia pulmonar transbronquial, acúmulos intersticiales de eosinófilos y células de Langerhans. El diagnóstico más probable es:

1. Granuloma eosinófilo.*
2. Sarcoidosis.
3. Neumonía eosinófila.
4. Neumonía intersticial inespecífica.
5. Linfangioleiomiomatosis.



5.3. Proteionosis alveolar

Enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por la acumulación en el interior de los alveolos pulmonares de un material granular, eosinófilo y PAS positivo (MIR), similar al surfactante, en ausencia de reacción inflamatoria acompañante.



Proteinosis alveolar

-A: Septos alveolares sin alteraciones histológicas destacables y libres de inflamación.

-B: Acúmulo de material proteináceo amorfo en la luz alveolar.
H-E 40X

Dentro de la proteinosis alveolar se distinguen formas congénitas, formas secundarias y formas adquiridas. Cada una de las cuales tiene un escenario clínico característico pudiéndose distinguir entre ellas a partir de la historia clínica. Las tres formas, sin embargo, tienen similar apariencia histológica.

Leslie K.O., Wick M.R. Practical Pulmonary Pathology. A diagnostic approach. 1ª Ed. pag. 64

MIR 90 (2796): La presencia en el interior de los alvéolos pulmonares de un material granular, eosinófilo y PAS positivo, ¿a cuál de las siguientes patologías caracteriza? :

1. Neumonía crónica eosinofílica.
2. Hemosiderosis pulmonar.
3. Proteinosis alveolar.*
4. Alveolitis fibrosante.
5. Alveolitis alérgica extrínseca.



RESUMEN DE ENFERMEDADES DE LA VÍA AEREA

1. TUMORES DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR:

- El carcinoma epidermoide predomina en boca, senos paranasales, laringe (2MIR) y tráquea.
- El angiofibroma nasofaríngeo es un tumor benigno muy vascularizado exclusivo de varones adolescentes (3MIR), que se asocia a epistaxis de repetición (2MIR), obstrucción nasal e hipoacusia de transmisión (2MIR).
- Los carcinomas nasofaríngeos suelen ser carcinoma indiferenciado, son 100 veces más frecuente en la región China del Cantón (MIR), suelen debutar clínicamente como una adenopatía cervical (MIR) y están asociados a infección crónica por EBV (3MIR).
- La exposición al serrín de la madera aumenta el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma de etmoides (3MIR).
- El origen más frecuente de los tumores malignos de nariz y senos paranasales es el seno maxilar (MIR).

2. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA:

- La bronquitis crónica se define por tos y expectoración durante 3 meses al año durante 2 años consecutivos. Encontramos un aumento de tamaño de las glándulas mucosecretoras de la tráquea y los bronquios, con un aumento ligero del número de células caliciformes, que se cuantifica con el índice de Reid (cociente entre el espesor de la capa glandular y el grosor total de la pared bronquial), que es >0.4 en la bronquitis crónica (2MIR).
- El enfisema se define como aumento permanentemente anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado de destrucción de sus paredes (MIR). Existen varios patrones morfológicos: Centroacinar (dilatación de los bronquiolos respiratorios (MIR), predominantemente en los lóbulos superiores (MIR) de varones fumadores), Panacinar (asociado al déficit de α_1 -antitripsina (2MIR). Presenta dilatación de todo el acino, afectando especialmente a las bases), Paraseptal (afectación exclusiva de la parte distal del acino, asociado a zonas de fibrosis, cicatrización o atelectasia) e Irregular.

3. TUMORES PULMONARES:

- El tumor broncopulmonar benigno o de baja malignidad más frecuente es el carcinoide (MIR). Suele aparecer en menores de 40 años, se localiza centralmente y no tiene relación con el tabaco (MIR). Son tumores neuroendocrinos derivados del sistema APUD que contienen gránulos densos neurosecretorios (MIR).
- Los carcinomas broncogénicos suponen el 95 % de los tumores pulmonares. Destaca:

| | Relación tabaco | Localización | Comentarios (MIR) |
|----------------------------|-----------------|--------------|--|
| Carcinoma epidermoide | +++++++ | Central | El + frecuente en ♂ fumadores. |
| Adenocarcinoma | +/- | Periférica | Cáncer cicatricial. El + frec. en ♀ no fumadoras |
| Carcinoma células pequeñas | +++++++ | Central | Peor pronóstico. Cromatina en "sal y pimienta". Contiene gránulos neurosecretorios |
| Carcinoma células grandes | ++ | Periférico | Anaplásico |

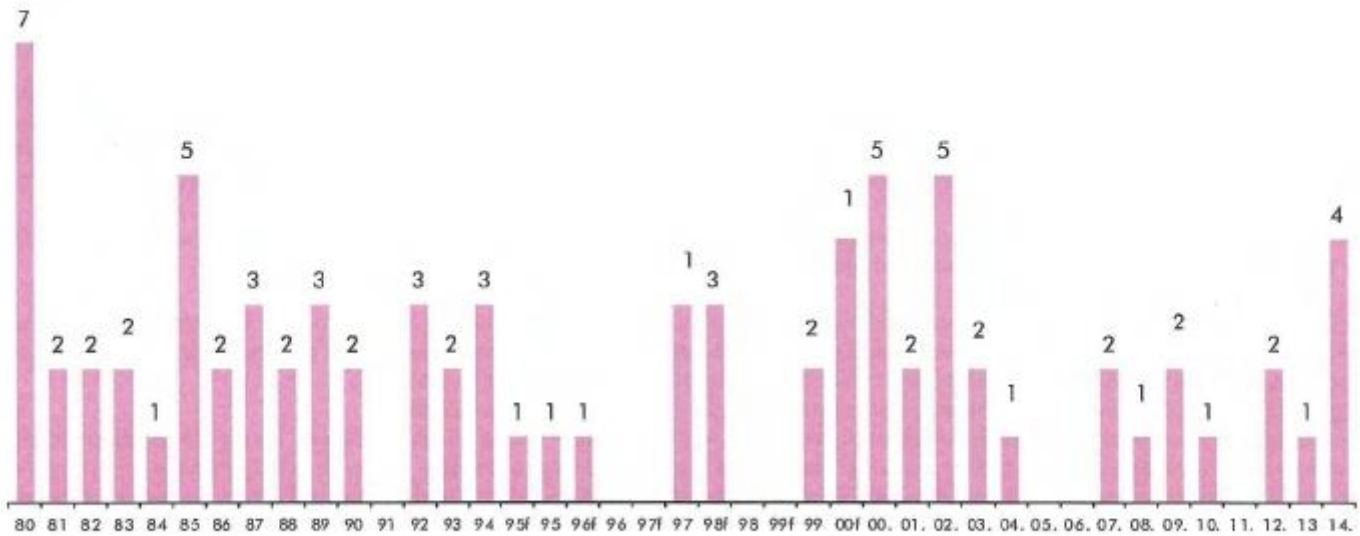
4. TUMORES PLEURALES:

- El mesotelioma maligno está estrechamente relacionado a la exposición a asbesto (al contrario que el fibroma pleural). Presenta papilas o túbulos revestidos por células cuboideas, con ausencia de positividad para CEA y presencia, al microscopio electrónico, de microvillios largos y delgados (MIR).

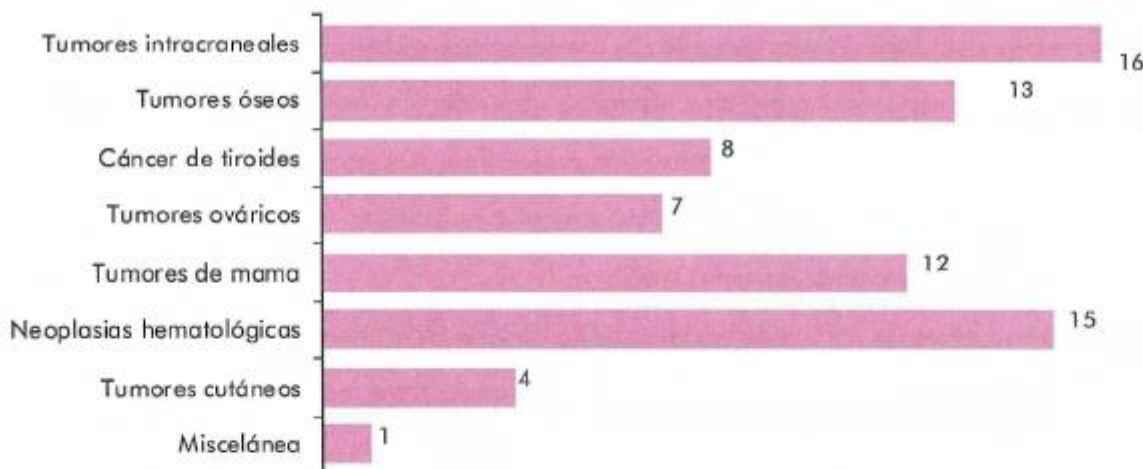
5. OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES:

- La Sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que afecta especialmente al pulmón y tejido retículoendotelial y suele tener un curso benigno y autolimitado (MIR). Se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos (MIR) cuya presencia no es diagnóstica de la enfermedad (MIR). Hallazgos característicos no patognomónicos son los cuerpos Schaumann (MIR) y los cuerpos Asteroides
- El granuloma eosinófilo se define como aglomeraciones nodulares de células de Langerhans (histiocitos que presentan gránulos de Birbeck o cuerpos HX) y eosinófilos (2MIR). Asociado al tabaco (MIR).
- En la proteinosis alveolar encontramos acumulación en el interior de los alveolos pulmonares de un material granular, eosinófilo y PAS positivo (MIR).

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

Capítulo importante en el que se hace un repaso de toda la patología tumoral, sobre todo, tumores intracraneales, óseos, mama y hematológicos:

- Las metástasis intracraneales son los tumores más frecuentes y los gliomas son los primarios más frecuentes.
- La presencia de necrosis define al glioblastoma multiforme
- Ante "células en huevo frito" pensar en oligodendroglioma. Ante "rosetas" ependimarias pensar en ependimoma. Tumores de la línea media (región pineal) en chicos jóvenes, pensar en germinomas. Meduloblastomas son cerebelosos y en niños. Los neuroblastomas tienen capacidad de maduración a formas benignas, rara vez afectan al SNC, localización preferente en la médula suprarrenal.
- Craneofaringiomas: región supraselar, quísticos y con calcificaciones.
- Tumores epifisarios: Condrioblastoma (<15 años) y T. de células gigantes (>15 años). Tumores diafisarios: sarcoma de Ewing, mieloma y reticulosarcoma
- El osteocondroma es el tumor benigno más frecuente.
- Osteoma osteoide: muchacho joven con dolor óseo nocturno que cede con aspirina. Osteoblastoma: similares características histológicas (nidus), pero el dolor no cede con aspirina.
- Las metástasis son los tumores óseos malignos más frecuentes. El mieloma es el primario óseo más frecuente.
- El osteosarcoma: tumor óseo productor de osteoide maligno. Alrededor de la rodilla en chicos jóvenes.

- Sarcoma de Ewing: diáfisis de huesos largos. Dentro del grupo de los tumores de células pequeñas, redondas y azules, glucógeno citoplasmático (PAS+).
 - El carcinoma papilar de tiroides es el tumor maligno más frecuente y con mejor pronóstico. Diagnóstico por características nucleares (núcleos taladrados/ojos de Annie la huérfana), hendiduras y patrón de crecimiento papilar con psammomas.
 - Carcinoma medular de tiroides: deriva de las células C parafoliculares, tiroglobulina(-), calcitonina(+) y amiloide.
 - El carcinoma anaplásico de tiroides es el de peor pronóstico.
 - Los tumores serosos ováricos son los más frecuentes. Los teratomas presentan tejidos derivados de las tres hojas embrionarias y tiene muy buen pronóstico, muy raramente malignizan. Disgerminomas, morfológicamente similares al seminoma testicular (placas de células de límites nitidos separadas por ejes conectivos con frec. linfocitos). Coriocarcinomas frec. focos de necrosis y hemorragias, no presentan estructuras vellositarias.
 - El fibroadenoma de mama es el tumor benigno más frecuente, en chicas jóvenes, duro y bien circunscrito, sin adherencias. El carcinoma ductal infiltrante es el tumor maligno más frecuente de la mama. El carcinoma lobulillar infiltrante puede ser bilateral y multicéntrico, sus células se dispone en "fila india" y produce metástasis en meninges, serosas, tracto gastrointestinal, médula ósea o aparato reproductor. El carcinoma inflamatorio presenta infiltración de vasos linfáticos (linfangitis carcinomatosa) dérmicos, su pronóstico es muy desfavorable.
 - El diagnóstico de enf. de Hodgkin exige la presencia de células de Reed-Sternberg (grandes células de aspecto histiocitario binucleadas/polilobuladas con grandes inclusiones intranucleares en "ojo de buho", son CD15+ y CD30+. La variedad de esclerosis nodular es la más frecuente y presenta -células lacunares-. Linfoma de Burkitt, de tipo B, alto grado, morfología en "cielo estrellado" y relacionado con el virus de Epstein-Barr. La micosis fungoide es una neoplasia T con dermatropismo marcado, núcleos cerebriformes.
 - En los melanomas el dato pronóstico de mayor valor es el espesor de Breslow que mide en mm la infiltración en profundidad de la tumoración, a mayor profundidad peor pronóstico.
1. **Gliomas:** constituyen el 80% de los tumores cerebrales primarios, siendo el astrocitoma pilocítico el más frec. en la infancia y el glioblastoma multiforme el de mayor malignidad presentando necrosis y proliferaciones vasculares glomeruloides (3MIR).
 2. **Tumores germinales:** De la línea media (región pineal). Similar al seminoma testicular (2MIR)
 3. **Meduloblastoma:** Exclusivo del cerebelo en gente joven y se extiende por el neuroeje (2MIR)
 4. **Neuroblastoma:** tumores infantiles de hemisferios cerebrales, puede madurar hacia formas benignas. Forma parte del grupo de tumores de células pequeñas, redondas y azules. Factores de buen pronóstico: menor de 1 año de edad, estadios I y II, euploidia o peridiploidia, ausencia de amplificación N-myc, amplificación Trk A, ausencia de delección del brazo corto del cromosoma 1 y abundante estroma fibrilar (2MIR).
 5. **Craneofaringiomas:** tumor de localización supraselar cuyo origen son los restos de la bolsa de Ratke, quístico y con calcificaciones en el 80% de los casos (2MIR)
 6. **Metástasis:** son los tumores intracraneales más frec. (2MIR)
 7. **Epifisis:** condroblastoma (<15 años) y tumor de células gigantes (>15 años) (6MIR).
 8. **Diáfisis:** sarcoma de Ewing, mieloma y reticulosarcoma .
 9. **Carcinoma de tiroides:** pronóstico de mejor a peor: Papilar, folicular, medular, anaplásico (3MIR)
 10. **Carcinoma papilar de tiroides:** diagnóstico por características nucleares (núcleos vacíos a taladrados, hendiduras o plegamientos de la membrana nuclear), disposición papilar y presencia de cuerpos de psammoma/calcosferitos (4MIR).
 11. **Carcinoma medular de tiroides:** Neoplasias neuroendocrinas derivadas de las células C o parafoliculares del tiroides. Son tumores tiroglobulina(-) y calcitonina(+). Formas familiares relacionadas con MEN tiene mejor pronóstico. Presencia de amiloide. Tendencia a la diseminación hemática (4MIR).
 12. **Tumores ováricos:** El cáncer más frec. es el cistoadenocarcinoma papilar seroso. Los teratomas ováricos presentan una abigarrada mezcla de epidermis, tejido neural, tejido adiposo, digestivo o respiratorio (6MIR).
 13. **Tumores de mama:** El origen de los tumores está en la unidad terminal ducto-lobulillar. El fibroadenoma es el tumor benigno de mama más frecuente y suele aparecer antes de los 30 años, son masas móviles, firmes, bien circunscritas y sin adherencias localizadas en el cuadrante supero-externo de la mama (5MIR).
 14. **Tumores de mama:** El carcinoma ductal infiltrante es la variante maligna más frecuente. Otras variedades: medular que forma masas sincitiales con mitosis frecuentes y acompañadas de un denso infiltrado linfoplasmocitario característico; mucinoso o coloide, con presencia de mucina extracelular con islotes de células neoplásicas; lobulillar invasivo, con tendencia a ser bilateral y multicéntrico, con células "en fila india", con metástasis en LCR, serosas, ovario, útero, médula ósea y tracto gastrointestinal, el hígado se afecta infrecuentemente, son E-cadherina(-); carcinoma inflamatorio, alta incidencia de metástasis sistémicas, invasión de linfáticos dérmicos y mal pronóstico (6MIR).
 15. **Tumores de mama:** Factores pronósticos: el más importante es el número de ganglios positivos. Otros factores: tamaño tumoral, receptores hormonales o sobreexpresión de Her2 (2MIR).
 16. **Procesos linfoproliferativos:** Enfermedad de Hodgkin: El diagnóstico se establece por la presencia de células de Reed-Sternberg (RS) a mayor cantidad de estas células mayor malignidad. Células en "ojo de buho" mononucleadas o multilobuladas/multinucleadas con grandes nucleolos en imagen especular, CD15(+) y CD30(+). Las células lacunares son típicas de la variedad esclero nodular (6MIR).
 17. **Procesos linfoproliferativos:** Linfoma de Burkitt: imagen "en cielo estrellado" muy típica, con borramiento de la estructura ganglionar y presencia de células muy atípicas de núcleo hendido con frecuentes apoptosis. En relación con el virus de Epstein-Barr. Endémica o africana y esporádica (2MIR).
 18. **Procesos linfoproliferativos:** Micosis fungoide y síndr. de Sezary.- linfoma de tipo T con dermatropismo marcado. Núcleos cerebriformes (4MIR).
 19. **Melanoma maligno:** precursor potencial, el nevus displásico. El dato pronóstico más importante es la profundidad de infiltración en la piel, el espesor de Breslow la mide en mm (2MIR)

1. Tumores intracraneales

Los tumores del S.N.C. tienen ciertas peculiaridades:

- En los niños suelen localizarse en la fosa posterior y en los adultos por encima del tentorio.
- La distinción entre benignidad y malignidad depende más de la operabilidad que de los hallazgos histológicos.
- Son más frecuentes en varones, excepto los meningiomas y los neurinomas, más prevalentes en mujeres.
- Es excepcional que se produzcan metástasis fuera del S.N.C.

1.1. Gliomas

En conjunto, los gliomas o tumores de las células gliales son los tumores primarios más frecuentes del S.N.C. Dentro de este grupo encontramos:

A. ASTROCITOMAS

Suelen localizarse en los hemisferios. Constituyen en conjunto el 80 % de los tumores cerebrales primarios del adulto (MIR).

Se clasifican en cuatro grados:

- Grado I: Variantes histológicas con excelente pronóstico tras cirugía. En este grupo se incluyen:
 - a. **Astrocitoma pilocítico juvenil:** Es el tumor más frecuente de la infancia (MIR). Suele localizarse en el cerebelo. Es quístico, bien delimitado y está formado por células bipolares en forma de pelos.
 - b. **Astrocitoma subependimal de células gigantes:** Típico de la Esclerosis Tuberosa.

c. **Xantastrocitoma pleomórfico.** Está localizado frecuentemente en la superficie temporal de niños o adultos jóvenes con antecedentes de convulsiones.

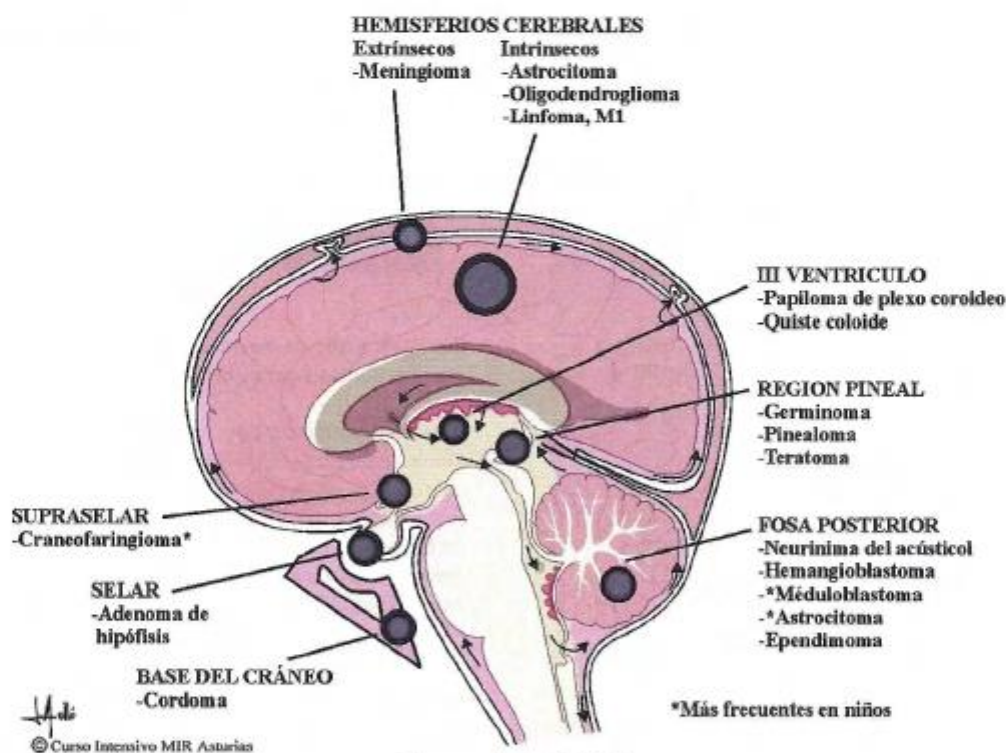
- Grado II: Astrocitomas fibrilares:
- Grado III: Astrocitoma anaplásico.
- Grado IV: Glioblastoma multiforme: El de mayor malignidad. Se define histológicamente por la presencia de hiperplasticidad, atipia nuclear marcada, necrosis con empalizada periférica y proliferación vascular con vasos agrupados en estructuras de apariencia glomeruloide.

MIR 88 (2199): El tumor cerebral más frecuente en la infancia es:

1. Ependioma.
2. Meningioma
3. **Astrocitoma.*** (Nota: Astrocitoma pilocítico juvenil)
4. Glioblastoma.
5. Papiloma del plexo coroideo.

MIR 97 (5234): ¿Cuál de los siguientes tumores intracraneales es más prevalente en el adulto? :

1. **Astrocitoma.***
2. Meningioma.
3. Neurinoma.
4. Meduloblastoma.
5. Ependimoma.



Sintomatología inicial

B. OLIGODENDROGLIOMA

Localizado en la sustancia blanca de los hemisferios. Suele debutar con crisis convulsivas. Histológicamente destaca la presencia de calcificaciones, de una delicada red de capilares anastomosados y de unas células típicas en forma de "huevo frito".

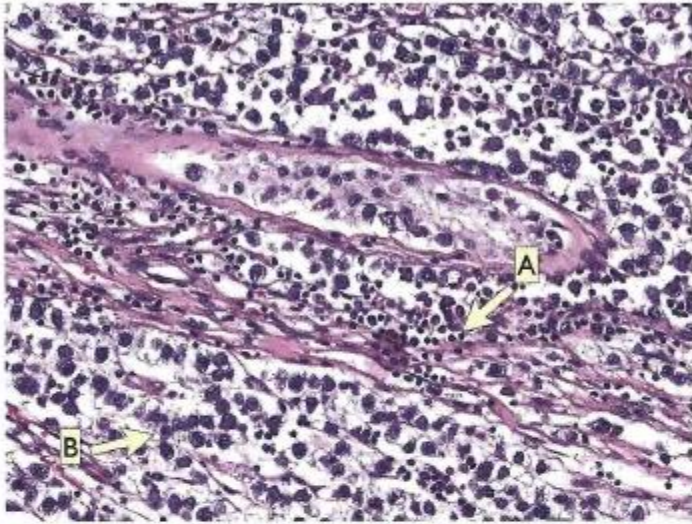
C. EPENDIMOMA

En la infancia se localizan en el cuarto ventrículo, y en la edad media de la vida suelen localizarse en la médula espinal, a nivel lumbosacro. Tienen mal pronóstico. Histológicamente destaca la presencia de rosetas ependimarias (patognomónicas), o bien más frecuente, de pseudorosetas perivasculares. Una variedad benigna de ependimoma son los papilomas del plexo coroideo. Más frecuente en niños, a nivel de los ventrículos laterales. En adultos suelen localizarse en el cuarto ventrículo.

1.2. Tumores de células germinales

Aparecen a lo largo de la línea media, especialmente en la región pineal (MIR). Suelen aparecer en pacientes jóvenes varones. Histológicamente similar a los tumores de células germinales de otras localizaciones (el testículo es su localización principal), distinguiéndose las siguientes variedades:

- **Germinoma:** Es el tumor pineal más frecuente (MIR). Equivalente al seminoma testicular, es también radiosensible.
- Teratoma.
- Tumor seno endodérmico.
- Carcinoma embrionario.
- Coriocarcinoma.



Seminoma clásico

- A: Septo fibroso infiltrado por linfocitos
 - B: Nidos compactos de grandes células tumorales
- H-E 200X

Las células tumorales contienen abundante citoplasma claro, membrana celular claramente delimitada, núcleos centrales de gran tamaño de cromatina tosca con un marcado nucleolo central. Las células tumorales se disponen típicamente en nidos separados por bandas fibrosas, en el 80% de los casos estas bandas están infiltradas por linfocitos (la mayoría de los cuales son T), células plasmáticas e histiocitos.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed., vol. I pag. 1420.

MIR 85 (1470): En los tumores de células germinales es cierto que:

1. Son poco frecuentes en el testículo.
2. Se distribuyen en zonas alejadas de la línea media corporal.
3. Se hallan en pineal y mediastino.*
4. Son más frecuentes en adultos que en jóvenes.
5. En ovario es más frecuente hallar formas malignas que benignas.

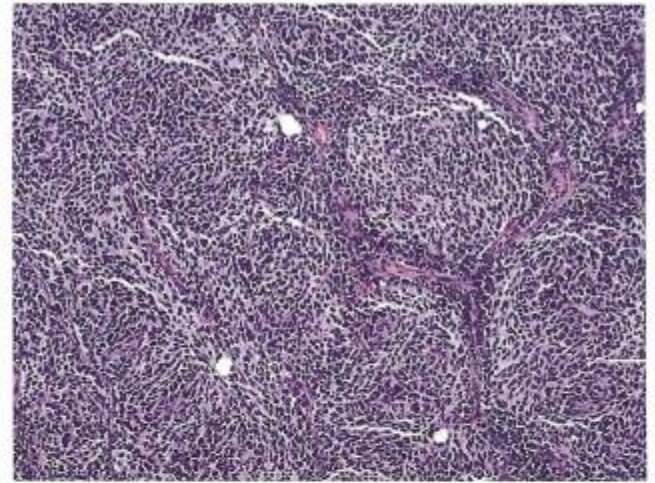
MIR FAMILIA 98 (5497): Un paciente de 18 años tiene un tumor intracraneal localizado en la región pineal. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico más probable?:

1. Meningioma.
2. Astrocitoma
3. Germinoma.*
4. Pineocitoma.
5. Carcinoma embrionario.

1.3. Tumores neuroendocrinos:

A. MEDULOBLASTOMA

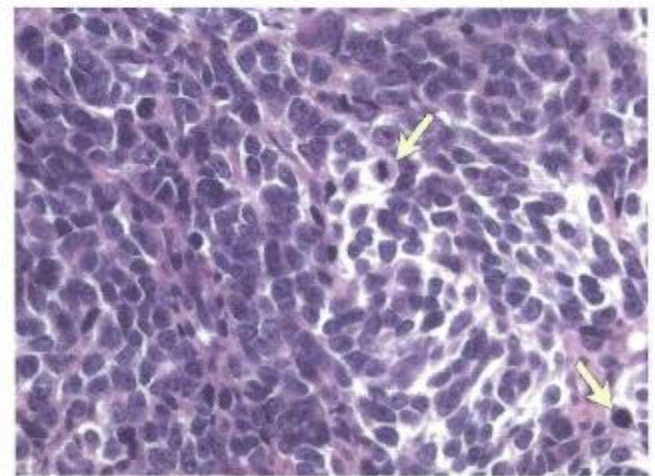
Predomina en las dos primeras décadas de la vida y es exclusivo del cerebelo (MIR). Es el tumor maligno primario más frecuente en niños. Con frecuencia se encuentra bien delimitado. Al m.o. encontramos un tumor hiper celular altamente indiferenciado, incapaz de expresar marcadores neuronales. Tiene tendencia a producir diseminación o metástasis a lo largo del neuroeje (MIR).



Medulloblastoma

Imagen a bajo aumento en la que se observan placas irregulares de células poco diferenciadas separadas por finos tractos conectivo-vasculares.

H-E 40X



Medulloblastoma

Imagen a alto aumento en la que se observa el detalle celular y las frecuentes figuras de mitosis (flechas).

H-E 200X

Está compuesto por células isomorfas con alta relación núcleo:citoplasma, formando placas con núcleos hiper cromáticos sobre un fondo de neuropilo lo que da una apariencia monótona a la tumoración. Es muy frecuente la presencia de mitosis y de cuerpos apoptóticos así como un grado variable de necrosis tumoral. Focalmente puede observarse diferenciación neuroepitelial con formación de rosetas de Homer-Wright (sin vasos o canales en su interior). Las células son sinaptofisina(+), neurofilamentos(+) y proteína glial fibrilar ácida GFAP (-), indicando un origen no glial.

MIR 92 (3123): De los tumores que se citan, ¿cuál es de estirpe neuroblástica, originándose con exclusividad en el cerebelo, generalmente en las primeras décadas de la vida? :

1. Medulloblastoma.*
2. Ependinoma del 4º ventrículo.
3. Ependimoblastoma.
4. Astrocitoma juvenil.
5. Hemangioblastoma.

MIR 02 (7301): ¿Cuál de los tumores del Sistema Nervioso Central que se citan a continuación puede producir diseminación o metástasis a lo largo de neuroeje? :

1. Neurocitoma.
2. Meningioma.
3. Astrocitoma anaplásico.
4. Medulloblastoma.*
5. Glioma del nervio óptico.

MIR 2014 (10305): ¿Un niño de 7 años presenta un cuadro subagudo de ataxia cerebelosa e hipertensión endocraneal. La resonancia magnética demuestra una lesión expansiva en vérmix cerebeloso que capta contraste y obstruye el cuarto ventrículo. El diagnóstico más probable es?

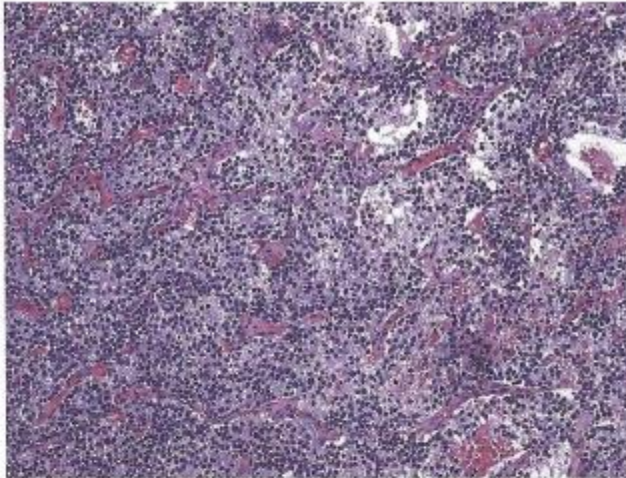
1. Meningioma.
2. Metástasis cerebelosa.
3. Glioblastoma multiforme.
4. Meduloblastoma.*
5. Linfoma.

B. NEUROBLASTOMA

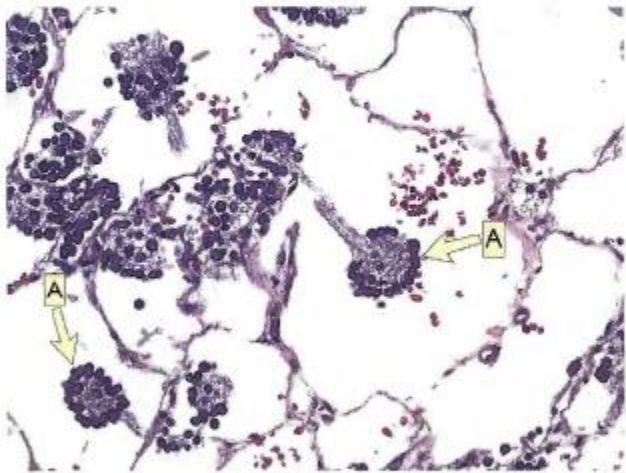
Muy frecuente en la niñez. Su localización más frecuente es la médula suprarrenal. Los neuroblastomas del SNC son raros, localizándose preferentemente en los hemisferios cerebrales. Tiene capacidad de maduración hacia formas benignas (MIR), dando lugar a ganglioneuromas. Histológicamente se caracteriza por tener una red vascular insuficiente (MIR), presentar unas células "azules, redondas y pequeñas", con gránulos densos en su citoplasma (MIR), y por formar pseudorosetas de Homer-Wright.

Son factores de buen pronóstico:

- Edad menor de 1 año (MIR): Es el factor pronóstico más importante.
- Estadio I ó II.
- Tumores hiperdiploides o casi triploides. La euploidía o peridiploidía medida por citometría de flujo se asocia a mal pronóstico (MIR).
- Ausencia de amplificación de N-myc (MIR).
- Amplificación de Trk A (receptor de alta afinidad de un factor de crecimiento neuronal) (MIR).
- Ausencia de delección del brazo corto del cromosoma 1.
- Abundante estroma fibrilar (MIR).



Neuroblastoma.



Neuroblastoma.

-A: Rosetas de Homer-Wright
H-E 200X

Microscópicamente, es un crecimiento tumoral vagamente nodular como resultado de la presencia de septos fibrosos delicados e incompletos. Tanto la hemorragia, como la

necrosis o las calcificaciones son frecuentes. Las células tumorales son pequeñas, regulares de núcleos redondeados, hipercromáticos ligeramente mayores que linfocitos. Presentan escaso citoplasma de bordes poco definidos. Las rosetas de Homer-Wright son características de este tumor y son agrupaciones de células tumorales alrededor de un área central rellena de un material fibrilar y sin relación con vasos sanguíneos.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed., vol. I pag. 1127

MIR 85 (1459): El neuroblastoma es un tumor que se caracteriza:

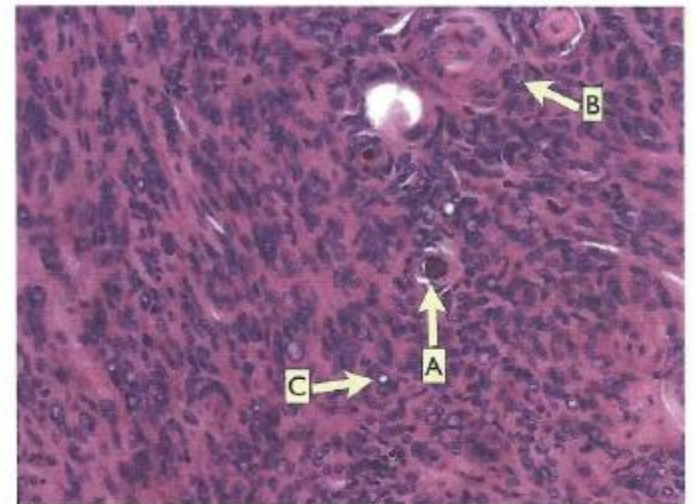
1. Por su eventual capacidad de maduración hacia formas benignas.
2. Por la creación de una red vascular insuficiente.
3. Por poseer ultraestructuralmente gránulos densos en su citoplasma.
4. Ninguna es correcta.
5. Todas son correctas.*

MIR 00 (6946): De los factores citados a continuación como predictivos de buen pronóstico en el neuroblastoma, uno de ellos es FALSO. Señálelo:

1. Edad menor de 1 año.
2. Euploidía o peridiploidía de ADN medida por citometría de flujo.*
3. Ausencia de amplificación de N-myc.
4. Amplificación de Trk A.
5. Abundante estroma fibrilar.

1.4. Meningiomas

Se originan a partir de la célula meningotelial de la aracnoides. Suelen ser benignos y son más frecuentes en las mujeres (MIR), especialmente los que se localizan en la médula espinal. Infrecuentes en la edad pediátrica. Se encuentra íntimamente unido a la duramadre y tiende a extenderse hacia el hueso que lo recubre, pero casi nunca invade el encéfalo. Sus localizaciones más frecuentes son el seno sagital y porción dorsal de la médula espinal.



Meningioma

-A: Cuerpo de psammoma que son calcosferitos laminados.

-B: Células con patrón de crecimiento en espirales.

-C: Pseudoinclusiones intranucleares.

Se identifica una gran variedad de meningiomas, aquí ilustramos una de las más comunes, el meningioma meningoteliomatoso, caracterizado por una microarquitectura lobular y una población celular de núcleos ovalados o redondos, sin nucleolo destacado, citoplasma discretamente eosinófilo y límites celulares poco evidentes. Común a esta variedad y a otras es la disposición celular en espirales y la presencia muy evidente de pseudoinclusiones nucleares así como los cuerpos de psammoma.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed., vol. II pag. 2564

MIR 88 (2046): Cuál de los siguientes tumores del sistema nervioso central es mas frecuente en mujeres de edad avanzada:

1. Oligodendroglioma.
2. Meningioma.*
3. Papiloma de los plexos coroideos.
4. Ependiloma.
5. Meduloblastoma.

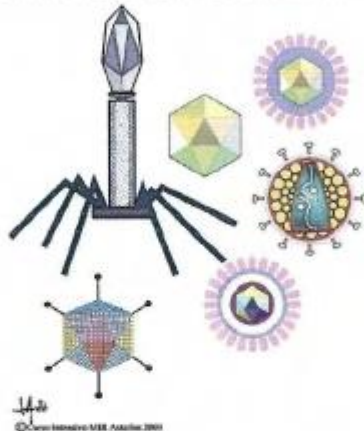
1.5. Linfoma cerebral

A. LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO:

Especialmente frecuente en pacientes SIDA. Suelen ser linfomas de células B de alto grado. En los pacientes inmunodeprimidos se asocia invariablemente al virus de Epstein-Barr. Tiene mal pronóstico.

B. LINFOMA CEREBRAL SECUNDARIO:

Secundario a un linfoma/leucemia B avanzado.



1.6. Tumores de las vainas nerviosas

A. NEURINOMA DEL ACÚSTICO:

Se trata de un tumor benigno procedente de las células de Schwann de la rama vestibular del VIII p.c. (schwannoma vestibular). Son masas encapsuladas y bien delimitadas. Tiene dos patrones de crecimiento (Antoni A y B) y las células muestran positividad para S-100.

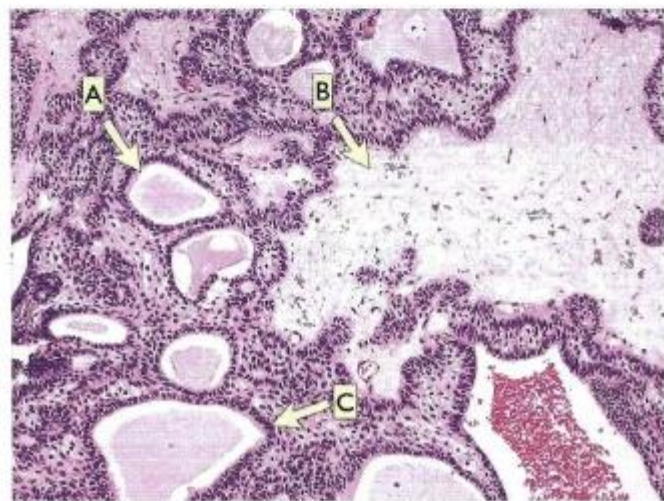
B. NEUROFIBROMA:

Frecuentes en la neurofibromatosis tipo 1. Formado por células de Schwann, células del perineuro y fibroblastos.

1.7. Otros tumores Intracraneales

A. CRANEOFARINGIOMAS:

Se trata de un tumor de localización supraselar cuyo origen son restos de la bolsa de Rathke (MIR). Suelen ser quísticos y en un 80 % de los casos presenta calcificaciones (MIR).



Craneofaringioma

- A: Areas quísticas/microquísticas
 - B: Zonas mixoides.
 - C: Empalizada periférica de células de escasa atipia.
- H-E 100X

MIR 80 (15): El craneofaringioma es un tumor de la región hipofisaria cuyo origen es:

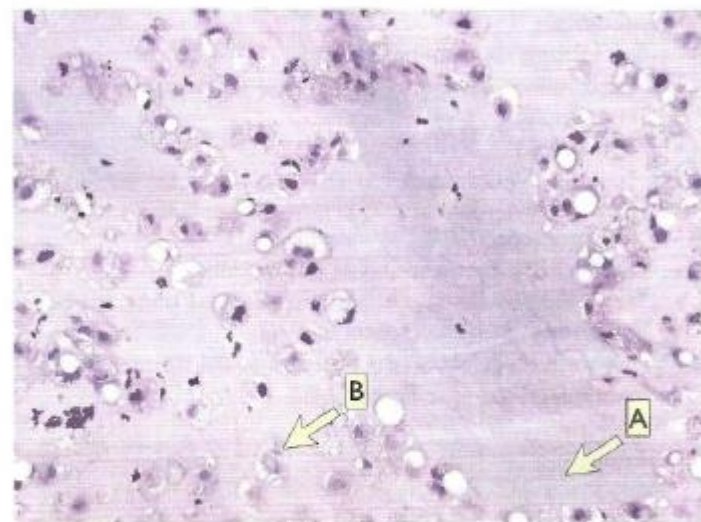
1. El hueso temporal.
2. El quiasma óptico.
3. La silla turca.
4. Restos de la bolsa de Rathke.*
5. Restos de la notocorda.

MIR 00 FAMILIA (6532): En los craneofaringiomas es característica la presencia de:

1. Hemorragias intratumorales.
2. Quistes y calcificaciones.*
3. Zonas de necrosis.
4. Áreas sarcomatosas.
5. Áreas de metaplasia cartilaginosa.

B. CORDOMAS

Aparece a partir de los restos de notocorda (MIR). En los jóvenes aparece en el clivus, y en los adultos es más frecuente en la región sacra. Son muy infrecuentes.



Cordoma

- A: Sustancia intercelular mucoide o condroide según casos.
- B: Células fisaliforas

En la imagen presentamos un cordoma de tipo condroide. Esencialmente son tumores de los extremos del eje óseo axial que se caracterizan por sintetizar una sustancia mucoide/condroide intercelular, de aspecto "en burbujas" muy característico. Algunas de las células que quedan englobadas en dicha matriz son de mayor tamaño y presentan una microvacuolización citoplásmica muy llamativa; se las denomina -células fisaliforas-.

H-E 100X

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed., +., vol. II pag. 2183

MIR 80 (22): Los restos de la notocorda se invocan como origen:

1. De la espondilitis anquilopoyetica.
2. Del ependimoma.
3. Del cordoma.*
4. De la sinovitis villonodular.
5. Del rinoscleroma.

C. HEMANGIOBLASTOMA DEL CEREBELO

Típico de la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

1.8. Lesiones metastásicas

Los tumores intracraneales más frecuentes (2MIR). Suelen proceder de los pulmones, mamas, riñones, aparato digestivo o a partir de un melanoma. Los coriocarcinomas son infrecuentes, pero tienen gran tendencia por invadir el cerebro.

Las metástasis pueden localizarse en el encéfalo, frecuentemente en la zona de unión de la sustancia gris con la blanca, o en las leptomeninges, especialmente en la médula espinal.

MIR 87 (1889): Los tumores del sistema nervioso central más frecuentes son:

1. Glioblastomas.
2. Metastásicos.*
3. Oligodendrogliomas.
4. Meningiomas.
5. Linfomas.

MIR 93 (3511): ¿Cuál de los siguientes es el tumor más frecuente del SNC?:

1. Meningiomas.
2. Metástasis.*
3. Ependinomas.
4. Astrocitomas.
5. Neurinomas.

2. Tumores óseos

Los tumores benignos son mucho más frecuentes que los malignos, especialmente en pacientes jóvenes. Predominan en varones. Para su diagnóstico es muy importante tener en cuenta la edad del paciente y la localización.



44
© Ciba-Geigy - MIR Familia 2001

2.1. Tumores benignos

A. OSTEOMA

Con frecuencia se localizan en el cráneo. Suelen ser solitarios excepto en el síndrome de Gardner, donde son múltiples y se asocian a pólipos adenomatosos de colon.

B. OSTEOMA OSTEOIDE/OSTEOBLASTOMA

Masas de tamaño variable formado por trabéculas dispuestas al azar de hueso no laminar con un nítido ribete osteoblástico, que determina una imagen radiológica típica ("nidus"). Es característico del osteoma osteoide su intenso dolor nocturno que cede con aspirina. El osteoblastoma se diferencia del osteoma osteoide por afectar más a la columna, causar un dolor sordo y profundo que no calma con salicilatos y no asociarse a reacción ósea intensa. (MIR).

MIR 04 (7851): Un enfermo de 16 años de edad presenta una imagen radiográfica radiolúcida y expansiva de 3 cm de diámetro en el pedículo de la vértebra T12. Le produce dolor que no se calma con aspirina. ¿en qué lesión tumoral habrá que pensar?

1. Mieloma.
2. Metástasis de cáncer de pulmón.
3. Encondroma.
4. Osteoblastoma.*
5. Tumor de Ewing.

C. OSTEOCONDROMA O EXÓSTOSIS:

Es el tumor óseo benigno más frecuente (MIR). Proliferación benigna, revestida de cartilago, que suelen aparecer en las metáfisis cercanas a las placas de crecimiento de los huesos tubulares largos y pueden dar signos de bursitis, resorte y compresión vasculonerviosa (MIR). Puede ser solitaria o múltiple (exóstosis hereditaria múltiple). Malignización excepcional salvo en la exóstosis hereditaria múltiple.

MIR 94 (3682): ¿Cuál de los siguientes tumores óseos benignos es el de aparición más frecuente?

1. Condroblastoma.
2. Fibroma.
3. Osteoma.
4. Osteoma osteoide.
5. Osteocondroma.*

MIR 99 (6297): Una tumoración ósea de localización metafisiana, vecina de los cartilagos fértiles de los huesos largos, que puede dar signos de bursitis, resorte o compresión vasculonerviosa puede ser:

1. Quiste óseo esencial.
2. Quiste óseo aneurismático.
3. Fibroma condromixoide.
4. Encondroma.
5. Osteocondroma.*

D. CONDROMA O ENCONDROMA

Tumores benignos de cartilago hialino procedentes de restos del cartilago de la placa de crecimiento. Suele localizarse en los huesos tubulares cortos de las manos y los pies. Solitarios, salvo en el síndrome de Ollier o encondromatosis, donde encontramos múltiples encondromas, y el síndrome de Maffucci, que además asocia hemangiomas. En estos dos síndromes hay riesgo de degeneración sarcomatosa.

E. CONDRIBLASTOMA:

Suele aparecer en niños y adolescentes, localizándose habitualmente en las epífisis de huesos largos (3MIR). Histológicamente hallamos un tumor muy hiper celular formado por sábanas de condroblastos y matriz hialina inmadura que puede calcificarse de forma diseminada, produciendo una imagen osteolítica en la radiografía simple (2MIR).

MIR 83 (939): Una lesión osteolítica de bordes bien definidos, de localización epifisaria en un niño menor de 8 años, corresponde probablemente a:

1. Sarcoma osteogenico.
2. Condroblastoma.*
3. Tumor de células gigantes.
4. Sarcoma de Ewing.
5. Osteoma.

MIR 89 (2455): Un tumor óseo osteolítico de localización epifisaria en un hueso largo de un niño de 9 años, es con mayor probabilidad un:

1. Tumor de células gigantes.
2. Sarcoma de Ewing.
3. Osteosarcoma.
4. Condroblastoma.*
5. Liposarcoma.

MIR FAMILIA 96 (4482): ¿Cuál de los siguientes tumores óseos es de localización típicamente epifisaria?

1. Osteoma osteoide.
2. Osteoblastoma.
3. Fibroma condromixoide.
4. Condroblastoma.*
5. Fibroma no osificante.

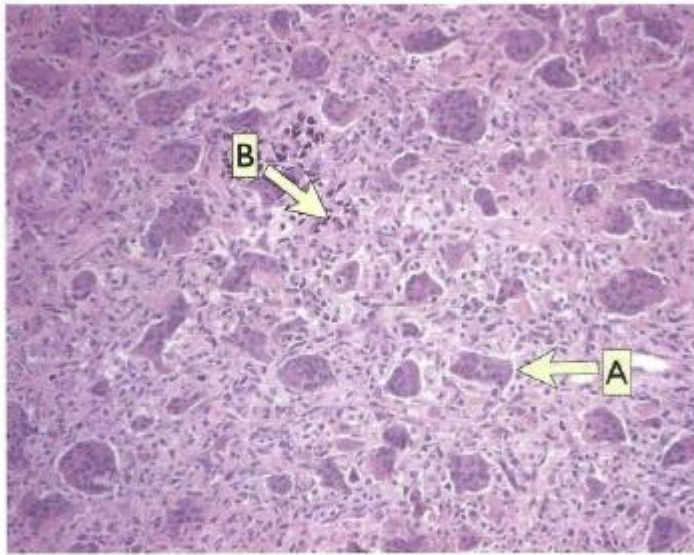
F. TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

Tumores grandes, quísticos, con importantes áreas de necrosis y hemorragia, que al m.o. presenta células mononucleares creciendo en formas de sincitios sobre los cuales aparecen numerosas células gigantes de tipo osteoclastico ("osteoclastoma"). Aparece en la edad media de la vida, es más frecuente en mujeres y tiene predilección por las epífisis (3MIR).



repeMIR

Suele localizarse en la epífisis el condroblastoma en niños y el tumor de células gigantes en mujeres de edad media (3+)



Tumor de células gigantes epifisis

- A: Células gigantes multinucleadas de tipo osteoclástico.
- B: Estroma fibroso con presencia de células fusiformes de tipo fibroblástico.

Los dos componentes principales del tumor son las células gigantes multinucleadas y las células conocidas como estromales. Las células gigantes pueden contener entre 20 y 30 núcleos localizados centralmente. Son células de estirpe osteoclástica. Las células estromales son las que se interpretan como tumorales ya que es el único elemento proliferante en el tumor, con todo, este último extremo es controvertido.

H-E 200X

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed., vol. II pag. 2169

MIR 80 (19): El tumor óseo de células gigantes es un tumor que aparece a nivel de huesos largos en:

1. Diafisis.
2. Metafisis.
3. Epifisis.*
4. Sinfisis.
5. En ninguno de los anteriores.

MIR 81 (263): El tumor óseo de células gigantes es un tumor que aparece en los huesos largos en:

1. Diafisis.
2. Metafisis.
3. Epifisis.*
4. Sinfisis.
5. No aparece en los huesos largos.

MIR 87 (1973): ¿Cuál de los siguientes tumores óseos es de localización epifisaria?:

1. Osteosarcoma.
2. Tumor de Ewing.
3. Sarcoma Parosteal.
4. Tumor de células gigantes.*
5. Fibroma condromixóide.

2.2. Tumores malignos

A. METÁSTASIS

Son los tumores óseos malignos más frecuentes (MIR). Su origen suele encontrarse en la mama, pulmón, próstata, riñón y tiroides. Son característicamente multifocales, pueden ser osteolíticas u osteoblásticas y se localizan con frecuencia en el esqueleto axial, especialmente en la columna vertebral.

MIR 80 (26): ¿Cuál de los siguientes tumores es el más frecuente en los huesos?:

1. Sarcoma osteogénico.
2. Metastásico.*
3. Condrosarcoma.
4. Sarcoma de Ewing.
5. Plasmocitoma.

B. OSTEOSARCOMA

Es el tumor óseo maligno primario no hematopoyético más frecuente. Incidencia bimodal, con un pico más importante en la adolescencia y otro en personas de edad avanzada. Más frecuente en varones, suele desarrollarse en las metafisis de los huesos largos, siendo su localización más frecuente el fémur distal o la tibia proximal. Son factores de riesgo la enfermedad de Paget, radiación previa, infartos óseos, osteocondromas o condromas hereditarios, displasia fibrosa, mutación del gen Rb y el síndrome de Li-Fraumeni.

Histológicamente se define como un tumor mesenquimal maligno cuyas células cancerosas producen tejido osteoide (MIR).



MIR 81 (379): En un tumor maligno óseo, etiquetado de osteosarcoma, se encuentran siempre:

1. Fibroblastos.
2. Tejido osteoide.*
3. Células gigantes.
4. Mastocitos.
5. Rosetas.

C. CONDROSARCOMA

Sigue en frecuencia de aparición al osteosarcoma. Se presenta como lóbulos de cartílago hialino y mixoide con condrocitos anaplásicos que infiltran la cavidad medular, atraviesan la corteza y comprimen el tejido blando subyacente. Habitualmente afectan al esqueleto axial de pacientes mayores de 40 años y en la radiografía aparece como una masa hipodensa con calcificaciones heterogéneas (MIR).

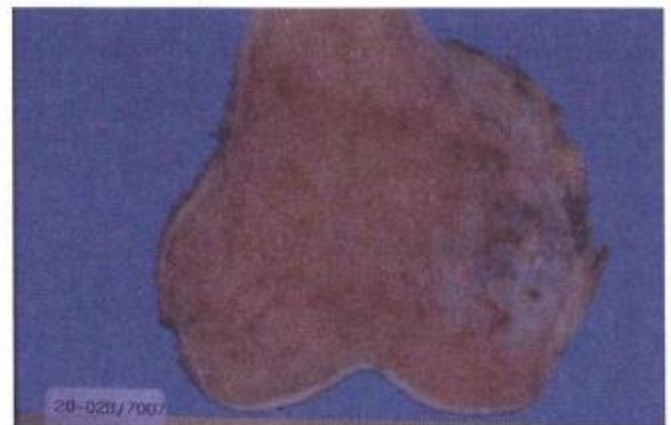


Imagen macroscópica de Condrosarcoma

MIR FAMILIA 98 (5526) Un paciente de 55 años, sin otros antecedentes de enfermedad grave, padece dolores en el tercio proximal de su pierna derecha desde hace un año, que ceden mal a los analgésicos comunes. A la inspección se observa una discreta tumoración a dicho nivel. Realizada una exploración radiológica convencional, se aprecia una imagen en el tercio proximal de la diáfisis tibial, con patrón permeativo, junto con lisis de una cortical y focos de calcificación central. No existen alteraciones de laboratorio significativas. ¿Cuál sería su diagnóstico de sospecha?:

1. Osteoma osteoide.
2. Osteosarcoma.
3. Defecto fibroso cortical.
4. Condrosarcoma.*
5. Metástasis.

Nota: Esta pregunta corresponde a la asignatura de Traumatología.

D. SARCOMA DE EWING

Variación de tumor neuroectodérmico primitivo que suele afectar a menores de 15 años. Habitualmente se origina en las diáfisis de los huesos tubulares largos (MIR), sobre todo el fémur, y en los huesos planos de la pelvis. Nace en la cavidad medular y está formado por láminas de células pequeñas, azules y homogéneas, ricas en glucógeno, que presentan positividad para el marcador p30/32 y una translocación 11:22.

MIR 89 (2448) ¿Cuál de los siguientes tumores óseos tiene localización fundamentalmente diafisaria?:

1. Sarcoma de Ewing.*
2. Osteosarcoma.
3. Tumor de células gigantes.
4. Condrioblastoma.
5. Condrosarcoma.

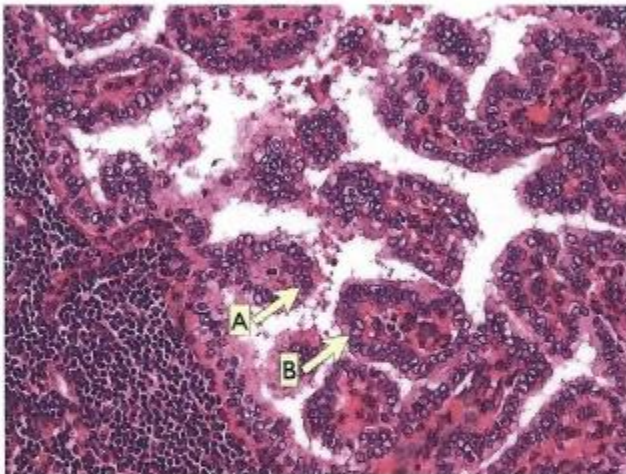
F. FIBROSARCOMA E HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO

Sarcomas óseos fibroblásticos productores de colágeno que suelen surgir en las metáfisis de los huesos largos y en los huesos planos de la pelvis.

3. Cáncer de tiroides

3.1. Carcinoma papilar

Es la forma más frecuente de carcinoma de tiroides (85 % de los casos) y la de mejor pronóstico. Estrechamente asociado a la exposición previa a radiación ionizante. Histológicamente encontramos proliferación celular en grupos epiteliales centrados por un eje vascular (papilas). Las células se caracterizan por tener núcleos muy claros, llamados en "ojo de la huérfana Annie", con hendiduras longitudinales e inclusiones eosinófilas, que corresponden a invaginaciones del citoplasma (MIR). Estos hallazgos nucleares son fundamentales para el diagnóstico. Es frecuente el hallazgo de unas calcificaciones concéntricas denominadas cuerpos de psammoma. El hallazgo de un cuerpo de psammoma en un ganglio linfático o en los tejidos peritiroideos es diagnóstico de carcinoma papilar (MIR). La vía de diseminación más frecuente es la linfática.



Carc. papilar de tiroides

- A: Frecuentes pseudoinclusiones nucleares.
 - B: Hendiduras o irregularidades de la membrana nuclear.
- H-E 100X

El carcinoma papilar de tiroides es la más común de las neoplasias malignas de este órgano. Las características microscópicas incluyen, la presencia de numerosas estructuras papilares con fino eje conectivo vascular, frondas complejas y entremezcladas y atipias nucleares con pseudoinclusiones y plegamientos o irregularidades de la membrana nuclear. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed., vol. 1 pag. 532

MIR 92 (3308) Un paciente es portador de un nódulo tiroideo. El estudio citológico mediante punción con aguja fina revela la existencia de cuerpos de psammoma. Este hallazgo es definitorio del diagnóstico de:

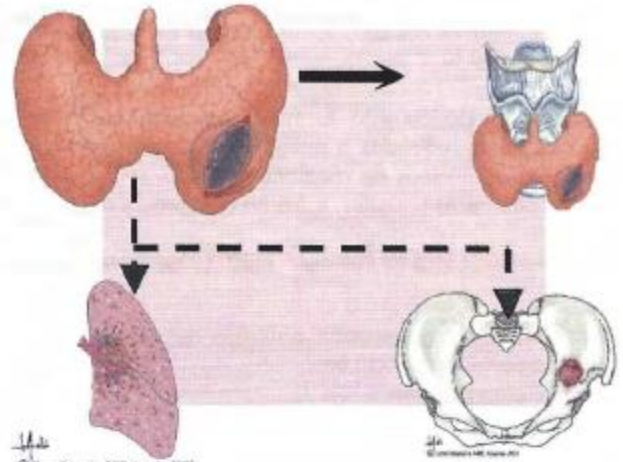
1. Linfoma tiroideo.
2. Carcinoma papilar tiroideo.*
3. Tiroiditis de Riedel.
4. Carcinoma medular tiroideo.
5. Tiroiditis de Hashimoto.

MIR 00 (6947): Paciente de 30 años al que se realiza una punción aspiración en una adenopatía laterocervical cuyo diagnóstico anatomopatológico es de metástasis de carcinoma. La descripción microscópica corresponde a una proliferación celular en grupos epiteliales centrados por un eje vascular. Las células se caracterizan por tener núcleos muy claros, con hendiduras longitudinales e inclusiones. El origen más probable de la neoplasia será:

1. Carcinoma papilar de tiroides.*
2. Carcinoma de amígdala.
3. Carcinoma de cavum.
4. Carcinoma de glándula salival.
5. Carcinoma del suelo de la boca.

MIR 14 (10438): ¿Cuál es el tumor maligno más frecuente del tiroides?

1. Carcinoma oxifílico.
2. Carcinoma papilar.*
3. Carcinoma folicular.
4. Carcinoma anaplásico.
5. Carcinoma medular.



Diseminación del carcinoma papilar de tiroides

3.2. Carcinoma folicular

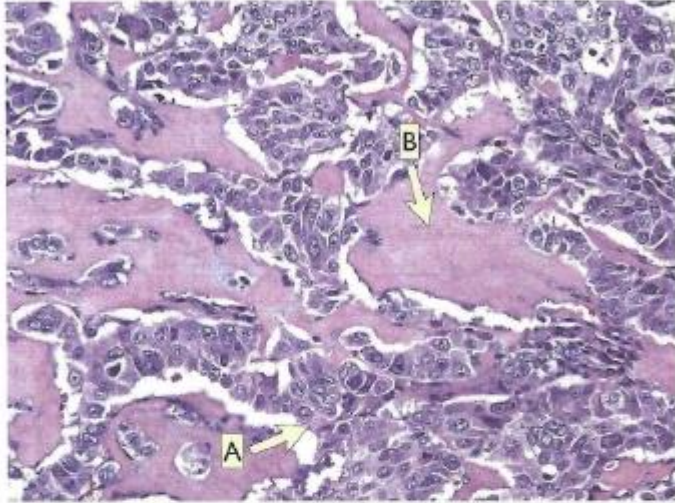
Segundo lugar en frecuencia (15 % casos). Mayor incidencia en zonas con déficit de yodo. Consisten en nódulos solitarios bien delimitados que microscópicamente está formado por estructuras foliculares que atraviesan la cápsula invadiendo el parénquima adyacente o bien muestran invasión vascular. En algunos casos predominan células con grandes citoplasmas eosinófilos y granulares (células de Hürthle). Tendencia a la diseminación vascular.

3.3. Carcinoma medular

Es la variedad histológica menos frecuente. Son neoplasias neuroendocrinas derivadas de las células parafoliculares o células C del tiroides, por lo que no presentan positividad para tiroglobulina (MIR). Tienen capacidad de producir ciertas hormonas polipépticas, como la calcitonina (medicación importante para el diagnóstico y seguimiento postoperatorio), antígeno carcinoembrionario (MIR), somatostatina, serotonina o VIP. Pueden ser esporádicos (80 % de los casos) o familiares, asociados a los síndromes MEN IIA o IIB o no asociados a síndromes MEN. Las mutaciones del protooncogén RET se relacionan con el cáncer medular asociado al MEN IIA. Las neoplasias familiares afectan a pacientes más jóvenes, suelen ser multi-

céntricas y bilaterales y con frecuencia derivan a partir de focos múltiples de hiperplasia de células C. Las formas familiares no asociadas a síndromes MEN tienen mejor pronóstico (MIR).

Suelen invadir la cápsula del tiroides y cuando son grandes es frecuente encontrar focos de necrosis y hemorragia. Histológicamente se caracteriza por nidos, folículos o papilas de células fusiformes y/o anaplásicas con positividad a la calcitonina, al CEA y a la cromogranina (MIR), que muestran gránulos densos neurosecretorios intracitoplasmáticos al microscopio electrónico (MIR). En muchos casos encontramos depósitos de amiloide procedentes de las moléculas alteradas de calcitonina (2MIR). Es frecuente la diseminación hemática (MIR).



Carcinoma Medular de tiroides

-A: Células tumorales del carcinoma medular de tiroides.

-B: Estroma amiloide

H-E 200X

La presentación clásica está formada por una proliferación sólida de células redondas o poligonales de citoplasma granular anfófilo de núcleos de mediano tamaño, separados por un estroma altamente vascular, estroma colágeno y amiloide.

H-E 200X

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed, +., vol. I pag. 554

MIR 80 (14): La degeneración amiloide del estroma puede verse con bastante frecuencia en:

1. El basalioma cutáneo.
2. El astrocitoma quístico del cerebelo.
3. El adenocarcinoma gástrico.
4. El carcinoma embrionario ovárico.
5. El carcinoma medular de tiroides.*

MIR 97 (5393): ¿Cuál de estas afirmaciones es FALSA en relación al carcinoma medular de tiroides?

1. Puede presentar papilas y glándulas.
2. Presenta gránulos neurosecretorios citoplásmicos.
3. La diseminación hemática es muy infrecuente.*
4. Es frecuente la presencia de material amiloide.
5. Hay una forma hereditaria de mejor pronóstico.

MIR 02 (7478): En una punción de tiroides se obtienen células fusiformes junto a células plasmocitoides y células anaplásicas. Las técnicas de inmunohistoquímica reflejan el siguiente inmunofenotipo para esas células: tiroglobulina negativa; cromogranina A positiva y antígeno carcino-embriionario positivo. El diagnóstico es:

1. Carcinoma anaplásico.
2. Carcinoma papilar.
3. Adenoma folicular.
4. Carcinoma folicular.
5. Carcinoma medular.*

3.4. Carcinoma anaplásico

Es la variedad de peor pronóstico (mortalidad próxima al 100 %). Son tumores indiferenciados del epitelio folicular del tiroides de muy rápido crecimiento que suelen aparecer en pacientes de avanzada edad. Se cree que derivan a partir de carcinomas mejor diferenciados.

4. Tumores ováricos

| Tipos | Prev | Edad | Benignidad vs Malignidad | Comentarios |
|---------------------------------------|------|----------|--------------------------|---|
| Epitelial | | | | |
| Tumor Seroso | 40% | >20 a. | 60% vs 15% | Tumor ovárico más frecuente (MIR). |
| Tumor mucinoso | 10% | >20 a. | 80% vs 10% | Pueden causar pseudomixoma peritoneal. |
| T. de céls. claras | 6% | >20 a. | Maligno | |
| T. endometrioide | 25% | >20 a. | Maligno | Asociado a carcinoma endometrial. |
| T. de Brenner | 2% | >20 a. | Benigno | |
| Células Germinales | | | | |
| Teratomas maduros (Quistes dermoides) | 10% | 0-25 a. | Benigno | Contienen tejido de las tres capas germinativas (MIR). Malignización excepcional (MIR). |
| Teratomas inmaduros | 1% | 0-25 a. | Riesgo malignización | Aparecen tejidos inmaduros. |
| Teratoma monodérmico | 0.2% | 0-25 a. | Benignos | Sólo aparece un tipo de tejido, pe. estruma ovárico (tejido tiroideo). |
| Disgerminoma | 2% | 10-20 a. | Malignos | Equivalente al seminoma. Deriva directamente de la célula germinal (MIR). Muy radiosensible. |
| T. saco vitelino | 1% | 10-20 a. | Malignos | Cuerpos de Schiller-Duval. AFP (+). |
| Coriocarcinoma | 0.5% | 10-20 a. | Malignos | Presenta proliferación del cito y del sincitoblasto, focos de necrosis y hemorragia, pero NO estructuras vellositarias (MIR). |
| Estroma del cordón sexual | | | | |
| T. de células de la granulosa-teca | 5% | >50 a. | Riesgo malignización | Tienen actividad hormonal (estrógenos), asociándose a carcinoma endometrial. |
| Tecomas-Fibromas | 4% | Variable | Riesgo malignización | Asociado al síndrome de Meigs (tumor ovárico benigno + hidrotórax + ascitis). |
| Androblastoma o arrenoblastoma (MIR) | 2% | 20-30 a. | Riesgo malignización | Tumores de las células de Sertoli-Leydig. Asociado a masculinización. |
| Mixtos | | | | |
| Gonadoblastoma | Raro | Variable | Riesgo malignización | Asociado a gónadas indiferenciadas (pe. en el síndrome de Turner). |

MIR 82 (504): El arrenoblastoma es un tumor ovárico procedente de:

1. Los gonocitos.
2. El epitelio germinal.
3. Metastático.
4. De los conductos de Wolff.
5. Del estroma gonadal.*

MIR 85 (1463): Un tumor ovárico quístico que posee epidermis, tejido neural, tejido pancreático y haces de músculo liso es:

1. Un teratoma maligno.
2. Un teratoma benigno.*
3. Un quiste folicular.
4. Un cistadenoma seroso.
5. Un tumor de Brenner.

MIR 86 (1651): El cáncer de ovario más frecuente es:

1. Cistoadenocarcinoma seroso.*
2. Cistoadenocarcinoma mucinoso.
3. Carcinoma indiferenciado.
4. Teratoma sólido maligno.
5. Tumor del seno endodérmico.

MIR 90 (2724): ¿Cuál de los siguientes tumores del ovario se origina de las células germinales y es maligno sólo excepcionalmente?

1. Tumor del seno endodérmico.
2. Quiste dermoide.*
3. Cistoadenoma seroso.
4. Tumor de Brenner.
5. Teratoma inmaduro.

MIR 92 (3192): ¿Cuál de los siguientes hallazgos anatomopatológicos NO es típico del coriocarcinoma?

1. Proliferación del sincitiotrofoblasto.
2. Proliferación del citotrofoblasto.
3. Necrosis.
4. Hemorragia.
5. Estructuras vellositarias.*

MIR 00 (6890): ¿Cuál de los siguientes tumores germinales ováricos deriva directamente de la célula germinal?

1. Disgerminoma.*
2. Teratoma.
3. Poliembrioma.
4. Tumor del seno endodérmico.
5. Coriocarcinoma.

Nota: En el MIR 97 hicieron una pregunta sobre el síndrome de Leventhal o enfermedad poliquística del ovario. Histológicamente se caracteriza por presentar un engrosamiento superficial de la corteza, debajo de la cual encontramos múltiples quistes foliculares con hiperplasia de la teca interna (MIR).

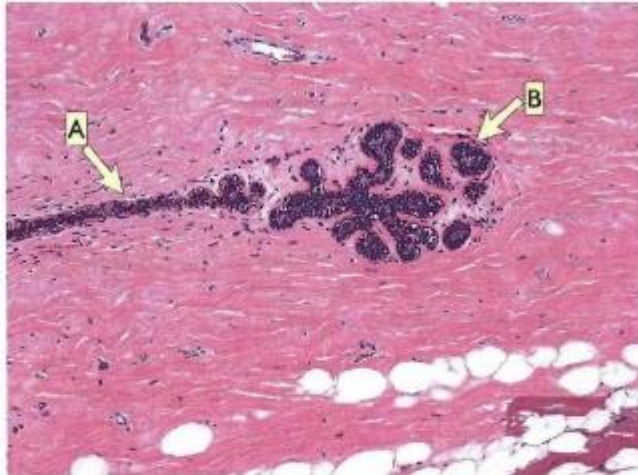
MIR 97 (5352): ¿Cuál es la característica más importante desde el punto de vista anatomopatológico en el síndrome del ovario poliquístico?

1. El adelgazamiento de la albuginea.
2. La hiperplasia de la granulosa.
3. La hiperplasia de la teca.*
4. La fibrosis del hilio.
5. La ausencia de vascularización de la teca interna.

5. Tumores de mama

5.1. Introducción

La mama normal está formada por 6-10 sistemas de conductos principales que desembocan al pezón a través del seno galactóforo. Distalmente sufren una serie de ramificaciones hasta dar lugar a conductillos revestidos de epitelio (acinos), que se agrupan formando los lobulillos. Cada conducto terminal y sus acinos constituyen la unidad terminal ducto-lobulillar, que es donde se produce la patología mamaria más importante y frecuente: el cambio fibroquístico y la mayoría de los carcinomas (MIR).



Unidad terminal ducto-lobulillar de mama (TDLU)

-A: Ductos terminales.
-B: Acinos del lobulillo.
H-E 100X

Esta micrografía muestra el tejido mamario de una mujer no gestante en edad fértil. Se observa una unidad ducto-lobulillar terminal. El amplio sistema de conductos ramificados está rodeado por un tejido interlobulillar fibroso relativamente denso, en cuya periferia existe tejido adiposo. El tejido de sostén intra-lobulillar es laxo y vascularizado. Tanto los acinos como los ductos están revestidos por una doble hilera de células, la interior o luminal es epitelial secretora, queratina (+) y externamente se encuentra una capa basal de células mioepiteliales aplanadas actina(+).

Young B, Heath JW. *Wheater's Histología Funcional*. 4ª Ed. 2000. pag. 368

MIR 02 (7475): ¿En qué estructura morfofuncional se origina la patología mamaria más importante y frecuente (el cambio fibroquístico y la mayoría de los carcinomas)?:

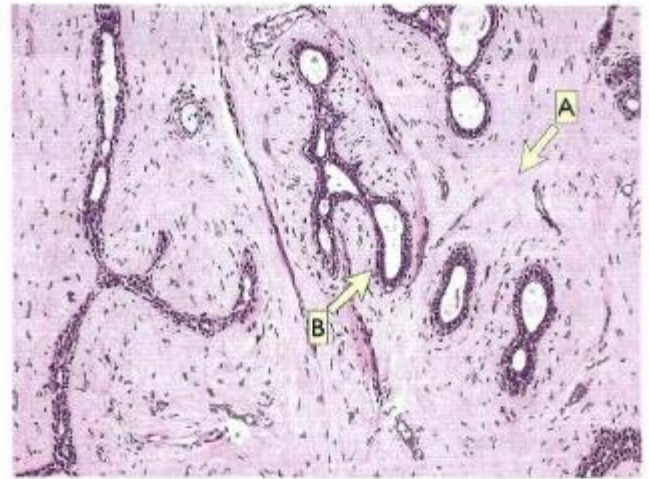
1. El lobulillo mamario.
2. El lóbulo mamario.
3. Las células mioepiteliales ductales.
4. Las células epiteliales luminales.
5. La unidad terminal ducto-lobulillar.*

El trastorno más frecuente de la mama son las alteraciones fibroquísticas. Aparecen en el 50% de las mujeres y son frecuentes entre los 20-40 años. Se asocian a alteraciones hormonales y per se no aumentan el riesgo de cáncer de mama. Las enfermedades proliferativas de la mama que se han asociado a un aumento del riesgo de cáncer de mama son: la hiperplasia epitelial, la adenosis esclerosante y los papilomas de conductos pequeños.

5.2. Tumores benignos

A. FIBROADENOMA:

Es el tumor benigno más frecuente de la mama femenina (MIR). Más frecuente antes de los 30 años (3MIR). Suelen ser nódulos esféricos muy bien delimitados, de tamaño variable, móvil y sin ningún tipo de adherencias ni afectación de la mama adyacente (2MIR), que se suelen localizar en el cuadrante superoexterno de la mama (MIR). Se trata de una neoplasia compuesta tanto de tejido fibroso como glandular, en el que sólo el componente fibroso es clonal.



Fibroadenoma de mama

-A: Estroma mamario
-B: Parénquima mamario

Fibroadenoma de tipo pericanalicular que presenta un estroma fibroso moderadamente celular que prolifera alrededor de los ductos mamarios en forma circunferencial. Los ductos presentan, característicamente, una doble hilera de células; la más externa es de tipo mioepitelial de citoplasma claro y la más interna secretora de citoplasma eosinófilo.

H-E 40X

Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology* 9ª Ed, +, vol. II pag. 1769

MIR 82 (698): El tumor benigno más frecuente de la mama femenina, antes de los 30 años es:

1. Papiloma intraductal.
2. Adenoma del pezón.
3. Fibroma.
4. Fibroadenoma.*
5. Mioblastoma de células granulares.

MIR FAMILIA 95 (4083): Una joven de 21 años acude por presentar una tumoración no dolorosa de 1 cm., móvil, lisa, sin fijación a la piel en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda. No se palpan adenopatías. Indique el diagnóstico más probable:

1. Necrosis grasa.
2. Fibroadenoma.*
3. Carcinoma.
4. Galactocele.
5. Ectasia del conducto mamario.

MIR FAMILIA 98 (5441): Ante una mujer de 20 años, que presenta una tumoración de 2 cm de diámetro en el cuadrante infero-externo de la mama derecha, indolora, de consistencia firme, superficie lisa, forma ovoidea, móvil y bien delimitada del parénquima vecino, sin antecedentes de derrame por el pezón, sin "piel de naranja" ni retracción del pezón, ¿cuál sería su diagnóstico de presunción? :

1. Absceso.
2. Carcinoma.
3. Ectasia de los conductos mamarios.
4. Quiste solitario.
5. Fibroadenoma.*

B. TUMOR FILODES

Nacen del estroma interlobulillar y se trata de tumores muy hiper celulares de gran tamaño y con capacidad invasiva, que hace que sea muy frecuente las recidivas tras la extirpación quirúrgica.

C. PAPILOMA INTRADUCTAL

Lesiones solitarias menores de 1 cm que se suelen localizar en los conductos galactóforos principales. Histológicamente encontramos múltiples papilas, cada una de las cuales está compuesta por un eje de tejido conectivo revestido de células epiteliales y mioepiteliales. Los papilomas intraductales únicos de conductos grandes NO son precursores de carcinoma ductal, pero se recomienda su extirpación para evitar recidivas locales. Los múltiples de conductos pequeños si que presentan mayor riesgo de aparición de carcinoma.

5.3. Carcinoma no invasor (in situ)

Se definen por la ausencia de afectación de la membrana basal, y por tanto, incapacidad de dar metástasis. No confundir con el cáncer mínimo, término en desuso, que describe a un tumor menor de 1 cm., que puede ser o no infiltrante (MIR).

MIR 94 (3731): El carcinoma mínimo de mama es:

1. Un tumor pequeño que puede malignizarse, si se deja crecer.
2. Es un carcinoma in situ, por lo que nunca da metástasis.
3. Es un carcinoma pequeño a la palpación.
4. Es un carcinoma de 1 cm. que puede ser o no infiltrante.*
5. Es un tumor que puede tratarse con quimioterapia.

A. CARCINOMA INTRADUCTAL

Precursor del carcinoma ductal. Suelen ser asintomáticos, diagnosticándose accidentalmente mediante una mamografía de screening. Se trata de lesiones similares al papiloma intraductal de conductos pequeños, en el que encontramos atipia citológica grave, ausencia de células mioepiteliales, pseudoestratificación, mitosis anormales, filamentos de células que hacen puentes en la luz del conducto (patrón cribiforme), ...etc. No han invadido la membrana basal, por lo que no pueden dar metástasis. Sin embargo, se disemina por todo el sistema ductal, afectando a toda la mama o al pezón (enfermedad de Paget del pezón). Se dividen en cinco subtipos: Comedocarcinoma (el de peor pronóstico), sólido, cribiforme, papilar y micropapilar.

B. CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU

Proliferación en los conductos terminales y/o en los acinos de células atípicas laxamente cohesionadas. Suelen ser lesiones multifocales y bilaterales y se considera un marcador de carcinoma invasor.

5.4. Carcinoma invasor (infiltrante)

A. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

Es la variedad histológica más frecuente de cáncer de mama (MIR), suponiendo un 65-80%. Se trata de un tumor escirro, de consistencia pétrea, que rara vez supera los 4-5 cm, y se encuentra adherido a las estructuras adyacentes, acompañándose con frecuencia de hoyuelos en la piel o retracción del pezón. Al m.o. encontramos células malignas de revestimiento de los conductos dispuestas en nidos sólidos, cordones, glándulas, túbulo o masas anastomosadas.

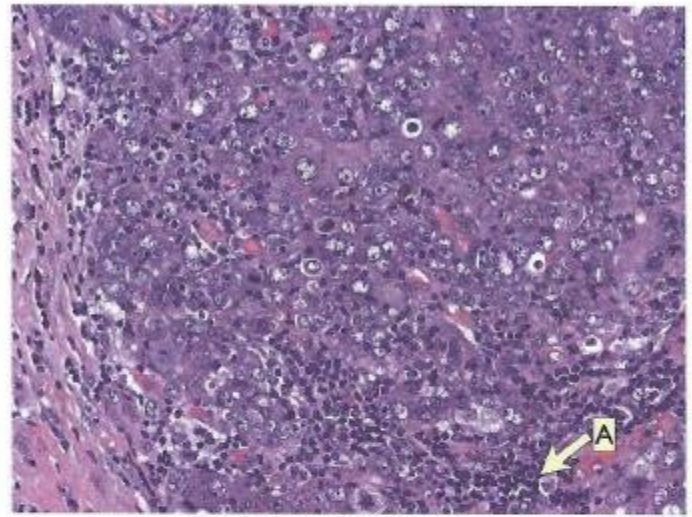
MIR 02 (7414): La variante histológica más frecuente del cáncer de mama es:

1. Carcinoma mucinoso.
2. Carcinoma lobulillar infiltrante.
3. Carcinoma medular.
4. Carcinoma ductal infiltrante.*
5. Carcinoma apocrino.

Una variedad clínica del carcinoma ductal in situ, o menos frecuentemente, del infiltrante, es la enfermedad de Paget del pezón. Se define por la afectación de la epidermis del pezón por células malignas denominadas células de Paget (células grandes, con citoplasma claro y núcleo prominente).

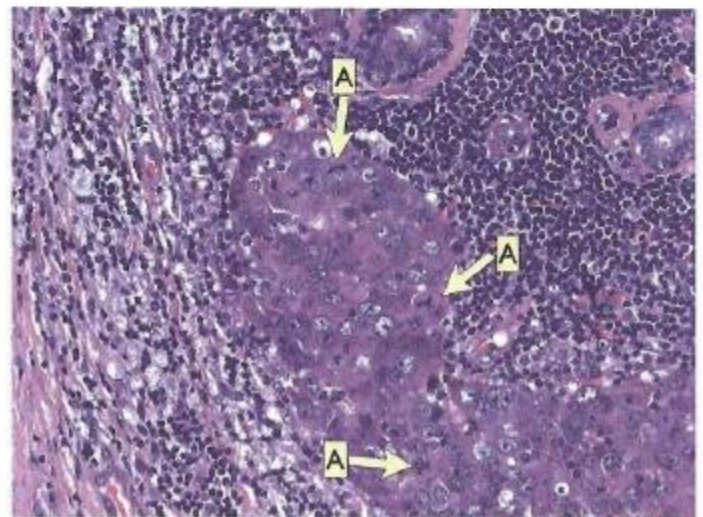
B. CARCINOMA MEDULAR

Representa el 1-5 % de los carcinomas de mama. Son tumores de consistencia carnosa, bien delimitado y con múltiples focos de necrosis y hemorragia. Histológicamente destaca la presencia de sincitios de células grandes con núcleos vesiculares, macronúcleos y mitosis frecuentes, acompañado de un moderado a denso infiltrado linfoplasmocitario (MIR), característico de este tipo de carcinoma. Tiene bastante mejor pronóstico que el carcinoma ductal.



Carcinoma medular de mama

-A: Infiltrado inflamatorio con numerosas células plasmáticas y linfocitos
H-E 200X



Carcinoma medular de mama

-A: Frecuentes mitosis, algunas de ellas atípicas.
H-E 200X

El carcinoma medular de mama es un tumor compuesto por placas sincitiales de células grandes y pleomórficas. No se observa diferenciación glandular. El estroma contiene numerosas células plasmáticas y linfocitos maduros. Los criterios histológicos requeridos para hacer el diagnóstico son:

- Patrón de crecimiento sincitial mayor de 75% de la muestra.
- Ausencia de diferenciación glandular.
- Infiltrado linfo-plasmocitario difuso de moderado a marcado.
- Pleomorfismo nuclear de moderado a marcado.
- Circunscripción histológica completa.

Tavassoli FA, Deville P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Blue Books Series, pag. 28, 2003

MIR FAMILIA 00 (6675): ¿Cuál de los tipos histológicos de cáncer de mama presenta las siguientes características: Buena delimitación, grupos celulares sincitiales, células grandes con macronúcleo, abundantes mitosis y moderado a denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario circundante? :

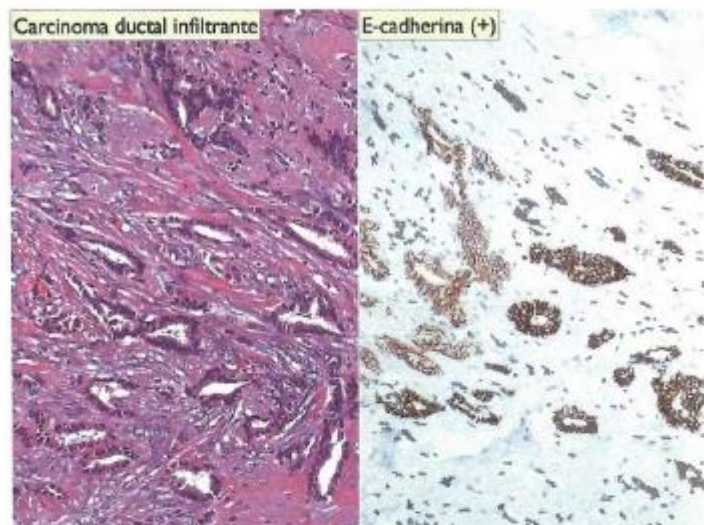
1. Carcinoma ductal convencional.
2. Carcinoma lobulillar "in situ".
3. Carcinoma mucinoso.
4. Carcinoma medular.*
5. Carcinoma inflamatorio.

C. CARCINOMA MUCINOSO O COLOIDE

Aparece en mujeres de avanzada edad y crece muy lentamente. Tiene una consistencia gelatinosa y puede acompañar al carcinoma ductal infiltrante. Al microscopio destaca la presencia de lagos de mucina extracelular con islotes de células neoplásicas aisladas. Tiene mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante

D. CARCINOMA LOBULILLAR INVASIVO

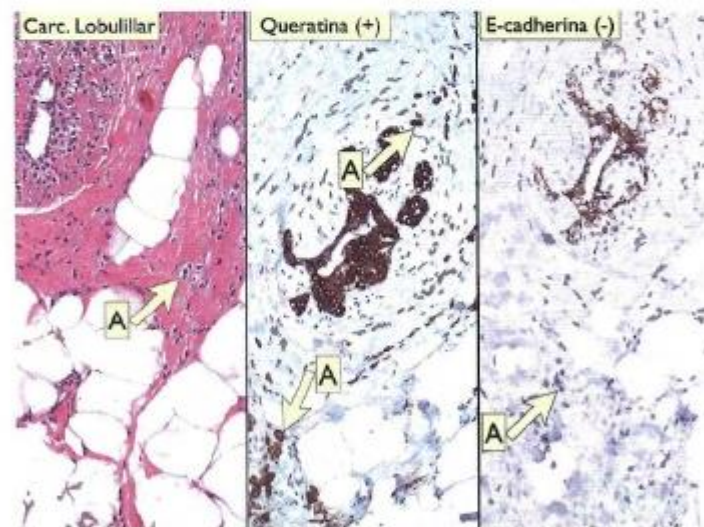
Supone el 10-15 % de los cánceres de mama. Surgen de los conductillos terminales del lobulillo mamario y suelen ser bilaterales y multicéntricos dentro de la misma mama. De consistencia gomosa y poco circunscrito, histológicamente se caracteriza por presentar hebras de células tumorales infiltrantes, con frecuencia de sólo una célula de anchura ("en fila india"), dispersas por toda una matriz fibrosa. Pueden presentar metástasis en múltiples órganos, siendo los más frecuentes el fluido cerebroespinal, superficies serosas, ovario y útero, médula ósea y tracto gastrointestinal (MIR). A diferencia del carcinoma ductal infiltrante, las metástasis hepáticas son infrecuentes (MIR).



E-Cadherina. Tinción diferencial en tumores de mama.

Imagen compuesta en la que en el lado izquierdo se observa un carcinoma ductal infiltrante de mama grado I formado por cordones, grupos y trabéculas de células atípicas de disposición glandular, con reacción desmoplásica a su alrededor. En el lado derecho tinción inmunohistoquímica (IHQ) positiva para E-cadherina que resalta las glándulas tumorales con tinción citoplásmica y de membrana.

H-E/IHQ 100X



E-Cadherina. Tinción diferencial en tumores de mama.

-A: Células tumorales correspondientes a un carcinoma lobulillar infiltrante de mama.

Imagen compuesta en la que a la izquierda se puede observar la característica disposición en regueros o como células aisladas del carcinoma lobulillar de mama. En el centro tinción de queratina (AE1/AE) que confirma que dichas células son epiteliales. A la derecha tinción IHQ para E-cadherina -negativa para las células tumorales del carcinoma lobulillar de mama.

H-E/IHQ 100X

MIR 01 (7228): El carcinoma lobulillar infiltrante de mama tiene un patrón de extensión metastásica diferente de la del ductal infiltrante. ¿Cuál de los siguientes órganos NO es localización frecuente de metástasis de carcinoma lobulillar?

1. Leptomeninge.
2. Serosa del peritoneo.
3. Tracto gastro-intestinal.
4. Órganos reproductores.
5. Hígado.*

E. CARCINOMA INFLAMATORIO

No se trata de una variedad histológica particular. Se define por la extensión de las células malignas por los linfáticos de la piel de la mama. Clínicamente cursa con tumefacción, enrojecimiento y dolor agudo a la palpación de la mama. Tiene una alta incidencia de metástasis sistémicas y se asocia invariablemente con un diagnóstico clínico muy desfavorable (MIR). Corresponde a un T₄ de la clasificación TNM.

MIR 85 (1468): Cual de estos diagnósticos anatomoclínicos de carcinoma mamario se asocia casi invariablemente con un pronóstico clínico muy desfavorable:

1. Ductal infiltrante.
2. Lobulillar infiltrante bilateral.
3. Inflamatorio.*
4. Mucoso.
5. Medular.

Otros tipos histológicos muy poco frecuentes de carcinoma infiltrante de mama son:

- Carcinoma tubular.
- Carcinoma adenoide quístico.
- Carcinoma apocrino.
- Carcinoma papilar infiltrante

5.5. Factores pronósticos del cáncer de mama

Son factores de mal pronóstico:

- Metástasis en ganglios linfáticos: El número de ganglios linfáticos axilares con metástasis es el factor pronóstico de supervivencia más importante en el cáncer de mama operable (2 MIR).
- Enfermedad localmente avanzada.
- Tamaño del tumor (MIR).
- Subtipo histológico: Los carcinomas ductales son los de peor pronóstico.
- Grado tumoral.
- Ausencia de receptores para estrógenos y progesterona (MIR).
- Expresión de oncogenes o pérdida de la expresión de genes de supresión tumoral.
- Infiltración de luces linfáticas y capilares.
- Presencia de proteasas en el estroma tumoral.
- Angiogénesis.
- Contenido de DNA aneuploide.
- Mayor tasa de células en fase S (MIR).
- Sobreexpresión de Her 2 (MIR).

MIR 00 (6886): ¿Cuál es el factor pronóstico de supervivencia más importante en el cáncer de mama operable?

1. El tamaño del tumor primario.
2. El grado histológico del tumor.
3. El número de ganglios linfáticos axilares con metástasis.*
4. La edad de la enferma.
5. La presencia de invasión de vasos por el tumor.

MIR 03 (7676): De las que a continuación se relacionan, son factores de peor pronóstico en un cáncer de mama los siguientes, EXCEPTO uno. Señálelo:

1. Tamaño tumoral superior a 3 cm.
2. Afectación axilar.
3. Sobreexpresión de Her2.
4. Receptores hormonales positivos.*
5. Mayor proporción de células en fase S.

6. Neoplasias hematológicas

Podemos clasificar las neoplasias hematológicas en:

A. NEOPLASIAS LINFOIDES

El fenotipo de la célula neoplásica corresponde con algún estadio de diferenciación de la célula linfocitaria. La presencia de peroxidasa positiva descarta este tipo de neoplasias (MIR).

MIR 84 (1031): En la leucemia linfoblástica común uno de los siguientes marcadores NO está en los linfoblastos:

1. CALLA.
2. Peroxidasa.*
3. FC.
4. TdT.
5. IA.

Existen básicamente dos subgrupos:

- Enfermedad de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.

Diferencias clínicas entre la enfermedad de Hodgkin y LnH

| Enfermedad de Hodgkin | Linfomas no Hodgkin |
|--|--|
| Diseminación ordenada por contigüidad. | No se extiende por contigüidad. |
| Afectación extraganglionar infrecuente. | Frecuente afectación extraganglionar. |
| Alteración predominante de la inmunidad celular. | Alteración predominante de la inmunidad humoral. |
| Localizado en un solo grupo de ganglios periféricos. | Suelen afectar muchos ganglios periféricos. |
| Rara vez afecta a los ganglios mesentéricos y al anillo de Waldeyer. | Con frecuencia los afecta. |

B. NEOPLASIAS MIELOIDES

Se originan a partir de las células madres hematopoyéticas, dando lugar a células de estirpe mieloide. Distinguimos:

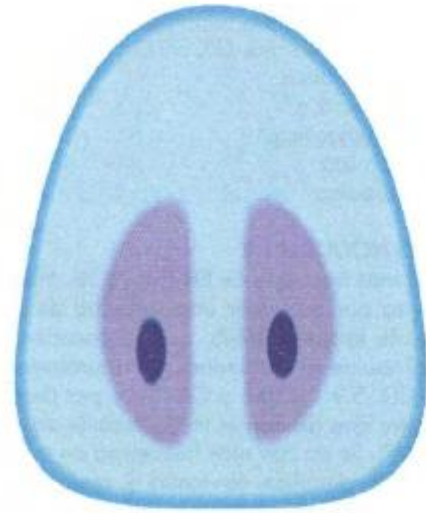
- Leucemias mieloides agudas.
- Síndromes mielodisplásicos.
- Trastornos mieloproliferativos crónicos.

C. HISTIOCITOSIS

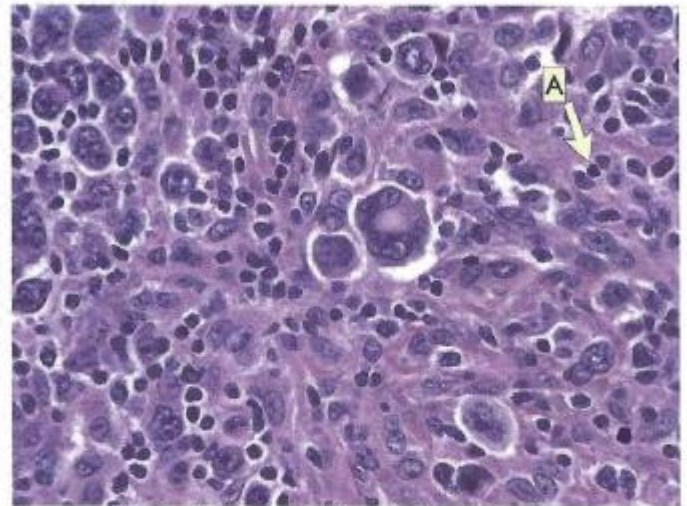
Lesiones proliferativas de los histiocitos.

6.1. Enfermedad de Hodgkin

Es una de las neoplasias malignas más frecuentes en jóvenes. Histológicamente se caracteriza por la presencia de unas células neoplasias gigantes, binucleadas o bilobuladas, donde cada mitad parece una imagen especular de la otra, dando lugar a una imagen de "ojos de búho", denominada célula de Reed-Sternberg (RS), que inducen la acumulación reactiva de células inflamatorias no neoplásicas. Estas células RS pueden aparecer en otros procesos (mononucleosis infecciosa, LnH, tumores sólidos), por lo que, aunque su presencia es indispensable para el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, debe acompañarse del infiltrado inflamatorio no neoplásico reactivo. Aunque se desconoce el origen de la célula de RS, ya que carece de marcadores de linfocitos B o T, existen datos que apuntan a que se trata de un linfocito B (MIR). Se ha demostrado que la enfermedad de Hodgkin se asocia a infección previa por virus de Epstein-Barr. La malignidad depende de la cantidad de células RS (MIR).



Células de REED-STERNBERG



Enf. de Hodgkin y células de Reed-Sternberg:

-A: linfocitos pequeños y maduros.

Aun cuando estamos acostumbrados a pensar en las células de Reed-Sternberg (RS) como células con núcleos en "ojo de búho", la realidad es que dichas células son muy variadas en su morfología y en concreto las "de libro" en conjunto, son células aisladas. En ésta imagen, la práctica totalidad de las células, son de tipo RS; son mononucleares o multinucleadas con núcleos de diverso tamaño de contorno lobulado, de cromatina en grumos gruesos periféricos y con presencia de un nucleolo eosinófilo muy llamativo. Estas células son las tumorales, siendo el resto de carácter reactivo.

H-E 200X

Jaffe ES, Harris NL, Haral S, et al. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Blue Books Series, pag. 244, 2001

MIR 86 (1656): La malignidad dentro de las distintas variantes del linfoma de Hodgkin depende de:

1. La cantidad de células de Sternberg.*
2. La cantidad de linfocitos.
3. La presencia de eosinófilos.
4. La ausencia de esclerosis.
5. La presencia de colágena birrefringente.

MIR 99 (6432): En la mayoría de los casos, se ha demostrado que la enfermedad de Hodgkin es una neoplasia derivada de:

1. Linfocitos B.*
2. Linfocitos T.
3. Macrófagos.
4. Células dendríticas.
5. Células endoteliales.

Existen cuatro variedades de EH:

- Esclerosis nodular.
- Celularidad mixta.
- Predominio linfocítico.
- Depleción linfocitaria.

MIR 80 (23): Son tipos morfológicos de la enfermedad de Hodgkin todos los siguientes, EXCEPTO:

1. Predominio linfocítico.
2. Depleción linfocítica.
3. Predominio histiocítico.*
4. Celularidad mixta.
5. Esclerosis nodular.

A. ESCLEROSIS NODULAR

Es la variedad más frecuente de EH (65-75 %). Histológicamente se caracteriza por presentar una variedad de célula RS denominada célula lacunar (3MIR), que se caracteriza por tener núcleos multilobulados rodeados de abundante citoplasma pálido y son CD15 y CD30+ y CD45-, y por desarrollar bandas de colágeno que dividen el tejido linfoide en nódulos bien delimitados (MIR). Se da con más frecuencia en mujeres jóvenes y suele afectar a ganglios cervicales y mediastínicos (2MIR). Pronóstico excelente.



repeMIR

Las células lacunares son típicas en la variedad esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin. (3+)

MIR 90 (2753): Una célula lacunar, variante de la célula Reed-Sternberg, se encuentra en un subtipo histológico de la enfermedad de Hodgkin. ¿En cuál? :

1. Predominio linfocítico.
2. Esclerosis nodular.*
3. Granulomatosis epiteloide.
4. Depleción linfocítica.
5. Celularidad mixta.

MIR 00 FAMILIA (6676): Mujer de 25 años con adenopatías cervicales y mediastínicas. Se obtiene una biopsia de una de las adenopatías cervicales. La descripción histopatológica de la muestra fijada en formol e incluida en parafina, refiere la alteración de la arquitectura ganglionar por la presencia de una fibrosis birrefringente con luz polarizada, que forma nódulos y con células que presentan un espacio claro circundante con núcleos grandes junto a algunas células grandes de núcleo bilobulado y nucléolos eosinófilos en espejo. El resto corresponde a una población linfoide reactiva con eosinófilos. Dicha descripción corresponde a:

1. Linfoma no Hodgkin de alto grado.
2. Linfoma no Hodgkin de bajo grado.
3. Sarcoidosis.
4. Enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico forma nodular.
5. Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular.*

MIR 00 (6949): ¿En cuál de las variedades mencionadas de la enfermedad de Hodgkin, existen células lacunares, con afectación preferente de ganglios cervicales y mediastínicos de mujeres jóvenes?

1. Esclerosis nodular.*
2. Celularidad mixta.
3. Predominio linfocítico.
4. Depleción linfocítica.
5. Fibrosis difusa.

B. CELULARIDAD MIXTA

Constituye el 25% de los casos. La estructura ganglionar está difusamente sustituida por un infiltrado celular heterogéneo benigno entremezclado con células neoplásicas, la mayoría de las cuales son células RS clásicas con inmunofenotipo CD15 y CD30 + (idéntico a las células lacunares) (MIR). Es más frecuente en varones de mediana edad y con frecuencia se diagnostica en estadios avanzados con síntomas B.

MIR 02 (7477): Un hombre mayor presenta adenopatías múltiples. El estudio morfológico de una de ellas muestra arquitectura borrada por la presencia de un componente celular polimorfo con abundantes células mononucleadas y binucleadas con nucleolo evidente que son CD15+ y CD30+, entre ellas se disponen numerosos linfocitos CD3+, así como numeroso eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas. ¿Cuál es el diagnóstico? :

1. Ganglio reactivo patrón mixto.
2. Linfoma B de células grandes anaplásico CD30+.
3. Linfoma T periférico.
4. Enfermedad de Hodgkin tipo celularidad mixta.*
5. Enfermedad de Hodgkin tipo predominio linfocítico.

C. PREDOMINIO LINFOCÍTICO

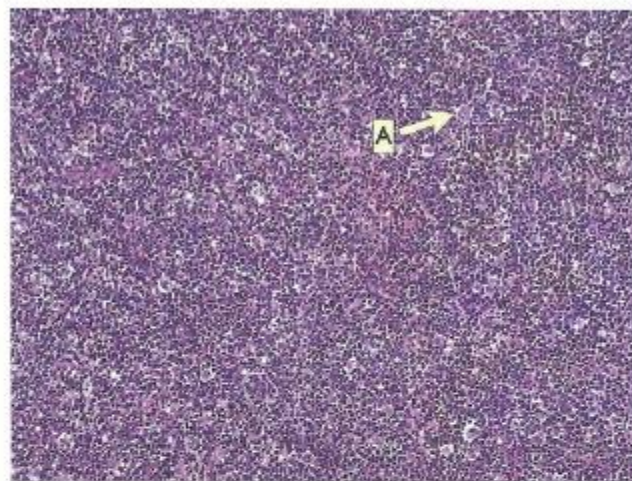
Poco frecuente (6%) y es la que tiene mejor pronóstico. Presentan las variedades linfocitarias (L + H) de las células RS, que se caracterizan por un núcleo multilobulado (células en palomita de maíz) y ser CD20 y CD45+ y CD15 y CD30-, lo que sugiere posible origen en los linfocitos B foliculares (es el único subtipo donde las células neoplásicas muestran marcadores de linfocito B). Un 3-5% de estos tumores pueden transformarse en linfomas difusos de células grandes.

D. DEPLECIÓN LINFOCITARIA

La más rara y muy discutida. Presenta muchas células RS. Con frecuencia aparece en varones ancianos en estadios avanzados o en pacientes VIH+.

6.2. Linfoma de Burkitt

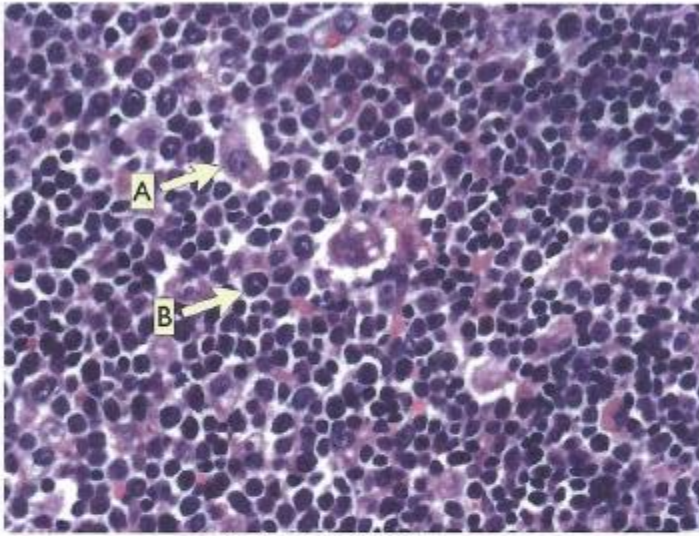
Antiguamente conocido como linfoma de célula pequeña no hendida (MIR). Histológicamente encontramos que el órgano afecto está difusamente reemplazado por células linfoides B neoplásicas CD10, CD19 y CD20, que expresan en superficie IgM. Son tumores con un elevado índice mitótico e índice apoptótico, que explica la presencia de múltiples macrófagos benignos intercalados entre las células malignas que fagocitan los restos celulares, dando lugar a la característica imagen de cielo estrellado. En todos los casos encontramos translocaciones del gen c-myc situado en el cromosoma 8. Destacar su importante asociación a infección latente por el virus de Epstein-Barr (MIR), especialmente en la variedad africana. Existen dos variedades:



Linfoma de Burkitt

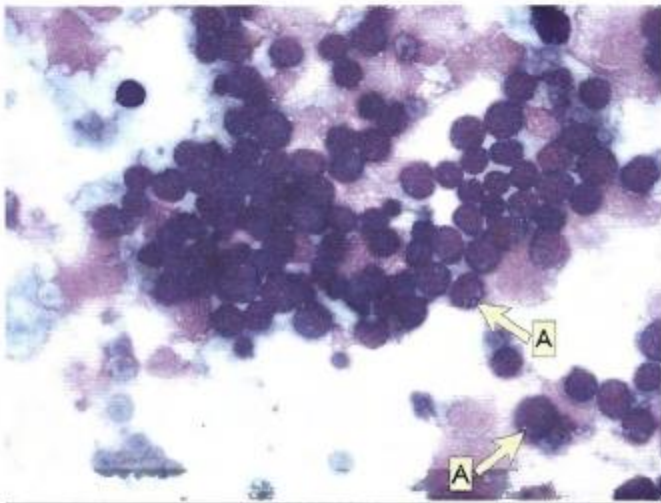
-A: Histiocitos no tumorales.

El linfoma de Burkitt, que utilizamos como ejemplo de linfoma de alto grado, es un tumor altamente agresivo, que se presenta frecuentemente en localizaciones extranodales o como leucemias agudas. Se compone de células B monomorfas de mediano tamaño, de citoplasma basófilo y con un alto índice mitótico. La traslocación del gen MYC es una característica genética constante. El virus de Epstein-Barr se aísla en una proporción variable de casos. La micrografía ilustra el patrón de crecimiento en "cielo estrellado", con las células tumorales ocupando la mayor parte del espacio y los histiocitos no tumorales, que en ocasiones presentan cuerpos tingibles en su citoplasma, se observan aisladamente en el campo microscópico. H-E 40X



Linfoma de Burkitt

-A: Histiocitos no tumorales.
 -B: Células tumorales de tamaño uniforme, con nucleolo basófilo muy llamativo. Se observa que el núcleo es de un tamaño similar al de los histiocitos no tumorales próximos, lo que da una muy alta relación núcleo:citoplasma.
 H-E 100X



Linfoma de Burkitt

-A: Células tumorales con citoplasma intensamente basófilo (azulado) y vacuolas lipídicas intracitoplásmicas que se observan como pequeños huecos redondos en el citoplasma.

May-Grunwald-Giemsa 200X

Jaffe ES, Harris NL, Harald S, et al. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Blue Books Series, pag. 181, 2001

A. VARIEDAD ENDÉMICA O AFRICANA

Íntimamente asociado a la infección por EBV. Suele localizarse a nivel mandibular y tiene gran preferencia por las vísceras abdominales.

B. VARIEDAD ESPORÁDICA O AMERICANA

Suele manifestarse por una masa que afecta a la región ileocecal y al peritoneo. Forma de presentación en adultos de edad media como grandes masas retroperitoneales (MIR).

MIR 87 (1916): El virus de EpsteinBarr (EBV), se relaciona con las siguientes enfermedades malignas, EXCEPTO:

1. Linfoma cutáneo (mycosis fungoide).*
2. Linfomas B en inmunodeprimidos.
3. Linfoma Burkitt tipo africano.
4. Linfoma Burkitt tipo americano.
5. Carcinoma anaplástico nasofaríngeo.

MIR 89 (2491): El linfoma de Burkitt está constituido fundamentalmente por linfocitos:

1. De célula grande no hendida.
2. De célula pequeña no hendida.*
3. De célula grande hendida.
4. De célula pequeña hendida.
5. Con núcleo convoluto.

Pregunta vinculada a la imagen nº11

MIR 14 (10255): Paciente de 49 años sin antecedentes de interés. Refiere historia de 2 semanas de evolución de dolor abdominal difuso independiente de la ingesta y la deposición y acompañado de vómitos ocasionales, malestar general y sudoración profusa.

Análítica: Hb 12 gr/dl. Leucocitos $10 \times 10^9/l$ (Neutrófilos 80%, Linfocitos 15%, Monocitos 3%, Eosinófilos 1%). Plaquetas $270 \times 10^9/L$. Glucosa 10 mg/dL, Urea 80 mg/dL, Creatinina 1,5 mg/dl, A. Úrica 12 mg/dL, LDH 7800 UI/L; GOT, GPT y fosfatasa alcalina normales. TAC: Gran masa (16 cm) en retroperitoneo que infiltra páncreas, asas de intestino delgado y riñón derecho. La biopsia es la muestra de la imagen. Inmuno-histoquímica: CD20(+), CD3(-), bcl2(-), CD10(+), bcl6(+), p53(-), TDT(-) Mib1 (índice de proliferación) 100%.

Genética: reordenamiento del 8q24, gen c-myc.

¿Cual es el diagnóstico?

1. Linfoma difuso B de célula grande.
2. Linfoma linfocítico.
3. Linfoma folicular 3b.
4. Linfoma T de tipo intestinal.
5. Linfoma de Burkitt.*

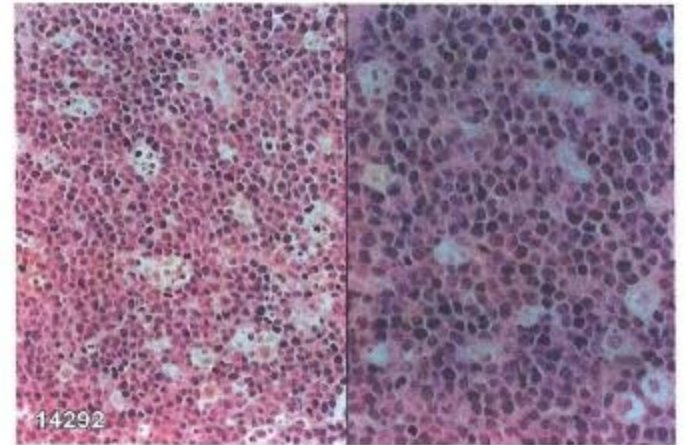


Imagen 11

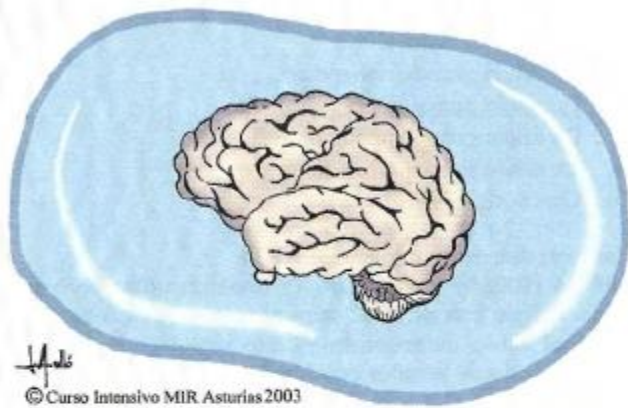
La imagen es absolutamente diagnóstica; "en cielo estrellado". La celularidad es linfoide de alto grado con frecuentes apoptosis. Lo siguiente es buscar en la inmunohistoquímica tres datos claves:

- CD20(+); es decir, celularidad B
- CD10(+)
- Mib1 o Ki-67 del 100% o próximo.

6.3. Micosis fungoide y síndrome de sézary

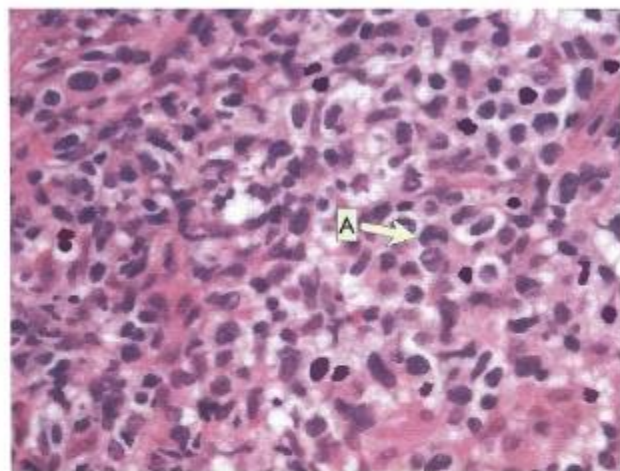
Se trata de una neoplasia linfoide cutánea de linfocitos T co-operadores (4 MIR). Histológicamente se caracteriza por una infiltración de la epidermis y dermis superficial por células T neoplásicas con núcleo cerebriforme (MIR). La presencia de éstas células T malignas en sangre junto al desarrollo de una eritrodermia generalizada exfoliativa configura el síndrome de Sézary.

| Microabsceso de ... | Enfermedad |
|---------------------|------------------|
| Munro | Psoriasis |
| Pautrier | Micosis fungoide |



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Células T neoplásicas con núcleo cerebriforme



Micosis fungoide

-A: linfocitos atípicos de núcleo cerebriforme. Citomorfológicamente son fundamentalmente linfocitos pequeños bien diferenciados con núcleos redondos o irregulares, denominados -cerebriformes-.

H-E 200X

La micosis fungoide es un linfoma no Hodgkin periférico de células T que se presenta inicial y preferentemente en la piel. Es el subtipo más común de linfoma cutáneo. Histológicamente se distinguen tres estadios de evolución: A) parche, B) placa y C) tumor. El inmunofenotipo de las células tumorales es CD1-, CD2+, CD3+, CD5+, CD45RO+, CD8-, CD30- y TCR+.

Barnhill R, Textbook of Dermatopathology, pag. 769

MIR 83 (896): ¿Cuál de los siguientes linfomas tiene su origen en los linfocitos T? :

1. Centrocítico centrolábil-nodular.
2. Linfoplasmocítico.
3. Linfoma de Burkitt.
4. Micosis fungoide.*
5. Linfoma mediterráneo.

MIR 94 (3817): Si la epidermis y la dermis superior están infiltradas por células T neoplásicas, dotadas de núcleos cerebriformes, se deberá establecer el diagnóstico de:

1. Linfoma de Burkitt cutáneo.
2. Linfoma folicular cutáneo.
3. Micosis fungoide.*
4. Linfoma linfocítico de células pequeñas cutáneo.
5. Linfoma de Hodgkin cutáneo.

MIR 95 (4249): La micosis fungoide es:

1. Un linfoma de células T cooperadoras.*
2. Un linfoma de células B.
3. Una variedad de micosis profunda.
4. Una infiltración cutánea difusa por mastocitos.
5. Una variante de enfermedad de Hodgkin.

MIR 03 (7734): ¿Cuál de los siguientes procesos linfoproliferativos corresponde a un linfoma de linfocitos T? :

1. Linfoma folicular.
2. Linfoma de células de manto.
3. Micosis fungoide.*
4. Linfoma linfoplasmocitario.
5. Plasmocitoma.

7. Tumores cutáneos

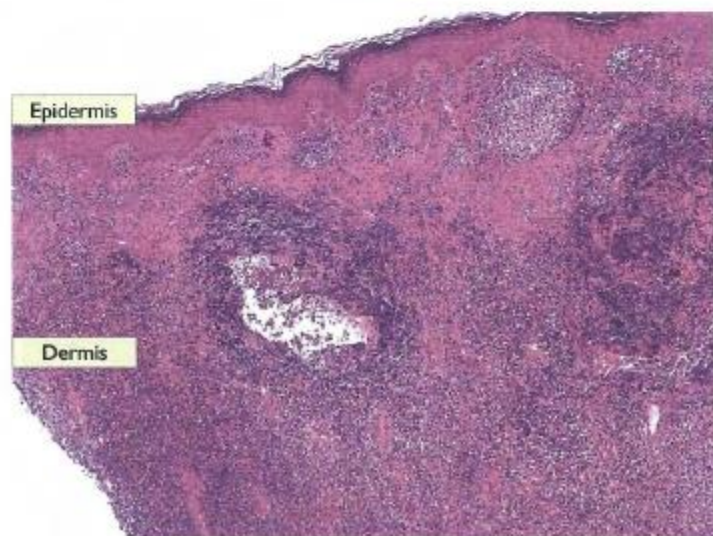
7.1. Melanoma maligno

Se trata de un tumor de células melanocíticas. Entre sus factores de riesgo tenemos:

- Exposición solar, especialmente si hay historia de quemadura solar en la infancia.
- Piel clara.
- Presencia de un nevus displásico (MIR).
- Historia familiar de melanoma.
- Cambio de color y tamaño de una lesión pigmentada.

repeMIR

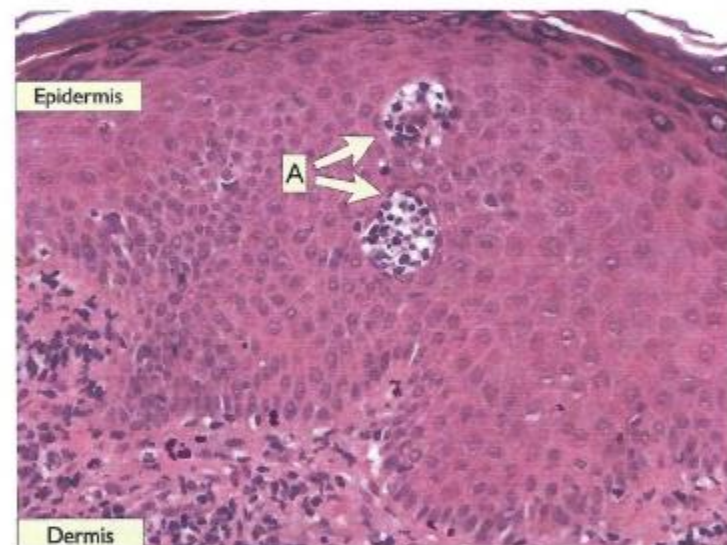
La micosis fungoide es un linfoma cutáneo que deriva de los linfocitos T colaboradores. (4+)



Micosis fungoide

Micrografía en la que se observa un denso infiltrado linfocítico con afectación de todas las capas dérmicas y mostrando áreas aisladas de epidermotropismo. Micosis fungoide en estadio de tumor.

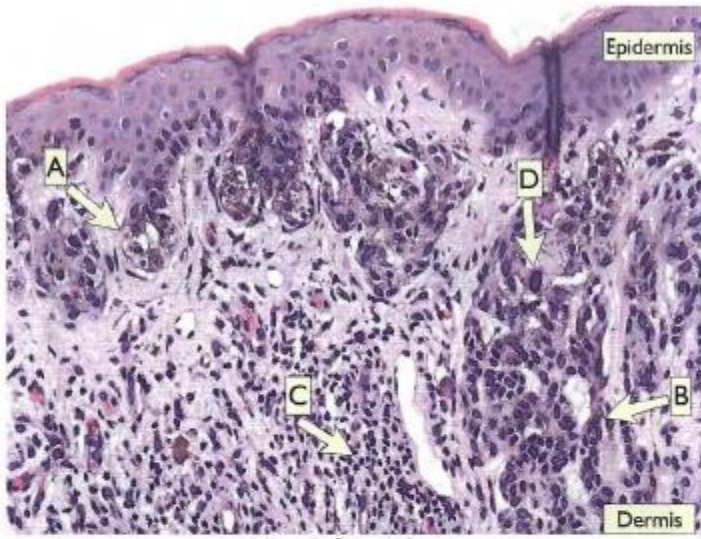
H-E 40X



Micosis fungoide

-A: Microabscesos de Pautrier. Forman infiltrados epidérmicos de célula tumoral.

H-E 100X



Micosis fungoides

-A: linfocitos atípicos de núcleo cerebriforme. Citomorfológicamente son fundamentalmente linfocitos pequeños bien diferenciados con núcleos redondos o irregulares, denominados -cerebriformes-.

H-E 200X

La micosis fungoides es un linfoma no Hodgkin periférico de células T que se presenta inicial y preferentemente en la piel. Es el subtipo más común de linfoma cutáneo. Histológicamente se distinguen tres estadios de evolución: A) parche, B) placa y C) tumor. El inmunofenotipo de las células tumorales es CD1-, CD2+, CD3+, CD5+, CD45RO+, CD8-, CD30- y TCR+.

Barnhill R, Textbook of Dermatopathology, pag. 769

MIR FAMILIA 00 (6679): Indique cual de las siguientes lesiones pigmentarias, constituye con mayor frecuencia un precursor potencial del melanoma cutáneo:

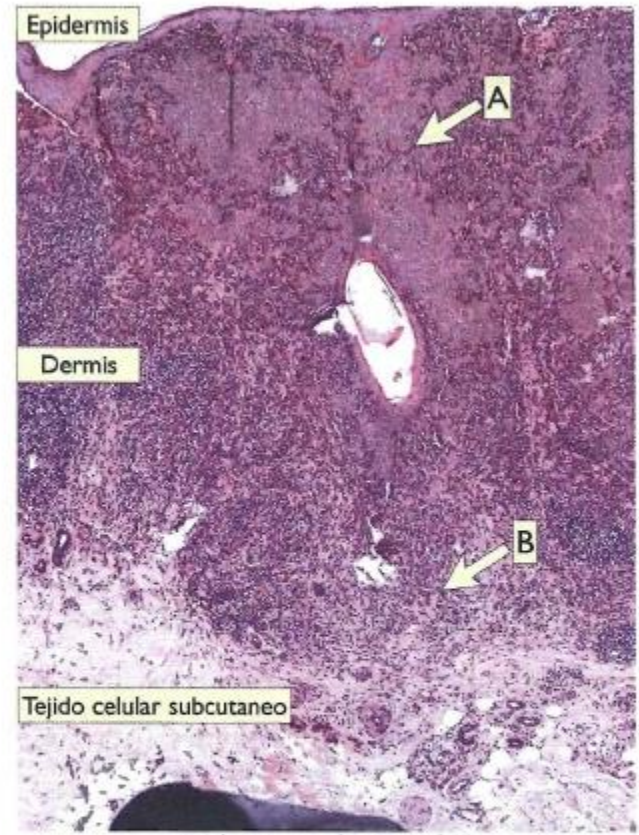
1. Nevus congénito.
2. Nevus azul.
3. Nevus de células fusiformes y epitelioides.
4. Halo-nevus.
5. Nevus displásico.*

Existen cuatro tipos de melanomas malignos:

- ⇒ Léntigo maligno melanoma: Aparece en zonas de exposición solar.
- ⇒ Melanoma de extensión superficial: Frecuentes en la espalda y en miembros inferiores.
- ⇒ Melanoma nodular: Carece de crecimiento radial, creciendo en dirección vertical. Es el de peor pronóstico.
- ⇒ Melanoma acro-lentiginoso: Aparece en zonas acras.

El dato de mayor valor pronóstico es el nivel de infiltración de las capas de la piel (MIR), medidos en mm a partir de la granulosa (índice de Breslow). Los niveles de Clark, ya en desuso, clasificaba los melanomas según el nivel de infiltración:

- Nivel I: Intraepitelial.
- Nivel II: Infiltra hasta dermis papilar.
- Nivel III: Se extiende por la dermis papilar.
- Nivel IV: Penetra en la dermis reticular sin invadir la grasa subcutánea (MIR).
- Nivel V: Invade la grasa subcutánea.



Melanoma maligno nivel IV

-A: Tumoración que se extiende por la dermis.

-B: Las células malignas alcanzan las proximidades del tejido celular subcutáneo.

H-E 40X

Weedon D Skin Pathology 2ªEd., pag. 742

MIR 85 (1464): En el melanoma maligno es CIERTO que:

1. El tipo histológico se correlaciona excelentemente con el pronóstico.
2. Es muy importante como factor pronóstico la respuesta inflamatoria local.
3. La invasión vascular dérmica es característica.
4. El nivel de infiltración de las capas de la piel es el dato de mayor valor pronóstico.*
5. Casi siempre la cantidad de melanina condiciona su agresividad.

MIR 93 (3370): Ante un melanoma maligno que penetra en la capa reticular de la dermis sin invadir la grasa subcutánea, decimos que está:

1. Nivel 1.
2. Nivel 2.
3. Nivel 3.
4. Nivel 4.*
5. Nivel 5.

7.2. Epitelioma basocelular

Son los tumores más frecuente de la economía humana. Son de crecimiento lento y rara vez producen metástasis. Asociado a exposición solar. Aparecen como pápulas perladas que contienen telangiectasias. Al m.o. observamos unas células neoplásicas similares a las células basales normales rodeadas de células no tumorales dispuestas en empalizada. Existen varios patrones clínicos: Noduloulcerativo (el + frecuente), pigmentario (MIR), superficial, morfeiforme y ulcus rodens.

MIR 80 (49): Existe una forma pigmentaria de:

1. Queratoacantoma.
2. Epitelioma espinocelular.
3. Epitelioma basocelular.*
4. Hemangioma plano.
5. Psoriasis universal.

7.3. Carcinoma epidermoide

Asociado a la exposición solar, carcinógenos industriales (aceites y alquitrán), úlceras crónicas, quemaduras antiguas, osteomielitis fistulizadas, arsénico y radiaciones ionizantes. A diferencia del carcinoma basocelular, puede afectar a mucosas. Histológicamente encontramos células neoplásicas en todos los estratos de la epidermis. Tienen capacidad de metastatizar.

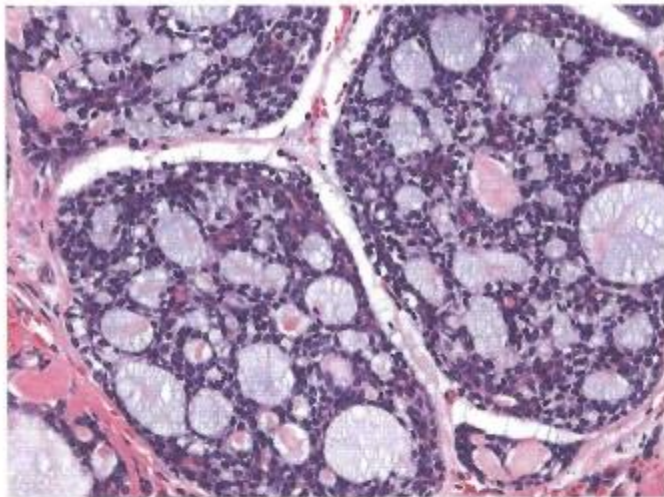
8. Tumores de cabeza y cuello

8.1. Glándulas salivares

MIR 14 (10407): ¿El tumor maligno más frecuente de la glándula submaxilar es?:

1. Carcinoma mucoepidermoide.
2. Carcinoma ex-adenoma pleomorfo.
3. Linfoma.
4. Cilindroma o carcinoma adenoide quístico.*
5. Cistoadenolinfoma papilomatoso.

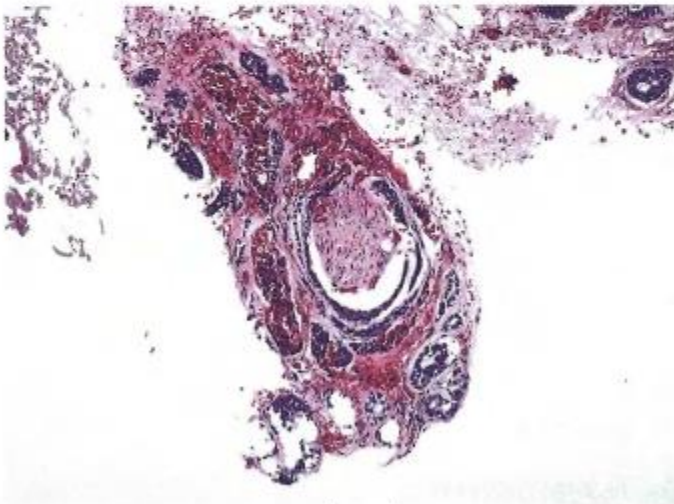
El carcinoma adenoide quístico es el tumor maligno más frecuente de las glándulas salivares menores (submaxilar). Es una tumoración de crecimiento lento, pero altamente maligna con una gran capacidad de recurrencia local y de infiltración perineural (muy característico). Microscópicamente presenta un patrón cribiforme "en encaje", formando nidos y columnas de células de escasa atipia citológica y dispuestas concentricamente alrededor de espacios pseudoglandulares (pseudocistitas) rellenos de un material homogéneo, eosinófilo PAS(+) del mismo origen que la membrana basal.



Carcinoma adenoide quístico de glándula salivar:

La imagen "en encaje" es muy característica, con presencia de moco en los espacios glandulares.

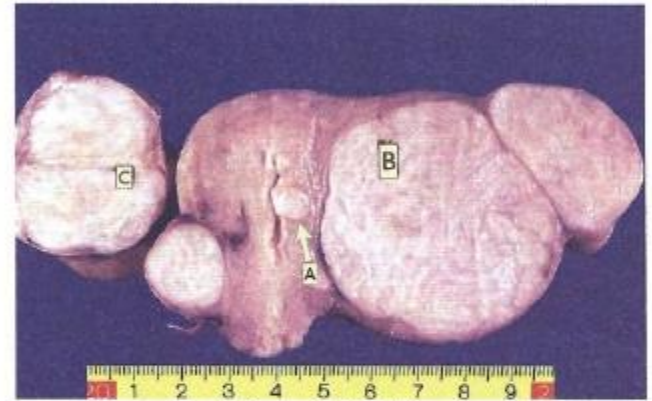
H-E 200X



Carcinoma adenoide quístico:

La presencia de infiltración perineural, como se muestra en esta imagen, es otra de las características muy típicas de este tumor. H-E 200x

9. Miscelánea



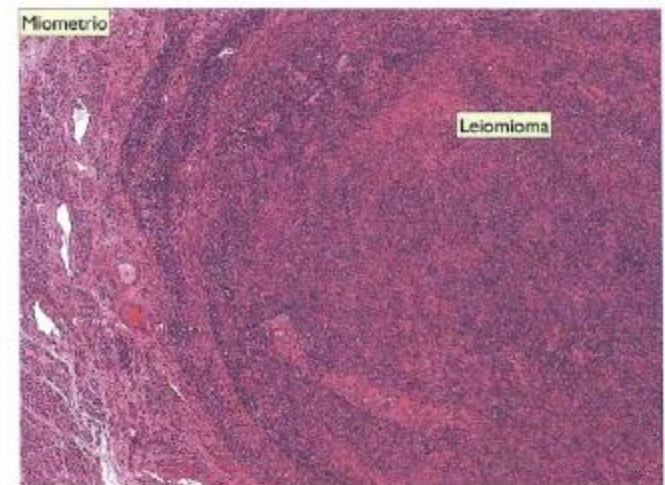
Leiomioma uterino. Macro.

-A: Leiomioma submucoso.

-B: Leiomioma intramural.

-C: Leiomioma subseroso

Los leiomiomas son formaciones nodulares, firmes, de coloración blanquecina y consistencia elástica que macroscópicamente se destacan del resto del útero. Clásicamente, por su localización, se describen los submucosos, los intramurales y los subserosos, estos últimos en ocasiones están unidos al útero por pedículos finos.



Leiomioma uterino. Micro.

Microscópicamente es una tumoración bien delimitada formada por un grupo entrelazado de células musculares lisas separados por mayor o menor cantidad de tejido conectivo bien vascularizado. El estroma puede contener linfocitos dispersos y característicamente células cebadas en contraste con leiomiomas de otra localización.

MIR 01 (7227): Señale cuál de los tumores siguientes es el más frecuente en el tracto genital femenino:

1. Tumor de los senos endodérmicos.
2. Carcinoma seroso-papilar de superficie ovárica.
3. Leiomioma uterino.*
4. Adenocarcinoma mucosecretor de cérvix uterino.
5. Disgerminoma ovárico.



RESUMEN DE ANATOMÍA DE ALGUNAS NEOPLASIAS

1. TUMORES INTRACRANEALES:

- Las metástasis son los tumores más frecuentes del SNC (MIR) y los gliomas los primarios + frecuentes.
- Los astrocitomas fibrilares son los tumores primarios más frecuentes en el adulto (MIR), los pilocíticos los más frecuentes en la infancia (MIR) y los subependimales de células gigantes son típicos de la Esclerosis tuberosa.
- El glioblastoma multiforme se define por la presencia de necrosis.
- Las células "en huevo frito" son típicas del oligodendroglioma y las rosetas ependimarias del ependimoma.
- El germinoma es el tumor pineal más frecuente (MIR).
- El meduloblastoma predomina en la infancia y se localiza exclusivamente en el cerebelo (MIR). Tienen capacidad para producir diseminación o metástasis a lo largo del neuroeje (MIR).
- El neuroblastoma tiene capacidad de maduración a formas benignas, posee una red vascular insuficiente y está formado por células con gránulos densos (MIR). Rara vez afectan al SNC, localizándose más frecuentemente en médula suprarrenal. Son factores de buen pronóstico: Edad menor de 1 año, tumores hiperdiploides o casi triploides, ausencia de amplificación de N-myc, amplificación de Trk A y abundante estroma fibrilar (MIR).
- Los meningiomas suelen ser benignos y afectan con más frecuencia a mujeres de edad avanzada (MIR).
- El linfoma cerebral primario se asocia en inmunodeprimidos invariablemente al EBV (MIR).
- Los craneofaringiomas se localizan en región supraselar; aparecen a partir de restos de la bolsa de Rathke (MIR). Suelen ser quísticos y en un 80 % de los casos presenta calcificaciones (MIR).
- Los cordomas aparecen a partir de restos de la notocorda (MIR).

2. TUMORES ÓSEOS:

- El osteocondroma es el tumor benigno más frecuente (MIR). Suele aparecer en las metáfisis de los huesos tubulares largos y pueden dar signos de bursitis, resorte y compresión vasculonerviosa (MIR).
- El osteoblastoma afecta columna y causa intenso dolor que no cede con AAS (MIR).
- El condroblastoma suele aparecer en niños y adolescentes, localizándose habitualmente en las epífisis de huesos largos (3MIR). En la radiografía simple se visualiza como una imagen osteolítica (MIR).
- El tumor de células gigantes tiene predilección por las epífisis (3MIR), siendo frecuentes en mujeres de edad media.
- Las metástasis son los tumores óseos malignos más frecuentes (MIR). El mieloma es el primario más frecuente.
- El osteosarcoma es un tumor mesenquimal maligno cuyas células cancerosas producen tejido osteoide (MIR).
- El condrosarcoma habitualmente afecta al esqueleto axial de pacientes mayores de 40 años y en la radiografía aparece como una masa hipodensa con calcificaciones heterogéneas (MIR).
- El sarcoma de Ewing habitualmente se origina en las diáfisis de los huesos tubulares largos (MIR).

3. CÁNCER DE TIROIDES:

- El carcinoma papilar es la forma más frecuente y de mejor pronóstico. Encontramos proliferación celular en grupos epiteliales centrados por un eje vascular. Las células se caracterizan por tener núcleos muy claros, ("ojo de la huérfana Annie"), con hendiduras longitudinales e inclusiones eosinófilas (MIR). El hallazgo de un cuerpo de psammoma en un ganglio linfático o en los tejidos peritiroideos es diagnóstico de carcinoma papilar (MIR).
- El carcinoma folicular consiste en nódulos solitarios bien delimitados que microscópicamente está formado por estructuras foliculares que atraviesan la cápsula invadiendo el parénquima adyacente o bien muestran invasión vascular. Predomina la diseminación vascular, a diferencia del papilar, donde predomina la linfática.
- El carcinoma medular es una neoplasia neuroendocrina derivada de las células C o paratiroides y no de las células tiroideas, por lo que son tiroglobulina negativa (MIR). Se caracteriza por nidos, folículos o papilas de células fusiformes junto a células plasmocitoides y células anaplásicas, con positividad a la calcitonina, cromogranina A y antígeno carcino-embriionario (MIR), que muestran gránulos densos neurosecretorios intracitoplasmáticos al m. e. (MIR). En muchos casos encontramos depósitos de amiloide (2MIR). Es frecuente la diseminación hemática (MIR). Las formas familiares no asociadas a MEN tienen mejor pronóstico (MIR).
- El carcinoma anaplásico es el de peor pronóstico. Son de muy rápido crecimiento y afectan a pacientes de edad.

4. TUMORES OVÁRICOS:

- El tumor seroso es el tumor ovárico más frecuente (MIR).
- El teratoma maduro contiene tejido de las tres capas germinativas y su malignización es excepcional (MIR).
- El disgerminoma equivale al seminoma, es muy radiosensible y deriva directamente de la célula germinal (MIR).
- El coriocarcinoma presenta proliferación del cito y del sincitoblasto, focos de necrosis y hemorragia, pero NO estructuras vellositarias (MIR).
- El arrenoblastoma o androblastoma es un tumor del estroma gonadal derivado de las céls. de Sertoli-Leydig (MIR).

5. TUMORES DE MAMA:

- El cambio fibroquístico y la mayoría de los carcinomas se originan en la unidad terminal ductal-lobulillar (MIR).
- El fibroadenoma es el tumor benigno más frecuente (MIR) apareciendo antes de los 30 años (MIR). Suelen ser nódulos esféricos muy bien delimitados, de tamaño variable, móvil y sin ningún tipo de adherencias ni afectación de la mama adyacente (2MIR), que se suelen localizar en el cuadrante superoexterno de la mama (MIR).
- El carcinoma no invasor o in situ se define por la ausencia de afectación de la membrana basal e incapacidad de producir metástasis. Destacan el intraductal y el lobulillar in situ. Ambos son precursores de carcinoma invasor.
- El carcinoma ductal infiltrante es el cáncer de mama más frecuente (MIR) y tiene mal pronóstico.
- La enfermedad de Paget del pezón es la afectación de la epidermis del pezón por células malignas denominadas células de Paget. Deriva a partir de un carcinoma intraductal o ductal infiltrante.
- En el carcinoma medular encontramos sincitios de células grandes con núcleos vesiculares, macronúcleolos y mitosis frecuentes, acompañado de un moderado a denso infiltrado linfoplasmocitario (MIR).

- El carcinoma mucinoso aparece en mujeres mayores, tiene mejor pronóstico, y se caracteriza por la presencia de lagos de mucina extracelular con islotes de células neoplásicas.
- El carcinoma lobulillar invasivo suele ser bilateral y multicéntrico, se caracteriza por la presencia de hebras de células neoplásicas ("en fila india") dispersas en una matriz fibrosa, y metastatiza con frecuencia en leptomeninge, superficies serosas, tracto gastrointestinal, médula ósea y aparato reproductor (MIR).
- El carcinoma inflamatorio se define por la extensión de las células malignas por los linfáticos de la piel de la mama. Clínicamente cursa con tumefacción, enrojecimiento y dolor agudo a la palpación. Tiene una alta incidencia de metástasis sistémicas y se asocia invariablemente con un diagnóstico clínico muy desfavorable (MIR).
- Son factores de mal pronóstico del cáncer de mama: Tamaño tumoral > 3 cm, el número de ganglios linfáticos axilares con metástasis (es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama operable (MIR)), sobreexpresión de Her2, presencia de receptores hormonales negativos y mayor proporción de células en fase S (MIR).

6. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS:

- La presencia de peroxidasa descarta el diagnóstico de leucemia de estirpe linfoide (MIR).
- El diagnóstico de enfermedad de Hodgkin exige el hallazgo de células de Reed-Sternberg (células neoplásicas gigantes, binucleadas o bilobuladas, donde cada mitad parece una imagen especular de la otra, dando lugar a una imagen de "ojos de búho") acompañado de un infiltrado inflamatorio no neoplásico característico.
- Las células RS se creen que son linfocitos B (MIR) y la cantidad de éstas células determina la malignidad (MIR).
- El subtipo esclerosis nodular es el más frecuente y se caracteriza por presentar una variedad de célula RS denominada célula lacunar (3MIR) y por desarrollar bandas de colágeno que dividen el tejido linfoide en nódulos bien delimitados (MIR). Se da con más frecuencia en mujeres jóvenes y suele afectar a ganglios cervicales y mediastínicos (2MIR). Pronóstico excelente.
- En la variedad celularidad mixta la estructura ganglionar está difusamente sustituida por un infiltrado celular heterogéneo benigno entremezclado con células neoplásicas, la mayoría de las cuales son células RS clásicas, CD 15+ y CD30+ (MIR).
- El subtipo predominio linfocítico es el de mejor pronóstico. Presenta variedades linfocitarias (L + H) de las células RS, que muestran marcadores de linfocito B.
- El linfoma de Burkitt, antiguamente conocido como linfoma de célula pequeña no hendida (MIR), es una neoplasia de células B que expresan en superficie IgM con un elevado índice mitótico e índice apoptótico, que determina la característica imagen de cielo estrellado. En todos los casos encontramos translocaciones del gen c-myc situado en el cromosoma 8. Destacar su importante asociación a infección latente por el virus de Epstein-Barr (MIR), especialmente la variedad endémica o africana.
- La micosis fungoide es una neoplasia linfoide cutánea de linfocitos T cooperadores (4 MIR). Se define por una infiltración de la epidermis y dermis superficial por células T neoplásicas con núcleo cerebriforme (MIR).

7. TUMORES CUTÁNEOS:

- El nevus displásico es un precursor potencial del melanoma maligno (MIR).
- El dato de mayor valor pronóstico es el nivel de infiltración de las capas de la piel (MIR), medidos en mm a partir de la granulosa (índice de Breslow). Un nivel IV de Clark implica que el tumor afecta dermis reticular sin invadir el tejido graso subcutáneo (MIR).
- Existe una forma pigmentaria de carcinoma basocelular (MIR).

8. MISCELÁNEA:

- El leiomioma uterino es el tumor más frecuente del tracto genital femenino (MIR).

1. Amiloidosis

Grupo de enfermedades que tienen en común el depósito extracelular de una proteína de características especiales.

1.1. Histología

El diagnóstico se basa en la demostración de los depósitos de amiloide en los tejidos afectados. Al microscopio óptico aparece como una sustancia extracelular amorfa (= anhisto), hialina y eosinófila, que provoca la atrofia de las células adyacentes. Con el Rojo Congo se visualiza con un color rosado al microscopio normal y con birrefringencia verdeamarillenta a la luz polarizada (MIR). Otras características tintoriales son la tinción metacromática (violeta a rosa) con violeta cristal/violeta metilo (MIR) y fluorescencia con luz ultravioleta cuando se utiliza tioflavinas T o S.



Amiloide: Rojo Congo + Luz Polarizada

-A: Amiloide

Bajo luz polarizada el amiloide se tiñe de un color que, clásicamente, se denomina "verde manzana". La realidad es que dependiendo de la polarización el color varía desde anaranjado a verde brillante.

MIR 81 (465): Una sustancia que tiene como características morfológicas ser anhista, eosinófila, metacromática, PAS positiva, afín por el Rojo Congo y con birrefringencia verdiamarillenta a la luz polarizada, corresponde a:

1. Fibrina.
2. Colágena.
3. Fibrinoide.
4. Hialina.
5. Amiloide.*

MIR 06 (8511): El diagnóstico definitivo de amiloidosis tras un alto índice de sospecha clínica requiere la confirmación anatomopatológica del depósito de amiloide en los tejidos. La maniobra diagnóstica que actualmente se considera de elección por su alto rendimiento es:

1. La biopsia renal.
2. La biopsia hepática.
3. La biopsia cutánea.
4. La punción aspirativa de grasa abdominal.*
5. La determinación de amiloide circulante.

1.2. Estructura del amiloide

El amiloide está compuesto por proteínas fibrilares, que componen cerca del 95 % del material amiloide y determinan el tipo de amiloide, y un componente P, que constituye el otro 5 % y se trata de una glicoproteína común a todos los tipos de amiloide.

Las dos proteínas fibrilares principales son la AL (cadena amiloide ligera) y la AA (cadena amiloide-asociada).

1.3. Clasificación

| Categoría clinicopatológica | Enfermedades asociadas | Proteína fibrilar principal | Proteína precursora |
|---|--|-----------------------------|---|
| Amiloidosis sistémica (generalizada) | | | |
| Discrasia de células plasmáticas con amiloidosis (amiloidosis primaria) | Mieloma múltiple y otras proliferaciones monoclonales de células B. | AL | Cadenas ligeras de Ig., especialmente el tipo λ . |
| Amiloidosis reactiva (amiloidosis secundaria) (MIR) | Procesos inflamatorios crónicos | AA | SAA |
| Amiloidosis asociada a hemodiálisis (MIR) | Insuficiencia renal crónica | A β_2 m | β_2 -microglobulina |
| Amiloidosis hereditarias | | | |
| Neuropatías amiloidóticas | | TTRA | Transtiretina |
| Fiebre mediterránea familiar | | AA | SAA |
| Amiloidosis localizadas | | | |
| Endocrina | | | |
| Carcinoma medular de tiroides (2MIR) | | A cal | Calcitonina |
| Islotes de Langerhans | DM tipo 2 e insulinoma | AIAPP | Péptido amiloide de los islotes |
| Amiloidosis auricular aislada | | AANF | Factor natriurético atrial |
| Amiloidosis senil | | | |
| Amiloidosis cerebral senil (MIR) | Enfermedad de Alzheimer Síndrome de Down | A β_2 | APP |
| Cardíaca senil | | TTRA | Transtiretina |
| Amiloidosis asociada a enfermedades priónicas | Kuru. Enf. de Creutzfeldt-Jakob Síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker Insomnio familiar fatal | APr ^{Sc} | Proteína pri |

1.4. Amiloidosis sistémica

Afecta a varios órganos. Cabe destacar:

- **Riñón:** Es la forma de afectación más frecuente y potencialmente más grave. Los riñones suelen estar agrandados, salvo en fases muy avanzadas. El amiloide se deposita en el glomérulo, especialmente en el espacio mesangial y en las membranas basales. Clínicamente produce síndrome nefrótico.
- **Bazo:** Puede pasar inadvertida.
- **Hígado:** Hepatomegalia moderada. La función hepática suele estar preservada incluso en fases avanzadas.
- **Corazón:** Especialmente frecuente en la amiloidosis primaria. Encontramos cardiomegalia y los depósitos se localizan fundamentalmente a nivel del subendocardio, afectando al sistema de conducción.
- **Lengua:** Amiloidosis tumoral de la lengua, que conduce a una macroglosia característica.

Hacer una mención de las principales amiloidosis sistémicas:

A. AMILOIDOSIS ASOCIADA A DISCRASIA DE CÉLULAS B / PRIMARIA:

Es la forma más frecuente de amiloidosis. Se produce por la proteína AL, que proviene de la cadena ligera λ de las inmunoglobulinas. Por definición, cuando no se encuentra una discrasia de células B hablamos de amiloidosis primaria, aunque en la gran mayoría de los casos subyace algún tipo de gammopatía. Afecta con mayor frecuencia al corazón, al aparato gastrointestinal, a la piel, a la lengua o a los nervios periféricos.

B. AMILOIDOSIS REACTIVA O SECUNDARIA:

Se produce por la proteína AA, que proviene de un reactante de fase aguda de síntesis hepática llamado SAA (MIR) y se relaciona con procesos inflamatorios crónicos: Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, EII, tuberculosis (causa más frecuente en nuestro medio), ...etc. Suele afectar con intensidad al riñón. Una característica peculiar de la proteína AA es que pierde su afinidad por el rojo congo tras tratarla con permanganato potásico.

MIR FAMILIA 97 (5128): Señale cuál de los siguientes tipos de amiloidosis está producido por depósito de la proteína fibrilar AA, que tiene como proteína precursora químicamente relacionada la SAA:

1. La asociada a hemodiálisis.
2. La sistémica secundaria.*
3. La senil, asociada a enfermedad de Alzheimer.
4. La primaria, asociada a discrasia inmunocitaria.
5. La asociada al carcinoma medular de tiroides.

C. AMILOIDOSIS POR HEMODIÁLISIS:

Se asocia a una artropatía crónica por depósito de β_2 -microglobulina (MIR).

MIR FAMILIA 00 (6674): ¿Qué tipo de proteína se deposita en la amiloidosis asociada a hemodiálisis? :

1. AA.
2. AL.
3. β_2 microglobulina.*
4. Transtiretina mutada.
5. Transtiretina normal.

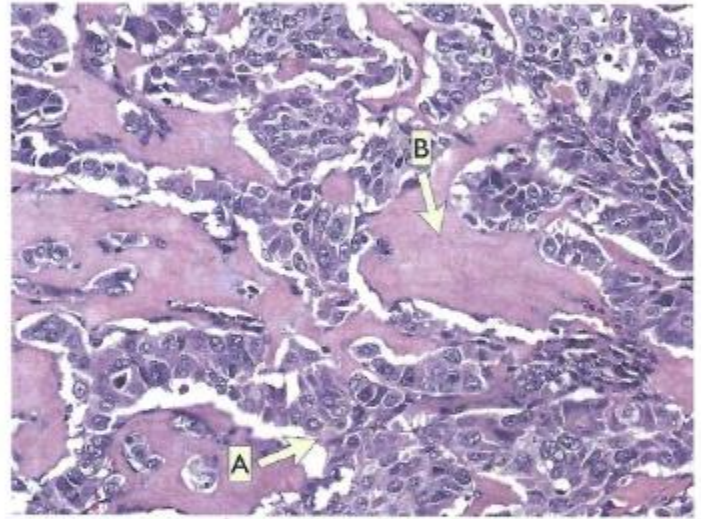
D. AMILOIDOSIS HEREDOFAMILIARES:

Muy infrecuentes. Destacar la fiebre mediterránea familiar, enfermedad de origen desconocido, más frecuente en judíos sefardíes, que cursa con crisis de fiebre acompañada de inflamación de serosas, pleura, peritoneo y membranas sinoviales. Se puede complicar con amiloidosis por AA y su tratamiento es la colchicina.

1.5. Amiloidosis localizadas

A. AMILOIDOSIS ENDOCRINA

Destacar la presencia de amiloide en el carcinoma medular de tiroides (2MIR), los tumores insulares del páncreas, los feocromocitomas o en la DM tipo 2.



Carc. medular de tiroides

-A: Células tumorales del carcinoma medular de tiroides.

-B: Estroma amiloide

H-E 200X

La presentación clásica está formada por una proliferación sólida de células redondas o poligonales de citoplasma granular anfófilo de núcleos de mediano tamaño, separados por un estroma altamente vascular, estroma colágeno y amiloide.

H-E 200X

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9ª Ed. 9ª., vol. 1 pag. 55

MIR 80 (14): La degeneración amiloide del estroma puede verse con bastante frecuencia en:

1. El basalioma cutáneo.
2. El astrocitoma quístico del cerebelo.
3. El adenocarcinoma gástrico.
4. El carcinoma embrionario ovárico.
5. El carcinoma medular de tiroides.*

MIR 97 (5393): ¿Cuál de estas afirmaciones es FALSA en relación al carcinoma medular de tiroides?:

1. Puede presentar papilas y glándulas.
2. Presenta gránulos neurosecretorios citoplásmicos.
3. La diseminación hemática es muy infrecuente.*
4. Es frecuente la presencia de material amiloide.
5. Hay una forma hereditaria de mejor pronóstico.

B. AMILOIDOSIS SENIL

Secundaria al envejecimiento. Destaca:

- Amiloidosis cardíaca senil: Depósito de TTRA en los ventrículos. Puede afectar gravemente la función cardíaca.
- Amiloidosis cerebral senil: Depósitos de proteína β_2 del amiloide en las paredes vasculares cerebrales y en las placas seniles de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (MIR).

MIR FAMILIA 96 (4622): En la amiloidosis cerebral senil se deposita en las paredes vasculares cerebrales y en las placas seniles de los pacientes con enfermedad de Alzheimer:

1. Proteína fibrilar AL.
2. Proteína fibrilar AA.
3. Proteína amiloide beta₂ -microglobulina.
4. Proteína beta₂ del amiloide.*
5. Transtiretina amiloide (TTRA).

2. Vasculitis

Conjunto de procesos que presentan inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Pueden ser causados por agresión directa por un agente infeccioso, o de forma indirecta, mediante mecanismos inmunológicos. En este apartado nos vamos a dedicar a las mediadas inmunológicamente.

Podemos clasificarlas según su localización anatómica, según su mecanismo patogénico o según sus características histológicas.

CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

1. Vasculitis sistémica necrotizante:
 - a) Poliarteritis nodosa (PAN):
 - PAN clásica.
 - Poliangeitis microscópica
 - b) Granulomatosis alérgica de Churg-Strauss.
 - c) Síndrome de superposición.
2. Granulomatosis de Wegener.
3. Arteritis de la temporal.
4. Arteritis de Takayasu.
5. Púrpura de Schönlein-Henoch.
6. Vasculitis predominantemente cutáneas:
 - a) Estímulo exógeno sospechado.
 - b) Estímulo endógeno sospechado.
7. Otros síndromes:
 - a) Enfermedad de Kawasaki.
 - b) Síndrome de Behçet.
 - c) Enfermedad de Buerger (Tromboangeitis obliterante).
 - d) Vasculitis aislada del SNC.
 - e) Miscelánea.

2.1. Poliarteritis nodosa

Importante sintomatología sistémica y síntomas específicos secundarios a la isquemia. El órgano más frecuentemente afectado es el sistema musculoesquelético, seguido en frecuencia por el riñón (HTA sin glomerulonefritis) y el S.N.P. (mononeuritis múltiple). En la PAN clásica no encontramos glomerulonefritis ni afectación de las arterias pulmonares (MIR). Destaca su asociación con el virus de la hepatitis B y con la tricoleucemia.

Suele afectar segmentariamente a arterias musculares de pequeño/mediano calibre, especialmente en las zonas de bifurcación e histológicamente se caracteriza por presentar un infiltrado inflamatorio en toda la pared vascular y tejidos perivasculares, acompañado de proliferación de la íntima y necrosis fibrinoide. En la fase crónica encontramos fibrosis transmural e infiltrado por macrófagos. Dos datos importantes para su diagnóstico es el hallazgo de lesiones en diferentes estadios evolutivos y la presencia de microaneurismas detectables mediante arteriografía.

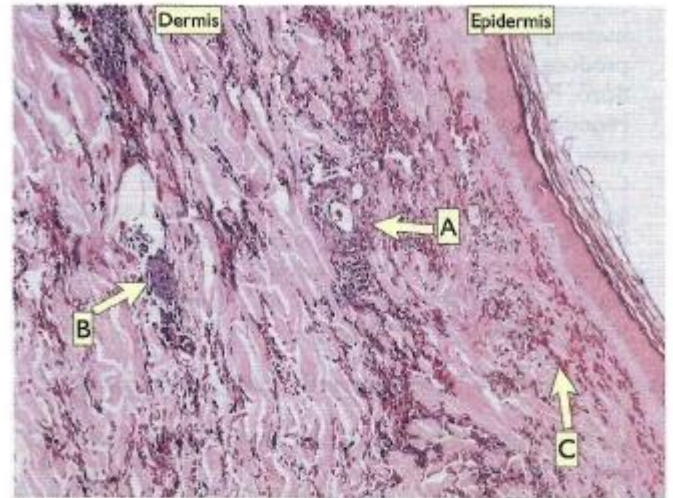
2.2. Poliangeitis microscópica

Se diferencia de la PAN clásica en que afecta a vasos de pequeño tamaño (arteriolas, capilares y vénulas), las lesiones suelen encontrarse en el mismo estadio evolutivo, puede afectar a las arterias pulmonares y es frecuente el desarrollo de glomerulonefritis (MIR). Al microscopio encontramos datos de vasculitis necrotizante y angeitis leucocitoclástica en vénulas postcapilares. Destacar la positividad para p-ANCA en el 90 % de los casos (30 % positivo en la PAN) (MIR). Responde a la ciclofosfamida.

MIR 96 FAMILIA (4618): En un paciente encontramos vasculitis necrotizante que afecta a vasos más pequeños que los habitualmente implicados en la poliarteritis nodosa (PAN). Las lesiones, todas ellas en la misma fase evolutiva, se localizan en piel, mucosas, pulmones, cerebro, corazón, tubo digestivo, riñones y músculos. Señale la entidad anatomoclínica más probable:

1. Angeitis leucocitoclástica por hipersensibilidad.*
2. Granulomatosis de Wegener.
3. Granulomatosis y angeitis alérgica.
4. Tromboangeitis obliterante.
5. Enfermedad de Raynaud.

Nota: Se refiere a la poliangeitis microscópica

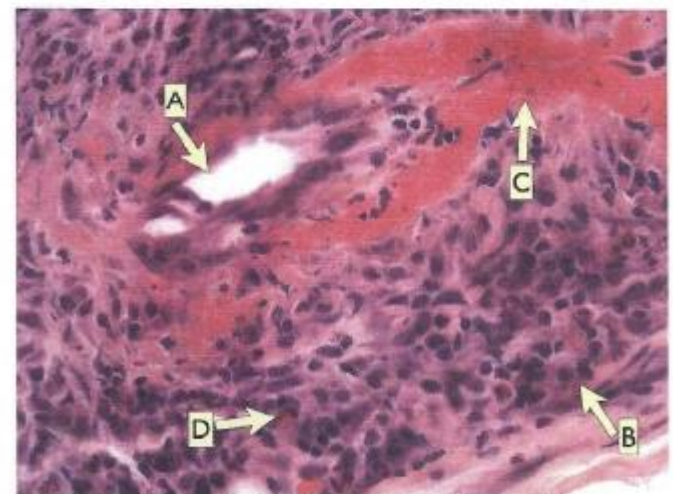


Angeitis leucocitoclástica por hipersensibilidad

- A: Vasculitis de vasos de pequeño tamaño de la dermis.
 - B: Necrosis fibrinoide de la pared de uno de los vasos afectados.
 - C: Extravasación de hematias en el intersticio que da lugar a la púrpura visible en la piel.
- H-E: 40X

2.3. Angeitis y granulomatosis alérgica de Churg-Strauss

Sus características clínicas son asma bronquial grave, infiltrados pulmonares fugaces y eosinofilia periférica (MIR). Afecta no sólo a arterias musculares de pequeño y mediano tamaño, sino también a arteriolas, capilares y vénulas postcapilares. Histológicamente se caracteriza por ser una vasculitis granulomatosa (MIR) que presenta granulomas necrotizantes parietales y extravasculares acompañado de una intensa infiltración eosinófila (2MIR). Con frecuencia encontramos eosinofilia periférica y positividad para p-ANCA.



Granulomatosis alérgica periférica de Churg-Strauss

- A: Lucas vasculares
 - B: Denso infiltrado inflamatorio formando en ocasiones granulomas
 - C: Necrosis fibrinoide en la pared vascular
 - D: Grupos de eosinófilos de citoplasma granular anaranjado
- H-E 200X

Las lesiones vasculares pueden ser histológicamente similares a las de la poliarteritis nodosa clásica o a las de la poliangeitis microscópica, pero de forma característica presentan vasculitis necrotizante, acompañada por granulomas con necrosis eosinófila.

Robbins y Catran, Patología Estructural y Funcional 7ª Ed., pag. 546

MIR 88 (2047): Un proceso inflamatorio caracterizado por vasculitis, granulomas parietales y extravasculares y eosinofilia tisular es característico de:

1. Panarteritis nodosa.
2. Angeitís de ChurgStrauss.*
3. Vasculitis leucocitoclásica.
4. Arteritis de células gigantes.
5. Granulomatosis linfomatoide.

MIR 90 (2759): La presencia de una vasculitis necrotizante granulomatosa es el hallazgo patológico fundamental y característico de:

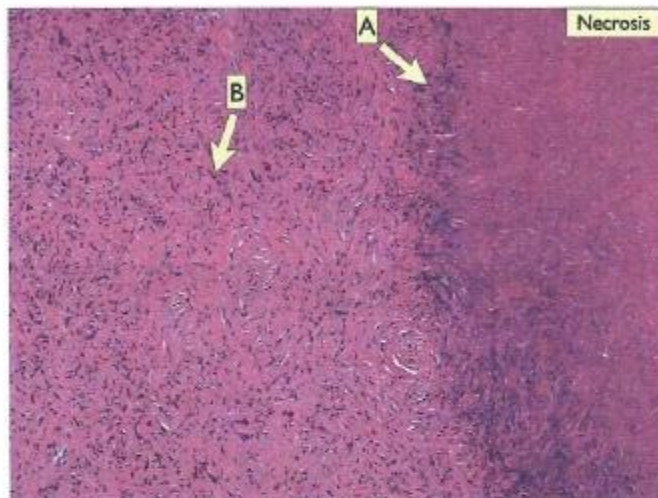
1. Angitis leucocitoclásica.
2. Enfermedad de ChurgStrauss.*
3. Poliarteritis nodosa.
4. Enfermedad de Kawasaki.
5. Paniculitis lobular.

MIR 91 (2859): ¿En el estudio histológico de qué tipo de vasculitis se observa la presencia de necrosis e intenso infiltrado eosinofílico, con histiocitos (células epitelioides) y células gigantes?

1. Síndrome de ChurgStrauss (angeitís granulomatosa-alérgica).*
2. Panarteritis nodosa.
3. Granulomatosis de Wegener.
4. Vasculitis de hipersensibilidad.
5. Arteritis de la Temporal (de células gigantes).

2.4. Granulomatosis de Wegener

Se caracteriza por presentar granulomas necrotizantes en las vías respiratorias, vasculitis necrotizante en arterias pequeñas, arteriolas, capilares y vénulas, especialmente las localizadas en el aparato respiratorio y glomerulonefritis necrotizante que da lugar a una GNRP. La mayor parte de estos pacientes presentan positividad para c-ANCA. El diagnóstico se realiza mediante biopsia, siendo la de pulmón la de mayor rentabilidad diagnóstica (MIR). Su tratamiento más eficaz consiste en la administración conjunta de ciclofosfamida y glucocorticoides (MIR).



Granulomatosis de Wegener

- A: Necrosis basófila geográfica.
- B: Infiltrado inflamatorio crónico difuso.

Pregunta 2860-2: Granulomatosis de Wegener

- A: Vasculitis con granuloma en la adventicia y en la media.
- B: Inflamación crónica difusa.
- C: Necrosis basófila del colágeno.

MIR 91 (2860): La mayor rentabilidad diagnóstica en la Granulomatosis de Wegener la tiene la biopsia de:

1. Riñón.
2. Mucosa nasosinusal.
3. Piel.
4. Pulmón.*
5. Músculo.

MIR 03 (7585): En relación con las vasculitis sistémicas, señale cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**:

1. La poliarteritis nodosa (PAN) clásica cursa con frecuencia con glomerulonefritis y capilaritis pulmonar.*
2. La presencia de anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos con patrón perinuclear es mucho más frecuente en la poliarteritis microscópica que en la PAN clásica.
3. El tratamiento más eficaz para la granulomatosis de Wegener consiste en la administración conjunta de ciclofosfamida y glucocorticoides.
4. La presencia de asma bronquial grave y eosinofilia periférica son características de la granulomatosis alérgica de Churg-Strauss.
5. Es frecuente la asociación de manifestaciones propias de varios síndromes de vasculitis en un mismo paciente.

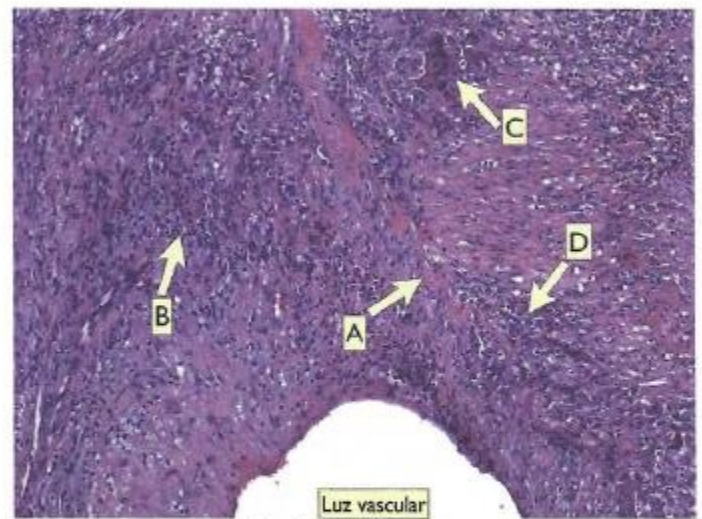
2.5. Arteritis de células gigantes

También conocida como arteritis de la temporal o de Horton. Relativamente frecuente, aparece en ancianos en asociación a polimialgia reumática, elevación de la VSG, fiebre y cefalea frontotemporal. La claudicación mandibular y la ceguera súbita nos debe hacer sospechar de este proceso.

Afecta a arterias de mediano tamaño, especialmente craneales, siendo las más frecuentemente afectadas las temporales, las vertebrales y las oftálmicas. Encontramos lesiones granulomatosas (MIR) con células gigantes multinucleadas en un 65 % de los casos, infiltración por linfocitos y eosinófilos de toda la pared arterial y fibrosis de la íntima. Una biopsia negativa no descarta el diagnóstico debido a la posible afectación segmentaria.

2.6. Arteritis de Takayasu

También conocido como la "enfermedad sin pulso", es más común en mujeres jóvenes asiáticas. Afecta a vasos de mediano y gran tamaño, con especial predilección por el cayado aórtico y sus ramas, sobre todo la subclavia. El estudio histológico nos recuerda a la arteritis de células gigantes, encontrando una panarteritis con infiltrado inflamatorio mononuclear, proliferación no uniforme de la íntima con presencia de granulomas caseosos ricos en células gigantes de Langhans (MIR) y fibrosis intensa de la media. El diagnóstico suele hacerse mediante arteriografía y es la única vasculitis subsidiaria de tratamiento quirúrgico.



Arteritis de Takayasu.

- A: Lámina elástica, parcialmente destruida.
- B: Denso infiltrado inflamatorio que ocupa todo el espesor de la pared vascular desestructurando la arquitectura histológica del vaso, en este caso una arteria muscular.
- C: Células gigantes multinucleadas.
- D: Células epitelioides dando lugar a verdaderos granulomas. H-E 100X

Estas imágenes corresponden a una arteritis de la arteria temporal o enfermedad de Horton. Microscópicamente las dos entidades presentan una inflamación granulomatosa con células gigantes de la media de los vasos.

La mayoría de las lesiones de células gigantes en la aorta de pacientes jóvenes se consideran arteritis de Takayasu. Es una vasculitis granulomatosa de arterias de mediano y gran tamaño que se caracteriza por trastornos oculares y marcado debilitamiento de los pulsos de las extremidades superiores (enfermedad SIN PULSO) debido a una estenosis intensa de las arterias braquicefálicas, carótidas y subclavias.

Robbins y Cotran, Patología Estructural y Funcional 7ª Ed., pag. 540

MIR 90 (2755): Cuando en una biopsia arterial se observa una proliferación no uniforme de la íntima con presencia de células gigantes, debe pensarse que se trata de una:

1. Panarteritis nodosa.
2. Vasculitis leucocitoclasica (v.g. del LES).
3. Vasculitis de la enfermedad de HandSchullerChristian.
4. Arteritis de la Enfermedad de Takayasu.*
5. Vasculitis de ChurgStrauss.

2.7. Púrpura de Schönlein-Henoch

También conocida como púrpura anafilactoide, se trata de una vasculitis de pequeños vasos. Es una enfermedad pediátrica definida por la aparición de púrpura palpable, especialmente en nalgas y miembros inferiores, artralgias, síntomas gastrointestinales y glomerulonefritis. En el estudio histológico encontramos una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA en la dermis adyacente. No encontramos granulomas (MIR).

MIR 02 (7479): ¿Cuál de las siguientes enfermedades NO se caracteriza por la formación de granulomas?:

1. Arteritis de la temporal.
2. Tuberculosis.
3. Sarcoidosis.
4. Enfermedad de Kawasaki.
5. Púrpura de Schönlein-Henoch.*

2.8. Vasculitis predominantemente cutánea

También conocida como vasculitis por hipersensibilidad o vasculitis leucocitoclástica cutánea, se trata posiblemente de las vasculitis más frecuentes. Afecta predominantemente a la piel en forma de púrpura palpable (MIR) y en el estudio histológico se objetiva una infiltración por PMN de los vasos de pequeño tamaño, especialmente las vénulas postcapilares, y en fases posteriores se visualiza la "leucocitoclasia" (restos de los núcleos de los PMN) característica de estas vasculitis.

MIR 91 (2975): La vasculitis por hipersensibilidad afecta predominantemente a:

1. Pulmón.
2. Riñón.
3. Tubo digestivo.
4. Piel.*
5. Tejido muscular.

2.9. Enfermedad de Kawasaki

Enfermedad pediátrica con mayor incidencia en países orientales que afecta con gran frecuencia a las arterias coronarias, siendo esta enfermedad una de las principales causas de isquemia miocárdica en niños. Macroscópicamente es frecuente el hallazgo de aneurismas y trombosis a lo largo de toda la arteria y en el estudio microscópico visualizamos una infiltración de la pared vascular por mononucleares con formación de granulomas (MIR) y proliferación intimal. En su patogenia se invoca la actuación de superantígenos.

Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

- a) Fiebre de al menos 5 días
- b) Presencia de cuatro de las siguientes condiciones:
 1. Conjuntivitis bilateral no purulenta.
 2. Cambios de la mucosa de la orofaringe (faringitis, labios fisurados, lengua aframbuesada, etc.).
 3. Edema y/o eritema de las manos o pies; descamación, habitualmente periungueal.
 4. Rash polimorfo no vesicular de inicio en el tronco.
 5. Linfadenopatía cervical.
- c) Enfermedad no explicada por otros procesos conocidos.

2.10. Tromboangeitis obliterante

También conocida como enfermedad de Buerger. Es casi exclusiva de varones jóvenes muy fumadores. Existe una arteritis segmentaria de arterias pequeñas y medianas de los miembros superiores y/o inferiores que cursa con una inflamación aguda y crónica con formación de trombos que, en la fase aguda, presentan microabscesos (MIR), y con el tiempo, se organiza y se recanaliza. Frecuentemente se afectan las venas y nervios adyacentes.

MIR 98 (224): Ante una arteritis segmentaria de arterias pequeñas y medianas que cursa con una inflamación aguda y crónica con formación de trombos que, en la fase aguda, presentan microabscesos, debe pensarse en una de las siguientes enfermedades:

1. Vasculitis reumatoide
2. Enfermedad de Raynaud.
3. Tromboangeitis obliterante.*
4. Granulomatosis de Wegener.
5. Angiitis por hipersensibilidad.

2.11. Síndrome de Behçet

Destaca la afectación de las vénulas postcapilares (venulitis). El diagnóstico suele ser clínico.

Criterios diagnósticos de enfermedad de Behçet

Ulceraciones orales recurrentes más 2 de los siguientes:

1. Ulceraciones genitales recurrentes.
2. Lesiones oculares.
3. Lesiones cutáneas (foliculitis, eritema nodoso, exantema acneiforme).
4. Prueba de Patergia positiva.

3. Miscelánea

Hallazgos anatomopatológicos típicos en enfermedades reumatológicas

| | |
|---------------------|---|
| L.E.S. | Asas de alambre en el glomérulo. Endocarditis de Libman-Sacks. Cuerpos hematoxilínicos (MIR). Artropatía de Jaccoud. |
| Vasculitis | Púrpura palpable (2MIR). |
| Artritis reumatoide | Pannus. Nódulos reumatoides. Escleromalacia perforante. Quiste de Baker. |
| Artritis reactiva | Queratodermia blenorragica. Balanitis circinada. |
| Fiebre reumática | Cuerpos de Aschoff (MIR). Eritema marginado (Eritema anular de Leiner). |
| Gota | Tofos. |
| Artritis por TBC | Mal de Pott (Espondilodiscitis tuberculosa) |

1. Anatomía patológica de los ganglios linfáticos

1.1. Linfadenitis aguda inespecífica

Los ganglios se encuentran ingurgitados y congestivos. Al microscopio visualizamos los folículos linfoides con grandes centros germinales en donde abundan las mitosis. Cuando los agentes causales son microorganismos piógenos podemos encontrar un infiltrado de neutrófilos alrededor de los folículos, y en casos graves, necrosis de éstos.

1.2. Linfadenitis crónica inespecífica

De acuerdo a la etiología, podemos distinguir tres patrones diferentes:

A. HIPERPLASIA FOLICULAR

Se produce cuando se activa la inmunidad humoral. Encontramos un importante crecimiento de los centros germinales secundario a la proliferación de los linfocitos B y diferentes grados de diferenciación, que explica la visualización de dos zonas en el centro germinal; una oscura, compuesta por células B proliferantes indiferenciadas (centroblastos), y una clara, formada por células más maduras (centrocitos). La presencia de numerosas células fagocitarias por todo el folículo, la facilidad en distinguir la zona clara de la oscura y la conservación de la arquitectura ganglionar permite diferenciarla de un linfoma folicular. Algunas causas de hiperplasia folicular reactiva son la toxoplasmosis, la artritis reumatoide y los estadios iniciales de la infección por VIH (MIR).

MIR 98 (5907): Señale cuál de los siguientes hechos histológicos NO aparece, generalmente, en las adenomegalias del SIDA:

1. Hiperplasia folicular florida.
2. Depleción linfocitaria.*
3. Respuesta B-monocitoide sinusal.
4. Hiperplasia angiofolicular tipo Castleman.
5. Respuesta angioinmunoblástica del área T.

B. HIPERPLASIA PARACORTICAL

Aparece en las infecciones virales, especialmente la mononucleosis infecciosa, tras vacunaciones contra enfermedades virales y por toma de fármacos, destacando la difenilhidantoína. Se caracteriza por que los cambios se localizan en las zonas ocupadas por linfocitos T, que proliferan dando lugar a inmunoblastos.

C. HISTIOCITOSIS SINUSAL

También conocido como hiperplasia reticular. Encontramos distensión y prominencia de los sinusoides linfáticos, con acúmulo de histiocitos e hipertrofia de las células endoteliales. Aparece como respuesta inmune contra productos tumorales.

MIR 92 (3126): Una adenopatía muestra conservación de la estructura ganglionar con una hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical y una histiocitosis sinusal. ¿Cuál será el diagnóstico? :

1. Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico.
2. Una hiperplasia reactiva no específica.*
3. Una linfadenitis dermatopática.
4. Un linfogranuloma venéreo.
5. Enfermedad por arañazo de gato.

1.3. Adenomegalias en el sida

En los estadios iniciales, debido a la activación policlonal de los linfocitos B y a la hipergammaglobulinemia, encontramos intensa hiperplasia folicular, que determina la presencia de importantes adenomegalias. Con la evolución de la enfermedad, cesa la proliferación de las células B, dando lugar a una involución folicular progresiva con depleción linfocitaria y atrofia de los ganglios linfáticos. Por lo tanto, cuando en un paciente SIDA encontramos adenomegalias, no encontramos depleción linfocitaria (MIR).

MIR 98 (5907): Señale cuál de los siguientes hechos histológicos NO aparece, generalmente, en las adenomegalias del SIDA:

1. Hiperplasia folicular florida.
2. Depleción linfocitaria.*
3. Respuesta B-monocitoide sinusal.
4. Hiperplasia angiofolicular tipo Castleman.
5. Respuesta angioinmunoblástica del área T.

1.4. Tuberculosis

MIR 06 (8512): El diagnóstico más probable en una biopsia ganglionar laterocervical de un paciente joven caracterizada por la presencia de agregados macrofágicos con aspecto epiteloide rodeados de linfocitos y con una extensa ara central de necrosis es:

1. Infección por micobacterias.*
2. Infección por bacilos Gram positivos.
3. Sarcoidosis.
4. Reacción inflamatoria a cuerpo extraño.
5. Ganglio que drena un territorio infiltrado por un carcinoma.

2. Rechazo en el trasplante renal

2.1. Rechazo hiperagudo

Aparece a los pocos minutos u horas del trasplante. Se produce por reacción antígeno-anticuerpo en el endotelio vascular (MIR) por anticuerpos preformados, que determina una trombosis masiva y acúmulo de neutrófilos en arteriolas, capilares y glomérulos, que conducen a la necrosis del órgano.

MIR FAM 96 (4621): La reacción de rechazo hiperagudo que se produce en el plazo de minutos u horas después de un trasplante renal se debe a uno:

1. Reacción antígeno-anticuerpo en el endotelio vascular.*
2. Concentración sérica de creatinina.
3. Respuesta inflamatoria intersticial de células mononucleadas.
4. Fibrosis de la capa íntima de las arterias.
5. Presencia de un infiltrado de células cebadas.

2.2. Rechazo agudo

Aparece tras meses a años del trasplante. Hay dos tipos:

A. RECHAZO AGUDO CELULAR

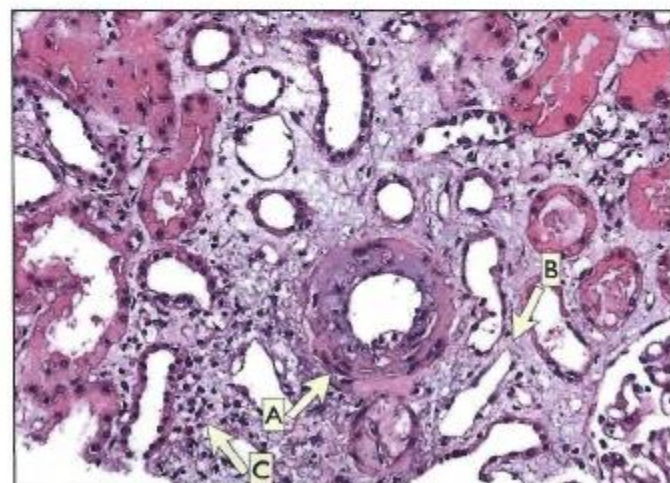
Producido por activación de las células T. Más frecuente en los primeros meses. Se caracteriza histológicamente por edema, hemorragia e infiltración intersticial por mononucleares.

B. RECHAZO AGUDO HUMORAL

Debido a la síntesis de anticuerpos antidonantes. Básicamente se produce una vasculitis necrotizante.

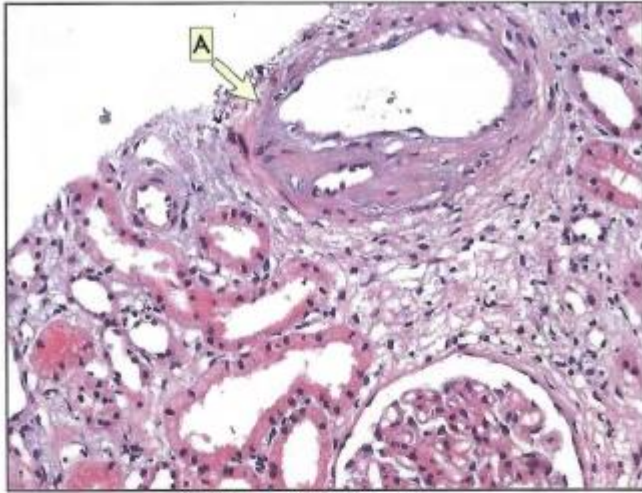
2.3. Rechazo crónico

Al igual que en el trasplante hepático o cardíaco, encontramos proliferación fibrosa endointimal arterial estenosante (MIR), que determina la pérdida de glomérulos, fibrosis intersticial y atrofia tubular.



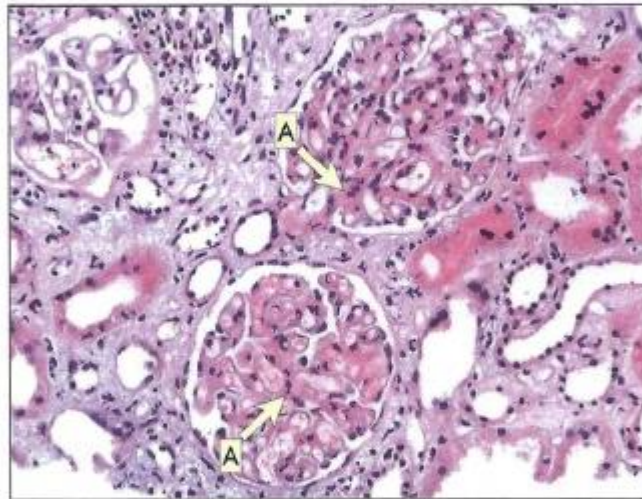
Barbara Estévez (canal)

- A: Vaso con proliferación fibrointimal y obliteración de la luz y ensanchamiento mucoso de la íntima.
 - B: Atrofia tubular con fibrosis y edema intersticial.
 - C: Componente inflamatorio crónico intersticial e intraparenquimatoso con presencia difusa de linfocitos y eosinófilos.
- H-E 100X



Rechazo crónico (renal).

- A: Pared vascular con duplicación de la luz que sugiere trombosis y recanalización.
- H-E 100X



Rechazo crónico (renal).

- A: Glomérulos con ensanchamiento mesangial, sin aumento ostensible de la celularidad.

H-E 100X

El rechazo renal crónico es un proceso que una vez iniciado es irreversible. Constituye la causa más común de fracaso del injerto a partir del año de su colocación. Los vasos, especialmente los interlobulares y los arcuados muestran proliferación fibrointimal y obliteración grave, en ocasiones con ensanchamiento mucoso de la íntima. Reduplicación o disrupción de la elástica así como fibrosis irregular de la media son hallazgos comunes. La distribución de las lesiones vasculares es irregular y desigual. Pequeños trombos en diversos estadios de organización pueden observarse. Los túbulos están atrofícos y el intersticio muestra fibrosis cicatricial difusa. Los glomérulos presentan colapso capilar isquémico, engrosamiento de la pared capilar y esclerosis segmentaria o global.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10^a Ed. (2011), vol. 1 pag. 1156

MIR 03 (7732): Los pacientes que desarrollan rechazo crónico del injerto tras trasplante renal, hepático o cardíaco, presentan como lesión común a todos ellos:

1. Infiltración inflamatoria intersticial de carácter mixto.
2. Necrosis fibrinoide de la pared vascular.
3. Proliferación fibrosa endointimal arterial estenosante.*
4. Angiogénesis difusa del injerto.
5. Infecciones frecuentes de repetición del injerto por gérmenes piógenos.

3. Hallazgos citológicos característicos

| Células características | Diagnóstico |
|--|---|
| Células clave o "Clue cells" | Vaginosis |
| Células gigantes multinucleadas con tinción de Tzanck | Infección por Herpesvirus (MIR) |
| Inclusiones citomegálicas | Infección por CMV |
| Koilocitos | Infección por virus del papiloma humano (MIR) |
| Células en llama, células de Mott, cuerpos de Dutcher y cuerpos de Russell | Mieloma múltiple |
| Células con núcleo cerebriforme | Micosis fungoide |
| Célula de Reed-Sternberg | Enfermedad de Hodgkin |
| Granulaciones de Birbeck | Histiocitosis de células de Langerhans |
| Espirales de Curschmann y cristales de Charcot-Leyden | Asma bronquial |
| Cuerpos asteroides y de Schaum | Sarcoidosis y otras enf. granulomatosas |
| Células de Paget | Enfermedad de Paget del pezón |
| Cels. con núcleos vacíos (en ojos de la huérfana Annie) | Carcinoma papilar de tiroides |
| Células en huevo frito | Oligodendroglioma |
| Células con cuerpos de molusco | Malusco contagioso |

MIR 97 (5401): La prueba de Tzanck es una tinción que revela la presencia de células gigantes multinucleadas y es útil en el diagnóstico de infecciones virales por algunos:

1. Adenovirus.
2. Enterovirus.
3. Herpesvirus.*
4. Pneumovirus.
5. Influenzavirus.

MIR 00 FAM (6643): Los Koilocitos son células patognomónicas de infección por:

1. Virus herpes simple 1.
2. Virus herpes simple 2.
3. Papiloma virus humano.*
4. Chlamydia Trachomatis.
5. Gonococia.

4. Enfermedades neurológicas degenerativas

4.1. Enfermedad de Parkinson

Histológicamente se caracteriza por despigmentación de la sustancia negra (MIR) secundaria a la pérdida de neuronas catecolaminérgicas pigmentadas de esta región, junto a la presencia de unas inclusiones intracitoplasmáticas en las neuronas restantes conocidas como cuerpos de Lewy.

MIR 00 (6972): En la enfermedad de Parkinson la lesión histopatológica más constante y definitiva de la enfermedad es:

1. Pérdida neuronal en el núcleo de Luys.
2. Despigmentación de la sustancia negra.*
3. Ovillos neurofibrilares en el hipocampo.
4. Pérdida neuronal en el núcleo de Meynert.
5. Pérdida neuronal en el lóbulo temporal.

4.2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Se caracteriza histológicamente por alteración esponjiforme de las neuronas con aspecto microvacuolado de la sustancia gris, astrogliosis reactiva a la pérdida neuronal y la presencia de placas de amiloide conocidas como placas de Kuru (MIR).

MIR 04 (7991): La triada: alteración esponjiforme de las neuronas con aspecto microvacuolado de la sustancia gris, astrogliosis y placas amiloides se presenta en una de las siguientes entidades:

1. Enfermedad de Parkinson.
2. Enfermedad de Alzheimer.
3. Enfermedad de Pick.
4. Esclerosis múltiple.
5. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.*

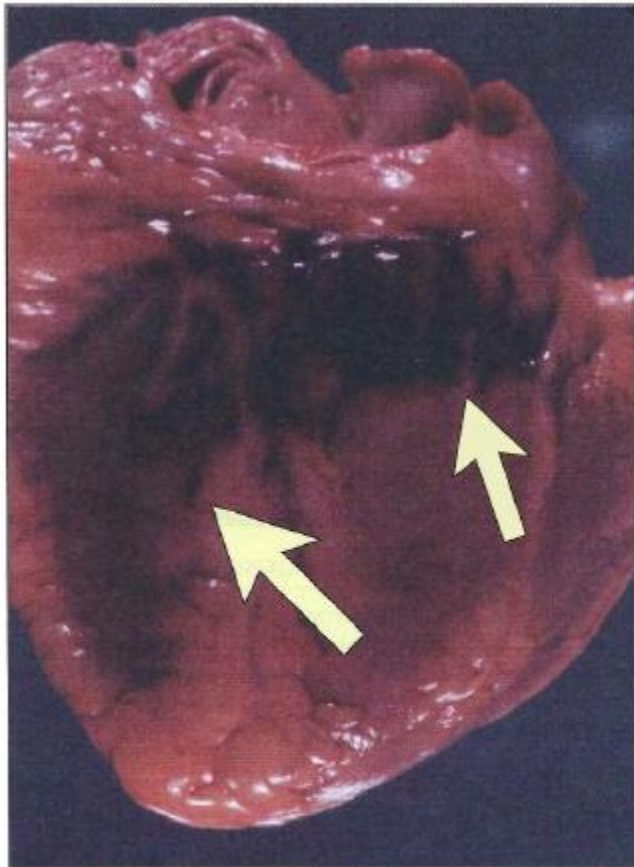
4.3. Demencias

En la enfermedad de Alzheimer las alteraciones más pronunciadas se observan en el hipocampo, corteza temporal y núcleo de Meynert. La primera lesión biológica es la disfunción o degeneración de la neurona por acción de las fibrillas de amiloide. Los signos microscópicos más notables son las placas seniles neuríticas y la degeneración neurofibrilar que se producen en el envejecimiento fisiológico pero que en la enfermedad de Alzheimer son excesivas.

MIR 08 (9030): En la enfermedad de Alzheimer se produce una degeneración de la corteza cerebral. Las lesiones que se observan en la corteza cerebral, además de las placas seniles, son:

1. Degeneración neurofibrilar.*
2. Cuerpos de Lewy.
3. Espongiosis.
4. Infiltración inflamatoria.
5. Cuerpos de Lafora.

5. Otras preguntas MIR



IAM.

Imagen macro en la que se observa una pieza de autopsia con un infarto agudo de miocardio extenso que afecta a ambos ventrículos y al septo interventricular.

MIR FAM 96 (4531): El tumor orbitario benigno más frecuente en el adulto es el:

1. Epidermoide.
2. Hemangioma cavernoso.*
3. Meningioma.
4. Neurinoma.
5. Adenoma pleomorfo de glándula lagrimal.

MIR FAM 97 (5121): ¿Qué diagnóstico se debe hacer cuando se estudia un segmento de colon que carece de los plexos de Meissner y de Auerbach?:

1. Colon de abuso de calárticos.
2. Enfermedad isquémica intestinal.
3. Megacolon congénito.*
4. Megacolon tóxico.
5. Trastorno funcional y psicomotor.

MIR FAM 97 (5123): Un infarto subendocárdico agudo suele asociarse con mayor frecuencia a:

1. Rotura de placa de ateroma sin trombosis sobreañadida.
2. Trombosis coronaria por aterosclerosis.
3. Hemorragia de la placa de ateroma.
4. Estenosis coronaria difusa de origen ateroscleroso.*
5. Ateroembolismo múltiple post-rotura de placa de ateroma.

