Georgina Ossani, Estela Krowicki, Néstor Lago

Departamento de Patología Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Patología I: Guía de preparados histológicos

Contenidos

[Introducción 3](#_Toc17897095)

[Utilización de los microscopios 3](#_Toc17897096)

[Evaluación de preparados histológicos 3](#_Toc17897097)

[TP 1: Patología celular 5](#_Toc17897098)

[Páncreas: Citoesteatonecrosis 5](#_Toc17897099)

[Pulmón: Necrosis caseosa 6](#_Toc17897100)

[Riñón: Autolisis 6](#_Toc17897101)

[Riñón: Infarto anémico 6](#_Toc17897102)

[Riñón: Nefrosis osmótica 6](#_Toc17897103)

[TP 2: Patología circulatoria y metabólica 7](#_Toc17897104)

[Corazón: Infarto agudo de miocardio 7](#_Toc17897105)

[Hígado: Esteatosis 7](#_Toc17897106)

[Paquete vásculo-nervioso: Trombosis arterial 8](#_Toc17897107)

[Paquete vásculo-nervioso: Trombosis venosa antigua recanalizada con trombo reciente 8](#_Toc17897108)

[Placa de ateroma 8](#_Toc17897109)

[Pulmón: Congestión y edema 10](#_Toc17897110)

[Pulmón: Infarto hemorrágico 10](#_Toc17897111)

[Riñón: Diabetes 10](#_Toc17897112)

[TP 3: Inflamación y reparación 11](#_Toc17897113)

[Apéndice cecal: Apendicitis Aguda Flegmonosa 11](#_Toc17897114)

[Riñón -Pielonefritis crónica inespecífica 11](#_Toc17897115)

[Estómago: Úlcera péptica crónica en actividad 12](#_Toc17897116)

[Hígado: Cirrosis micronodular 12](#_Toc17897117)

[Intestino delgado: Peritonitis subaguda en organización 13](#_Toc17897118)

[Piel: Granuloma de tipo cuerpo extraño 13](#_Toc17897119)

[TP4: Inmunopatología 14](#_Toc17897120)

[Bazo: Amiloidosis 14](#_Toc17897121)

[Membrana sinovial: Nódulo reumatoide (sinovitis) 14](#_Toc17897122)

[Pulmón: Neumonía por citomegalovirus 15](#_Toc17897123)

[Riñón: Nefropatía lúpica 15](#_Toc17897124)

[Riñón: Rechazo de trasplante 16](#_Toc17897125)

[Tiroides: Tiroiditis de Hashimoto 16](#_Toc17897126)

[TP 5: Patología infecciosa 17](#_Toc17897127)

[Lengua de rata: Triquinosis experimental 17](#_Toc17897128)

[Piel: Lepra 18](#_Toc17897129)

[Pulmón: Paracoccidioidomicosis 18](#_Toc17897130)

[Pulmón: Tuberculosis miliar exudativa 18](#_Toc17897131)

[Riñón: Pielonefritis tuberculosa 19](#_Toc17897132)

[TP 6: Enfermedades genéticas y ambientales 19](#_Toc17897133)

[Hueso: Osteosarcoma 19](#_Toc17897134)

[Pulmón: Silicosis 20](#_Toc17897135)

[Ojo: Retinoblastoma 20](#_Toc17897136)

[TP 7: Neoplasias 20](#_Toc17897137)

[Colon: Adenocarcinoma 20](#_Toc17897138)

[Estómago: Sarcoma mioblástico 21](#_Toc17897139)

[Inmunohistoquímica: 22](#_Toc17897140)

[Ganglio Linfático: Linfoma de Hodgkin, variedad esclerosis nodular 22](#_Toc17897141)

[Ovario: Teratoma maduro 22](#_Toc17897142)

[Pulmón: Linfangitis carcinomatosa 23](#_Toc17897143)

[Pulmón: Carcinoma epidermoide 23](#_Toc17897144)

[Recto: Adenoma 24](#_Toc17897145)

[Riñón: carcinoma papilar 24](#_Toc17897146)

[Útero: Leiomioma 25](#_Toc17897147)

[Bibliografía 26](#_Toc17897148)

# Introducción

## Utilización de los microscopios

Para encender el microscopio se debe presionar el botón de encendido/apagado y luego subir la intensidad de la luz. Para apagar el microscopio se debe bajar la intensidad de la luz y luego presionar el botón de encendido/apagado. De esta manera, se prolonga la vida útil de la lámpara de luz del microscopio.

Ante cualquier desperfecto, dar aviso a un Ayudante o Jefe de Turno. Su colaboración es fundamental para la conservación de los recursos disponibles de las aulas.

## Evaluación de preparados histológicos

Un preparado histológico se examina primero a simple vista y luego se coloca en el microscopio. Antes de la observación microscópica, asegúrese de colocar el cubreobjetos enfrentado al objetivo (hacia arriba), esto permite obtener una distancia focal adecuada (visión nítida) y evita la rotura del preparado histológico.

Se debe considerar que algunos de los preparados histológicos aquí descriptos puedan no ser seleccionados como herramienta docente durante su curso o ser cambiado de orden de ser necesario.

El examen histológico inicial se debe realizar en aumento panorámico, ya que es fundamental tener una visión general del preparado y evitar confusiones en la interpretación del mismo. Luego se pasa a aumentos mayores en búsqueda de detalles. Al enfrentar un preparado histológico, el alumno debe tener presente la histología normal, ya que ésta le permitirá realizar el diagnóstico diferencial entre los órganos.

La mayoría de los preparados utilizados para docencia en este Departamento tienen algún sector de órgano normal. El alumno debe poder reconocerlo y justificar, mediante la descripción de sus características histológicas, el diagnóstico de órgano.

Posteriormente, dentro del marco de un órgano específico, el alumno deberá describir las características patológicas que observe en su preparado. Tenga en cuenta que no todas las características están presentes en cada uno de los preparados histológicos.

Por último, ya habiendo descripto la morfología alterada, se debe realizar el diagnóstico de la patología.

Dentro de las características patológicas en un preparado microscópico podemos encontrar:

* Alteraciones en la histoarquitectura (en la organización tisular)
* Alteraciones citológicas (en núcleo y citoplasma)
* Alteraciones en el número y tamaño celular
* Acúmulos de sustancias
* Presencia de microorganismos y su repercusión en los tejidos afectados
* Presencia de infiltrados celulares (inflamatorio, neoplásico)
* Neoformación tisular – Reemplazo celular

Es importante evaluar la extensión (focal o difusa) e intensidad (leve, moderado o severa) de las alteraciones.

Además, podemos orientar la naturaleza de la lesión, diferenciando como punto de gran valor, si los patrones morfológicos orientan a considerar la lesión como:

* Neoplásica
	+ Benigna
	+ Indeterminada
	+ Maligna
* No neoplásica
* Adaptativa/Degenerativa
* Inflamatoria
* Infecciosa
* Vascular
* Genética
* Inmunitaria
* Ambiental
* Nutricional
* Malformativa

En la práctica diaria, antes del diagnóstico anatomopatológico, es ideal la correlación con los datos clínicos y estudios complementarios del paciente.

Es muy importante que el alumno pueda aprender a interpretar una descripción histológica, ya que, en la práctica asistencial diaria, en ciertas ocasiones no puede arribarse a un diagnóstico de certeza mediante el estudio microscópico de un material y deberá recurrir a técnicas diagnósticas especiales, radiológicas, genéticas y moleculares. El médico tratante debe correlacionar la descripción, aproximación diagnóstica o diagnóstico de certeza con las características clínicas que presente su paciente, y de esa forma instaurar un tratamiento racional.

En resumen, las etapas de evaluación de un preparado histológico son las siguientes:

1. Descripción de estructuras normales que justifiquen el diagnóstico de órgano
2. Diagnóstico de órgano
3. Descripción de características patológicas que puedan justificar el diagnóstico de patología
4. Diagnóstico anatomopatológico

# TP 1: Patología celular

## Páncreas: Citoesteatonecrosis

Los cortes histológicos muestran páncreas coloreado con la técnica de hematoxilina-eosina en el que se identifica tejido glandular separado en lobulillos. Los mismos presentan acinos serosos y ductos tapizados por epitelio cuboide a cilíndrico simple. Presencia de abundantes filetes nerviosos y zonas de fibrosis. En algunas zonas se observa infiltrado inflamatorio polimorfonuclear y linfoplasmocitario. No se identifican islotes de Langerhans, por lo cual suponemos que se trata de cabeza de páncreas. El tejido adiposo adyacente se encuentra alterado con ausencia de núcleos y parcialmente reemplazado por masas eosinófilas amorfas. Esto corresponde a un tipo de necrosis del tejido adiposo “citoesteatonecrosis”. En algunos preparados pueden observarse sobre estas zonas de citoesteatonecrosis áreas de coloración levemente basófila que pueden corresponder a depósitos de calcio. Además, se observan sectores mal delimitados de parénquima pancreático con coloración acidófila donde no se pueden identificar estructuras celulares (necrosis).

Este tipo de necrosis puede producirse luego de la liberación de enzimas pancreáticas en la cavidad peritoneal o como consecuencia de una lesión traumática en otro sitio de la economía rico en tejido adiposo (ej. mama).

## Pulmón: Necrosis caseosa

Histología normal del pulmón: estructuras tubulares revestidas por epitelio pseudoestratificado, cilíndrico, ciliado, con células caliciformes que corresponden a bronquíolos y espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que son los alvéolos.

Los cortes histológicos coloreados con hematoxilina eosina muestran, espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que corresponde n a los alvéolos, esto nos orienta para hacer el diagnóstico de órgano. En otro sector, el parénquima pulmonar se encuentra reemplazado por un material amorfo eosinófilo con numerosos fragmentos basófilos pequeños, correspondiendo a detritus celulares (eosinófilo), restos nucleares que forman el llamado “polvillo nuclear” (basófilo), constituyendo lo que se conoce como necrosis caseosa o necrosis “sucia”. Además, se observan leucocitos polimorfonucleares.

Muchos de los alvéolos adyacentes a los focos de necrosis presentan cambios relativos y se encuentran ocupados por un material eosinófilo amorfo acelular que corresponde a líquido de edema, leucocitos polimorfonucleares y fibrina, y material necrótico.

## Riñón: Autolisis

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos.

Los cortes histológicos muestran riñón coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observa en visión panorámica aumento difuso de la eosinofilia, es decir en todo el preparado. A mayor aumento, se observa borramiento de los límites celulares, incremento del tamaño de las células (por tumefacción), algunas de estas presentando núcleos picnóticos y cariólisis, y disminución del calibre de las luces tubulares, glomerulares y vasculares. Esto último se debe al espacio ocupado por el aumento del tamaño de las células que revisten las estructuras y a la presencia de detritus. No se reconoce tejido no afectado o normal. No se observa infiltrado inflamatorio por la falta de respuesta celular.

## Riñón: Infarto anémico

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos.

Los cortes histológicos muestran riñón coloreado con la técnica de hematoxilina-eosina en el que se identifican 3 zonas; una conservada, otra con aumento de la eosinofilia y disminución de la basofilia y una zona intermedia entre estas dos. A mayor aumento, en la zona de mayor eosinofilia, se observa una disminución del número de núcleos en todas las estructuras (cariólisis) con preservación de la histoarquitectura, lo que permite seguir identificando las estructuras microscópicas características de este órgano. En los túbulos se observa desprendimiento parcial del epitelio, con presencia de detritus en su luz. Estas características corresponden a una necrosis por coagulación. La zona intermedia o de transición presenta características de ambas zonas, además de focos de infiltrado inflamatorio polimorfonuclear y zonas de hemorragia, que se corresponden con la respuesta heterolítica en la necrosis.

## Riñón: Nefrosis osmótica

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos. Se observa además en este preparado una papila renal y un cáliz menor (túbulos alineados que desembocan en una luz tapizada por epitelio de transición).

La examinación macroscópica permite reconocer un riñón de tamaño pequeño (riñón de rata). Los cortes histológicos muestran riñón coloreado con la técnica de PAS en el que se identifica a nivel de las células tubulares múltiples vacuolas en citoplasma, ópticamente negativas, que provocan un aumento de tamaño de las células y disminución de la luz tubular. La afectación de los túbulos es mayor en túbulos contorneados proximales sector donde se produce la mayor reabsorción. La técnica de PAS permite identificar el ribete en cepillo y las membranas basales. Las vacuolas no están teñidas, por lo tanto, podemos descartar que se trate de acumulación de hidratos de carbono complejos.

Técnica para grasa como Aceite Rojo O serían necesarias para descartar acúmulos lipídicos. Las vacuolas se producen como consecuencia de la reabsorción de un azúcar complejo (sacarosa en este modelo) en el túbulo contorneado proximal y la posterior entrada de agua por la acción osmótica del mismo. Es un ejemplo de lesión celular reversible ya que luego de aproximadamente 48 h. de la lesión inicial (dosis única intraperitoneal de sacarosa) la vacuolización desaparece.

# TP 2: Patología circulatoria y metabólica

## Corazón: Infarto agudo de miocardio

Histología normal del corazón: órgano hueco constituido por tres capas, una externa formada por células planas de origen mesotelial que recubren tejido conectivo y adiposo vascularizado, una media constituida por células musculares con núcleo central y estriaciones transversales y una interna endotelial con escaso tejido conectivo laxo subyacente.

Los cortes histológicos muestran corazón coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se identifican fibras miocárdicas con aumento de la eosinofilia y disminución de la basofilia por pérdida de núcleos (cariólisis), pérdida de las estriaciones transversales y edema interfibrilar. Esto corresponde a necrosis de coagulación. Entre las fibras necróticas puede observarse hemorragia y escaso infiltrado inflamatorio polimorfonuclear. En otro sector del preparado, las células necróticas han sido reemplazadas por tejido de granulación. El mismo está constituido por tejido conectivo laxo, vasos de neoformación, infiltrado inflamatorio, fibroblastos, histiocitos y marcado edema. Las zonas de necrosis están distribuidas en forma parcheada o en banda separadas por tejido de granulación y tejido normal. En la luz del órgano se observa un trombo de reciente formación que se encuentra adherido al subendocardio en el que se identifica fibrina, hematíes y células inflamatorias.

El infarto agudo de miocardio es un claro ejemplo de necrosis tisular que se produce por hipoxia isquémica debido al cese abrupto del aporte sanguíneo arterial (arterias coronarias).

## Hígado: Esteatosis

Los cortes histológicos muestran tejido conectivo con arteria, vena y canalículo biliar que corresponde a espacios porta. Adyacente a los mismos se observan células poligonales de citoplasma eosinófilo, grumoso, con núcleo redondo y central (hepatocitos). Esto permite hacer el diagnóstico de hígado.

La mayor parte de los hepatocitos presentan una gran vacuola, ópticamente negativa que desplaza el núcleo hacia la periferia. En sectores se observan focos de infiltrado inflamatorio mononuclear.

El procesamiento del tejido con inclusión en parafina ha eliminado los lípidos por lo que las vacuolas se ven como espacios ópticamente negativos.

Técnicas realizadas con cortes por congelación, (es decir tacos de tejido congelado a

-20º C y cortados sin incluir en parafina, coloreados con técnica de Sudán o con Aceite Rojo O), permiten confirmar la naturaleza lipídica del contenido de las vacuolas.

La esteatosis es una alteración subletal observada en células con funciones importantes en el metabolismo de ácidos grasos como el hígado.

Las causas más frecuentes se relacionan con alteraciones nutricionales, sobrecarga lipídica, hipoxia, tóxicos como el alcohol y determinados fármacos.

## Paquete vásculo-nervioso: Trombosis arterial

Paquete vásculo-nervioso en el que se observa arteria, vena, arteriolas, pequeños filetes nerviosos y tejido adiposo. Luz de la vena parcialmente colapsada.

La arteria presenta una zona de engrosamiento de la pared a expensas de tejido conectivo o fibroso que presenta áreas más claras, que corresponden a depósitos de lípidos, constituyendo una placa fibroadiposa. En la placa se identifican tejido de granulación con vasos de neoformación, infiltrado inflamatorio mononuclear y depósitos de hemosiderina. Además, en una zona se observa material grumoso basófilo que corresponde a calcificación distrófica. En sectores la placa está rota y presenta adherido un trombo de reciente formación que ocluye toda la luz, en el que se identifican fibrina y elementos formes de la sangre. Focalmente en el trombo, se pueden distinguir vasos de neoformación, tejido conectivo y células inflamatorias, que indican el inicio de la organización.

Estos hallazgos corresponden a una placa aterosclerótica complicada con calcificación, rotura y trombosis.

## Paquete vásculo-nervioso: Trombosis venosa antigua recanalizada con trombo reciente

Paquete vásculo-nervioso en el que se observa arteria, vena, arteriolas, pequeños filetes nerviosos y tejido adiposo.

Los cortes histológicos muestran en la luz de la vena, bandas o tabiques de tejido conectivo por el que transcurren vasos pequeños y capilares; infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y depósitos de hemosiderina. Estos tabiques delimitan luces con revestimiento endotelial (recanalización). Las mismas se encuentran ocupadas por trombos de reciente formación en los que se identifica fibrina, eritrocitos y células inflamatorias (elementos formes de la sangre). Las bandas de tejido conectivo corresponden a un trombo antiguo organizado y recanalizado con oclusión de las luces secundarias por trombos de reciente formación.

La trombosis puede producirse en cualquier región vascular, adquiriendo distintas características. El ejemplo utilizado corresponde a un sector vascular de flujo lento (trombosis de las venas profundas de las piernas). La migración por el torrente circulatorio de parte de esos trombos genera la formación de un émbolo cuyo destino final puede ser la oclusión de un vaso de menor calibre generando pérdida o disminución del flujo de dicho vaso (ej. tromboembolismo pulmonar). Esta es una causa frecuente de tromboembolismo en pacientes hospitalizados.

## Placa de ateroma

En los cortes histológicos coloreados con la técnica de hematoxilina-eosina se observa pared de órgano tubular, con una superficie lisa de revestimiento plano (íntima) que se continua con una capa muscular rica en fibras elásticas.

La capa más externa (adventicia) está constituida por tejido conectivo-adiposo y presencia de vasos de delicada pared (*vasa vasorum*).

La íntima y parte de la media de la estructura vascular se observa irregularmente ensanchada por la formación de una placa constituida por material en parte necrótico, amorfo, presencia acúmulos de forma espicular y coloración negativa (cristales de colesterol) y material granular basófilo (calcio).

COMENTARIO: La enfermedad ateromatosa se asocia fuerte e independientemente a cuatro factores de riesgo:

* Tabaquismo: El tabaquismo posee un elevado poder aterogénico.
* Hiperlipemia: El aumento de colesterol y triglicéridos en sangre, contribuye de forma notable al desarrollo de las placas de ateroma.
* Diabetes: La presencia de diabetes en individuos con aterosclerosis, aumenta el riesgo de padecer un accidente vascular entre 2 y 4 veces.
* Hipertensión Arterial: El incremento de la presión en el vaso parece ser el mecanismo más evidente por el cual la hipertensión constituye un factor de riesgo para la aterosclerosis.

La obesidad, el estrés, el sedentarismo y la edad contribuyen conjuntamente con factores genéticos y alimentarios a su desarrollo por lo que se constituye en una patología frecuente en las sociedades más desarrolladas.

## Pulmón: Congestión y edema

Histología normal del pulmón: estructuras tubulares con pared de tejido muscular liso y conectivo, revestidas por epitelio pseudoestratificado, cilíndrico, ciliado, con células caliciformes que corresponden a bronquíolos, tabiques de tejido conectivo y espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que son los alvéolos.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observan bronquíolos con desprendimiento del epitelio y antracosis. Tabiques alveolares engrosados por la presencia de material eosinófilo, amorfo (edema) y aumento del calibre de los capilares, que se encuentran dilatados por la presencia de hematíes (congestión, más de dos eritrocitos por capilar). Estos tabiques, en algunos sectores están rotos, dando lugar a enfisema. Algunos alvéolos están ocupados por material eosinófilo, amorfo, homogéneo (edema) y muestran células grandes con pigmento citoplasmático (macrófagos cargados con hemosiderina). En ciertos sectores se observan focos de infiltrado inflamatorio mononuclear y polimorfonuclear. En la periferia del preparado histológico se observa pleura y fibrosis subpleural.

El edema pulmonar se debe al pasaje de líquido del septo alveolar hacia la luz como consecuencia de aumento de la presión capilar pulmonar en la insuficiencia cardíaca izquierda

La ruptura de vasos congestivos genera el pasaje de eritrocitos al espacio alveolar con focos de hemorragia y posterior fagocitosis por macrófagos.

## Pulmón: Infarto hemorrágico

Histología normal del pulmón: espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que son los alvéolos.

Los cortes histológicos coloreados con hematoxilina eosina muestran alvéolos con edema y presencia de hematíes en su interior (que son identificados en la periferia del preparado). En un extenso sector la histoarquitectura pulmonar se encuentra borrada ya que el parénquima pulmonar presenta incremento de la eosinofilia y disminución de la basofilia (necrosis de coagulación); además, los espacios alveolares se encuentran ocupados por hematíes. Estos cambios dificultan y hasta impiden realizar un reconocimiento de las estructuras es este sector.

Los infartos hemorrágicos se desarrollan en órganos con doble circulación. El pulmón y los intestinos son los órganos más afectados por este tipo de lesión.

## Riñón: Diabetes

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos.

Los cortes histológicos muestran riñón coloreado con hematoxilina eosina en el que se observa alteración tanto de los glomérulos como de los túbulos, vasos e intersticio. A nivel glomerular hay engrosamiento de la membrana basal de los capilares, esclerosis mesangial difusa y glomeruloesclerosis nodular. La esclerosis mesangial difusa se debe a depósitos de material extracelular que se tiñe con la técnica de PAS, y en menor medida a proliferación de las células mesangiales. La glomeruloesclerosis nodular (glomeruloesclerosis intercapilar o lesión de Kimmelstiel-Wilson) se evidencia por nódulos hialinos (constituidos por material eosinófilo, amorfo y acelular) que se encuentran entre los capilares glomerulares, y que también se tiñen con PAS. Se observan además algunos glomérulos en oblea o totalmente esclerosados. Los túbulos se encuentran atróficos, algunos de ellos dilatados y con adelgazamiento epitelial, y con engrosamiento de la membrana basal. A nivel intersticial se identifica fibrosis e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, conformando una pielonefritis crónica. Las paredes de las arteriolas se encuentran engrosadas por el depósito de material hialino, con afección de arteriolas aferentes y eferentes.

La glomeruloesclerosis diabética produce alteración en la barrera de filtración

(membrana basal glomerular) y acumulación progresiva de la matriz extracelular glomerular que funcionalmente se inicia con pérdida de proteínas y puede conducir a insuficiencia renal crónica, siendo una de las causas más frecuentes.

# TP 3: Inflamación y reparación

## Apéndice cecal: Apendicitis Aguda Flegmonosa

Histología normal del apéndice cecal: Órgano hueco, circular, constituido por mucosa revestida por epitelio cilíndrico simple, glandular, con abundantes células caliciformes, con criptas y sin vellosidades. En la lámina propia y en la submucosa hay folículos linfoides con centros germinales e infiltrado inflamatorio mononuclear que es parte del tejido linfoide normal asociado a la mucosa. Además, presenta submucosa, muscular propia y serosa.

Los cortes histológicos muestran mucosa con solución de continuidad en donde se observan pseudopólipos constituidos por detritus celulares, fibrina y leucocitos. En el espesor de la pared se observa la separación de los haces de músculo liso y distintos planos del órgano producida por los focos de infiltrado inflamatorio con abundantes polimorfonucleares neutrófilos (flemón). A nivel de la serosa se observa engrosamiento a expensas de edema, tejido conectivo laxo, vasos de neoformación, infiltrado inflamatorio a predominio polimorfonuclear y depósitos de fibrina (Peritonitis).

La apendicitis es un claro ejemplo de inflamación aguda. Frecuente causa de dolor abdominal severo en jóvenes y adolescentes, rara en niños durante la primera infancia y adultos. La ruptura parietal y extensión a la cavidad peritoneal (peritonitis) es una complicación grave y temida de las apendicitis no diagnosticadas en etapas tempranas.

## Riñón -Pielonefritis crónica inespecífica

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos.

El preparado muestra variable grado de lesión que compromete todos los compartimentos.

A nivel intersticial se observan zonas de fibrosis y moderado infiltrado inflamatorio mononuclear o crónico que produce un aumento de la separación de las estructuras tubulares. Los túbulos se encuentran en gran parte dilatados, con aplanamiento del epitelio (*atrofia tubular*) y contenido eosinófilo, amorfo, homogéneo que corresponden a cilindros proteicos (*imagen de pseudotiroidización*). Algunos glomérulos se encuentran conservados, otros presentan engrosamiento de la cápsula de Bowman y zonas de esclerosis, mientras que muchos otros completamente obliterados (esclerosis global).

Los vasos presentan grado variable de engrosamiento y arterioesclerosis. No es posible determinar la naturaleza de este cuadro histológico.

La pielonefritis crónica es causa frecuente de insuficiencia renal. En la infancia se relaciona con reflujo y en el adulto más frecuentemente con obstrucción en el tracto urinario inferior. Ambas situaciones favorecen las infecciones ascendentes y la consiguiente respuesta inflamatoria.

## Estómago: Úlcera péptica crónica en actividad

Histología normal del estómago: Pared de órgano constituida por mucosa revestida por epitelio superficial cilíndrico. Las glándulas se encuentran revestidas por epitelio cúbico y en la profundidad de las mismas se observan células principales y parietales. Submucosa, muscular propia y serosa.

Los cortes histológicos muestran solución de continuidad a nivel de la mucosa y submucosa constituyendo una úlcera. En el fondo de la úlcera se identifican detritus celulares y material fibrino-leucocitario. Adyacente al mismo, en el tejido viable, se observan vasos de neoformación, infiltrado inflamatorio mixto mononuclear y polimorfonuclear, tejido conectivo laxo, entremezclado con bandas de músculo liso de la muscular propia. Esta última se encuentra traccionada y reorientada debido al proceso inflamatorio. Además, se observa hiperplasia de filetes nerviosos. Más profundamente, hacia la serosa, se observa tejido fibroso e infiltrado inflamatorio mononuclear.

La imagen histológica corresponde a una úlcera péptica crónica en actividad.

La mucosa remanente, adyacente a la úlcera, presenta severas alteraciones tanto arquitecturales como celulares, con sectores de metaplasia intestinal (frecuentemente asociada a la gastritis crónica), dilatación y aplanamiento glandular, y migración de leucocitos intraepiteliales.

El corion submucoso muestra edema y severa inflamación predominantemente linfocitaria. La mucosa gástrica está normalmente protegida, la ulceración se debe al fracaso de los mecanismos protectores y la predominancia de los agentes lesivos entre los que se encuentran la acidez gástrica por ácido clorhídrico y pepsinas.

El *Helicobacter pylori* ha sido identificado como el primer agente bacteriano relacionado con una lesión inflamatoria en un área con pH tan bajo como el estómago y vinculado a la gastritis crónica, así como a linfomas asociados a las mucosas llamados MALT. Dichos linfomas se corresponden con una proliferación de células B extranodales.

## Hígado: Cirrosis micronodular

Los cortes histológicos muestran en panorámico una alteración total y difusa de la histoarquitectura del órgano. Los hepatocitos se disponen formando nódulos, en los que no se identifica vena centrolobulillar, separados por gruesos tractos de tejido conectivo denso. En los tractos fibrosos se observan elementos dispersos de la tríada portal, proliferación ductular e infiltrado inflamatorio mononuclear.

En algunos preparados pueden identificarse focos de hepatocitos con cambio graso y hepatocitos con grado variable de alteración núcleo-citoplasmática (cambios de carácter reactivo).

La cirrosis es una forma de hepatopatía crónica irreversible y constituye la resultante final de muchos procesos mórbidos en el hígado.

Como se describe, la destrucción hepatocitaria, la respuesta inflamatoria, la reparativa con fibrogénesis y la regeneración insuficiente con formación de nódulos constituyen la morfología habitual. La hepatopatía alcohólica, las hepatitis virales, autoinmunes, enfermedades metabólicas y genéticas constituyen las causes más frecuentes.

## Intestino delgado: Peritonitis subaguda en organización

Histología normal del intestino delgado: Pared de órgano constituida por mucosa con vellosidades y criptas, revestidas por epitelio cilíndrico simple que presenta células caliciformes y especialización de membrana (chapa estriada), lámina propia y muscular de la mucosa. Submucosa, muscular propia y serosa.

Los cortes histológicos muestran serosa peritoneal engrosada a expensas de tejido conectivo laxo, vasos de neoformación, congestión vascular, infiltrado inflamatorio mononuclear y polimorfonuclear, focos de hemorragia y depósitos de fibrina.

El vaso de neoformación se caracteriza por presentar pared delgada, muchas veces discontinua, y una luz amplia e irregular. En algunos sectores se evidencia transmigración leucocitaria.

La peritonitis generalmente se debe a la extensión de un proceso inflamatorio del tubo digestivo a la cavidad abdominal.

## Piel: Granuloma de tipo cuerpo extraño

Histología normal de la piel: epitelio plano, estratificado, queratinizado que constituye la epidermis; por debajo tejido conectivo que corresponde a la dermis y más en profundidad tejido adiposo que constituye la hipodermis. En la dermis se identifican folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas ecrinas.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observa en la dermis profunda uno o varios grupos constituidos por células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño, y escasos linfocitos y plasmocitos. Las células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño se caracterizan por presentar un citoplasma eosinófilo fuerte y múltiples núcleos redondeados u ovoides dispuestos en forma desordenada, con cromatina laxa y nucléolo pequeño. Dentro de estas células o adyacente a las mismas puede identificarse el cuerpo extraño; en algunos preparados se observan fragmentos de hilo de sutura y en otros fragmentos pilosos.

# TP4: Inmunopatología

## Bazo: Amiloidosis

Histología normal de bazo: cápsula que emite tabiques hacia el interior del órgano; tejido linfoide que se dispone en folículos o trabéculas. Entre las trabéculas se encuentran los sinusoides con elementos de la sangre en su interior.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observa un órgano linfoide rodeado por una cápsula de tejido conectivo que emite tabiques hacia el interior del mismo. La histoarquitectura está muy modificada. En algunos sectores se observan estructuras vasculares de tipo sinusoidal y elementos formes de la sangre. En algunos sectores se observa un remanente de acúmulos linfoides con un vaso cercano (folículo de Malpighi). Gran parte de los folículos esplénicos y en menor medida los sinusoides, se encuentran reemplazados por una sustancia homogénea, eosinófila, amorfa en forma de nódulos que corresponde a amiloide. Para confirmarlo deben realizarse técnicas especiales, como la técnica histoquímica de Rojo Congo, en la que se evidencia al amiloide color verde manzana visualizado con luz polarizada. También pueden emplearse técnicas de inmunofluorescencia, utilizando la Tioflavina T. Además, la microscopía electrónica, permite visualizar la presencia de fibrillas distribuidas al azar de alrededor de 8 nanómetros de espesor.

La amiloidosis constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que se producen como consecuencia de acumulación en el espacio intercelular de una sustancia proteica de variados orígenes que tienen en común su estructura fibrilar Beta plegada.

Hasta mediados del Siglo XX con mayor frecuencia eran las secundarias, asociadas a enfermedades inflamatorias crónicas (lepra, tuberculosis, bronquiectasias). En la actualidad son las relacionadas a discrasias de células plasmáticas.

## Membrana sinovial: Nódulo reumatoide (sinovitis)

En el preparado histológico se observan fragmentos de tejido hialino, ricamente vascularizado y con presencia de abundantes filetes nerviosos que forman parte de una pared sinovial, constituyendo en algunas áreas estructuras cavitadas. La observación permite apreciar numerosas áreas nodulares que comprometen la pared constituidas por centros de necrosis fibrinoide rodeados por una empalizada de células histiodes y linfocitos, con presencia de ocasionales células gigantes de tipo cuerpo extraño. La necrosis fibrinoide también puede apreciarse en el área interna de la sinovial donde la respuesta inflamatoria reemplaza el revestimiento.

La sinovitis afecta entre el 15-17% de los pacientes con artritis reumatoide y es más frecuente en mujeres. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica, recurrente, sistémica y con activación de mecanismos de autoinmunidad, que lesiona las articulaciones y se caracteriza por presentar sinovitis crónicas con destrucción de la articulación.

## Pulmón: Neumonía por citomegalovirus

Histología normal del pulmón: estructuras tubulares revestidas por epitelio pseudoestratificado, cilíndrico, ciliado y con células caliciformes, que también presentan placas de cartílago, músculo liso y glándulas seromucinosas, que corresponden a bronquios. Espacios vacíos tapizados por epitelio plano simple que corresponden a los alvéolos. Vasos sanguíneos de diferente calibre.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observan estructuras bronquiales; alvéolos, algunos conservados y otros con enfisema y vasos de diferente calibre. Se distinguen áreas de necrosis de coagulación. A nivel alveolar se observa desprendimiento de gran cantidad de neumonocitos. Algunas células presentan cambios citomegálicos con aumento del tamaño nuclear y presencia de una gran inclusión basófila intranuclear que determina la formación de un halo claro entre la inclusión y la membrana nuclear. Muchas de estas presentan citoplasma amplio y granular. Se identifican aisladas células binucleadas. Se observa ensanchamiento de los tabiques alveolares a expensas de edema e infiltrado inflamatorio mononuclear (linfocitos, plasmocitos y macrófagos), y vasos capilares con marcada congestión. Además, se observan macrófagos con pigmento marrón dorado (siderófagos), macrófagos con pigmento negruzco (antracosis), y pigmento formólico distribuido al azar (artefacto).

Comentario: Los cambios citomegálicos pueden afectar a neumonocitos, macrófagos, células endoteliales y otras células. La infección por citomegalovirus es muy común pero este tipo de neumonías son más frecuentes en pacientes inmunosuprimidos. Puede presentarse con afectación de otros órganos como esófago, intestino y ojo desarrollando retinitis que evoluciona a la ceguera.

## Riñón: Nefropatía lúpica

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos.

Corte histológico coloreado con la técnica de PAS en el que se observan glomérulos, túbulos, intersticio y vasos que permiten hacer el diagnóstico de riñón. Las alteraciones glomerulares son variadas y de diferente grado de intensidad. La gran variedad de lesiones que pueden observarse a nivel renal se debe a variaciones en la respuesta inmunológica entre diferentes individuos o en un individuo con el correr del tiempo. Se pueden observar lesiones en las diferentes estructuras que conforman este órgano. A nivel glomerular: algunos glomérulos en oblea o con esclerosis global; engrosamientos segmentarios de intensa eosinofilia de las paredes capilares por depósitos inmunológicos a nivel subendotelial, esto se conoce como imágenes en asa de alambre. En algunos capilares glomerulares se observan trombos hialinos constituidos por material eosinófilo homogéneo que ocupa la luz; engrosamiento segmentario de la pared capilar e hipercelularidad y aumento de la matriz a nivel mesangial. En un glomérulo se observa una semiluna celular (proliferación extracapilar, de la capa parietal de la cápsula de Bowman, que ocupa el espacio urinífero). Esto determina la actividad de la nefropatía lúpica. Los túbulos presentan esfacelo de las células que los revisten, material acidófilo, escasos leucocitos y hematíes en la luz. En el intersticio se observan focos de fibrosis e infiltrado inflamatorio mononuclear (linfocitos y células plasmáticas). En las arterias de pequeño calibre se observa engrosamiento e hiperplasia de la media y moderada disminución de la luz.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune severa cuyo principal mecanismo de lesión tisular es el depósito de complejos inmunes circulantes y los anticuerpos anti-tisulares. La afectación renal es frecuente (alrededor de 2/3 de los pacientes tienen compromiso renal en el curso de la enfermedad) y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad.

## Riñón: Rechazo de trasplante

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observan glomérulos, túbulos, intersticio y vasos que permiten hacer el diagnóstico de riñón. Es llamativa la eosinofilia marcada de gran parte del preparado y sectores con ausencia de núcleos en visión panorámica. Esto corresponde a necrosis de coagulación. En el tejido remanente los vasos de distinto calibre presentan células endoteliales tumefactas y linfocitos entre el epitelio y la pared vascular (endotelitis). En muchos vasos se identifica alteración de la pared con reemplazo de parte de la misma por material eosinófilo amorfo. Esto representa a necrosis fibrinoide, necrosis con depósito de material fibrinoide constituido por fibrina, inmunocomplejos y otras proteínas. Además, en el espesor de la pared del vaso, se observan células inflamatorias mononucleares (vasculitis). En la luz de algunos vasos puede haber trombos recientes. El intersticio presenta marcado edema, infiltrado inflamatorio mononuclear y hemorragia. Los túbulos presentan dilatación con aplanamiento del epitelio cúbico simple, y presencia de linfocitos intraepiteliales (tubulitis). Se observan escasos glomérulos remanentes, ya que muchos presentan necrosis fibrinoide.

Las características mencionadas con características del rechazo agudo de riñón por mecanismos humorales y celulares.

Aunque el trasplante fue introducido de manera sistematizada hace cerca de 50 años y durante los últimos 30 años se cuenta con modernos agentes inmunosupresores y técnicas de reconocimiento de compatibilidad. El rechazo en sus distintas formas continúa siendo la mayor causa de fallo renal en estos pacientes. La recurrencia de la enfermedad renal original, la aparición de nuevas glomerulopatías, la necrosis tubular y la toxicidad por drogas inmunosupresoras también pueden estar involucradas en el fracaso del trasplante.

## Tiroides: Tiroiditis de Hashimoto

Histología normal de la glándula tiroides: folículos revestidos por epitelio cúbico simple, estroma de tejido conectivo laxo con abundantes vasos sanguíneos.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observan estructuras foliculares revestidas por una capa de células epiteliales cúbicas que delimitan una luz. Esta última presenta contenido eosinófilo y homogéneo que corresponde a coloide. El epitelio folicular presenta extensos sectores con cambios metaplásicos en los cuales las células foliculares presentan un citoplasma amplio, eosinófilo y granular y núcleos redondos con cromatina laxa y nucléolo pequeño. Estas células se conocen como células de Hürthle o células oncocíticas u oxifílicas. Los folículos son de pequeño tamaño, atróficos. En algunas áreas se observa distorsión histoarquitectural de los mismos con colapso de la luz. En el intersticio de observa marcado infiltrado inflamatorio con abundantes linfocitos y plasmocitos (infiltrado inflamatorio mononuclear). En sectores se observan acúmulos linfoides con centros germinales (folículos linfoides secundarios). Además, se identifican tractos de tejido conectivo denso que atraviesan el parénquima. Estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto.

Complicaciones: linfomas, carcinoma papilar de tiroides, neoplasia de células de Hürthle.

El diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto se basa en los síntomas; los análisis de laboratorio (TSH elevada, T3 y T4 normales o disminuidas) y los anticuerpos antitiroideos elevados (anti-tiroperoxidasa; anti-tiroglobulina; anti-receptor TSH).

# TP 5: Patología infecciosa

## Lengua de rata: Triquinosis experimental

Histología normal de la Lengua: Los cortes histológicos muestran órgano con abundante tejido muscular esquelético cuyas fibras se disponen en fascículos que se disponen en diferentes direcciones. En un sector presenta mucosa constituida por epitelio plano estratificado queratinizado que presenta pequeñas proyecciones con eje de tejido conectivo llamadas papilas linguales. Entre los fascículos musculares pueden observarse algunos acinos musculares serosos, mucinosos o mixtos entre los que se encuentran conductos excretores. Esto permite hacer el diagnóstico de lengua.

En el espesor del músculo se observa gran cantidad de formaciones quísticas con pared gruesa eosinófila de aspecto hialino y homogéneo. En el interior de los quistes se observan estructuras alargadas o redondas, PAS positivas que corresponden a cortes de diferentes sectores del nematodo enrollado. La reacción inflamatoria es mínima linfoplasmocitaria. Por las características antes mencionadas se concluye que el parásito corresponde a *Trichinella spiralis*. La triquinosis es una enfermedad parasitaria (*antropozoonosis*), que se produce como consecuencia de la ingesta de carne infectada por las larvas del parásito enquistadas en células musculares.

Existen numerosos hospedadores siendo la carne de cerdo la que más frecuentemente se asocia al desarrollo de la enfermedad en nuestro medio, especialmente utilizada sin control bromatológico para la producción de chacinados.

## Piel: Lepra

Histología normal de la piel: epitelio plano, estratificado, queratinizado que constituye la epidermis; por debajo tejido conectivo que corresponde a la dermis y más en profundidad tejido adiposo que constituye la hipodermis. En la dermis se identifican folículos pilosos y en algunos preparados glándulas sudoríparas ecrinas y glándulas sebáceas.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observa epidermis atrófica. La dermis presenta conglomerados de células de citoplasma espumoso, debido a la existencia de lípidos en su interior, y núcleo ovoide de cromatina laxa. Estas células se conocen con el nombre de células de Virchow o células lepra. El agente patógeno, *Mycobacterium leprae*, puede evidenciarse en el interior de estas células con la técnica de Ziehl-Neelsen. En las lesiones crónicas, los microorganismos del interior de los macrófagos pueden ser muy abundantes y formar grandes masas denominadas *globi* (estos pueden verse en algunos de los preparados).

En el preparado se observan además algunos linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos.

Entre la epidermis y los conglomerados celulares dérmicos puede observarse una banda de colágeno respetado, es el llamado “muro de contención”.

La atrofia, disminución o ausencia, de anexos cutáneos en esta patología se relaciona con la destrucción de los mismos por el intenso infiltrado celular.

Descripta desde los tiempos bíblicos, es una enfermedad infecto-contagiosa con largo período de incubación.

Tiene dos formas comunes, la tuberculoide y la lepromatosa, esta última es de mayor gravedad con presencia de numerosos bacilos.

## Pulmón: Paracoccidioidomicosis

Histología normal del pulmón: estructuras tubulares revestidas por epitelio pseudoestratificado, cilíndrico, ciliado, con células caliciformes que corresponden a bronquíolos y espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que son los alvéolos.

Los cortes histológicos muestran tejido pulmonar con alvéolos con tabiques ensanchados a expensas de infiltrado inflamatorio mononuclear y edema. Algunas luces alveolares se encuentran ocupadas por macrófagos e infiltrado inflamatorio mononuclear. Además, se identifican numerosas levaduras multibrotantes (*Paracoccidiodes brasiliensis*) que se tiñen con la técnica de PAS. Algunas paredes alveolares se encuentran rotas dando lugar a enfisema.

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad granulomatosa crónica de origen micótico, de amplia distribución rural en América Latina con una conocida resistencia de las mujeres a esa micosis profunda.

## Pulmón: Tuberculosis miliar exudativa

Histología normal del pulmón: estructuras tubulares revestidas por epitelio pseudoestratificado, cilíndrico, ciliado, con células caliciformes que corresponden a bronquios y bronquíolos y espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que son los alvéolos.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observan varias áreas de pérdida de la histoarquitectura y presencia de zonas eosinófilas, amorfas, con restos basófilos, leucocitos polimorfonucleares e histiocitos (necrosis caseosa o “sucia”). Se observan muy escasas células gigantes multinucleadas del tipo Langhans. La necrosis caseosa debe hacer pensar en etiología tuberculosa, se confirma el diagnóstico con la coloración de Ziehl-Neelsen que identifica los bacilos ácido alcohol resistentes.

En este preparado, las lesiones son múltiples, exudativas, predomina la necrosis. La respuesta inflamatoria es escasa. Esto se debe a que corresponde a una siembra por vía hematógena con gran número de bacilos, en un huésped con inmunidad disminuida.

La tuberculosis es un claro ejemplo de enfermedad con inflamación granulomatosa donde la dificultad para erradicar por mecanismos de defensas naturales al *Mycobacterium tuberculosis* genera una respuesta inflamatoria crónica y una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV.

## Riñón: Pielonefritis tuberculosa

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observan glomérulos, túbulos, intersticio y vasos que permiten hacer el diagnóstico de riñón. Se observan zonas con pérdida de la histoarquitectura, y en su lugar, presencia de abundante cantidad de granulomas bien formados, constituidos por gran número de macrófagos epitelioides y también células gigantes multinucleadas de tipo Langhans, algunos de ellos con un área de necrosis central. Hay además un denso infiltrado inflamatorio intersticial de linfocitos y células plasmáticas (mononuclear).

El tracto genitourinario es el sitio más común de tuberculosis extrapulmonar. Suelen tener largo período de latencia clínica y la mayoría de los casos obedecen a una diseminación hematógena en tuberculosis primaria.

# TP 6: Enfermedades genéticas y ambientales

## Hueso: Osteosarcoma

En los cortes histológicos coloreados con la técnica de hematoxilina-eosina se observan fragmentos de tejido óseo con trabéculas bien desarrolladas que se continúan con áreas de cartílago maduro, tejido fibroconectivo y muscular subyacente. Extensos sectores de hemorragia, necrosis y numerosas áreas infiltradas por tejido osteoide y células neoplásicas con marcado pleomorfismo, anisocitosis, polinucleación y atipia nuclear. Presencia de numerosas células gigantes que se destacan por su tamaño y multinucleación.

COMENTARIO: El Osteosarcoma es un tumor óseo maligno derivado del mesénquima primitivo. Su mayor pico de incidencia es la segunda década de la vida y es el tumor óseo más frecuente de los adolescentes. Se inician generalmente en la región metafisaria lo que sugiere el desarrollo del tumor en las áreas de crecimiento rápido. La deposición y la reabsorción, fundamentales para el proceso de remodelado óseo, se ven involucradas generando variables patrones morfológicos en esta neoplasia. Dos genes supresores de tumores RB1 y TP53 juegan un importante papel en su génesis y pueden verse asociados tanto en neoplasias familiares como en casos esporádicos.

## Pulmón: Silicosis

Histología normal del pulmón: estructuras tubulares revestidas por epitelio pseudoestratificado, cilíndrico, ciliado, con células caliciformes que corresponden a bronquíolos y espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que son los alvéolos.

Los cortes histológicos muestran pulmón con áreas de pérdida de la histoarquitectura por la presencia de nódulos de fibrosis densa, correspondientes a silicosis. En sectores, estos nódulos pueden presentar pigmento antracótico. Adyacente a los mismos se observan algunos tabiques alveolares rotos dando lugar a enfisema.

Con microscopio de luz polarizada pueden identificarse las partículas de sílice birrefringentes.

La silicosis es una neumoconiosis que se produce como consecuencia de la inhalación por un período prolongado de dióxido de sílice. Se trata en la mayoría de los casos de una enfermedad profesional, es decir asociada a determinadas labores como mineros, arenadores y empleados en la fabricación de abrasivos entre otros.

Las partículas de sílice son fibrogénicas y citotóxicas con los macrófagos que la fagocitan generando la proliferación de fibroblastos y producción de colágeno.

El desarrollo de la enfermedad es lenta e insidiosa con evolución progresiva e invalidante.

## Ojo: Retinoblastoma

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observa cámara del cuerpo vítreo ocupada por una proliferación de células neoplásicas pequeñas, redondas, de núcleos hipercromáticos con escaso citoplasma que se disponen en forma difusa, y corresponden a sectores indiferenciados. Además, se pueden observar sectores con diferenciación, que se evidencian por la aparición de rosetas formadas por células cúbicas o columnares de núcleo basal, orientados hacia una luz central que contiene glucosaminoglicanos y se encuentra limitada por una membrana eosinófila, similar a la membrana limitante externa de la retina normal (rosetas de Flexner-Wintersteiner). Se observan además extensas áreas de necrosis.

También pueden identificarse rosetas de Homer-Wright, en las cuales las células rodean una trama fibrilar y no una luz como las anteriores.

Células viables alrededor de vasos forman las pseudorosetas.

El retinoblastoma es el tumor ocular maligno más frecuente de la infancia. Alrededor del 40% tiene carácter familiar dominante, por presentar mutaciones el gen supresor ubicado en el cromosoma 13 que se transmite con carácter dominante. Como otros tumores con mutaciones hereditarias suele ser bilateral y desarrollarse en etapas tempranas de la vida.

Si bien es un paradigma del cáncer hereditario, esta mutación también participa en el desarrollo de una mayor sensibilidad para la oncogénesis en otros tumores más comunes del adulto como pulmón, mama, vejiga y cérvix.

# TP 7: Neoplasias

## Colon: Adenocarcinoma

Histología normal del colon: pared de órgano que presenta capas: mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. En la capa mucosa se identifica epitelio cilíndrico glandular con abundantes células caliciformes, con presencia de criptas y ausencia de vellosidades; lámina propia y muscular de la mucosa.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observan mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. En la mucosa se observa la transición entre epitelio normal, displasia leve y adenocarcinoma. En la displasia leve se observa una zona con mayor número de glándulas que se disponen cercanas entre sí con poco estroma interpuesto (menor de lo normal). A mayor aumento se observa que los núcleos son redondeados, ligeramente hipercromáticos y con leve pseudoestratificación; los citoplasmas son eosinófilos por disminución de la mucosecreción. En el sector correspondiente al adenocarcinoma se observa una moderada complejidad histoarquitectural con glándulas ramificadas y en sectores con aspecto más sólido con luces secundarias (cribiforme). En algunas luces glandulares se identifican detritus celulares. Estas glándulas neoplásicas están presentes en la capa mucosa reemplazando a la mucosa normal y formando una masa que ocupa parte de la luz del órgano; submucosa y muscular propia. A mayor aumento las células del adenocarcinoma presentan cromatina grumosa, otras hipercromasia, núcleos aumentados de tamaño y figuras de mitosis.

El carcinoma de colon y recto constituye aproximadamente el 9 al 10% de todos los

nuevos cánceres diagnosticados en el mundo, siendo el cuarto cáncer más frecuente en hombres, después del de pulmón, próstata y estómago. En la actualidad tenemos un avanzado conocimiento sobre las vías moleculares de este cáncer como la relación con la activación de los genes promotores del cáncer (gen KRAS) y su resistencia al tratamiento, las alteraciones en los genes del APC (poliposis adenomatosa familiar) y p53 relacionados con la prevención, el papel de los genes reparadores del ADN, la asociación de pacientes con síndrome de Lynch (mutaciones en el gen MLH1) entre otros. El estudio de las muestras de tejidos permite detectar el estatus de activación o mutación en estos genes favoreciendo terapéuticas racionales muchas de ellas en desarrollo.

## Estómago: Sarcoma mioblástico

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que no es posible hacer diagnóstico de órgano porque sólo se observa un pequeño fragmento de tejido normal (muscular, adiposo, vasos sanguíneos, nervios y serosa). En el resto del preparado se observa una proliferación de células neoplásicas que se disponen en fascículos, en algunas zonas de aspecto arremolinado. A mayor aumento las células presentan anisocitosis, anisocariosis, aumento del tamaño del núcleo, aumento de la relación núcleo/citoplasma, figuras de mitosis, mitosis atípicas, nucléolos prominentes. Presenta pequeños focos de necrosis. Para hacer el diagnóstico definitivo de este tipo de tumor se emplean técnicas de inmunohistoquímica.

Un diagnóstico preciso es muy importante ya que dentro de sus diagnósticos diferenciales se encuentran los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST). En este caso la diferencia es crucial, ya que el GIST es sensible al tratamiento con un inhibidor específico de enzimas tirosina kinasas impidiendo el desarrollo y el crecimiento de estos tumores. Para su empleo necesita la confirmación por medio de técnicas de Inmunohistoquímica (ver párrafo siguiente) que demuestren la positividad para una glicoproteína transmembrana que forma parte de receptor celular KIT llamada CD 117.

### Inmunohistoquímica:

Definición: métodos basados en la unión de un antígeno con un anticuerpo (*inmuno*), que se realiza en tejidos o células (*histo*), y que utiliza reacciones químicas para identificar la unión del antígeno con el anticuerpo (*química*).

En estas reacciones químicas se emplean enzimas que son reveladas mediante el uso del sustrato de la enzima unida a una sustancia que se denomina cromógeno. Que permite visualizarlo en el microscopio. La enzima más empleada es la peroxidasa.

El antígeno puede detectarse mediante la unión de un anticuerpo primario marcado o puede emplearse un anticuerpo primario para detectar al antígeno y luego un anticuerpo secundario marcado que se una al primario.

La fijación de los tejidos es fundamental para el éxito de las técnicas de inmunohistoquímica. El fijador más empleado es el formol *buffer*.

## Ganglio Linfático: Linfoma de Hodgkin, variedad esclerosis nodular

Los cortes histológicos muestran ganglio linfático coloreado con la técnica de hematoxilina-eosina, con histoarquitectura alterada, rodeado por una cápsula engrosada a expensas de tejido conectivo. Se reconocen bandas fibrosas que forman nódulos. Dentro de ellos se observa una proliferación de células neoplásicas de gran tamaño con macronúcleos irregulares, algunos bilobulados o multilobulados, nucléolo prominente y eosinófilo y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo claro. Las mismas se disponen en forma aislada. Acompañan abundantes histiocitos (macrófagos), linfocitos pequeños, plasmocitos y eosinófilos (importante destacar) en menor medida otros leucocitos polimorfonucleares.

Comentario: Un linfoma es una neoplasia maligna de células linfoides. Estas neoplasias se han dividido en Linfoma de Hodgkin y Linfomas No Hodgkin, ya que el primero tiene características distintivas. El Linfoma de Hodgkin suele desarrollarse en un solo ganglio linfático o un grupo de ganglios linfáticos contiguos, mientras que los Linfomas No Hodgkin suelen afectar ganglios linfáticos de varias regiones anatómicas a la vez y es más frecuente la localización inicial extranodal (por ejemplo: estómago, piel, cerebro, etc.). Por esta razón y por el hecho de responder favorablemente a la radioterapia y quimioterapia, el Linfoma de Hodgkin tiene un curso clínico más predecible que los Linfomas No Hodgkin, con altas tasas de remisión dela enfermedad.

## Ovario: Teratoma maduro

Las secciones histológicas muestran, en un sector periférico del preparado, tejido conectivo con algunos folículos primordiales, que permiten realizar el diagnóstico de ovario.

El resto del preparado presenta una proliferación constituida por distintos tejidos. Se reconoce una zona con mucosa de tipo colónica con epitelio cilíndrico simple con abundantes células caliciformes, lámina propia con infiltrado inflamatorio mononuclear y folículos linfoides primarios y secundarios, muscular de la mucosa; además submucosa, dos capas de muscular propia y serosa.

También se observa piel con epidermis constituida por epitelio escamoso queratinizado, subyacente al cual se reconoce tejido conectivo y anexos cutáneos (glándulas sebáceas y folículos pilosos).

Además, se identifican tejido adiposo, nervioso, vasos sanguíneos y una formación quística revestida en parte por epitelio plano estratificado y en parte por epitelio cilíndrico simple.

Los teratomas son tumores formados por los diferentes tipos de tejidos derivados de las tres capas germinales usualmente en forma combinada.

En este caso todos los tejidos se encuentran parcialmente organizados o desorganizados. Las células que lo componen son maduras. Estos hallazgos permiten realizar el diagnóstico de teratoma maduro de ovario.

La inmadurez se refiere a similitud con tejidos embrionarios o fetales inmaduros, y está relacionada con el comportamiento del tumor (agresividad/malignidad).

## Pulmón: Linfangitis carcinomatosa

Histología normal del pulmón: en este preparado se pueden identificar espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que corresponden a los alvéolos.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observan tabiques, espacios alveolares y vasos linfáticos de diferentes calibres. En estos últimos se identifican células neoplásicas. Las células neoplásicas muestran anisocitosis, anisocariosis, figuras de mitosis, aumento de la relación núcleo/citoplasma, nucléolo prominente. Algunos émbolos de mayor tamaño presentan necrosis central. En algunos preparados puede observarse que la infiltración tumoral se extiende hacia la pared del vaso linfático y penetra en el tejido pulmonar. Esto es lo que se conoce como metástasis. Se observa además edema intralveolar, congestión de los capilares de los tabiques alveolares, antracosis y macrófagos con hemosiderina.

Si bien el término linfangitis debería ser guardado a los procesos inflamatorios de los vasos linfáticos, también es usado para describir la ectasia producida por la oclusión de émbolos neoplásicos.

En algunos casos la oclusión al drenaje linfático por obliteración del conducto torácico es capaz de generar una acumulación de linfa rica en quilomicrones en el espacio pleural denominada quilotórax.

## Pulmón: Carcinoma epidermoide

Histología normal del pulmón: estructuras tubulares revestidas por epitelio pseudoestratificado, cilíndrico, ciliado, con células caliciformes que corresponden a bronquios y bronquíolos y espacios ópticamente negativos, tapizados por epitelio plano simple que corresponden a los alvéolos.

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina. En un sector del preparado se observan bronquios, bronquíolos y alvéolos; 1 o 2 ganglios linfáticos normales con folículos primarios y secundarios, y antracosis en la zona medular. En otro sector que corresponde a la mayor parte del preparado se puede identificar una proliferación de células neoplásicas que se disponen formando nidos y algunos cordones. En visión panorámica, en algunos de éstos nidos pueden observarse dos zonas; una periférica más basófila y una central de intensa eosinofilia. A mayor aumento se puede observar que la zona más basófila está constituida por células con anisocitosis, anisocariosis, aumento del tamaño del núcleo, aumento de la relación núcleo/citoplasma, mitosis atípicas, nucléolos prominentes; muchas de estas células tienen citoplasma amplio y eosinófilo. Hacia la zona central los núcleos van disminuyendo de tamaño formando estructuras arremolinadas junto con material eosinófilo. En el centro, sólo se identifica material eosinófilo, homogéneo, sin núcleos que corresponde a queratina, formando la perla córnea. En la periferia de estos nidos se observa tejido conectivo denso (reacción desmoplásica) e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

Este corte histológico no incluye zonas con metaplasia escamosa (adaptación celular)

con o sin displasia, ni carcinoma in situ bronquial.

El carcinoma de pulmón es el tumor primario maligno más frecuente en los hombres y aumenta su incidencia en los últimos años en las mujeres. Es una enfermedad de los adultos y rara en jóvenes, solo el 5 a 10% de los casos corresponden a menores de 50 años. Suele originarse en la región hiliar siendo el de tipo epidermoide el más frecuente hasta pocos años atrás. El advenimiento de técnicas de biología molecular ha permitido desarrollar grandes avances en la caracterización de mutaciones como la del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor EGFR que generan activación constitutiva sobre dicho receptor vinculado con el proceso de crecimiento y proliferación en carcinomas de pulmón de células no pequeñas. Actualmente, la terapia biológica contra mutaciones del EGFR es uno de los ejemplos de “tratamiento dirigido a blancos moleculares” cuando la mutación está presente.

## Recto: Adenoma

Los cortes histológicos coloreados con la técnica de hematoxilina eosina muestran en un sector del preparado una pequeña zona de mucosa colónica normal con abundantes células caliciformes. La estructura glandular es simple, observándose glándulas tapizadas por una capa de células cilíndricas con predominio de células caliciformes. A mayor aumento se observa que los núcleos son pequeños y se localizan en la parte basal de la célula, citoplasma ligeramente eosinófilo por la abundante mucina intracitoplasmática. La lámina propia presenta tejido conectivo laxo con células linfoplasmocitarias. Se observa también muscular de la mucosa. El resto de las capas intestinales no están presentes en este preparado.

El resto del preparado corresponde a una formación polipoide con un eje conectivo- vascular que presenta ramificaciones revestida por estructuras glandulares ramificadas y de gran longitud. A mayor aumento las células presentan núcleos medianos, redondeados y ovalados con pseudoestratificación (displasia). Los citoplasmas presentan una disminución de la mucosecreción y aumento de la eosinofilia. El estroma entre las glándulas está constituido por tejido conectivo de densidad moderada con presencia de infiltrado inflamatorio mononuclear (linfoplasmocitario).

Los pólipos neoplásicos benignos pueden ser únicos o múltiples, esporádicos o familiares; estos últimos con alta incidencia de transformación maligna y bien documentada mutación en el gen APC.

## Riñón: carcinoma papilar

Histología normal del riñón: glomérulos (en la corteza del órgano), túbulos, intersticio, vasos.

Los cortes histológicos muestran riñón coloreado con la técnica de hematoxilina eosina. En un sector del preparado se observa una proliferación de células neoplásicas rodeada por una pseudocápsula conformada por fibrosis y parénquima renal atrófico. En aumento panorámico, se reconoce un patrón papilar constituido por papilas ramificadas, formadas por un eje central conectivo-vascular revestido por células cúbicas a cilíndricas con núcleo basal redondeado, de tamaño intermedio, levemente irregular, con cromatina laxa y citoplasma eosinófilo. En esta proliferación no se observa marcada atipia citológica. En algunos ejes conectivo-vasculares se observan histiocitos espumosos esto se ve en una variedad denominados Tipo I. La variedad Tipo II suele tener papilas irregulares y células de gran tamaño con citoplasma amplio y eosinófilo, y núcleo voluminoso con nucléolo destacado, son menos frecuentes y más agresivos. Si bien la mayoría de los Carcinomas renales son esporádicos un porcentaje muy bajo pueden ser hereditarios y estos demuestran mutaciones en el proto-oncogén c-MET, que se localiza en 7q31-34.

## Útero: Leiomioma

Corte histológico coloreado con la técnica de hematoxilina eosina en el que se observa músculo liso y una formación nodular, rodeada por una pseudocápsula formada por tejido conectivo y tejido adyacente atrófico. El tumor está constituido por células musculares lisas dispuestas de manera arremolinada, cortadas de manera transversal y longitudinal, similares morfológicamente a las células musculares lisas normales. Si bien se observa gruesa pared muscular rodeando al tumor en este preparado histológico no se observa endometrio y no se puede hacer diagnóstico de órgano con los tejidos presentes en el mismo. La confirmación del sitio de toma de muestra permite aseverar el órgano.

Los leiomiomas uterinos son los tumores benignos más frecuentes del tracto genital femenino.

Pueden presentar diversas localizaciones dentro del útero (intramural, submucosos, subserosos) y desde el punto de vista microscópico pueden mostrar cambios degenerativos como hialinización, calcificación, necrosis y quistificación sin que esto se asocie a transformación maligna.

# Bibliografía

* Arienti de García I, Barcat J, Caputi, y cols. Histopatología. Descripción de los preparados microscópicos. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. CTM Servicios bibliográficos S.A. 1993.
* Casas J, Celeste F, Ibarra R, y cols. Patología General. Temario. Cuestionario de Estudio. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. CTM Servicios bibliográficos S.A. 1992.
* Di Fiore, MSH. Atlas de histología normal. Séptima edición. Editorial El Ateneo Buenos Aires. 1993.
* Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Octava edición. Elsevier. 2010.
* Lago N, Fuertes M, Huliev A, Monserrat A. Guía interactiva de anatomía patológica. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. 2014.
* Raimundo García del Moral. Laboratorio de anatomía patológica. Interamericana. 1993.
* Rosai, J. Ackerman´s Surgical Pathology. Tenth edition. Mosby. 2011.
* Sternberg SS. Histology for Pathologists. Second edition. Ed. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia – New York. 1997.