



Histomorfología de la Mucosa Vesicular

En Pacientes Jóvenes con Colelitiasis

Trabajo presentado en el XIX Congreso de la Sociedad Colombiana de Cirugía sobre "Avances en Cirugía", en agosto de 1993, en Bogotá, D.C.

A. BEDOYA, MD, SCC; A. ZUÑIGA, MD.

Palabras claves: Histomorfología, Mucosa vesicular, Hiperplasia, Metaplasia, Displasia, Carcinoma *in situ*.

Se realizó un estudio prospectivo durante un lapso de 2 años en el Hospital San Pedro de Pasto, en el que se analizaron 20 vesículas biliares con colelitiasis en pacientes menores de 20 años; los especímenes se sometieron a una preparación especial con formalina al 10% durante 20 minutos en el mismo acto quirúrgico con el fin de visualizar lesiones de la mucosa sospechosas de malignidad.

El estudio histológico demostró lesiones progresivas en la mucosa vesicular desde simples inflamaciones crónicas hasta displasias, lo cual pone de manifiesto que las inflamaciones crónicas causadas por el continuo trauma mecánico producido por un cálculo pueden propiciar transformaciones en la histomorfología de la mucosa, caracterizadas por cambios progresivos que con el transcurso del tiempo y con la asociación de factores predisponentes, pueden llevar al desarrollo de una neoplasia maligna.

INTRODUCCION

La litiasis biliar es una de las patologías más frecuentes en el mundo occidental y muy especialmente en la Zona Andina, área en la cual está ubicado el departamento de Nariño. Desde hace muchos años se ha considerado este departamento como una área geográfica de alta incidencia de carcinoma gástrico. Sin embargo, en nuestra experiencia hemos observado que en los últimos tiempos dicho tumor está disminuyendo y, en cambio, el carcinoma de la vesícula biliar que se consideraba poco frecuente, está aumentando en forma notable, al punto que de 278 colecistectomías practicadas en el Hospital San Pedro de Pasto

en un lapso de 2 años, se detectaron 25 carcinomas vesiculares, lo que equivale a una incidencia del 8.6%. Por tal razón, el objetivo primordial del presente trabajo es darle importancia al análisis de la histología de la vesícula biliar, con el único fin de poder obtener una orientación sobre la naturaleza del asiento de posibles lesiones que se puedan producir por el continuo trauma mecánico ocasionado por los cálculos y la inflamación crónica, propiciadores de cambios histológicos de la mucosa que eventualmente lleven al desarrollo de una lesión neoplásica.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo en el Hospital San Pedro de Pasto, Colombia, del 1° de enero de 1991 al 31 de diciembre de 1992. Durante este lapso se realizaron 278 colecistectomías, de las cuales se excluyeron 251 por haberse practicado en pacientes mayores de 20 años, 5 por carecer de datos suficientes en el protocolo, y 2 por presentar proceso infeccioso con daño de la mucosa vesicular.

Del grupo total quedaron 20 casos clínicos para el estudio en pacientes menores de 20 años, los cuales se sometieron al protocolo establecido. Una vez realizada la colecistectomía, en el mismo acto quirúrgico se abrió la vesícula biliar en su totalidad por la cara opuesta al lecho hepático, se lavó cuidadosamente con suero fisiológico con el fin de barrer la bilis y los cálculos, se fijó en solución de formalina al 10% durante 20 minutos, tiempo necesario para la fijación de la mucosa; se observó macroscópicamente con el fin de detectar áreas o lesiones sospechosas que se marcaron con el propósito de que el patólogo al procesar las placas pusiera especial atención sobre dichas áreas (Fig. 1).

Las piezas se remitieron al servicio de patología donde se enrollaron en su totalidad, quedando la serosa en la parte externa; una vez fijadas se procedió a realizar cortes sagitales los cuales dieron una visión total de toda la pieza (Fig. 2).

Doctores: Alvaro Bedoya Urresta, Jefe del Dpto. Quirúrgico del Hosp. San Pedro y Cirujano del Hosp. Infantil "Los Angeles"; Adriana Zúñiga M., Médica Hospitalaria del Hosp. Infantil "Los Angeles", Pasto, Colombia.

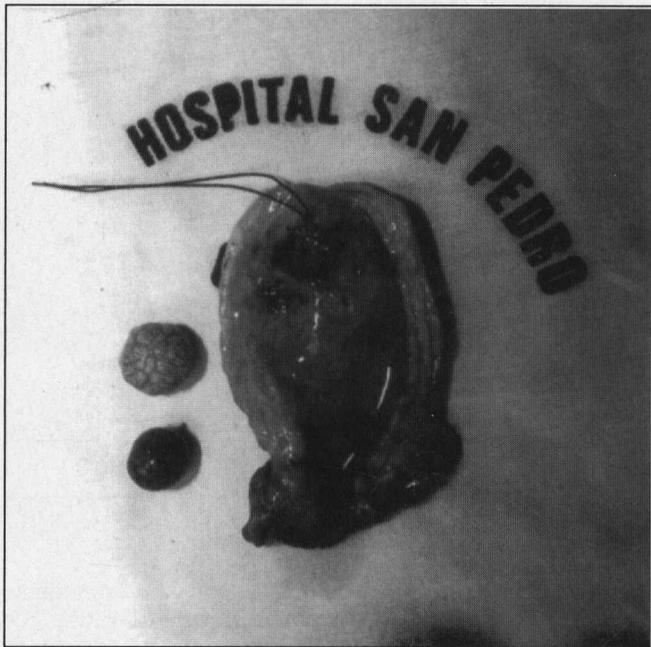


Fig. 1. *Especimen de vesícula biliar con preparación de formalina al 10%. Mucosa de aspecto normal; en el fondo, dos lesiones excavadas de 0.5 y 0.3 cm de diámetro con cambios de coloración, que corresponden a displasia y metaplasia, respectivamente, según informe histológico.*

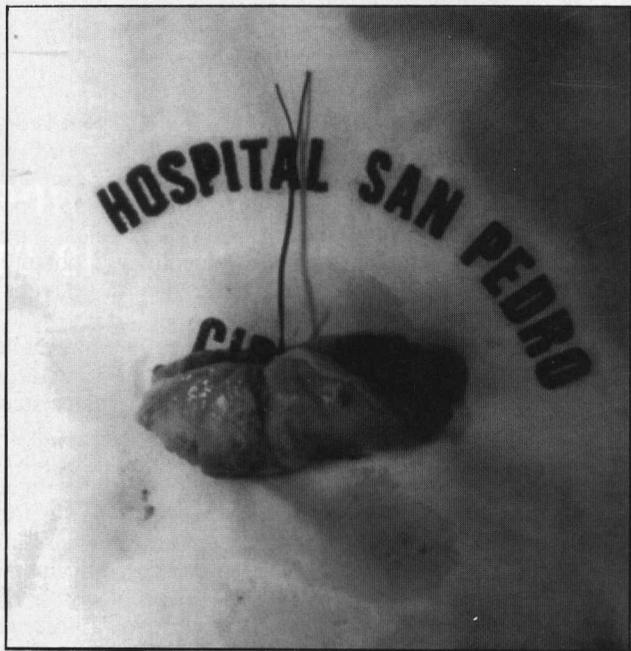


Fig. 2. *Especimen con técnica de enrollamiento y la serosa externa lista para proceso de corte.*

RESULTADOS

De los 20 pacientes menores de 20 años, 17 de ellos pertenecían al sexo femenino (85%) y 3 al masculino.

La edad de aparición de los síntomas clásicos y su diagnóstico empezó a los 13 años, siendo el pico máximo a los 18 años; sin embargo, 7 pacientes presentaban sintomatología antigua caracterizada por dispepsia, cólico abdominal y franca intolerancia a los alimentos grasos, razón por la cual habían sido tratados por trastornos digestivos y parasitismo desde la niñez.

La edad en que se realizó el procedimiento quirúrgico fue muy próxima a la de la aparición de los síntomas y confirmación del diagnóstico; en la mayor parte de los pacientes de este grupo el tratamiento quirúrgico se efectuó a los 19 años de edad.

Para nuestro estudio, el 10% de los casos clínicos intervenidos para colecistectomía correspondieron a pacientes menores de 20 años.

Los hallazgos clínicos más frecuentes en el grupo de pacientes estudiados fueron: dolor abdominal en hipocondrio derecho, vómito, signo de Murphy positivo, ictericia y fiebre (Fig. 3).

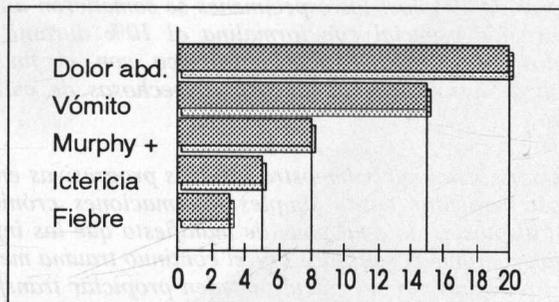


Fig. 3. *Síntomas y signos más frecuentes.*

El tiempo de duración de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico varió entre 1 y 30 días.

Todos los pacientes presentaron cálculos: la ecografía hepatobiliar y del páncreas fueron las más utilizadas; los hallazgos más frecuentes, además de los cálculos en la vesícula, fueron: dilatación de las vías biliares extrahepáticas con cálculos en su interior, edema del páncreas e irregularidad de la pared vesicular (Fig. 4).

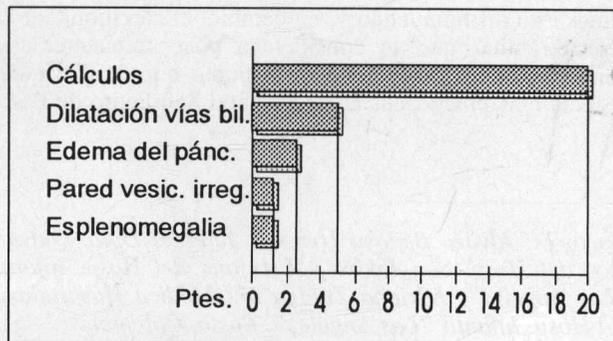


Fig. 4. *Hallazgos ecográficos más frecuentes.*

Los hallazgos quirúrgicos demostraron cálculos en todos los casos tratados; macroscópicamente se clasificaron en: colecistitis crónica, colecistitis crónica asociada a coledocolitiasis, colecistitis aguda con hidrocolecisto y colecistitis aguda con pancreatitis (Fig. 5).

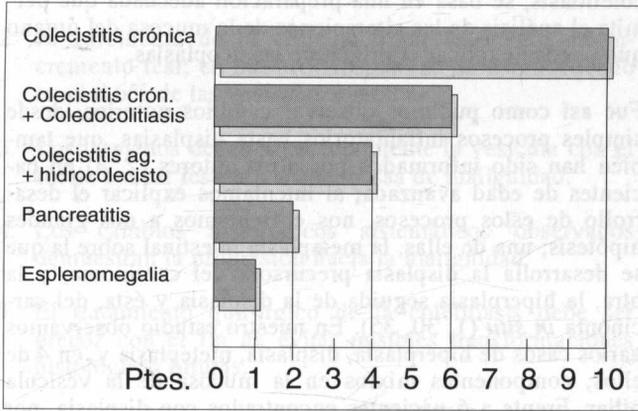


Fig. 5. Hallazgos quirúrgicos.

Los diagnósticos histológicos en la vesícula biliar fueron: en 10 casos, colecistitis crónica asociada a colesterosis en 2 de ellos; en 2, colecistitis atrófica; en 4, metaplasia; en otros 4, hiperplasia; y en 6 casos, displasia (Figs. 6, 7, 8, 9 y 10); además, hubo 4 casos clínicos con dos cambios histológicos concomitantes en el mismo espécimen (Fig. 11).

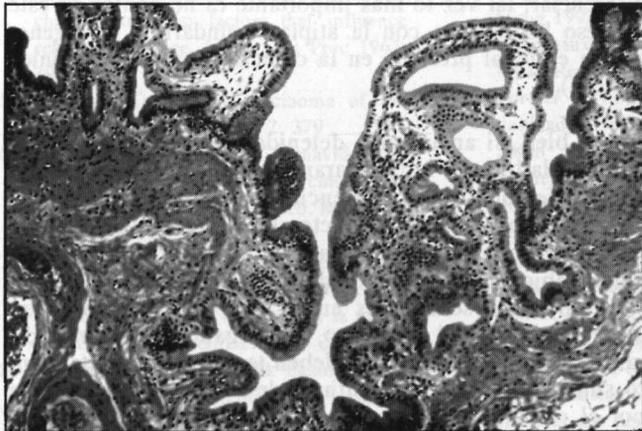


Fig. 6. Corte histológico normal de la vesícula biliar donde se observa un divertículo.

DISCUSION

En la literatura médica se ha informado que la enfermedad litiasica vesicular se presenta con mayor frecuencia en mujeres mayores de 40 años, multíparas y obesas (4, 8, 17, 34); sin embargo, en nuestra experiencia (7) y en algunos informes de la literatura nacional e internacional (11, 16, 22), se ha observado en los últimos años que este patrón

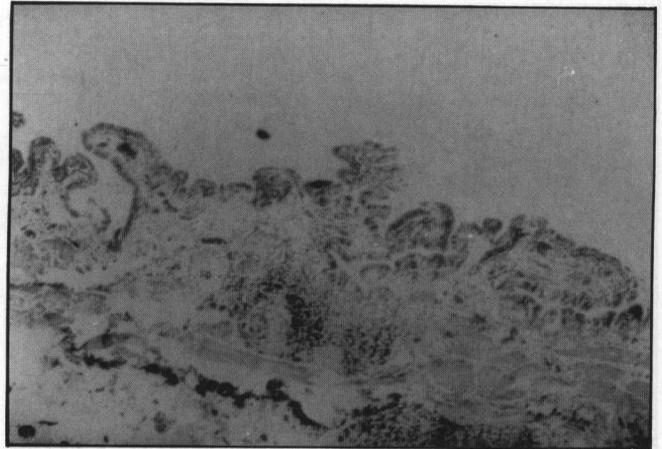


Fig. 7. Colecistitis crónica, caracterizada por epitelio hiperplásico, reacción inflamatoria crónica dada por folículos linfoides e hipertrofia de la muscular.



Fig. 8. Mucosa con exuberante hiperplasia e hipertrofia de la muscular.

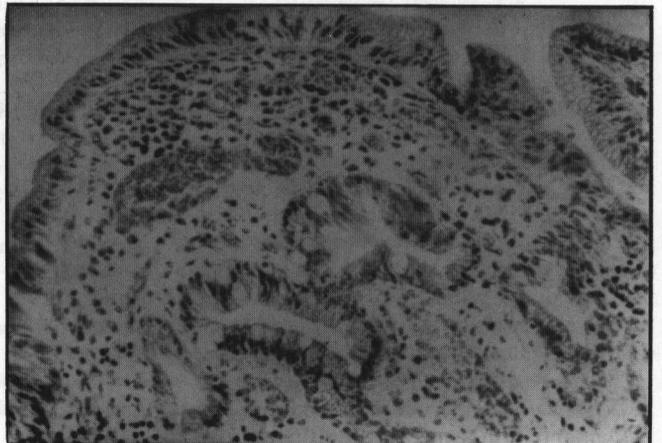


Fig. 9. Metaplasia: mucosa congestiva, aumento del calibre de los vasos sanguíneos, reacción inflamatoria crónica de la lámina propia y glándulas metaplásicas con células claras que corresponden a células caliciformes.

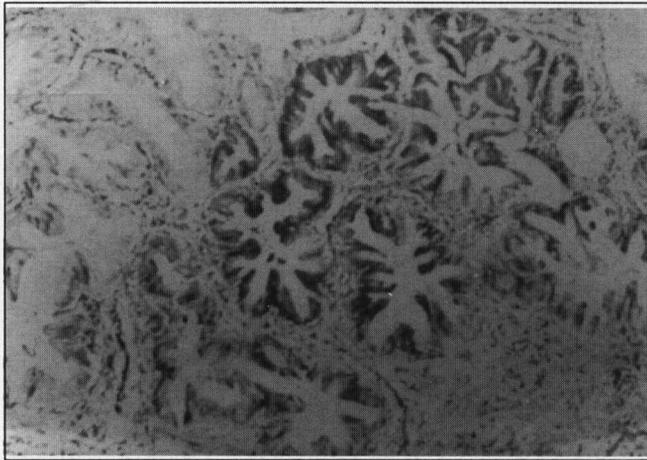


Fig. 10. Displasia: al lado izquierdo, epitelio columnar normal; al lado derecho, glándulas con pseudoestratificación nuclear, pleomorfismo, disminución del lumen y formación de criptas.

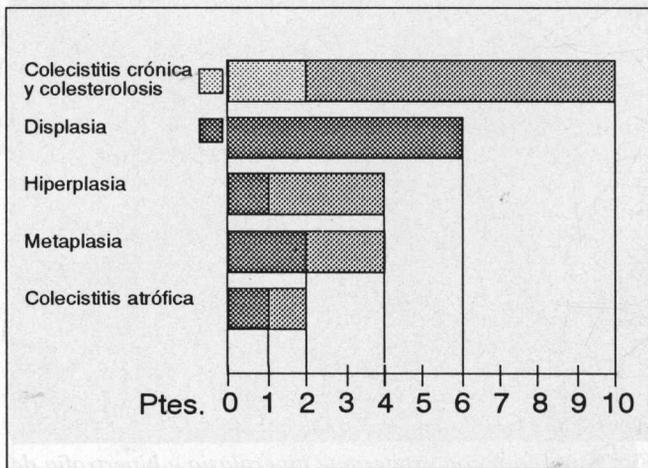


Fig. 11. Hallazgos histológicos y número de pacientes comprometidos.

ha variado y que la presentación de litiasis vesicular cada día se hace más frecuente en personas jóvenes, adolescentes y niños mayores.

También se ha informado que Colombia es uno de los países con alta incidencia de carcinoma gástrico, especialmente en el Departamento de Nariño (14, 24, 32), patología que comprobamos con alguna frecuencia. Desde 1986 se ha observado cada vez más la incidencia del carcinoma de la vesícula biliar (6), el cual podría convertirse en un problema de salud pública, si no se toman las medidas tendientes a disminuir el riesgo que esta patología plantea.

Estamos conscientes de que este incremento se debe probablemente a mecanismos multifactoriales (12, 18, 20, 26, 29, 31, 32); pero los cirujanos deben tener en mente que esta entidad es más frecuente de lo que se piensa y por tal razón es preciso buscarla; de allí que toda vesícula biliar debe ser totalmente abierta en el mismo acto operatorio y

fijada con solución de formalina al 10% con el objeto de detectar áreas sospechosas de malignidad y tomar biopsias por congelación que, de ser positivas permitan planear alguna alternativa en el procedimiento quirúrgico (19, 30).

El estudio de la vesícula biliar en pacientes jóvenes con coleditiasis, se basa en una preparación adecuada que permita el análisis de las alteraciones de la mucosa del órgano que puedan explicar el origen de las neoplasias.

Fue así como pudimos observar cambios notorios, desde simples procesos inflamatorios hasta displasias, que también han sido informados por otros autores (2, 3) en pacientes de edad avanzada; si intentamos explicar el desarrollo de estos procesos, nos enfrentamos a dos grandes hipótesis; una de ellas, la metaplasia intestinal sobre la que se desarrolla la displasia precursora del carcinoma; y la otra, la hiperplasia seguida de la displasia y ésta, del carcinoma *in situ* (1, 30, 35). En nuestro estudio observamos varios casos de hiperplasia, displasia, metaplasia y, en 4 de ellos, componentes mixtos en la mucosa de la vesícula biliar. Frente a 6 pacientes encontrados con displasia, por ejemplo, no podríamos afirmar o negar que con el transcurso del tiempo estos casos clínicos evolucionen a carcinoma *in situ* y, posteriormente, a carcinoma avanzado que es el estadio que generalmente se informa como un hallazgo quirúrgico (5, 9, 36).

La displasia vesicular, no es más que un conjunto de alteraciones de la mucosa de la vesícula biliar, caracterizada por hiper cromasia y pleomorfismo nuclear, mayor número de mitosis y pérdida de la polaridad celular; el carcinoma *in situ* muestra un mayor grado de alteración que la displasia; en ocasiones estas dos entidades son difíciles de diferenciar; tal vez lo más importante es no confundir este proceso histológico con la atipia secundaria a la regeneración epitelial presente en la colecistitis aguda y crónica (30, 36).

Ahora bien, si analizamos detenidamente la histología de la vesícula biliar y la comparamos con la del estómago, la única diferencia es la existencia de los divertículos de la vesícula. Conocemos qué factores exógenos y endógenos producen daño en la mucosa gástrica, que se manifiesta con cambios histológicos de diferentes grados (21, 23, 25), los cuales son semejantes en la vesícula biliar; por otra parte, ésta como el estómago, son órganos del aparato digestivo y, por consiguiente, deben tener un comportamiento similar; la irritación continua de la mucosa ocasionada por el cálculo biliar produce inflamación crónica que induce a cambios histológicos progresivos como los observados en nuestro estudio y cuyo resultado final, con el transcurso del tiempo y la asociación de factores predisponentes, llevarán al desarrollo de una neoplasia (7, 10).

Por todo lo anterior podríamos pensar que la histogénesis del carcinoma de la vesícula biliar debe tener un comportamiento similar al del carcinoma gástrico; si lo anterior es cierto y nos acogemos a los informes de la literatura médica donde se afirma que el Departamento de Nariño es una área con alta incidencia de carcinoma gástrico, también tendríamos que admitir que el carcinoma de la vesícula biliar en esta área endémica de coleditiasis, podrá

tener con el tiempo una incidencia semejante o superior a la del carcinoma gástrico.

CONCLUSIONES

1. La litiasis biliar se observa cada vez más en personas jóvenes, menores de 20 años.
2. El carcinoma de la vesícula biliar ha tenido un incremento real; en nuestro Hospital se ha diagnosticado en el 8.6% de las vesículas operadas.
3. Los cirujanos deben abrir totalmente la vesícula con el fin de buscar lesiones sospechosas de malignidad.
4. Los cambios histológicos sistemáticos observados demuestran la progresión hacia la malignidad.
5. El tratamiento quirúrgico de la colelitiasis debe ser precoz con el fin de evitar posibles transformaciones histológicas futuras.

REFERENCIAS

1. Albores J, Angeles A, Manrique S et al: Carcinoma in situ of the gallbladder. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 323
2. Albores J, Alcántara A, Cruz H et al: The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: Hyperplasia, atypical Hiperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 1980; 45: 919
3. Albores J, Nadji M, Henson D et al: Intestinal metaplasia of the gallbladder. *Hum Pathol* 1986; 17: 614
4. Appelman R, Priestley J: Cholelithiasis and choledocholithiasis: factors that influence relative incidence. *Mayo Clin Proc* 1964; 39: 473
5. Arminski T: Primary carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1949; 2: 379
6. Bedoya A, Coral M, Benavides T, Cepeda S, Guerrero B: Carcinoma de vesícula, estudio epidemiológico. *Memorias XIV Congr Nal Cirug* 1986; 14: 142
7. Bedoya A, Penagos V, Velasco I: Colelitiasis en el área Andina: un problema que puede iniciarse en la niñez. *Rev Col Gastroenterol* 1991; 6: 205
8. Beunian I, Gandy S: Risk factor for the development of cholelithiasis in man. *N Eng J Med* 1978; 299: 1221
9. Bevan G: Tumors of the gallbladder. *Clin Gastroenterol* 1993; 2: 175
10. Black W: The morphogenesis of gallbladder carcinoma. *Prog Surg Pathol* 1980; 2: 207
11. Colet A, Domínguez J, Olivera D, Juri H, Estefan A: Estudio de la litiasis biliar en una población de pacientes menores de 25 años. *Cirug Uruguay* 1986; 56: 34
12. Confort W, Gray H, Wilson J: Silent gallstones: a 10 to 25 year Follow-up study of 112 cases. *Ann Surg* 1948; 128: 931
13. Correa P: Precursors of gastric and esophageal cancer. *Cancer* 1982; 50: 2.554
14. Correa P, Cuello C, Duque E, Barbosa E, Erazo J: Patología geográfica del carcinoma y de la metaplasia intestinal del estómago en Colombia. *Act Méd Valle* 1969; 1: 41
15. Cbergdahl L: Gallbladder cancer first diagnosed at microscopic examination of gallbladder removal for presumed benign disease. *Am Surg* 1980; 191: 19
16. Díaz J, Morales Ch: Colecistitis aguda y crónica. Momento quirúrgico. *Rev Col Cirug* 1992; 7: 64
17. Dhumeaux D: Fisiopatología de la litiasis biliar. *Rev Col Gastroenterol* 1992; 3: 195
18. Fortner J, Leffall L: Carcinoma of the gallbladder in dogs. *Cancer* 1979; 44: 2.008
19. Gómez R, González O: Carcinoma primario de la vesícula biliar. *Rev Col Gastroenterol* 1988; 3: 11
20. Hart J, Modan B, Shani M: Cholelithiasis in the aetiology of gallbladder neoplasm. *Lancet* 1971; 1: 115
21. Hirono M, Mandai K, Toge T, Niimoto M, Hattori T, Fujimoto K, Haruma K: Intestinal metaplasia of the stomach confined to the fundic gland area. Report of two cases. *Japanes. J Surg* 1987; 17: 276
22. Howkins P, Graham F, Holliday P: Gallbladder disease in children. *Am J Surg* 1966; 111: 741
23. Iida F, Jusama J: Gastric carcinoma and intestinal metaplasia, significance of typer of intestinal metaplasia upon development of gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 2.854
24. Idrovo V, Serrano C, Olarte M, Pérez C, Abello Jr, Marulanda J, Fassler S: Cáncer gástrico: Revisión del tema y experiencia en el Hospital General Universitario de La Samaritana. *Rev Col Gastroenterol* 1993; 8: 91
25. Jass J: Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1980; 33: 801
26. Lowenfels A, Lindstrom C, Conway M, Hastings P: Gallbladder and risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75: 77
27. Mabee T, Meyer P, Den Besten L: The mechanism of increased gallstone formation in obese woman subjects. *Surgery* 1976; 79: 460
28. Mancuso T, Brennan M: Epidemiological consideration of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *J Occup Med* 1970; 12: 333
29. Miyasaki K, Date K, Imamura S et al: Familial occurrence of anomalous pancreatic biliary duct union associated with gallbladder neoplasms. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 176
30. Mucientes F: Cáncer de vesícula biliar. *Soc Chil Gastroenterol* 1987; 8: 17
31. Pehler J, Crichlow R: Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929
32. Pineda R: Cáncer gástrico en el Hospital San Rafael de Tunja. *Temas Escog Gastroenterol* 1991; 26: 19
33. Polk H: Carcinoma and the calcified gallbladder. *Gastroenterology* 1966; 50:582
34. Shaffer E: Natural history of gallstone disease. *Rev Col Gastroenterol* 1989; 4: 295
35. Smok G, Cervilla K: Carcinoma de la vesícula biliar. *Rev Med Chile* 1986; 114: 1040
36. Yamagina H, Tomiyama H: Intestinal metaplasia-dysplasia- carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 986

ABSTRACT

A prospective study was made at the San Pedro Hospital in Pasto during a 2 year lapse, in which the analysis 20 gallbladders obtained from patients younger than 20 years of age with gallstones was made, the samples were submitted, during the same surgical act, to a special preparation with 10% phormaline for 20 minjtes in order to visualize suspicious malignant lesions of the mucosa.

The hystologic findings showed progressive lesions of the mucosa from simple chronic swelling to displasia of the mucous cells. These findings show that the chronic lesions caused by the continous mechanic trauma of a gallstone can eventually produce changes in the morphology and hystology of the mucosa, characterized by progresive changes that along with time and predisposing factors will end up in the development of a malignant neoplasia.