

2024 VOL. 4 NÚM. 2

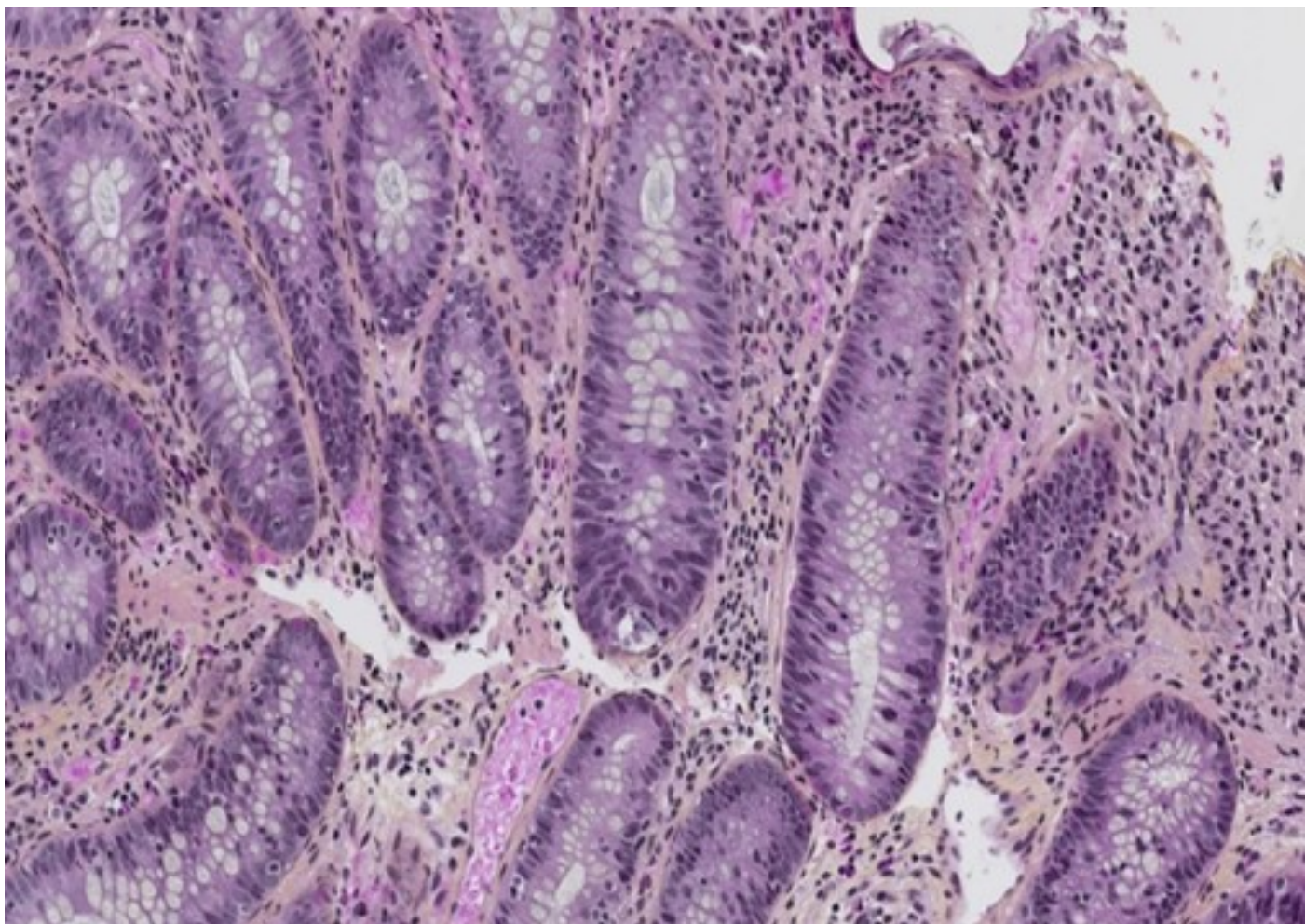


archivos de
PATOLOGÍA

ISSN: 2660-7611



pathoZoom®
digitalLab



Universidad de Oviedo

Arthur Purdy Stout: maestro integrador y patólogo de la excelencia

Dra. Joan Estefany Lagos

Especialista en Anatomía Patológica Laboratorios Microlab, Tegucigalpa, Honduras

Recibido: 21 de enero 2024; Aceptado el 15 de febrero 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.21302>

Arthur Purdy Stout fue un patólogo estadounidense que nació el 11 de julio de 1885 en Nueva York. Se graduó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Columbia en 1910. Nieto de médico, su mayor motivación para estudiar medicina fue cuando como paciente hospitalizado por fiebre tifoidea observó con admiración las rondas médicas y la exigencia con que se trataba a los estudiantes. Comenzó su carrera como interno cirujano en instituciones que se unirían al Centro Médico Presbiteriano de Columbia. Prácticamente sin formación en patología y con poca supervisión, tuvo la oportunidad de trabajar en un laboratorio de patología quirúrgica centrándose mayormente en el estudio de los tumores, en especial de huesos y tejidos blandos, realizando importantes investigaciones sobre su histopatología y clasificación, y sentando las bases para el entendimiento moderno de estos.

En 1932 publicó el libro *Human Cancer*, estructurado de acuerdo con la topografía de las lesiones, aportando un modelo para el proyecto Atlas de patología tumoral que hoy todos conocemos. Durante su prolífera carrera publicó numerosos artículos y seminarios prácticos de gran valor médico-científico y académico. En sus años "post-jubilación", con la ayuda de residentes y becarios se involucró

profundamente en el estudio sistemático de los tumores de tejidos blandos en niños.

Las contribuciones especiales de Stout a la patología tumoral, como ciencia y disciplina, están lejos de ser menores. Él, más que cualquier patólogo, alertó implacablemente sobre las lesiones localmente agresivas como los sarcomas-like, particularmente en niños, y la importancia de su manejo conservador. Según Juan A. Del Regato, Stout "fue ampliamente reconocido como el decano indiscutible de los patólogos tumorales del mundo".

Uno de sus mayores logros fue la clasificación de las neoplasias sobre la base de su histogénesis, la correlación entre histopatología y pronóstico, y la descripción de varios nuevos tumores; sin embargo, fue su sistema de clasificación de tumores óseos, que desarrolló en la década de 1940, quizás el aporte de mayor peso profesional. Conocido como el Sistema de Clasificación de Tumores de Stout, se basa en características histológicas y morfológicas de los tumores óseos y proporciona una estructura para su clasificación y diagnóstico precisos.

Conoció y colaboró estrechamente con el Dr. George F. Laidlaw, quien desarrolló técnicas especiales de tinción, particularmente de fibras,



con el Dr. Masson, y también con la Dra. Margaret Murray quien había estado trabajando

dedicó mucho tiempo y energía a la mejora de las técnicas histológicas, un campo descuidado por Clarke, su amigo y tutor. Trabajó codo con codo con Wilder Painfield, que se había formado con del Río Ortega en Madrid y fue reclutado por Whipple como residente especial en cirugía antes de su formación en neurocirugía. Juntos hicieron grandes aportes a la neuropatología, especialmente Stout a quien más tarde el subcomité de oncología del Comité de Patología del Consejo Nacional de Investigación le encargara la redacción de los fascículos de tumores de nervios periféricos, tumores de partes blandas, estómago y esófago de la OMS.

En 1946, publicó su influyente obra "Tumors of the Soft Tissues", devenido texto de referencia en la materia. Ejerció muchos años como profesor de cirugía y en sus últimos tiempos como director del departamento de patología y, estando libre de las tediosas autopsias, se centró en las responsabilidades prospectivas del diagnóstico por biopsia y el examen exhaustivo de las muestras quirúrgicas. Su objetivo no era sólo juzgar la idoneidad de la escisión y el carácter de la lesión, sino también registrar la capacidad de metástasis de los tumores malignos y relacionar los hallazgos morfológicos con el resultado final. También, debía establecer criterios de operatividad para la proteica variedad de tumores malignos y su respuesta a la irradiación.

El Dr. Purdy Stout publicó e impartió cientos de seminarios prácticos; pero, "Las notas de Stout" se considera una de las obras cumbre con que cuenta hoy la sociedad americana de patología.

intensamente en el cultivo de las células de las neoplasias humanas. Stout

Estructurada en IX partes que cubren los primeros años de Stout y su estancia en el nuevo Centro Médico Columbia-Presbyterian hasta su jubilación obligatoria en 1950, contiene una parte especial conocida como "Parte X" que relata las actividades y escritos de Stout, año tras año, desde 1951 hasta 1967.

Arthur Purdy Stout fue un defensor del aprendizaje médico continuo y la formación de residentes en patología quirúrgica. Contribuyó al desarrollo de programas de residencia en patología y promovió la importancia de la formación especializada en el diagnóstico de tumores. Defendió, como nadie en su época, la correlación clínico-patológica, enfatizando la importancia de correlacionar los hallazgos clínicos con los hallazgos patológicos para obtener un diagnóstico preciso y completo, (esencial para comprender la base molecular y celular de las enfermedades que guía las decisiones de tratamiento).

Permítanme compartir lo que relataba el Dr. Stout sobre las sesiones multidisciplinarias de correlación clínico-patológica y que, a mi entender, lo convierte pionero de lo que hoy es parte de la tan importante medicina de precisión.

... luego de que cada uno estudió las láminas y expresó su opinión sobre el caso, discuto el diagnóstico, los motivos para realizarlo y en su caso sugiero el tratamiento adecuado. . . He sentido que he sacado mucho provecho de estas sesiones porque adquirí facilidad en la discusión y también porque a veces el grupo señalaba algo que yo había pasado por alto. Creo que también fueron rentables incluso para



los cirujanos jóvenes que no podían esperar convertirse en expertos en diagnóstico de tejidos porque oían discutir los problemas del tratamiento y se daban cuenta de que el

En resumen, Arthur Purdy Stout dejó un legado duradero en el campo de la patología, especialmente en el diagnóstico y clasificación de tumores, en la investigación sobre los sarcomas y tumores óseos, y particularmente en la docencia médica. Sus contribuciones han tenido un impacto significativo en la medicina moderna y han influido en la práctica clínica y

tratamiento no era un asunto sencillo, sino que para ser inteligente había que tener en cuenta los procesos patológicos y muchas otras características también...

en la forma en que los médicos abordan el diagnóstico y tratamiento de enfermedades tumorales.

Me gustaría finalizar con una cita del Dr. Arthur Purdy, que encuentro sabia y que, a pesar del tiempo transcurrido, sigue siendo relevante. Espero que podamos aplicarla en nuestra práctica médica diaria.

“It is impossible to do intelligent surgery without a thorough understanding of the pathology of the disease at hand, and it is equally impossible to make an intelligent interpretation of pathology without understanding its clinical implications.” (1952)



Referencias:

Nguyen, D.P., Farré, X. (2017). Stout, Arthur Purdy (1885–1967). In: van den Tweel, J.G. (eds) *Pioneers in Pathology*. Encyclopedia of Pathology. Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-41995-4_601

Henry A. Azar, Arthur Purdy Stout (1885-1967), A Pioneer of Surgical Pathology:

A Survey of His Notes on the Education of an "Oncological" Surgical Pathologist. *Ann Diagn Pathol* 2: 271-279, 1998.

Arthur Purdy Stout. The man and the surgical pathology. *The American Journal of Surgical Pathology*. Vol 8 N 4; April 1984

COMO CITAR:

Lagos, D. J. E. Arthur Purdy Stout: maestro integrador y patólogo de la excelencia. *Archivos De Patología*, 4(2), 1–3. <https://doi.org/10.17811/ap.v4i2.21302>



Gastrointestinal stromal tumor of the jejunum: A case report and review

Tumor del estroma gastrointestinal de yeyuno: reporte de un caso.

Bárbara Cepero Rosales, MD. Department of Pathology, University Hospital “Calixto García”. Havana, Cuba. ORCID: 0009-0007-2910-753X

Claudia Roche Albornas, MD. Department of Pathology, University Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Havana, Cuba. ORCID: 0000-0003-3002-9907

Víctor Roca Campañá, MD, PhD. Department of Internal Medicine, University Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Havana, Cuba. ORCID: 0000-0002-8346-6521

Correspondence: E-mail: bceperorosales@gmail.com

Recibido: 10 diciembre 2023; Aceptado: 12 febrero 2024

DOI:<https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.21303>

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are an uncommon cause of gastrointestinal bleeding. Among them those located in the jejunum represent 0,1%-3% of all gastrointestinal neoplasms. Gastrointestinal stromal tumors are potentially malignant. We report a rare cause of recurrent upper gastrointestinal bleeding in a 36-year-old male patient who presented to the emergency room with upper gastrointestinal bleeding and a palpable mass in the abdomen. Laparotomy revealed a mass in jejunum. Pathology reports a spindle cell gastrointestinal stromal tumor with potential malignant behavior. The patient is on imatinib treatment, free of recurrences. Aspects concerning morphology, immunohistochemistry and differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors are reviewed.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors, GISTs, GIST spindle cell type, Kit (CD117)

RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal son una causa poco común de hemorragia gastrointestinal. Entre ellas, las localizadas en yeyuno representan el 0,1-3% de todas las neoplasias gastrointestinales. Los tumores del estroma gastrointestinal son potencialmente malignos. Reportamos una causa rara de hemorragia gastrointestinal alta recurrente en un paciente masculino de 36 años que acudió a la sala de emergencias con hemorragia digestiva y una masa palpable en el abdomen. La laparotomía reveló una masa en yeyuno. La anatomía patológica reportó un tumor del estroma gastrointestinal de células fusiformes con potencial comportamiento maligno. El paciente se encuentra en tratamiento con imatinib, libre de recurrencias. Se revisan aspectos referentes a la morfología, inmunohistoquímica y diagnóstico diferencial de los tumores del estroma gastrointestinal.

Palabras clave: tumores del estroma



gastrointestinal, GISTs, GISTs variante fusocelular, Kit (CD117)

INTRODUCTION

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare, constitute less than 1% of all gastrointestinal neoplasms. (1,2) GISTs arise from the interstitial cells of Cajal, a group of cells which form part of the myenteric plexus in the gastrointestinal tract. (3,4) Although the small intestine is the second-most frequent location (30%), only 10% of GISTs originate in the jejunum. (5,6) Clinical presentation can be non-specific symptoms (70%), melena, hematemesis, and anemia due to recurrent bleeding (25%); some cases are asymptomatic. (5,7)

Due to the nonspecific nature of the symptoms and limitations of diagnostic imaging studies, it is challenging to confirm the diagnosis of jejunal GIST pre-operatively. Perforations are more common for GISTs of the small bowel compared to other anatomical sites.

GISTs diagnosis is based on pathological examinations. (8) Histologically, GISTs can be divided with hematoxylin and eosin staining (H-E) into three morphologic subtypes: spindle cell type, epithelioid type and mixed type with spindle and epithelioid cells. (7) The morphology can be heterogeneous. (7)

Differential diagnosis requires immunohistochemistry study. These tumors usually express KIT, DOG1 proteins. CD34 is an additional biomarker although less specific and less frequent than previous. (7,8) GISTs are potentially malignant tumors. (9)

A 36-year-old male was admitted with recurrent upper gastrointestinal bleeding and an intraperitoneal tumor. Intra-operatively a tumor was removed from the jejunum. The morphological features with the immunohistochemical staining profile were consistent with the diagnosis of GIST of the spindle cell variant.

GISTs nowadays can be cured with a combination of surgical and medical approaches with tyrosine kinase inhibitors. (8) This report highlights the presentation of a rare cause of recurrent upper gastrointestinal bleeding, jejunal GIST. Due to GISTs broad differential diagnosis we examine their morphologic spectrum and the immunohistochemistry which are essential to establish the diagnosis, estimate the prognosis and guide adequate treatment. (10)

CASE PRESENTATION

A 36-years-old male presented to the emergency room complaining of stools like “coffee grounds” and mild abdominal pain. He described having bloody stools thirty days before for which received treatment with omeprazole. He reported no prior medical conditions or surgical procedures. He denied consumption of alcohol, aspirin, or non-steroid anti-inflammatory drugs. There was no family history of malignancy.

On physical examination he was mildly pale, his pulse was 88 per minute and his blood pressure was 110/70 mmHg. Abdomen palpation disclosed a 6 cm non-fixed hard tumor at the umbilical quadrant. Rectal



examination did not show black stools or blood.

A complete blood count revealed hemoglobin of 10,2 g/dl, white blood cell counts of $14,3 \times 10^9/L$, with 86% neutrophils and 14% lymphocytes and platelet count of $250 \times 10^9/L$. Other laboratory tests as serum glucose, serum creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma glutamyl-transferase, total protein, albumin, and urea were within normal limits.

Abdominal ultrasound demonstrated an intra-abdominal tumor of 72 mm in maximum dimensions at the left of aorta. Chest X-ray was negative.

Diagnosis of small bowel tumor was suspected. Clinical differential diagnoses encompass small bowel tumors as adenocarcinoma, GISTs, lymphomas and neuroendocrine tumors.

At laparotomy a jejunum tumor of 8 cm was resected, and it was performed a functional end-to-end anastomosis. There were no regional lymph nodes, peritoneal or liver involvement. The intraoperative and postoperative courses were uncomplicated.

Gross pathology demonstrated a part of small bowel measuring 15 cm in length and 5 cm in width, with an attached mass on the outer surface, lobulated, well circumscribed, measuring 6 x 5 cm in maximum dimensions. The mass was resected en bloc with normal proximal and distal margins (3 and 7 cm respectively). Gross appearance, the tumor was homogeneous, solid, with gray-brown

surface and a hemorrhagic focus (Figure 1). Upon opening the small bowel there was a 2cm ulcer with hemorrhagic bottom at tumor level (Figure 2).

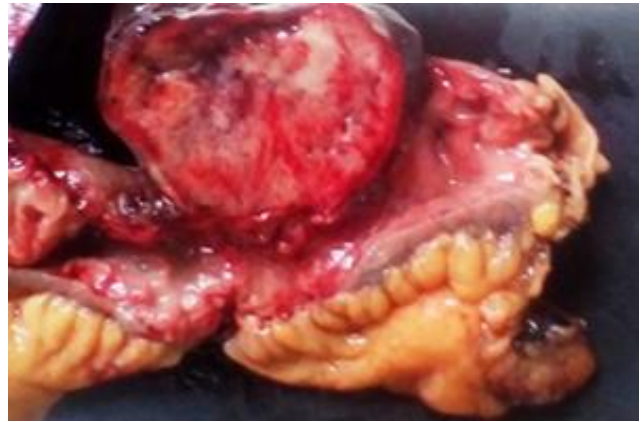


Figure 1. Gross appearance of the tumor in the jejunum. On the cut surface, the tumor has a homogeneous appearance, grayish brown in color with foci of hemorrhage.

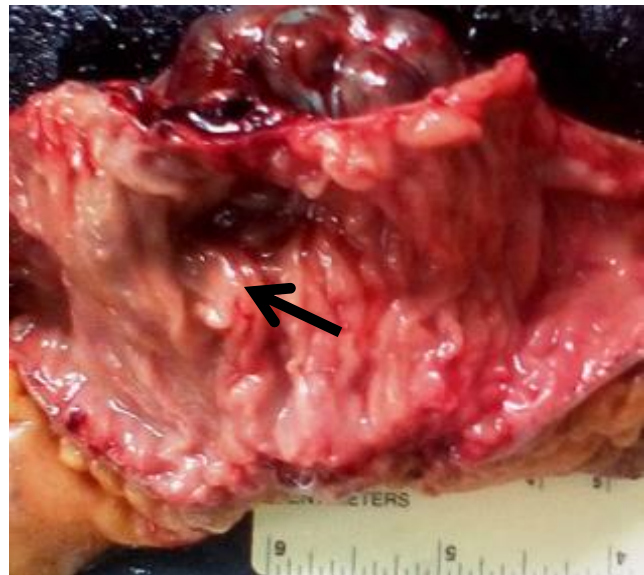


Figure 2. Opening of a jejunum segment with mucosa ulcerated at tumor level.



Histologic study of the tumor revealed spindle tumor cells with eosinophilic cytoplasm and ovoid nuclei, arranged in fascicles or whorls, as well as extracellular deposits of collagen fibers disposed between the spindle cells (skeinoid fibers). Nuclear pleomorphism was not seen (Figure 3).

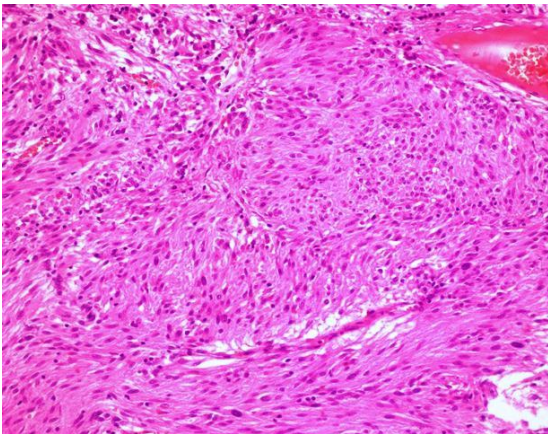


Figure 3. Jejunal GIST. Spindle cells with eosinophilic cytoplasm and extracellular collagen fibers. H&E (40X).

The immunohistochemistry staining of tumor cells revealed strong and diffuse cytoplasmic staining for Kit (CD117), focal positive staining for CD34 (Figures 4 and 5) and negative reaction for smooth muscle actin. Tumor's mitotic activity was low (1 mitosis/50 HPF) (Figure 6).

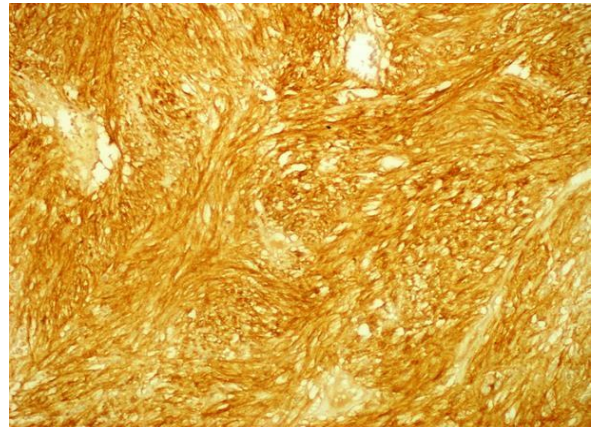


Figure 4. GIST showing strong and uniform cytoplasmic KIT (CD117) positivity. (40X).

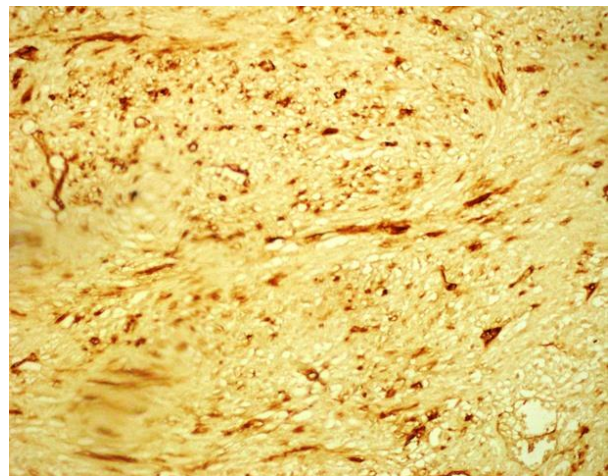


Figure 5. CD34 focal immunoreactivity. (40X).



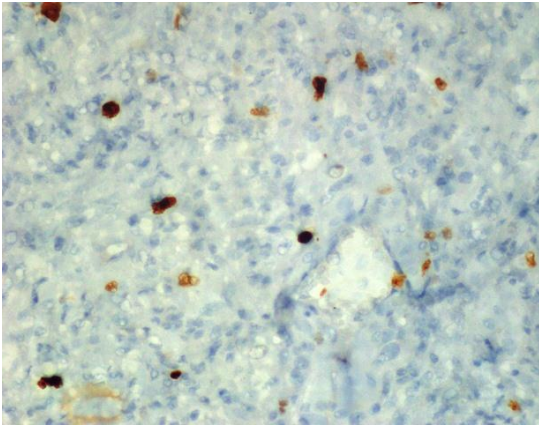


Figure 6. Ki 67 immunostain, low (2%) (40X).

A diagnosis of jejunum spindle cell GIST of low risk was made. A potential malignant behavior because of tumor size >5 cm and jejunum location, was established. Histologic differential diagnosis included other mesenchymal tumors as leiomyoma, leiomyosarcoma, desmoid fibromatosis, solitary fibrous tumor and schwannoma.

The patient has been followed-up for one year for oncologist. He is on imatinib 400 mg daily and no recurrences or toxicity has been reported. An abdominal/pelvic CT scan is performed every six months.

DISCUSSION

GISTs are rare and potentially malignant tumors which can be found in various parts of the gastrointestinal tract. (5) The most common sites are the stomach (60% to 70%) and the small intestine (25% to 35%), while colorectal (5%) and esophagus (<2%) are seldom affected. (11) Most cases are sporadic and between age of 40 and 80 years. (7)

Jejunal GISTs account for only 0,1% - 3% of all gastrointestinal tumors. (5)

In presence of recurrent melena, unexplained anemia, and negative upper and lower gastrointestinal endoscopy the diagnostic hypothesis of small bowel GISTs should be considered. (5) Gastrointestinal bleeding is related to tumor invasion of the mucosa. (5,12) Histologically, GISTs are monotonous tumors with three predominant morphologic subtypes: 1). spindle cells variant (70%) composed of cells with pale eosinophilic cytoplasm and ovoid nuclei arranged in short fascicles or whorls, extracellular deposits of collagen (skeinoid fibers) and paranuclear vacuolization are also seen; 2). epithelioid cells variant (20%) with clearer cytoplasm and round nuclei and tissue architecture generally described as nested or sheet-like; and 3). a variant with mixed spindle and epithelioid cell morphology (10%) and in which the stroma can be sclerotic, collagenous or myxoid, regardless of the cytomorphology (7,13).

The presence of skeinoid fibers and nuclear palisading has been related with favorable prognosis in small intestine GISTs. (13)

Immunohistochemistry confirms GISTs diagnosis. KIT (CD117) is a very specific and sensitive marker and identifies around 95% of cases. (7) Most GISTs show strong and diffuse cytoplasmic staining. (7) The sensitivity of DOG1 to identify GISTs is estimated from 87% to 97%, and it is especially valuable in negative KIT cases (5%). (7,10) Immunoreactivity of CD34 varies from 60%-70% depending on GISTs location. This marker is also expressed in other mesenchymal tumors. (7,10,14)



Small intestinal GISTs are more frequently composed of spindle cells. A clinicopathological study of 906 GISTs located in jejunum and ileum identified this morphology in the 86% of patients. (10,14)

The main differential diagnosis for spindle cell GISTs is leiomyoma or leiomyosarcoma, desmoid fibromatoses, solitary fibrous tumors, schwannoma, inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibroid polyp, synovial sarcoma. (13) All these tumors are C-KIT negative. (13) While the spindle cell GISTs has syncytial appearance, leiomyomas and leiomyosarcomas are composed of cells with brightly eosinophilic cytoplasm and better-defined cell edges. (13) Inflammatory myofibroblastic tumor consist of myofibroblastic cells that in contrast to spindle GISTs cells have vesicular tapering nuclei and better-defined cell borders. These cells are arranged in fascicles combined with a prominent inflammatory infiltrate of plasma cells. Tumor cells are positive for smooth muscle actin and desmin. (7) In gastrointestinal schwannomas, intramural spindle cell tumors are surrounded by a distinctive peripheral cuff of lymphocytes. Immunohistochemistry reveal diffuse expression of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein (GFAP) is commonly positive. Glial fibrillary acidic protein is not expressed in GISTs. (7,13) Solitary fibrous tumor can be positive to CD34. (7)

To predict the risk of aggressive behavior of primary GISTs some guidelines recommend classifying these tumors into risk categories: very low, low, intermediate, and high risk.

This classification is based in essential prognostic parameters as tumor size, mitotic count, and anatomic site. In this case tumor size and location made predict a potential aggressive behavior. (4,13)

Radical tumor resection with clear margins is a mainstay to improve survival and reduce the risk of tumor recurrence for primary localized GIST. Imatinib has a key role as adjuvant therapy to reduce the probability of recurrence and metastasis. (4)

CONCLUSIONS

Jejunal GISTs are rare tumors that may present with recurrent upper gastrointestinal bleeding. The differential diagnosis when evaluating a mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract is broad. The pathologist arrives to the diagnosis of GISTs through morphologic and immunohistochemical data. Immunohistochemical markers as KIT (CD117), DOG1 and CD34 allow establishing the diagnosis of GISTs.

AUTHORS FUNDING DISCLOSURE

The authors do not declare having received funds for this publication.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest personal, financial, or other conflicts of interest to disclose regarding the publication of this article.



REFERENCES

1. Yang M-L, Wang J-C, Zou W en-B, Yao DK. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors in Chinese patients. *Oncol Lett.* 2018;16(4):4905–14.
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.9320>
2. Mohamed A, Qureshi T Al, Rakha SM. Giant gastrointestinal stromal tumors of the stomach successfully treated with laparoscopic resection: Case report and literature review. *Cureus.* 2021;13(2):e13584.
<https://doi.org/10.7759/cureus.13584>
3. Singhal T, Doddi S, Leake T, Parsi S, Hussain A, Chandra A, et al. Upper gastrointestinal bleeding due to gastric stromal tumour : a case report. *Cases J.* 2010;3:58.
<https://doi.org/10.1186/1757-1626-3-58>
4. Keawmanee P, Kasetsermwiriya W, Sukhvibul P, Techapongsatorn S, Sirivongs N, Srimontayamas S. The long-term outcome of gastrointestinal stromal tumors treatment. *Japanese J Gastroenterol Res.* 2021;1(4):1016.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.17136.38403>
5. Mohamed AA, Zahrani SM Al, Mohamed SA, Qureshi AS. Massive gastrointestinal haemorrhage unusual presentation of gastrointestinal stromal tumors of the jejunum : Case report and literature review. *Cureus.* 2021;13(4):e14266.
<https://doi.org/10.7759/cureus.14266>
6. Liu H, Santanello A, Jimenez M, Kumthekar N. Jejunal gastrointestinal stromal tumor (GIST) as a rare cause of GI bleed : A case report. *Cureus.* 2022;14(4):e24272.
<https://doi.org/10.7759/cureus.24272>
7. Foo WC, Liegl-atzwanger B, Lazar AJ. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Med Insights Pathol.* 2012;5:23–33.
<https://doi.org/10.4137/CPath.S9689>
8. Nishida T, Yoshinaga S, Takahashi T, Naito Y. Recent progress and challenges in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3158.
<https://doi.org/10.3390/cancers13133158>
9. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411–19.
<https://doi.org/10.1016/j.humphath.2008.06.025>
10. Charville GW, Longacre TA. Surgical pathology of gastrointestinal stromal tumors : Practical implications of morphologic and molecular heterogeneity for precision medicine. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):336–53.
<https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000166>
11. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer.* 2002;38 Suppl 5:S39–51.
[https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)80602-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)80602-5)
12. Liu Q, Kong F, Zhou J, Dong M, Dong Q. Management of hemorrhage in gastrointestinal stromal tumors : a review. *Cancer Manag Res.* 2018;10:735–43.
<https://doi.org/10.2147/CMAR.S159689>
13. Liegl B, Hornick JL, Lazar AJF. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(1):49–68,vii–viii.
<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2008.12.002>



14. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):477–89.

<https://doi.org/10.1097/00000478-200604000-00008>

COMO CITAR: Cepero Rosales, B., Roche Albornas, C., & Roca Campaña, V. Tumor del estroma gastrointestinal de yeyuno: reporte de un caso. *Archivos De Patología*, 4(2), 4–11.

Recuperado a partir de

<https://reunido.uniovi.es/index.php/AP/article/view/21303>



DISPLASIA NEURONAL INTESTINAL TIPO B. CUANDO CONTAR DEFINE.

Dr. Severino Rey Nodar, PhD. Departamento de Patología del Hospital Universitario Central de Asturias.

Correo de correspondencia: sevrey@yahoo.es

Recibido: 19 dic 2023, Aceptado el 11 de febrero 2024

DOI:<https://doi.org/10.17811/ap.v4i2.21304>

RESUMEN

La displasia neuronal intestinal es una enfermedad poco frecuente, de difícil diagnóstico, consecuencia de alteraciones de los plexos nerviosos entéricos con alteración de la motilidad del intestino que no puede hacer progresar su contenido provocando cuadros de pseudoobstrucción. Descrita como una condición semejante a la enfermedad de Hirschsprung, fue diferenciada en tipos A y B. Se presenta el caso de un paciente masculino con antecedentes de cuadros pseudooclusivos intestinales a repetición que ingresa para hemicolectomía por vólvulo de sigma. El estudio de la pieza quirúrgica reveló el diagnóstico de Displasia neuronal intestinal.

PALABRAS CLAVE

Displasia neuronal intestinal B. Suboclusión intestinal. Hiperganglionosis. Enfermedad neuronal gastrointestinal

SUMMARY

Intestinal neuronal dysplasia is a rare disease, difficult to diagnose, a consequence of alterations of the enteric nerve plexuses with alteration of the motility of the intestine that cannot progress its contents, causing pseudo-obstruction. Described as a condition like

Hirschsprung's disease, it was differentiated into types A and B. The case of a male patient with a history of repeated intestinal pseudo-occlusive symptoms who was admitted for hemicolectomy for sigmoid volvulus is presented. The study of the surgical specimen revealed the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia.

KEYWORDS:

Intestinal neuronal dysplasia B. Intestinal subocclusion. Hyperganglionosis. Gastrointestinal neuronal disease

INTRODUCCION

La displasia neuronal intestinal (DNI) es una enfermedad poco frecuente, de difícil diagnóstico y que aparece como consecuencia de alteraciones de los plexos nerviosos entéricos que afectan la motilidad del intestino. (1,2,3)

Descrita por primera vez en 1970 por Nezelof et al (3,4) como megacolon asociado a hiperplasia del plexo nervioso mientérico, y un año más tarde por Meier-Ruge (3,4) como una condición semejante a la enfermedad de Hirschsprung, pero con características histopatológicas distintas, fue diferenciada en 1983 por Fadda y Meier-Ruge (5) en tipo A y tipo B.



La DNI se reconoce como una causa de síndrome de pseudoobstrucción intestinal crónica, cursa con episodios repetidos de estreñimiento y suboclusión que simulan obstrucción mecánica del intestino delgado o grueso en ausencia de lesiones anatómicas de estos, y que se deben a una alteración de motilidad intestinal que no puede hacer progresar su contenido. (1,2,3,6)

CASO CLINICO

Hombre de 42 años con historia de 1 año de dolor abdominal difuso, diario, predominantemente tras las comidas. El dolor también es nocturno y lo levanta de la cama. No fiebre. No pérdida de peso. No vómitos. En ocasiones observa la presencia de sangre en las heces fecales. Al examen físico se constata abdomen blando, depresible, con abundantes ruidos a la palpación en mesogastrio donde refiere dolor a la palpación superficial, pero sin defensa ni peritonismo. Ruidos hidroaéreos aumentados, de timbre no metálico.

Se recoge el antecedente de cuadro pseudooclusivo intestinal 4 años antes, realizándose colonoscopia que informó a 15 cm del margen anal la presencia de zona de mucosa fruncida, franqueable

endoscópicamente, con dilatación de sigma y colon descendente y sin lesiones en mucosa, procediéndose a la devolvulación endoscópica.

Se investiga la presencia de marcadores serológicos de Enfermedad celíaca los cuales resultan negativos; así como, también, se determina la posibilidad de parasitismo intestinal en heces fecales siendo descartado.

Se realiza radiografía simple de abdomen en posición supina y se describe imagen típica de vólvulo de sigma, con gran asa dilatada con forma de «U» invertida con un pliegue central que dibuja un «grano de café». El asa ocupa los cuadrantes izquierdos y alcanza las vértebras torácicas. (Figura 1)



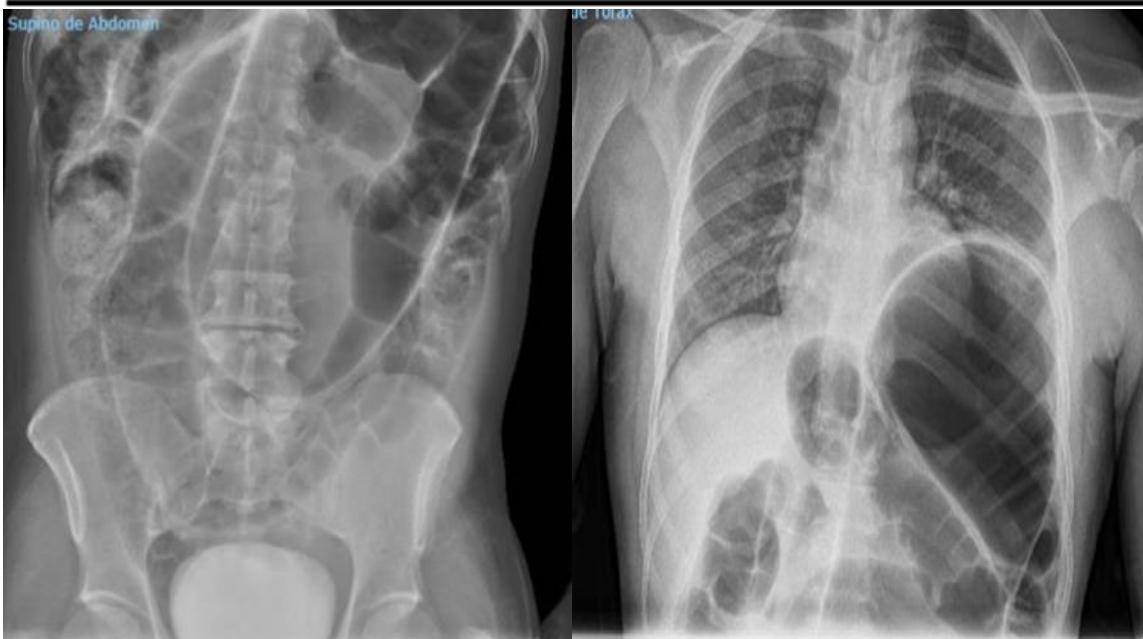


Figura 1. Vólvulo de sigma, con gran asa dilatada con forma de «U» con pliegue central que dibuja un «grano de café», ocupa los cuadrantes izquierdos y alcanza las vértebras torácicas.

Se decide realizar TC de abdomen y pelvis con contraste, describiéndose gran distensión de asas del colon y presencia de niveles hidroaéreos, con signo del torbellino a nivel del colon sigmoides, compatible con

vólvulo del sigmoides. Lámina de líquido libre interasas. No se evidencia neumoperitoneo. (Figura 2, A-C)

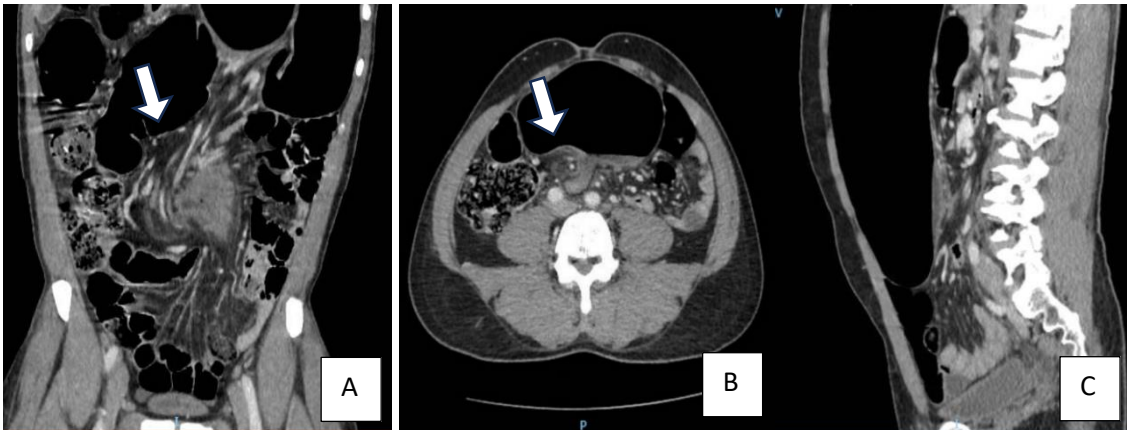


Figura 2, A-C. Distensión de asas del colon, presencia de niveles hidroaéreos y signo del torbellino (flechas) a nivel del colon sigmoides (patrón de remolino causado por la envoltura, en el sentido de las agujas del reloj, del mesenterio y la vena mesentérica superior alrededor de la arteria mesentérica superior). Colon sigmoides dilatado alrededor de su mesocolon y sus vasos, y apariencia de pico de pájaro de los segmentos colónicos.

Ante estos hallazgos imagenológicos, se decide ingreso para sigmoidectomía por vólvulo recidivante.



Figura 3. Sigma de gran tamaño, dilatado, con pérdida de la anatomía. Mesenterio laxo.

Se realiza sección proximal de colon y extracción de la pieza quirúrgica de aproximadamente 50 cm de longitud. (Figura 3)

Se envía la pieza quirúrgica al servicio de Anatomía Patológica donde se describe segmento de intestino grueso de 34 cm de

extensión, 14 cm de perímetro y 13 cm en su mayor dilatación. Se acompaña de escasa grasa pericórrrectal, congestiva. A la apertura, mucosa con pérdida de las austras, blanquecina; no se observan ulceraciones ni formaciones tumorales endoluminales. Pared engrosada, de 8 mm, rígida. (Figura 4, A-C)

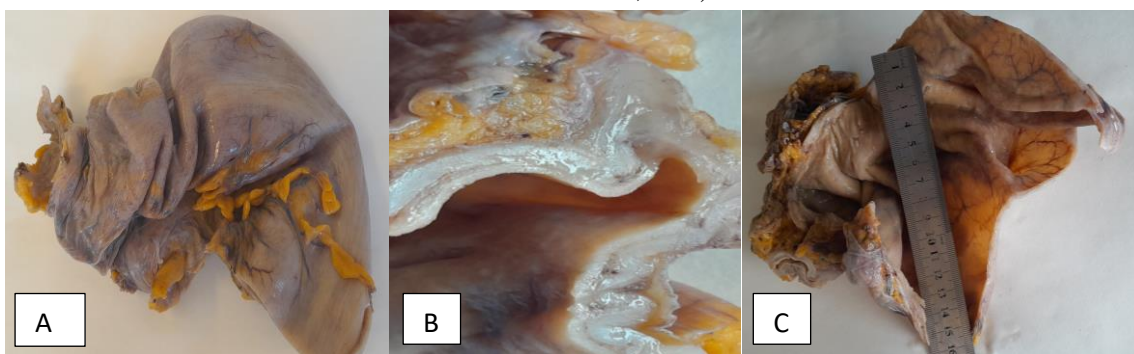


Figura 4, A-C. Aspecto macroscópico de la resección intestinal. Colon dilatado. Mucosa con pérdida de las austras, blanquecina; pared engrosada, de 8 mm, rígida.

Al estudio histológico, con tinciones de rutina, se constató marcada hipertrofia de la pared intestinal y presencia, a nivel de la submucosa, de grandes ganglios nerviosos autónomos, algunos con más de 8 células

ganglionares, voluminosas, anisomórficas, con núcleos prominentes. Adicionalmente, aisladas células ganglionares y fragmentos de fibras nerviosas, heterotópicas en la capa muscular de la mucosa. Asimismo,

hipertrofia del plexo nervioso mientérico, y
disminución de estructuras ganglionares

maduras y fibras nerviosas relacionadas.
(Figura 5, A-F)

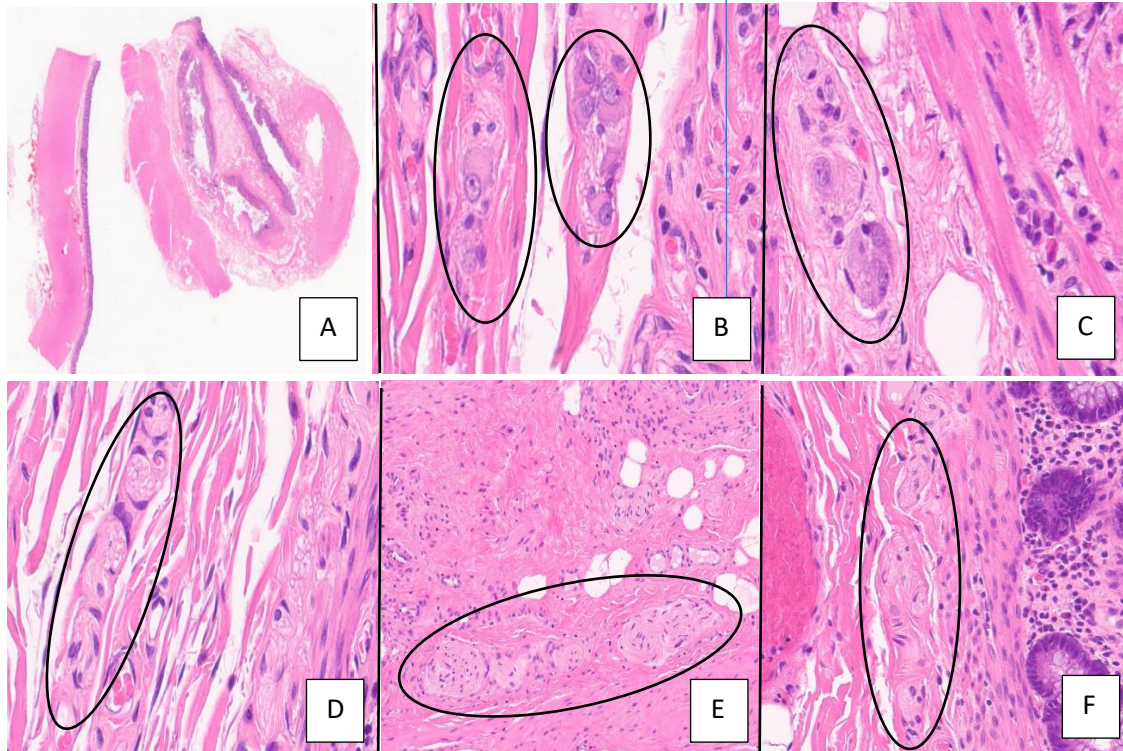
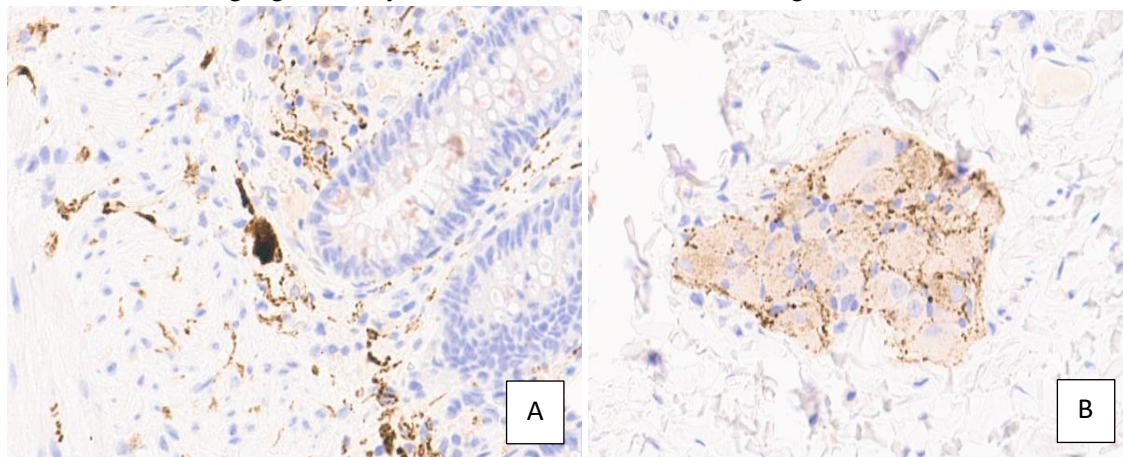


Figura 5, A-F. Hipertrofia de la pared intestinal. Submucosa con grandes ganglios nerviosos autónomos, algunos con más de 8 células voluminosas, anisomórficas, con núcleos prominentes. Hipertrofia del plexo mientérico.

Las técnicas de inmunohistoquímica realizadas resaltaron el tamaño de los ganglios entéricos, el número de células ganglionares y la inervación neuromuscular. (Figura 5, A-H)



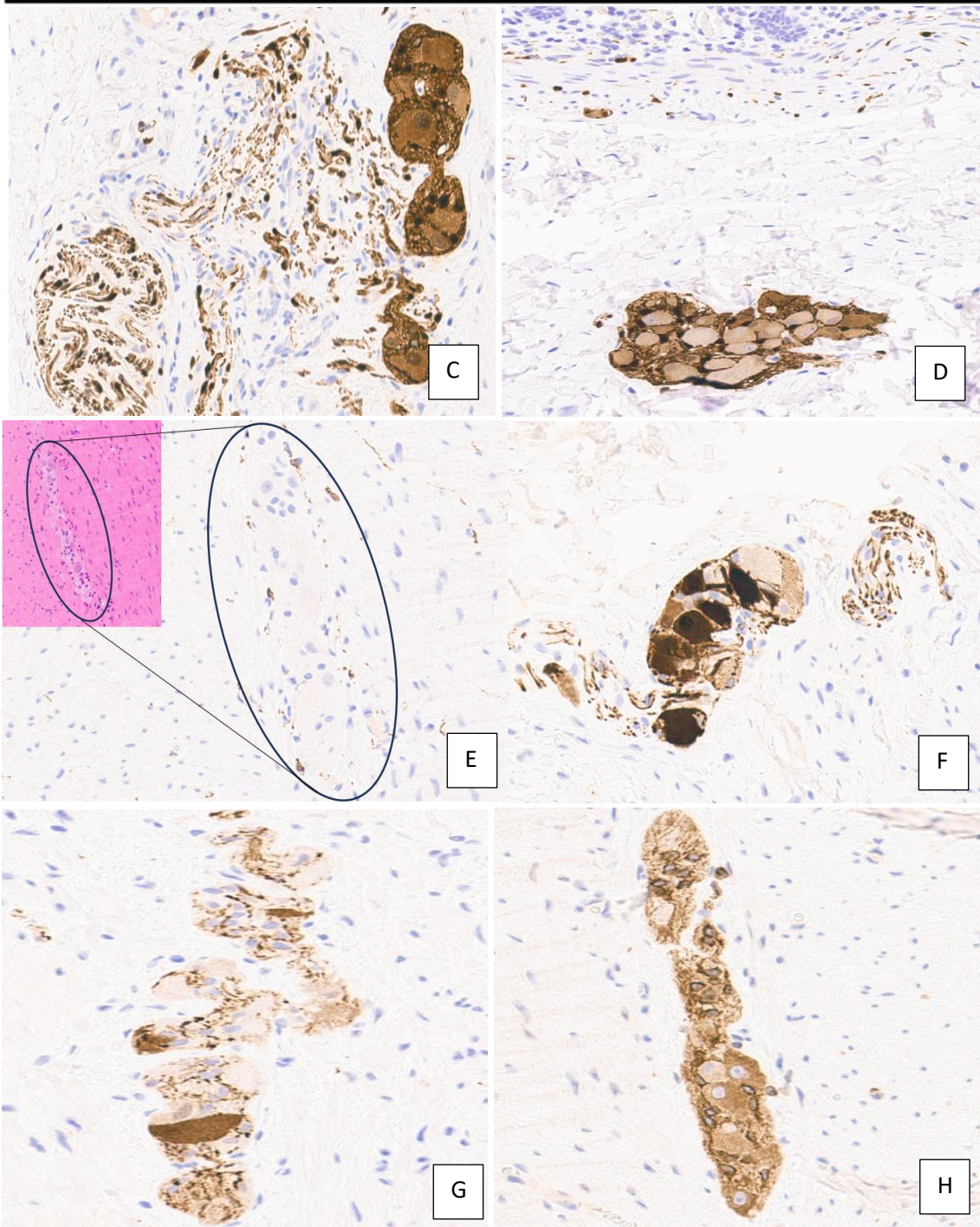


Figura 6. A: neurona heterotópica en la muscular de la mucosa (Calretinina). B: ganglio nervioso gigante en la submucosa (Sinaptofisina). C, D: estructuras ganglionares voluminosas y abundantes fibras nerviosas disociadas (S-100). E: células intersticiales de Cajal en plexo mientérico (c-kit). F: células gliales entéricas (GFAP). G, H: ganglios autónomos gigantes, de forma y tamaño heterogéneos (Bcl 2).

REVISION DE LA LITERATURA

Una falla en el desarrollo embriológico de las neuronas entéricas para migrar o diferenciarse correctamente conduce a trastornos de la motilidad intestinal caracterizados por síntomas y signos de pseudo obstrucción en ausencia de obstáculo mecánico. La mayoría de estas condiciones son congénitas, e incluso, heredadas. Asimismo, una obstrucción intestinal crónica o fenómenos inflamatorios intestinales pueden generar una respuesta adaptativa del sistema nervioso entérico en el período fetal, perinatal o posnatal. (1)

En 1983, Fadda y Meier-Ruge realizaron un estudio de 61 casos de displasia neuronal intestinal distinguiéndola en dos tipos teniendo en cuenta sus características clínicas y morfológicas: un primer tipo con signos clínicos de espasticidad intestinal y colitis ulcerosa con deposiciones hemorrágicas, e histológicamente caracterizado por aplasia o hipoplasia de los nervios simpáticos, con actividad parasimpática aumentada; y un segundo tipo, más frecuente, que se manifiesta alrededor del sexto mes de vida, clínicamente acompañado de adinamia del colon con formación de megacolon, y en el que describieron desde el punto de vista morfológico afectación del plexo submucoso con grandes grupos de células ganglionares y de células de Schwann, y, también, aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa en la muscularis mucosae y la lámina propia de la mucosa. Adicionalmente, puntualizaron la existencia de una tercera forma como combinación de ambas enfermedades. (5)

En la actualidad la DNI se divide en tipos A y B. La DNI tipo A acontece en menos del

5% de los casos, es diagnosticada en la etapa neonatal, se debe a un retardo en la maduración neuronal y se caracteriza por aplasia o hipoplasia congénitas de la innervación simpática. Por su parte, el tipo B es una condición permanente y se caracteriza morfológicamente por hiperplasia de los plexos submucoso y mientérico, que provoca estreñimiento y distensión abdominal. (1,3,4,6,7,8,9,10,11)

La displasia neuronal tipo B comprende más del 95% de todos los casos de DNI, con una incidencia del 0,3 al 40% de las biopsias rectales en dependencia de los criterios diagnósticos utilizados, puede verse en niños de 6 meses a 6 años, y es poco frecuente en adolescentes, adultos y ancianos. (1,3,7)

Respecto a su etiopatogenia, existen controversias entre diferentes autores. Se ha planteado su aparición como un proceso primario o como una reacción del sistema nervioso entérico con hiperplasia de los plexos nerviosos y aumento de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa en las fibras nerviosas parasimpáticas, secundarios a obstrucción intestinal o enfermedades inflamatorias; se ha reportado hiperplasia de las células ganglionares semejante a DNI B en pacientes aquejados de estreñimiento crónico, colitis isquémica, y en enfermedad inflamatoria intestinal o en zonas adyacentes a segmentos agangliónicos en el 25 al 35% de los pacientes con Enfermedad de Hirschsprung con aumento de fibras nerviosas extrínsecas en el intestino afectado en ambas enfermedades. (3)

Desde el punto de vista clínico se han reportado estreñimiento de intensidad variable refractario al tratamiento, heces fecales hemorrágicas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, obstrucción intestinal



aguda, íleo paralítico, vólvulos, intususcepción intestinal, distensión o episodios de enterocolitis. (1,4,7,10,12)

Radiológicamente, depende de la forma de presentación de la enfermedad, siendo lo más frecuente encontrar asas dilatadas y la presencia de niveles hidroaéreos en bipedestación, pudiendo encontrarse del 20 al 30% de los exámenes normales o con alteraciones poco evidentes. En el caso de torsiones o vólvulos del colon, se describe el característico signo del grano de café que se origina por la torsión del sigmoides alrededor de su eje mesentérico imitando la imagen de un grano de café donde las dos partes laterales del grano representan los segmentos llenos de gas del intestino dilatado que crean una imagen de U, mientras que, la hendidura central del grano representa el doble espesor de las paredes intestinales opuestas. (13,14) Por su parte, desde el punto de vista ecográfico y tomográfico, se puntualiza el signo del remolino como resultado de la envoltura de la vena mesentérica superior y sus afluentes, de la grasa mesentérica y de las ramas de la arteria mesentérica superior alrededor de esta última. (15)

El diagnóstico es eminentemente histológico analizando todo el espesor de la pared y utilizando técnicas inmunohistoquímicas.

Con tinciones de rutina (H&E) se observan grupos de células nerviosas en forma de yema a lo largo de los troncos nerviosos, hiperganglionosis, ganglios intramurales gigantes con neuronas inmaduras, de tamaño mediano a grandes, anisomórficas. Asimismo, neuronas heterotópicas en la lámina propia o en la capa muscular de la mucosa. (1,3,4,6,8,9)

Según Meier-Ruge, el diagnóstico de DNI B es cuantitativo y requiere que las muestras de biopsia sean tomadas alrededor de 8 o 10 cm por encima de la línea pectínea, con una cantidad suficiente de submucosa, que al ser procesadas se corten perpendicularmente a la superficie de la mucosa y que muestren de 15 a 20% de ganglios gigantes, de 2 a 3 veces su tamaño normal, ubicados en la submucosa y con más de 8 células ganglionares por ganglión, observando 30 cortes del tejido, confiriendo gran importancia a la orientación del corte debido a que en secciones tangenciales u horizontales, los ganglios disciformes normales de la submucosa pueden generar confusión; los ganglios gigantes no son estructuras disciformes sino globulares. (16,17)

No obstante, algunos autores consideran suficiente para el diagnóstico la hiperplasia del plexo submucoso o la existencia de hiperganglionosis y ganglios gigantes. (2)

Por su parte, las técnicas de inmunohistoquímica permiten resaltar los ganglios gigantes, las neuronas y las fibras nerviosas. Así, resultan útiles la proteína S-100 para células de Schwann, el CD56 y la sinaptofisina para ganglios entéricos, el Bcl-2 para neuronas inmaduras, c-kit para células intersticiales de Cajal, la proteína glial fibrilar ácida (GFAP por sus siglas en inglés) para plexos nerviosos alrededor de vasos sanguíneos, o la alretinina presente en los cuerpos neuronales de los plexos submucoso y mientérico y en las fibras nerviosas presentes en la lámina propia y la muscular de la mucosa. (3,4,6,8,9)

En cuanto al diagnóstico diferencial, debe ser diferenciada de la Enfermedad de Hirschsprung (EH) pues se asocia con síntomas clínicos de estreñimiento crónico



los primeros años de vida y se ha descrito coexistencia de ambas entidades en un segmento del colon en 25 a 40% de los casos. Adicionalmente, debe ser distinguida de la hipoganglionosis del plexo mientérico, la estenosis por enterocolitis necrotizante o enfermedad de Crohn, la atresia intestinal congénita, el vólvulo intestinal y la intususcepción, malformaciones anorrectales, y de la desmiosis intestinal atrófica (ausencia parcial o total de la red de fibras colágenas de la muscular propia que participa en la coordinación del peristaltismo). (1,6,7,10,12,15,16,17)

Referente al tratamiento, en la actualidad se pondera el procedimiento conservador, que se lleva a cabo en el 3 al 64% de los casos (pacientes que no presentan complicaciones), y se basa en el uso de laxantes y enemas; mientras tanto, la cirugía se utiliza en caso de complicaciones o en pacientes que no responden al tratamiento médico. El tratamiento de sostén se basa en la dieta y el uso de medicamentos procinéticos. (6,7,10)

La cirugía se utiliza en casos de enfermedad localizada que cursa con estreñimiento, o para descomprimir y mejorar la sintomatología. Algunos autores han adoptado el manejo quirúrgico agresivo de los pacientes teniendo en cuenta la alteración del peristaltismo colónico secundaria a la disganglionosis. En los

1. Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Arana-Guajardo AC, Larralde-Contreras L, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza HJ. Sigmoid volvulus as a presentation of neuronal intestinal dysplasia type

casos de afectación de todo el colon y cuando existe evidencia radiológica de megacolon y retardo en el tránsito intestinal, se preconiza la realización de colectomía subtotal. (2,6,10)

Los niños suelen evolucionar más favorablemente, con tendencia a la normalización de la motilidad intestinal con el tiempo hasta en los dos tercios de los casos. En cambio, en adultos el pronóstico suele ser malo. (2,6,10)

CONCLUSIONES

La hiperplasia de las células ganglionares submucosas resulta ser la clave diagnóstica característica de la displasia neuronal intestinal tipo B, siendo su hallazgo más particular la presencia de ganglios gigantes, que contienen en promedio más de 8 células nerviosas, y se localizan en la submucosa, debiendo examinarse solamente la sección de tejido con mayor número de células ganglionares por ganglio. Las técnicas de inmunohistoquímica proporcionan una gran variedad de antígenos neurales que asisten en su identificación. No obstante, el grosor del corte, el número adecuado de cortes y una apropiada tinción de H&E son los requisitos más importantes para hacer evidentes alteraciones que hagan sospechar la enfermedad.

Tampoco, debe ser diagnosticada en pacientes menores de 1 año.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

- B in an adolescent. Rev Esp Enferm Dig. 2013 Mar;105(3):178-9. doi: 10.4321/s1130-01082013000300014. PMID: 23735030.
2. Kapur RP, Reyes-Mugica M. Intestinal Neuronal Dysplasia Type



- B: An Updated Review of a Problematic Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Feb;143(2):235-243. doi: 10.5858/arpa.2017-0524-RA. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30088780. (7)
3. Liu YR, Ba F, Cheng LJ, Li X, Zhang SW, Zhang SC. Efficacy of Sox10 Promoter Methylation in the Diagnosis of Intestinal Neuronal Dysplasia from the Peripheral Blood. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Dec;10(12):e00093. doi: 10.14309/ctg.0000000000000093. PMID: 31789936; PMCID: PMC6970557. (5)
 4. Terra SA, Gonçalves AC, Lourenção PLTA, Rodrigues MAM. Challenges in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia type B: A look beyond the number of ganglion cells. *World J Gastroenterol.* 2021 Nov 28;27(44):7649-7660. doi: 10.3748/wjg.v27.i44.7649. PMID: 34908804; PMCID: PMC8641051. (2)
 5. Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W, Schärli A, Daum R. Neuronale intestinale Dysplasie. Eine kritische 10-Jahres-Analyse klinischer und biopischer Diagnostik [Neuronal intestinal dysplasia. Critical 10-years' analysis of clinical and biopsy diagnosis]. *Z Kinderchir.* 1983 Oct;38(5):305-11. German. doi: 10.1055/s-2008-1059994. PMID: 6649903. (10)
 6. Junquera Bañares S, Oria Mundín E, Córdoba Iturriagagoitia A, Botella-Carretero JJ. Pseudoobstrucción intestinal crónica por displasia neuronal intestinal tipo B (DNI B), a propósito de un caso [Chronic intestinal pseudo-obstruction due to intestinal neuronal dysplasia type B (IND B), concerning one case]. *An Sist Sanit Navar.* 2014 Jan-Apr;37(1):157-64. Spanish. doi: 10.4321/s1137-66272014000100020. PMID: 24871124. (8)
 7. Gonçalves AC, de Faria Oliveira IS, Hamamoto Filho PT, Ortolan EVP, Terra SA, Rodrigues MAM, de Arruda Lourenção PLT. Association between Clinical and Histopathological Findings in Intestinal Neuronal Dysplasia Type B: An Advance towards Its Definition as a Disease. *Life (Basel).* 2023 May 12;13(5):1175. doi: 10.3390/life13051175. PMID: 37240820; PMCID: PMC10221867. (11)
 8. Terra SA, de Arruda Lourenção PL, G Silva M, A Miot H, Rodrigues MAM. A critical appraisal of the morphological criteria for diagnosing intestinal neuronal dysplasia type B. *Mod Pathol.* 2017 Jul;30(7):978-985. doi: 10.1038/modpathol.2017.4. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304401. (3)
 9. Terra SA, de Arruda Lourenção PLT, Rodrigues MAM. PTEN Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* 2022 May 1;147(5):577-583. doi: 10.5858/arpa.2021-0424-OA. PMID: 35943858. (4)
 10. Vougas V, Vardas K, Christou C, Papadimitriou G, Florou E, Magkou C, Karamanolis D,



- Manganas D, Drakopoulos S. Intestinal neuronal dysplasia type B in adults: a controversial entity. *Case Rep Gastroenterol*. 2014 Jan 9;8(1):7-12. doi: 10.1159/000358045. PMID: 24574943; PMCID: PMC3934697. (6)
11. Angelini MC, Silva AME, Felix TF, Lapa RML, Terra SA, Rodrigues MAM, Ortolan EVP, Reis PP, Lourenção PLTA. Identification of potential molecular pathogenesis mechanisms modulated by microRNAs in patients with Intestinal Neuronal Dysplasia type B. *Sci Rep*. 2019 Nov 27;9(1):17673. doi: 10.1038/s41598-019-54245-4. PMID: 31776429; PMCID: PMC6881445. (9)
12. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 449-458. (12)
13. Chakraborty A, Ayoob A, DiSantis D. Coffee bean sign. *Abdom Imaging*. 2015 Oct;40(7):2904-5. doi: 10.1007/s00261-015-0402-3. PMID: 25787246.
14. Fujikawa T, Hoshimoto M. The coffee bean sign. *J Emerg Med*. 2014 Sep;47(3):318-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.11.100. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24986064.
15. Pracros, J.P., Sann, L., Genin, G. et al. Ultrasound diagnosis of midgut volvulus: the “whirlpool” sign. *Pediatr Radiol* 22, 18–20 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF02011603>
16. Borchard F, Meier-Ruge W, Wiebecke B, et al. [Disorders of the innervation of the large intestine--classification and diagnosis. Results of a consensus conference of the Society of Gastroenteropathology 1 December 1990 in Frankfurt/Main]. *Der Pathologe*. 1991 May;12(3):171-174. PMID: 1876586.

COMO CITAR:

Rey Nodar, D. S. Displasia neuronal intestinal tipo B. Cuando contar define. *Archivos De Patología*, 4(2), 12–22.
<https://doi.org/10.17811/ap.v4i2.21304>



CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA METASTASIC TO THE SUBMAXILLARY GLAND, A RARE EVENT: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

Metástasis de carcinoma renal de células claras a la glándula submaxilar, un raro evento. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Dr. Matías Barayobre¹, Dra. Nancy Giani¹, Dra. Verónica García Yllán¹, Dr. José Antonio García Muñiz²

¹Pathology Department of La Inmaculada Hospital, Andalucía, Spain.

²Pathology Department of Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL, N.L, México. Fellow at University Hospital of Asturias

Received 8 Dec 2023; Accepted 15 Feb 2024

DOI:

<https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.21305>

Introduction

Clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) represents the most common renal epithelial malignant neoplasms, accounting for 65-70 % of all renal carcinomas¹. Metastases are most frequently hematogenous, to lung, bone, liver, central nervous system (CNS) etc. Lymphatic way to hilar, aortic and caval lymph nodes is less common^{2,3}. Head and neck metastasis represent 8-15% while salivary gland metastasis involvement is rare, accounting for 3-5 %, of the cases, being the submaxillary gland affected in 1%^{2,4,5,6}.

Keywords. Submaxillary, Clear cell renal cell carcinoma, Clear cell carcinoma metastasis.

Case report

A 73-year-old man presenting with because of asthenia, weight loss, and hard nodule in the site of the right submaxillary gland. He had a medical history of right radical nephrectomy for clear cell renal carcinoma 13 years before. It was a tumor of 4.3 cm, nuclear WHO grade

II, with acinar and tubular pattern, without invasion of renal vein, limited to the kidney and with all margins negative for invasive carcinoma.

Two years earlier, the patient was treated with radiotherapy and Cetuximab for a high-grade pharyngeal intraepithelial neoplasia that affected the left tonsillar region, pharynx, and base of the tongue.

In his medical history he had also a poorly differentiated prostate adenocarcinoma, Gleason 8 (3 + 5), 7 years before. It was treated with radiotherapy and hormone therapy.

The patient underwent a right submaxillectomy. Pathological examination revealed a submandibular gland composed of multiple acini and ducts with chronic sialadenitis and a nodule that is composed of a neoplasm replaced by a neoplasm formed by compact nests and sheets of cells with clear cytoplasm and distinct membrane and network of arborizing small, thin-walled vessels. (Figure 1).



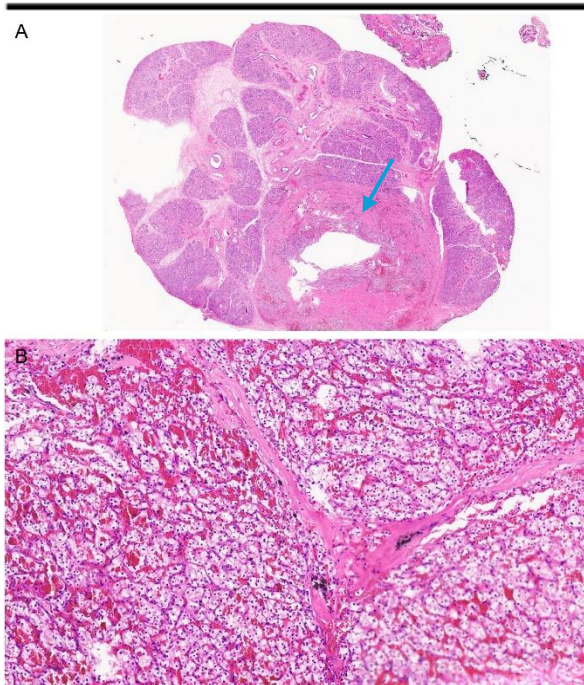


Fig. 1. A. Panoramic view showing multiple seromucinous acini and ducts of the salivary gland replaced by a neoplasm composed of clear cells. (H&E, x2). B. Neoplasm composed of clear cells distributed in nests separated by septa of fibrous connective tissue highly vascularized (nuclear grade WHO 2). (H&E, x10). C. Higher magnification shows low nuclear grade and abundant capillaries interspersed with clear cells (H&E, x20).

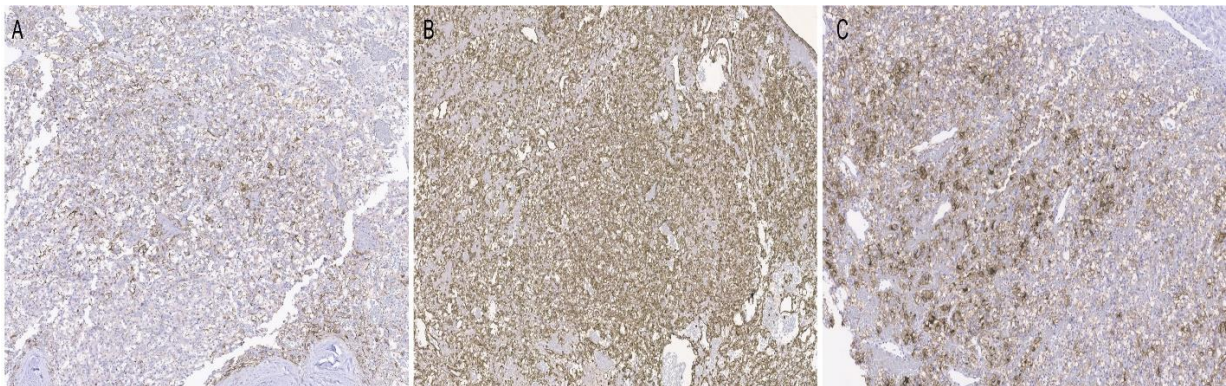


Fig. 2. Immunohistochemistry (IHC). A. Membranous positivity for EMA; B. Diffuse cytoplasmic and membranous positivity for Vimentin; C. Membranous positivity for RCC.

Discussion

Clear cell tumors of Head and Neck are rare and can be benign or malignant neoplasms of epithelial, mesenchymal, melanocytic, or hematopoietic nature⁷. Clear cell change can

be explained to different factors including artifactual changes with defects in cellular preservation and hydropic degeneration of organelles, or due to the accumulation of glycogen, mucopolysaccharides, lipid, mucin, or phagocytized foreign body material in the cytoplasm of tumor cells^{7,8}.

Clear cell neoplasms, always represent a challenge for pathologists, because of the lack



of classical cytological atypia in malignant clear cell variants^{8,9}. Clear cell carcinomas of the head and neck are generally low-grade, stage I-II neoplasms, and metastases are rare. They originate mainly in the oral cavity, followed by the salivary glands and the oropharynx⁹.

Salivary gland tumors can be intraosseous⁸. They can be derived from ectopic salivary tissue or may arise from neoplastic transformation of the mucous cells found in the lining of dentigerous cysts or from embryonic remnants of submandibular glands found within the mandible or from bony entrapment of mucous cells of the retromolar pad during embryogenesis or theoretically, they may also arise from salivary tissue present in lingual cortical defect of the mandible^{8,9}.

Salivary gland tumors that show clear cell change, constitute a diverse group of benign and malignant neoplasms of epithelial / odontogenic or myoepithelial nature, with different clinicopathological characteristics. The main entities to have in consideration in the differential diagnosis are CCRCC, Hyalinizing clear cell carcinomas, clear cell odontogenic carcinoma, clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor, ghost cell odontogenic carcinoma, clear cell epithelial myoepithelial carcinomas, clear cell myoepithelial carcinoma, clear cell mucoepidermoid carcinoma, acinic cell carcinoma, clear cell oncocytomas^{8,9}.

Clear cell carcinoma is rare malignant epithelial neoplasm that affects more commonly minor salivary glands^{8,9}. It is a low-

grade tumor that affects adults with a mean age of 58 years and clinically presents as a salivary gland swelling^{8,9}. Histologically the neoplasm is composed of a monomorphic population of clear cells, without features of other specific neoplastic entities^{8,9,10}.

Hyalinizing clear cell carcinomas affects mostly the minor salivary glands of palate, tongue, buccal mucosa¹¹. Rare locations include jaw bones, subglottic larynx, nasopharynx, and tonsillar region. Commonly occurs in adults, median age 6th decade¹¹. Histologically has a relatively monotonous appearance and is composed of nests and cords of clear cells with distinct cell borders and oval nuclei. There's a minority population of cells that can have eosinophilic cytoplasm¹¹. The stroma that surrounds the neoplasm is typically hyalinized¹¹. Immunohistochemically the neoplasm shows positivity for keratin AE1/AE3, CK7, EMA, High molecular weight cytokeratin, P63 and negativity for S100, SMA, MSA, Calponin¹¹. This neoplasm harbors a recurrent and consistent EWSR1-ATF1 fusion, that link this tumor to "clear cell odontogenic carcinoma"^{8,11}.

Clear cell odontogenic carcinoma is a neoplasm that occurs mostly in the 5-6 decades, with a female preponderance^{10,12}. Affects most commonly the mandibular bone with frequent perforation and infiltration of soft tissue^{10,12}. Clinically the patient has swelling and pain of the jaw, loosening or mobility of teeth and can also have paresthesia¹⁰. Microscopically the neoplasm could show three different patterns: biphasic, monophasic, and ameloblastomatous¹⁰.



Biphasic pattern is the most common and is composed of sheets and islands of large clear cells and a second component of basaloid cells with eosinophilic cytoplasm and peripheral palisading. They are separated by fibrous connective tissue stroma¹⁰. The monophasic variant is composed entirely of clear cells¹⁰. The ameloblastomatous pattern is the less common and resembles ameloblastomas that occasionally include palisading, peripheral clear cells¹⁰. The Immunohistochemical staining shows positivity for cytokeratin AE1/AE2, EMA y negativity for S100, SOX10, HMB45, SMA¹⁰.

Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor is a rare benign odontogenic neoplasm, that clinically presents as a slow growing asymptomatic swelling or tumor, locally destructive, of the mandible¹². Microscopically is characterized by sheets and nests of polyhedral epithelial cells with eosinophilic or less common clear cytoplasm¹². The cells have variable nuclear pleomorphism, but rare mitosis¹². There's also characteristic stromal amyloid deposition and calcifications¹². Immunohistochemically the neoplasm shows expression of cytokeratin AE1/AE3, CK 5/6, P63, CK19, Beta catenin, CD138. S100, MSA, Desmin, are negative¹².

Ghost cell odontogenic carcinoma is a rare malignant neoplasm, more common in males that thought to arise from calcifying odontogenic cysts¹³. Clinically presents as a painful, hard swelling of mandible. Microscopically it is composed of ameloblastomatous areas with hyperchromatic palisaded nuclei, stellate reticulum like areas¹³. There are polygonal epithelial cells

with eosinophilic cytoplasm that have lost their nuclei (ghosts' cells), There's also atypia, necrosis, mitosis, and infiltrative growth¹³. A few cases report a component of clear cells¹³. Immunohistochemically the neoplasm is positive for cytokeratin AE1/AE3, P63, P53. Ki67 proliferative index is high¹³.

Epithelial Myoepithelial carcinoma is a very rare neoplasm that comprises only 2% of all salivary gland carcinomas¹⁴. Is primarily a tumor of older adults, with a peak incidence in the sixth - seventh decades of life¹⁴. Occurs mostly in the major salivary glands, being the parotid, the most frequent; however, it occasionally occurs in the minor salivary glands¹⁴. It's present's as a unilateral, slow growing painless tumor¹⁴. In aggressive cases it can produce facial nerve paralysis or regional lymphadenopathy¹⁴. It is a well delimited neoplasm, partially encapsulated. Histologically, the neoplasm has a combination of an inner layer of duct epithelial cells with eosinophilic cytoplasm and an outer layer of clear myoepithelial cells, that often predominate¹⁴. Rare variants include epithelial cells with oncocytic or apocrine changes¹⁴. It can display different patterns as cords, nests, sheets, trabeculae sometimes with stromal basement membrane -like hyalinized matrix in between them¹⁴. It can also have cystic or papillary areas¹⁴. High grade transformation occurs in 20% of cases and it characterizes of sheets or solid nests of atypical cells with frequent mitosis and necrosis¹⁴. It can locally recur (25 –30 of cases), because of incomplete resection¹⁴. Immunohistochemical evaluation shows positivity for cytokeratin AE1/AE3, EMA, DOG 1 (apical) in the epithelial cells,



P63, SMA, Calponin, DOG 1 (membranous) are positive in the myoepithelial cells, S100, can be positive in both components, PAX8, HER2, GATA3 are negative^{8,14}.

Myoepithelial carcinoma is a rare carcinoma that is composed exclusively of tumor cells with myoepithelial differentiation and that shows an invasive behavior¹⁵. Affects a wide range of age from 14 to 77 years with an average age of 57 years¹⁵. The parotid gland is the most common site of involvement, followed by minor salivary glands and submaxillary gland¹⁵. May arise de novo or in Pleomorphic adenomas¹⁵. Clinically it presents as a painful multinodular mass. Microscopically the tumor shows reticular, trabecular, or solid patterns¹⁵. Morphologically the neoplasm is heterogeneous displaying a multinodular architecture, with hypercellular peripheral areas and hypocellular myxoid or necrotic centers¹⁵. Myoepithelial cells can display several cytological types that varies from epithelioid, hyaline, clear, spindle, or mixed cell types¹⁵. The stroma can be of hyalinized, myxoid or mixochondroid type¹⁵. Immunohistochemically the neoplasm classically presents reactivity for cytokeratins (AE1/AE3, CAM 5.2) and myoepithelial markers, which includes vimentin, calponin, S100, p63, glial fibrillary acidic protein, SMA¹⁵. There is also positivity for SOX10, p40¹⁵. An infiltrative growth pattern and a Ki-67 mitotic index more than 10%, are indicative of myoepithelial carcinoma¹⁵.

Mucoepidermoid carcinoma is the most common primary carcinoma of major and minor salivary glands; It represents 10-15% of

all salivary tumors¹⁶. Occurs in adults, median age of 49 years and in children, median age of 13 years¹⁶. Clinically presents as a slow growing painless swelling or mass¹⁶. Microscopically the neoplasm can be solid or cystic¹⁶. It's composed of three cell types in varying proportion: mucous cells, epidermoid (squamous) cells and undifferentiated small cells (intermediate cells), that can vary in proportion¹⁶. This characteristic explains the heterogeneous aspect of the neoplasm, with solid nest or cords of epidermoid cells mixed with mucous or intermediate cells¹⁶. Pools of luminal or extracellular mucin can be observed¹⁶. The stroma can be hyalinized. Perineural or lymphovascular invasion may be observed¹⁶. The presence of necrosis, increased mitosis or nuclear pleomorphism, indicates high grade tumor¹⁶. There are many histologic variants: clear cell (glycogen accumulation), oncocytic, spindle cell, sclerosing, warthin like, ciliated, mucoacinar¹⁶. Immunohistochemically the neoplasm is positive for cytokeratin AE1/AE3, CK 5/6, p63, p40, MUC1, MUC2, MUC 4, MUC5 AC and negative for S100, calponin, SMA, GFAP, GATA 3¹⁶.

Acinic cell carcinoma is a low - intermediate grade malignant epithelial neoplasm, that represents 6-8 % of all salivary gland neoplasms¹⁷. Affects commonly the parotid gland and has a wide age range of distribution from children to older adults (median 53 years)¹⁷. Clinically it presents as a slow growing mass, the tumor can be of infiltrative type or well delimited¹⁷. Histologically the neoplasm can display different growth patterns including serous acinar, solid/tubular,



papillary-cystic, microcystic, follicular non-specific glandular, vacuolated, and clear cell patterns¹⁷. Clear cells are found in approximately 6% of acinic cell carcinomas¹⁷. But only in 1% of cases constitute the predominant population of tumor cells¹⁷. Most commonly they are accompanied by serous tumor acini that surrounds them¹⁷. Mitosis, necrosis and significant nuclear pleomorphism are usually absent. Immunohistochemically the neoplasm shows positivity for pancyokeratins, CEA, EMA, DOG 1, SOX 10 y negativity for Calponin, p63, SMA¹⁷.

Oncocytoma, is a rare benign neoplasm that constitute approximately 1% of all salivary gland tumors. Affects a patient in the 6th-7th decade of age¹⁸. Sometimes there's a previous history of radiation therapy or radiation exposure¹⁸. It is a well delimited tan-red, brown, neoplasm¹⁸. Histologically it can be composed of clear cells (because of intracytoplasmic glycogen o fixation artifact) or most often of polyhedral cells with eosinophilic granular cytoplasm and small dark nuclei¹⁸. It is a benign neoplasm and immunohistochemically show positivity for PTAH, CK5/6, CK 8/18, EMA and is negative for myoepithelial markers¹⁸.

Metastatic clear cell neoplasms should always be taken into account due to their therapeutic implications. Most of metastasis are from lesions of head and neck and consist of melanomas in 45% and squamous cell carcinomas of the skin in 37%^{8,9}. A small percentage proceed from distant sites such as lung, breast, kidney, gastrointestinal tract, prostate^{8,9}.

Renal cell carcinoma is the third most frequent neoplasms, that metastasize to head and neck region following lung and breast carcinomas⁸. The most common locations for metastasis of clear cell renal carcinoma in the head and neck are the nasal cavity and paranasal sinus, throat, oropharynx, temporal bone, thyroid, and parotid gland^{5,8}. A possible explanation for head and neck metastasis is that de neoplasm disseminates through Batson's plexus, that is an extensive anastomosis between the valvular vertebral and epidural venous system, being the sinonasal region the main site affected¹⁹. Another theory is that tumor metastasis bypasses the inferior cave, lung filtration system and cardiovascular system with concurrent lung and brain metastasis¹⁹. Other authors postulate a lymphatic route, in which tumor emboly reach regional lymphatics, then flow to thoracic duct and affect head and neck region, trough retrograde flow from intercostal, mediastinal, or supraclavicular lymph vessels¹⁹. Major salivary gland metastasis a rare, being the parotid gland, the most frequent gland affected, submaxillary gland metastasis, are even more rare^{8,9,19}.

It is well known the unpredictable behavior of CCRCC. Approximately 25% of patients have distant metastases at the time of the diagnosis, while 20% to 50% of patients experience metastasis many years after the initial surgical treatment⁴.

Histologically CCRCC metastasis, present's as a multinodular tumor with rich vascular network and stromal hemorrhage with hemosiderophages^{1,3,20,21}. Histologically, they are composed of tubules and nests, of clear cells with distinct cell membranes and small



round or oval nuclei, chromatin can be homogeneous or vesicular^{20,21}. The nucleoli vary from small and inconspicuous to large and prominent^{20,21}. Mitotic figures are, in general, absent. Immunohistochemical stains show positivity in the tumor cell's for CD10, Vimentin (Vim), EMA, PAX8, RCC marker and negativity for S100, P63^{20,21}.

Clear cell squamous cell carcinomas, it's a neoplasm that microscopically show sheets of predominant clear cells with intercellular bridges and individual keratinization indicating squamous differentiation²². The cells are round to polygonal with clear cytoplasm and nuclear hyperchromatic and atypia²².

Prostate carcinoma sometimes exhibits clear cell morphology²³. But can be differentiated from renal cell clear carcinomas in that the confluent nests of clear cell's, lack prominent vascularity and inflammatory cell's, stain positive for broad-spectrum cytokeratin and PSAP, and do not co-express Vim²³.

We believe that this case is interesting due to the rare occurrence of renal clear cell carcinoma metastatic involvement of the submaxillary gland in a patient with a medical history of oral squamous neoplasia and a poorly differentiated prostate adenocarcinoma. Two of the main potential origins, that need to be taken in consideration in salivary gland metastatic disease. In the present case, the immunohistochemistry study show that the neoplastic cells were positive for EMA, Pan cytokeratin, CD10, RCC, Vimentin and were negative for S100, Calponin, PSA (Figure 2). Histologically the neoplasm lacks

intercellular bridges, or any sign of keratinization and the nuclear grade was WHO 2. Faced with these findings and considering the previous medical history, the diagnosis was of metastasis of clear cell carcinoma, probably renal (Figure 1).

References

1. Cimadamore A, Cheng L, Scarpelli M, Massari F, Mollica V, Santoni M, et al. Towards a new who classification of renal cell tumor: What the clinician needs to know—a narrative review. *Translational Andrology and Urology* [Internet]. 2021 Mar;10(3):1506–20. Available from: <https://tau.amegroups.org/article/view/57816/html> doi:10.21037/tau-20-1150
2. Trpkov K, Hes O, Williamson SR, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghebandan R, et al. new developments in existing who entities and Evolving Molecular Concepts: The genitourinary pathology society (GUPS) update on Renal neoplasia. *Modern Pathology*. 2021 Jul;34(7):1392–424. doi:10.1038/s41379-021-00779-w
3. Sirohi D, Chipman J, Barry M, Albertson D, Mahlow J, Liu T, et al. Histologic growth patterns in clear cell renal cell carcinoma stratify patients into survival risk groups. *Clinical Genitourinary Cancer* [Internet]. 2022 Jun;20(3). Available from: [https://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673\(22\)00017-9/fulltext](https://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673(22)00017-9/fulltext) doi:10.1016/j.clgc.2022.01.005
4. Xue J, Chen W, Xu W, Xu Z, Li X, Qi F, et al. Patterns of distant metastases in patients with clear cell renal cell carcinoma—a population-based analysis. *Cancer Medicine* [Internet]. 2020 Nov 28;10(1):173–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.3596> doi:10.1002/cam4.3596



5. Jelleli N, Loghmani A, Belkacem O, Tlili G, Jellali B, Chouaya S, et al. Renal cell carcinoma with atypical metastases sites revealed by diabetes mellitus: A case report. *Annals of Medicine & Surgery* [Internet]. 2022 Sept;81. Available from: https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and-surgery/fulltext/2022/09000/renal_cell_carcinoma_with_atypical_metastases.154.aspx doi:10.1016/j.amsu.2022.104480
6. Choi J, Bang S, Suh J, Choi CI, Song W, Yuk HD, et al. Survival pattern of metastatic renal cell carcinoma patients according to WHO/ISUP grade: A long-term multi-institutional study. *Scientific Reports* [Internet]. 2024 Feb 27;14(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-54052-6> doi:10.1038/s41598-024-54052-6
7. Premalatha B, Neethi H. Clear cell tumors of the head and neck: An overview. *World Journal of Dentistry*. 2012;3(4):344–9. doi:10.5005/jp-journals-10015-1187
8. Said-Al-Naief N, Klein MJ. Clear cell entities of the head and neck: A selective review of clear cell tumors of the salivary glands. *Head and Neck Pathology*. 2008 Apr 22;2(2):111–5. doi:10.1007/s12105-008-0052-7
9. Skalova, Alena MD, PhD^{*}; Leivo, Ilmo MD, PhD[†]; Hellquist, Henrik MD, PhD[‡]; Simpson, Roderick H.W. MD[§]; Vander Poorten, Vincent MD, PhD^{||}; Willems, Stefan M. MD[¶]; Mosaieby, Elaheh PhD^{*#}; Slouka, David MD, PhD^{**}; Ferlito, Alfio MD, PhD^{††}. Clear Cell Neoplasms of Salivary Glands: A Diagnostic Challenge. *Advances In Anatomic Pathology* 29(4):p 217-226, July 2022. | DOI: 10.1097/PAP.0000000000000339
10. Moro A, Gasparini G, Saponaro G, Barbera G, Doneddu P, Petrone G, et al. Clear cell odontogenic carcinoma: A case report and literature review. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases* [Internet]. 2021 Jun;7(2):100211. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214541921000055?via%3Dihub> doi:10.1016/j.omsc.2021.100211
11. Baghirath Pv, Kumar Jv, Vinay Bh. Hyalinizing clear cell carcinoma: A rare entity. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2011;15(3):335. doi:10.4103/0973-029x.86714
12. Turatti E, Brasil J, de Andrade BAB, Romanach MJ, de Almeida OP. Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor: Case report with immunohistochemical findings. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2015; doi:10.4317/jced.51995
13. Xia Y, Song Z, Zhang X, Guan X, Tan G, Le Y, et al. Ghost cell odontogenic carcinoma: A rare case report and review of literature. *Medicine*. 2023 Sept 22;102(38). doi:10.1097/md.00000000000035225
14. Okuyama K, Michi Y, Kashima Y, Tomioka H, Hirai H, Yokokawa M, et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the minor salivary glands: Case series with Comprehensive Review. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Nov 16;11(11):2124. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/11/2124> doi:10.3390/diagnostics11112124
15. Fang J, Kornfield A, Clavijo A, Vyas S, Ulbrandt A, Schroeder C, et al. Clear cell myoepithelial carcinoma arising from the hard palate with metastasis to the lungs. *Case Reports in Pathology*. 2019 Jan 6;2019:1–6. doi:10.1155/2019/3863270
16. Harada F, Abiko Y, Khurelchuluun A, Yoshida K, Takeda S, Nakayama E, et al. Intraosseous Clear Cell mucoepidermoid carcinoma in the maxilla: A case report and review of literature. *Clinical Case Reports*. 2021 Jul;9(7). doi:10.1002/ccr3.4447
17. Al-Zaher N, Obeid A, Al-Salam S, Al-Kayyali BS. Acinic cell carcinoma of the salivary glands: A literature review.



- Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 2009 Jan;2(1):259–64. doi:10.1016/s1658-3876(09)50035-0
18. Chandra A, Singh J, Srilatha T, Jain T, Raja D, Agrawal R. Oncocytoma of the parotid gland: A rare benign tumour. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2023;27(5):41. doi:10.4103/jomfp.jomfp_437_21
19. Pisani P, Airoidi M, Allais A, et al. Metastatic disease in head & neck oncology. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2020;40(SUPPL.1):S1-S86. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-40-2020>.
20. Dudani S, de Velasco G, Wells JC, Gan CL, Donskov F, Porta C, et al. Evaluation of Clear Cell, papillary, and Chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Network Open*. 2021 Jan 21;4(1). doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
21. Athanzio DA, Amorim LS, da Cunha IW, Leite KR, da Paz AR, de Paula Xavier Gomes R, et al. Classification of renal cell tumors – current concepts and use of ancillary tests: Recommendations of the Brazilian Society of Pathology. *Surgical and Experimental Pathology*. 2021 Feb 1;4(1). doi:10.1186/s42047-020-00084-x
22. Lawal A, Adisa A, Olajide M, Olusanya A. Clear cell variant of squamous cell carcinoma of skin: A report of a case. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2013;17(1):110. doi:10.4103/0973-029x.110697
23. Surintranont J, Zhou M. Prostate pathology: What is new in the 2022 WHO classification of urinary and male genital tumors? *Pathologica*. 2023 Jan;1–16. doi:10.32074/1591-951x-822
- COMO CITAR: Barayobre, D. M., Giani, D. N., García Yllán, D. V., & García Muñiz, D. J. A. Metástasis de carcinoma renal de células claras a la glándula submaxilar, un raro evento. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Archivos De Patología, 4(2), 23–31. <https://doi.org/10.17811/ap.v4i2.21305>**



CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLOGICAS EN PACIENTES CON MIELOPTISIS DIAGNOSTICADOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

CLINICAL AND PATHOLOGIC FEATURES OF PATIENTS WITH MYELOPHTHISIS DIAGNOSED IN A THIRD LEVEL HOSPITAL

Lorena Viramontes-Aguilar*, Katia G. Chan-Guzmán **, Antonio Lira-Díaz*

*Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Oncología, Departamento de Patología. Ciudad de México, México. LVA (ORCID: 0000-0002-7448-285); ALD (ORCID 0009-0001-9064-2976).

**Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Cancerología, Departamento de Anatomía Patológica. Ciudad de México, KGCG (ORCID: 0009-0003-1294-4105).

*Autor de correspondencia: Antonio Lira-Díaz (dranto21@gmail.com).

Recibido 29 de marzo 2024; Aceptado 4 mayo 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.21306>

RESUMEN

Antecedentes: Mieloptisis significa invasión a la médula ósea por neoplasias ajenas. La importancia de demostrar esta entidad radica en el mal pronóstico a corto plazo. En nuestro medio existe poca información clínica e histopatológica sobre la misma.

Objetivo: Conocer los hallazgos morfológicos hematopoyéticos y del microambiente en biopsias de médula ósea con metástasis. Metodología: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional y abierto en pacientes con diagnóstico de mieloptisis del 1 de enero 2017 al 31 de diciembre del 2021 en biopsias de médula ósea del departamento de Anatomía Patológica del Hospital de especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional

“La Raza”. Resultados: Se revisaron 143 biopsias de médula ósea, 39 demostraron metástasis (27.7%). La frecuencia absoluta de mieloptisis fue de 0.669%. Las metástasis más frecuentes: carcinoma de mama (23%), próstata (20%) y neuroblastomas (15%). El padecimiento actual más frecuente: anemia (50%). Los hallazgos morfológicos hematopoyéticos fueron disminución de megacariocitos, escasa maduración de granulocitos e hiperplasia eritroide; y los no hematopoyéticos fibrosis, reacción osteoblástica y osteoclástica. Conclusión: La valoración de metástasis en biopsia de médula ósea continúa siendo clave para la confirmación diagnóstica.

Palabras clave: metástasis; médula ósea; neoplasias; microambiente tumoral; citopenia.



ABSTRACT

Background: Myelophthisis means invasion of the bone marrow by foreign neoplasms. The importance of demonstrating this entity lies in the poor short-term prognosis. In our environment there is little clinical and histopathological information about this entity.

Aim: To know the hematopoietic morphological and microenvironment findings in bone marrow biopsies with metastases. **Materials and methods:** Retrospective, cross-sectional, descriptive, observational and open study in patients with a diagnosis of myelophthisis from January 1, 2017, to December 31, 2021 in bone marrow biopsies from the Department of Pathological Anatomy of the “Antonio Fraga Mouret” Specialty Hospital Medical Center National “La Raza”. **Results:** 143 bone marrow biopsies were reviewed, 39 demonstrated metastasis (27.7%). The absolute frequency of myelophthisis was 0.669%. The most frequent metastases: breast carcinoma (23%), prostate (20%) and Neuroblastomas (15%). The most common current condition: anemia (50%). The hematopoietic morphological findings were a decrease in megakaryocytes, poor granulocyte maturation and erythroid hyperplasia, and non-hematopoietic

fibrosis, osteoblastic and osteoclastic reaction.

Conclusion: The assessment of metastasis in bone marrow biopsy continues to be key for diagnostic confirmation; our study demonstrates the morphological findings evidenced.

Key words: metastasis, bone marrow, neoplasms, tumor microenvironment; cytopenia.

CONFLICTO DE INTERES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento de ninguna institución para la realización de este estudio.

INTRODUCCION

“Mieloptisis” significa infiltración por tumor ajeno al hueso esponjoso. La evidencia de invasión se ha descrito en 10 y 30%. 1 Los más frecuentes son: carcinoma de mama (25-36%), pulmón, próstata (72%), riñón y estómago. 2,3,4 En el caso de los niños se describe infiltración por tumores no epiteliales. 5,6,7 Por biometría hemática se describe citopenia 8 (anemia, trombocitopenia, leucopenia) y por clínica, dolor óseo. 9,10,11 Recientemente, el papel del microambiente en médula ósea para diseminación ha sido fuente de interés y estudio. 4,12



Los principales mecanismos del nicho tumoral incluyen la modificación de la matriz extracelular. Las células neoplásicas requieren de una estricta localización perivascular para sobrevivir. 12,13,14 Tumores como el cáncer de próstata resistente a castración y el cáncer de mama triple positivo tienen mayor riesgo de metástasis, cambios terapéuticos y mal pronóstico. 2,15

Los cambios en el hueso esponjoso se mencionan en algunos artículos, 4, existiendo escasa información con enfoque histopatológico de la entidad. Juan Pablo Romano cita en su artículo, 6, un caso de infiltración por carcinoma gástrico con datos de hematopoyesis extramedular. Guido D'Angelo et al., 16, mencionan metaplasia mielóide, osteodistrofia y fibrosis. Por su parte, Nuno Cercas et al., 17, y Chávez et al., 3, describen proliferación vascular y presencia de trombos vasculares en cáncer de estómago y mama, mencionando la angiogénesis importante en la metástasis y como factor de mal pronóstico. La dificultad diagnóstica aumenta con mielofibrosis extensa, 18, y osteoesclerosis o necrosis. 17,14,19 El microambiente óseo favorece las metástasis secundarias las cuales se clasifican en metástasis osteolíticas como en el curso de carcinoma de mama, riñón, melanoma y osteoescleróticas en carcinoma de próstata. 20

Este estudio permitirá conocer la frecuencia y los hallazgos histopatológicos en biopsias de médula ósea del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio

Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México. Ampliará la información que se tiene del tipo de tumores que infiltran la médula ósea y permitirá profundizar en los cambios hematopoyéticos y no hematopoyéticos en biopsias de médula ósea.

MATERIAL Y METODOS

PRESENTACIÓN DE CASOS

En el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de especialidades “Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”, se incluyeron pacientes de todas las edades y cualquier género con diagnóstico de mieloptisis del 1 de enero 2017 al 31 de diciembre del 2021 y que contaban con biopsia de médula ósea. Tres patólogos llevaron a cabo el análisis de los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, y técnicas de inmunoperoxidasa. Para la evaluación histológica de las muestras se establecieron las siguientes definiciones operacionales con el fin de determinar los cambios morfológicos reactivos en la médula ósea del material analizado (Tabla 1).



Tabla 1. Cambios reactivos del componente hematopoyético y no hematopoyético. 12

Tipo de neoplasia	1.- Epitelial 2.- Mesenquimal 3.- Neural
Cambios hematopoyéticos	
* Línea eritroide	Hiperplasia, anisonucleosis, hipercromasia nuclear, cambios megaloblásticos.
* Línea granulocítica	Hiperplasia, detención en maduración y eosinofilia.
* Línea megacariocítica	Hiperplasia, disminución en número, megacariocitos pequeños e hipolobulados.
* Línea linfoide	Agregados linfoides (3 o menor a 3), linfocitosis > 10 y < 20.
Cambios no hematopoyéticos	
* Intersticio	Transformación gelatinosa, necrosis, isquemia, depósito amiloide, fibrosis.
* Osteoblastos	Hiperplasia, formación de material osteoide.
* Osteoclastos	Hiperplasia, resorción ósea.

Tamaño mínimo de muestra: se utilizaron dos fórmulas para tamaño de muestra y para estimación de proporciones en población finita (consultar Documentos complementarios).

RESULTADOS

Durante el periodo del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021 se examinaron 5826 biopsias de médula ósea. La frecuencia absoluta en el periodo establecido fue de 0.669%. Las biopsias enviadas por sospecha clínica fueron 143, positivas sólo 39

(27.7%, n= 39/143). Frecuencia por sexo y edades: 39 casos; mediana de edad, 59 años (51% hombres y 49 % mujeres); 69% adultos, y 31% pacientes pediátricos (mediana de edad 5.8 años). Se realizó un análisis descriptivo de las siguientes variables: demográficas, antecedentes patológicos, diagnóstico



de ingreso y padecimiento actual, y características específicas de los cambios hematopoyéticos (línea eritroide, línea granulocítica, línea megacariocítica, línea linfoide, intersticio, grado de fibrosis, cambios osteoclasticos y osteoblásticos).

Se obtuvieron datos no paramétricos (prueba de Shapiro-Wilk) por lo que se expresan en mediana y rango de cada una de las mismas.

En toda la muestra los carcinomas más frecuentes fueron: carcinoma de mama (9 casos) y próstata (8

casos). (Figura 1)

En población pediátrica fueron: neuroblastomas (15%), Sarcoma de Ewing (12%) y Retinoblastoma (2%).

En pacientes adultos fueron: carcinoma de mama en mujer y próstata en hombres correspondiendo al 23% y 21%, respectivamente.

De todos los pacientes, el 56% no contaba con una enfermedad sistémica previa al diagnóstico, y el padecimiento de abordaje fue anemia en el 52%.

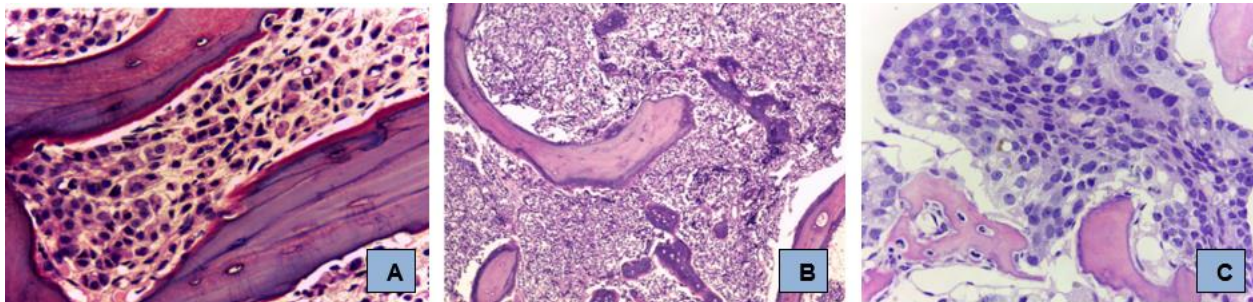


Figura 1. A. Carcinoma lobulillar de mama. B. Carcinoma de próstata. C. Neuroblastoma

Cambios hematopoyéticos y no hematopoyéticos.

Las características de los cambios hematopoyéticos fueron: en línea eritroide: hiperplasia e hiper cromasia nuclear, en 9 casos; línea granulocítica: escasa

maduración, en 21 casos; línea megacariocítica: disminución en número, en 25 casos; mientras tanto, la línea linfoide no presentó ningún cambio. (Figura 2)



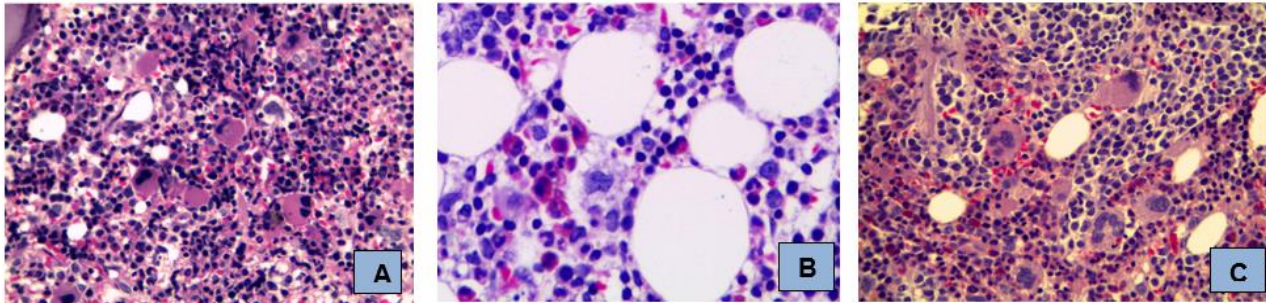


Figura 2. A. Hiperplasia de línea eritroide. B. Hiperplasia de línea granulocítica. C. Hiperplasia de línea megacariocítica.

Las neoplasias que mayormente provocaron cambios de la línea eritroide en adultos fueron el melanoma, carcinoma de mama y sarcoma de Ewing. En la línea granulocítica, el carcinoma de próstata, retinoblastoma, adenocarcinoma de estómago y

sarcoma de Ewing. Cambios de la línea megacariocítica en pacientes pediátricos se observaron en retinoblastoma, sarcoma de Ewing y neuroblastomas; mientras que, en adultos, en carcinoma de próstata y de mama. (Tabla 2)

Tabla 2. Hallazgos hematopoyéticos referidos en porcentaje.

HEMATOPOYÉTICOS	Neoplasia	Casos positivos	Total de casos	% casos positivos
Línea eritroide	Melanoma	1	1	100%
	Adenocarcinoma de estómago	1	2	50%
	Sarcoma de Ewing	2	5	40%
	Carcinoma demama	3	9	33%
	Neuroblastoma	1	4	25%
	Carcinoma de próstata	2	8	25%
Línea granulocítica	Retinoblastoma	1	1	100%
	Adenocarcinoma de estómago	2	2	100%
	Sarcoma de Ewing	4	5	80%



	Carcinoma de próstata	6	8	75%
	Carcinoma de mama	4	9	44%
	Neuroblastoma	3	4	75%
Línea megacariocítica	Retinoblastoma	1	1	100%
	Tumor de células de Sertoli	1	1	100%
	Adenocarcinoma de estómago	2	2	100%
	Carcinoma de próstata	7	8	87%
	Sarcoma de Ewing	4	5	80%
	Neuroblastoma	3	4	75%
	Carcinoma de mama	6	9	66%

Los hallazgos a nivel intersticial fueron: isquemia (19 casos), y fibrosis (siendo el grado 3 la más reportada, con 14 muestras), y observados en adenocarcinoma de estómago, retinoblastoma, melanoma, sarcoma de

Ewing, neuroblastoma, tumor de células de Sertoli, hepatocarcinoma y carcinoma de próstata. (Figura 3, Tabla 3)

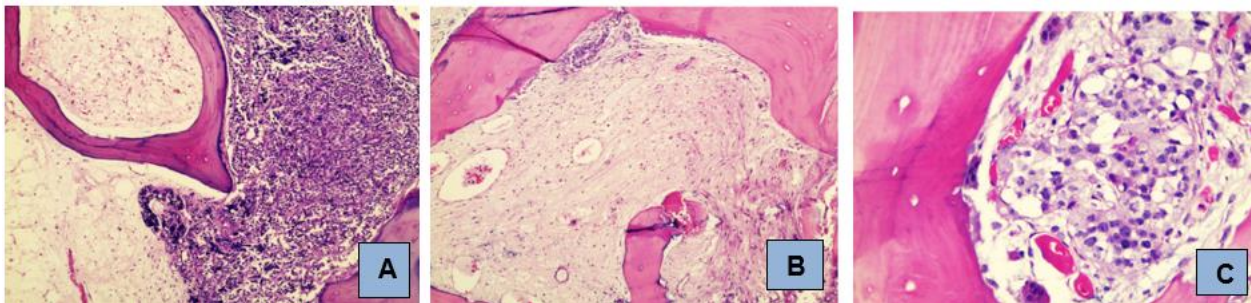


Figura 3. A. Transformación gelatinosa. B. Necrosis intersticial. C. Actividad osteoclástica.

Tabla 3. Hallazgos no hematopoyéticos descritos en porcentaje.

NO HEMATOPOYÉTICOS	Neoplasia	Casos positivos	Total de casos	% casos
Intersticio	Adenocarcinoma de estómago	2	2	100%
	Retinoblastoma	1	1	100%
	Melanoma	1	1	100%
	Sarcoma de Ewing	4	5	80%
	Carcinoma de próstata	5	8	62%
	Carcinoma de mama	4	9	44%
	Neuroblastoma	1	4	25%
Fibrosis reticulínica	Carcinoma de próstata	8	8	100%
	Retinoblastoma	1	1	100%
	Adenocarcinoma de estómago	2	2	100%
	Neuroblastoma	4	4	100%
	Tumor de células de Sertoli	1	1	100%
	Hepatocarcinoma	1	1	100%
	Melanoma	1	1	100%
	Carcinoma de mama	7	9	77%
	Sarcoma de Ewing	4	5	80%
Cambios osteoclasticos	Carcinoma de próstata	4	8	50%
	Neuroblastomas	2	4	50%
	Carcinoma de mama	3	9	33%
Cambios osteoblásticos	Adenocarcinoma de estómago	2	2	100%
	Retinoblastoma	1	1	100%



	Carcinoma de próstata	4	8	50%
	Carcinoma de mama	4	9	44%
	Sarcoma de Ewing	2	5	40%
	Neuroblastoma	1	4	25%

DISCUSION

La médula ósea es un órgano con un universo muy enriquecido; contiene células madre hematopoyéticas pluripotenciales que residen en su nicho, 21, además de un componente mesenquimatoso productor de vías de señalización de moléculas y que forma parte de la matriz extracelular. 22,23,24 Otros dos nichos conocidos corresponden al componente osteoblástico y al vascular. 21,25

La biopsia de médula ósea es un medio diagnóstico accesible para la detección de enfermedad metastásica. Actualmente, su abordaje es limitado debido a la escasa información bibliográfica y sospechas clínicas. Mieloptisis es un diagnóstico morfológico fácil de identificar sobre todo cuando se cuenta con datos clínicos. Erróneamente en los diagnósticos histopatológicos sólo se transcribe la metástasis omitiendo los hallazgos morfológicos secundarios a los múltiples y complejos mecanismos implicados. La mayoría de la información bibliográfica tiene enfoque clínico y sólo se reporta el tumor con escasa descripción morfológica del componente medular propiamente dicho.

En nuestro estudio los hombres fueron los más

afectados y el principal reporte fue carcinoma de próstata en hombres y de mama en mujeres. Una de las principales problemas fue la ausencia de datos clínicos en la solicitud de estudio histopatológico, dificultando la sospecha diagnóstica sobre todo en tumores poco diferenciados. Las metástasis con mayor incidencia son de estirpe epitelial (65%).

Una constante fue la afección de la línea megacariocítica con hiperplasia. La segunda línea de afección fue la granulocítica (hallazgos de desviación a la izquierda) y, en tercer lugar, la línea eritroide con cambios regenerativos; este último hallazgo se observa en pacientes abordados por anemia el cual se menciona como factor de mal pronóstico en estadios avanzados. La anemia se describe en la mayoría de los casos, 11,14, pero en nuestro análisis la principal línea afectada fue la megacariocítica.

Özdemir BC et al., Anne Deucher et al. y Nuno Cercas et al., 17,19,26, refieren que en metástasis por carcinoma de próstata sobresalen la reacción osteoblástica y las lesiones osteoescleróticas. 20, 25 En dicho estudio, el 80% de mieloptisis por carcinoma de próstata presentaron cambios osteoclasticos y el 60%, osteoblásticos, asociados a



un aumento de osteoblastos con localización paratrabecular, formación de material osteoide y lesiones osteoescleróticas.

El hallazgo no hematopoyético principal fue: fibrosis reticulínica, seguida de reacción osteoblástica y, en menor medida cambios osteoclásticos.

El mismo autor Özdemir BC et al., 26, refiere que los carcinoma de mama inducen mayor reacción osteoclástica y lesión osteolítica. En nuestro estudio se identificó que la mayoría de las metástasis por carcinoma de mama presentaron cambios osteoblásticos.

Otro dato histológico que para nosotros fue relevante, consistió en la transformación gelatinosa en diferentes grados en todos los casos de infiltración por carcinoma de próstata y mama. Esta alteración es reconocida como un cambio degenerativo del intersticio con pérdida de células hematopoyéticas y adipocitos que son reemplazados por proteínas de la matriz extracelular. 14,27 Un dato morfológico no identificado es la presencia e incremento del linaje linfocítico descritos en aislados reportes bibliográficos. Su incremento reactivo se asocia a enfermedades autoinmunes, efectos de quimioterapia, tratamientos e infecciones.

La ausencia de casos con carcinomas de pulmón en este trabajo se cree es debida a la inexistencia en este

hospital de departamento de neumología.

Por otra parte, los casos que contaban con estudios de inmunohistoquímica resultaron de utilidad diagnóstica para confirmar la estirpe histológica en pacientes sin sospecha clínica de mieloptisis. Aunque esta no fue la constante en todos los casos, en este estudio se identificaron casos positivos para mieloptisis por medio de interpretación de anticuerpos. Un dato importante fue la ausencia detallada de alteraciones morfológicas en la médula ósea.

En niños entre las neoplasias metastásicas más frecuentes se describen el neuroblastoma, meduloblastoma y rabdomiosarcoma. 28, 29 El diagnóstico de estas neoplasias debe descartarse siempre en menores de 5 años y con lesión ósea destructiva. 10 En nuestro estudio la neoplasia más frecuente en niños fue el neuroblastoma. La limitación de casos en niños se asocia a que el 38% de las tomas biopsias se interpretan como inadecuadas. 29

CONCLUSIÓN

El concepto mieloptisis despierta el interés por describir y conocer el microambiente pues facilita el crecimiento y la supervivencia de la célula tumoral. Aun así, la información sigue siendo limitada y sobre



todo en relación con los hallazgos morfológicos que la médula ósea muestra. Nuestro estudio permite conocer las características del microambiente y ser pionero en identificar y analizar los datos histológicos que la biopsia de médula ósea puede aportar. El patólogo juega un papel importante en la confirmación y en describir los cambios morfológicos en la biopsia. La dificultad en algunos casos radica en artificios por procesamiento, escasa celularidad neoplásica y cambios mesenquimales por lo que el apoyo de herramientas diagnósticas se vuelve de gran utilidad. La importancia de analizar el componente no hematopoyético es buscar estrategias diagnósticas, de pronóstico y tratamiento en beneficio de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Vargas S CO. Descripción clinicoepidemiológica y supervivencia global de mieloptisis secundaria a neoplasias sólidas [Tesis de posgrado]. Ciudad de México: UNAM; 2019. 25 h.
2. Hofbauer LC, Bozec A, Rauner M, Jakob F, Perner S, Pantel K. Novel approaches to target the microenvironment of bone metastasis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Aug;18(8):488-505. doi: 10.1038/s41571-021-00499-9. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33875860.
3. Chavez-Macgregor M, Aviles-Salas A, Green D, Fuentes-Albuero A, Gómez-Ruiz C, Aguayo A. Angiogenesis in the bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 1;11(15):5396-400. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2420. PMID: 16061853.
4. Chandra S, Chandra H, Saini S. Bone marrow metastasis by solid tumors--probable hematological indicators and comparison of bone marrow aspirate, touch imprint and trephine biopsy. *Hematology*. 2010 Oct;15(5):368-72. doi: 10.1179/102453310X12647083621001. PMID: 20863433.
5. Mathew P, Fleming D, Adegboyega PA. Myelophthisis as a solitary manifestation of failure from rectal carcinoma. A Batson phenomenon? *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Aug;124(8):1228-30. doi: 10.5858/2000-124-1228-MAASMO. PMID: 10923090.
6. Romano JP, Rodriguez E, Lamberto FN, Parrilla MM, Benitez MP, Díaz Aguiar P. Mieloptisis y cáncer gástrico. Una asociación infrecuente [Myelophthisis and gastric cancer. An unusual association]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(4):295-298. Spanish. PMID: 31487252
7. de Oliveira LR, Ferreira TC, de Meneses AC. chemotherapy in breast cancer. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(3):245. doi: 10.5581/1516-8484.20120059. PMID: 23049429; PMCID: PMC3459620



8. La Gioia A, Fiorini F, La Gioia N. Bone marrow involvement by metastatic invasive lobular breast cancer. *Int J Lab Hematol.* 2022 Feb;44(1):40-41. doi: 10.1111/ijlh.13620. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34086407.
9. Acevedo, A., & de Anatomía Patológica, J. D. S. *PATOLOGÍA DE LA MÉDULA ÓSEA.*
10. Andreou D. The ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERNPaedCan Clinical Practice Guidelines for bone sarcomas - the challenges of the fight against rare cancers. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1470-1471. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.013. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34560241.
11. Horn R, Maiti A, Cherian SV. An elderly man with hemolysis and myelophthistic anemia. *Eur J Intern Med.* 2018 Feb;48: e8. doi: 10.1016/j.ejim.2017.07.004. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28697949.
12. Sleeman JP. The metastatic niche and stromal progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2012 Dec;31(3-4):429-40.
13. doi: 10.1007/s105559373-9. PMID: 22699312; PMID: PMC3470821.
14. Liu Y, Cao X. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche. *Cancer Cell.* 2016 Nov14;30(5):668-681. doi: 10.1016/j.ccell.2016.09.011. PMID: 27846389.
15. Rauh MJ, Al Habeeb A, Chang H. Microangiopathic hemolytic anemia and leukoerythroblastic blood film heralding bone marrow metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 2011 Feb 15;207(2):121-3. doi: 10.1016/j.prp.2010.07.003. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20691546.
16. Ye X, Huang X, Fu X, Zhang X, Lin R, Zhang W, Zhang J, Lu Y. Myeloid-like tumor hybrid cells in bone marrow promote progression of prostate cancer bone metastasis. *J Hematol Oncol.* 2023 May 3;16(1):46. doi: 10.1186/s13045-023-01442-4. PMID: 37138326; PMID: PMC10155318.
17. D'Angelo G, Hotz AM. Myelophthisis in breast cancer. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):70-1. doi: 10.1002/ajh.21927. PMID: 21181955.
18. Pinheiro NC, Rodrigues J, Pereira J, Silva AM. Signet ring cell carcinoma's myelophthisis. *BMJ Case Rep.* 2014 Mar 12;2014:bcr2014203662. doi: 10.1136/bcr-2014-203662. Erratum in: *BMJ Case Rep.* 2014;2014. doi:0.1136/bcr-2014-203662corr1. Silva, Alberto Melloe [corrected to Silva, Albert Mello E]. PMID:24623544; PMID: PMC3962914
19. Dello Spedale Venti M, Palmisano B, Donsante S, Farinacci G, Adotti F, Coletta I, Serafini M, Corsi A, Riminucci M. Morphological and Immunophenotypical Changes of Human Bone Marrow adipocyte in Marrow Metastasis and



- Myelofibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 8;13:882379. doi: 10.3389/fendo.2022.882379.PMID: 35757418; PMCID: PMC9215173.
20. Deucher A, Wool GD. How I investigate bone marrow necrosis. *Int J Lab Hematol*. 2019 Oct;41(5):585-592. doi: 10.1111/ijlh.13091. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31424633.
21. Chappard D, Bouvard B, Baslé MF, Legrand E, Audran M. Bone metastasis: histological changes and pathophysiological mechanisms in osteolytic or osteosclerotic localizations. A review. *Morphologie*. 2011 Jun;95(309):65-75. doi: 10.1016/j.morpho.2011.02.004. Epub 2011 May 28. PMID: 21620753.
22. Khosravi A, Shahrabi S, Shahjahani M, Saki
23. Wickramasinghe SN. Bone Marrow. In: Mills SE, editor. *Histology for pathologists*. 5th ed. Philadelphia: WoltersKluwer; 2020.
24. Ortiz-Hidalgo C, Delgado-Soler L, Lara Torres C. Interpretación de la biopsia de médula ósea: el informe histopatológico básico, actualizado. *Patol Rev Latinoam*. [Internet]. 2017;55(1):52-73. Disponible en 20219/indice.php19/indice.php?operation=vie&pk0=2468
25. Henrich SE, McMahon KM, Plebanek MP, Calvert AE, Feliciano TJ, Parrish S, Tavora F, Mega A, De Souza A, Carneiro BA, Thaxton CS. Prostate cancer extracellular
26. Dai R, Liu M, Xiang X, Xi Z, Xu H. Osteoblasts and osteoclasts: an important switch of tumour cell dormancy during bone metastasis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022 Oct 28;41(1):316. doi: 10.1186/s13046-022-02520-0. PMID: 36307871
27. Özdemir BC, Hensel J, Secondini C, Wetterwald A, Schwaninger R, Fleischmann A, Raffelsberger W, Poch O, Delorenzi M, Temanni R, Mills IG, van der Pluijm G, Thalmann GN, Cecchini MG. The molecular signature of the stroma response in prostate cancer-induced osteoblastic bone metastasis highlights expansion of hematopoietic and prostate epithelial stem cell niches. *PLoS One*. 2014 Dec 8;9(12):e114530. doi: 10.1371/journal.pone.0114530. PMID: 25485970; PMCID: PMC4259356.
28. Reichart KK. Bone marrow examination and techniques. In: Fourcar K, *Diagnostic pathology blood and bone marrow*. 2nd ed. Philadelphia: blood Elsevier; 2018. p.14-25.



29. Russell HV, Golding LA, Suell MN, Nuchtern JG, Strother DR. The role of bone marrow evaluation in the staging of patients with otherwise localized, low-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Dec;45(7):916-9. doi: 10.1002/pbc.20520. PMID: 16078212.

30. Rani HS, Hui M, Manasa PL, Uppin SG, Uppin MS, Paul TR, Sadashivudu G. Bone Marrow Metastasis of Solid Tumors: A Study of 174 Cases Over 2 Decades from a Single Institution in India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022 Jan;38(1):8-14. doi: 10.1007/s12288-021-01418-9. Epub 2021 Mar 6. PMID: 35125707; PMCID: PMC8804032.

COMO CITAR:

Viramontes-Aguilar, L., Chan-Guzmán, K. G., & Lira-Díaz, A. Características clínico-patológicas en pacientes con mieloptisis diagnosticados en un hospital de tercer nivel. *Archivos De Patologia*, 4(2), 32–46. Recuperado a partir de <https://reunido.uniovi.es/index.php/AP/article/view/21306>



GALERÍA DE IMÁGENES

COLITIS: BREVE REVISIÓN CONCEPTUAL E IMAGENES

COLITIS: BRIEF CONCEPTUAL REVIEW AND IMAGES.

Dra. Miriam Rubiera

Médico Residente Anatomía Patológica Hospital Universitario Central de Asturias
Autor para correspondencia: miriamrubiera@gmail.com

Recibido: 20 de febrero, 2024 **Aceptado:** 22 de marzo, 2024

DOI: <https://doi.org/10.17811/ap.v4i1.20842>

De manera general, la patología digestiva no neoplásica resulta de difícil abordaje si se tiene en cuenta la morfología de las enfermedades inflamatorias intestinales que exhiben un patrón histopatológico bastante similar a pesar de las diferentes etiologías que puedan evocarlas debido a la uniformidad de la respuesta de la mucosa intestinal generando la necesidad de correlación con el cuadro clínico, las imágenes endoscópicas y los resultados de laboratorio para alcanzar el correcto diagnóstico. Se han descrito los criterios morfológicos a tener en cuenta para su clasificación en el espectro morfológico, así como para facilitar su diagnóstico diferencial. Entre estos, las alteraciones regenerativas del epitelio superficial, con o sin displasia, las alteraciones crípticas, la composición del infiltrado inflamatorio. De este modo, la distorsión de las criptas, la alteración de la mucosa, la plasmocitosis basal y la actividad inflamatoria orientan hacia el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), mientras que eosinófilos, linfocitos intraepiteliales y cuerpos apoptóticos hacen imperioso valorar otros procesos inflamatorios crónicos no EII (non-inflammatory bowel disease colitis/NIBDC, por sus siglas en inglés).

Las colitis por enfermedad intestinal no inflamatoria (NIBDC) incluyen una variedad de enfermedades inflamatorias del colon, que pueden ser diferenciadas de la EII por sus características clínicas, endoscópicas e histológicas. Entre estas se encuentran la colitis infecciosa, colitis isquémica, colitis pseudomembranosa, colitis eosinofílica, enterocolitis autoinmune, colitis segmentaria asociada a enfermedad diverticular, colitis inducida por fármacos, colitis por radioterapia, colitis por derivación y colitis microscópica (linfocítica, CL, y colágena, CC).

La colitis infecciosa es la primera causa de mortalidad infantil en los países en desarrollo y la segunda causa de muerte en todo el mundo, precedida únicamente por las enfermedades cardiovasculares. El hábito de consumir carnes crudas o mal cocinadas, otras prácticas (piscinas, camping), y las inmunoterapias oncológicas aumentan el riesgo de padecerla. Se debe diferenciar especialmente de la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo en sus etapas iniciales. Histológicamente se caracteriza por un patrón inflamatorio inespecífico con edema y congestión, pero sin distorsión de criptas ni plasmocitosis basal. Para su correcto diagnóstico resultan importantes los antecedentes



epidemiológicos, los datos clínicos y serológicos, así como los resultados de los cultivos microbiológicos

Mención especial merecen las infecciones por espiroquetas o protozoos que pueden detectarse fácilmente en la superficie de la mucosa cuando están presentes. En el caso de las espiroquetas, se observan como franjas luminales adheridas al epitelio que resultan más evidentes con tinción de Giemsa, Warthin-Starry o con inmunohistoquímica. Por su parte, los protozoos como la *Entamoeba histolytica* resultan muy similares a histiocitos con eritrocitos fagocitados y se encuentran típicamente agrupadas dentro de restos necróticos. En cuanto a los hongos, las tinciones PAS y Grocott se pueden utilizar para la identificación de las esporas. (1)

Carpenter y cols. (1), propusieron un sistema de diagnóstico basado en correlaciones clínico-patológicas y la evaluación de la destrucción de las criptas como resultado de la inflamación activa y severa de la mucosa colónica, con regeneración irregular (distorsión arquitectural críptica) y pérdida de la función de la mucosa. Este sistema clasifica los patrones histológicos de inflamación en agudo y crónico y este, a su vez, en patrón críptico destructivo y no destructivo. De este modo, cada patrón incluye un grupo limitado de condiciones clínicas con etiología específica.

No obstante, a pesar de varios intentos por lograr guías que orienten hacia el adecuado diagnóstico en enfermedades no neoplásicas de la mucosa intestinal, sigue existiendo una brecha inter-observadores que puede ser explicada por la baja calidad de la muestra histológica debido a artefactos mecánicos, de procesamiento y procedimiento de corte y tinción, o insuficiente cantidad de tejido incluido; pero también, a una pobre definición de las alteraciones histológicas en la literatura.

Resulta importante distinguir las irregularidades morfológicas de las criptas debidas a artefactos

tisulares de los cambios secundarios a la regeneración por inflamación destructiva; y los neutrófilos, de los linfocitos intraepiteliales con modificaciones de diapédesis.

Asimismo, evaluar cautelosamente los eosinófilos, linfocitos intraepiteliales y cuerpos apoptóticos, relevantes en el diagnóstico diferencial de las colitis crónica, teniendo en cuenta las modificaciones presentes en los diferentes niveles de corte del tejido. (2,3)



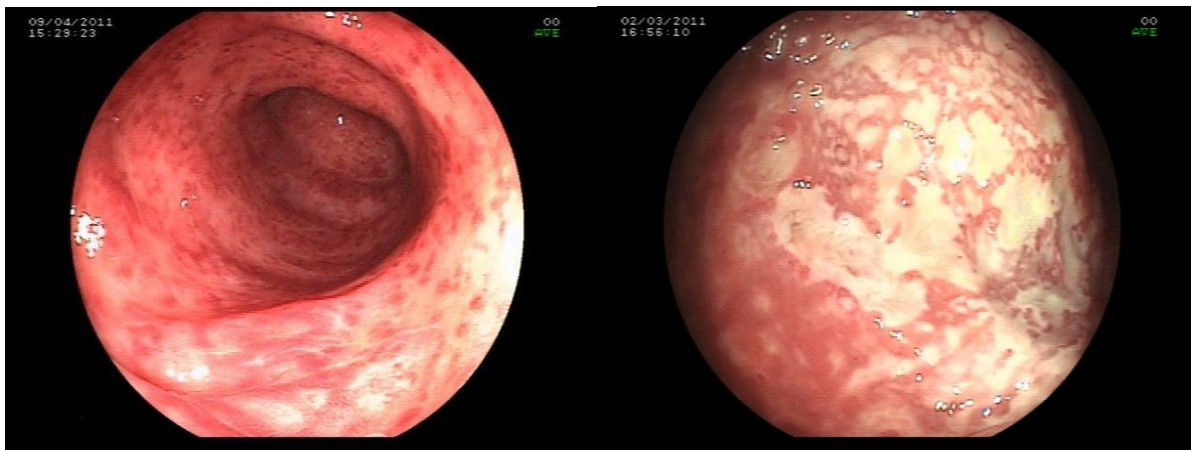
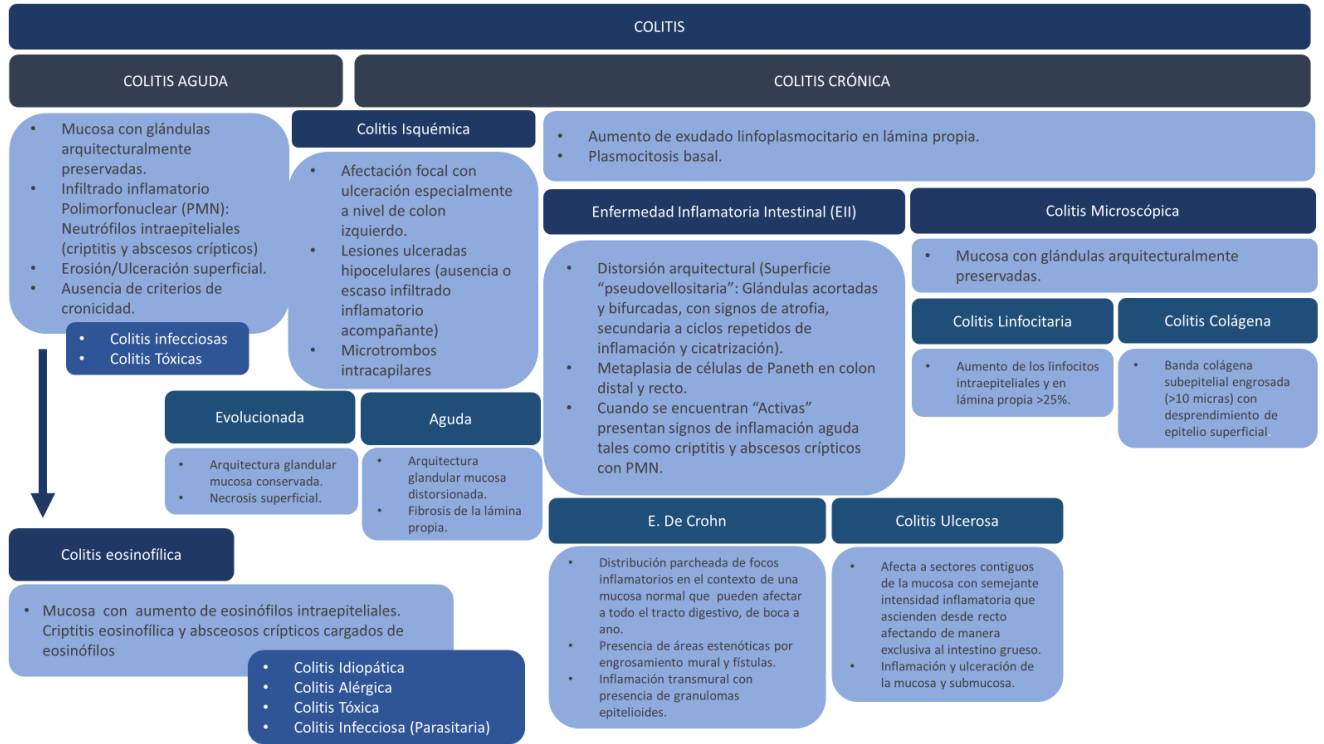


Figura-1. El aspecto endoscópico del colon por una afectación inflamatoria depende mucho de la etiología, pero usualmente muestra edema, eritema (Izq), ulceraciones que pueden ir desde aftosas superficiales a profundas y en forma de botón de camisa (amebiasis). Muchas veces las úlceras están cubiertas por exudado fibrinopurulento.

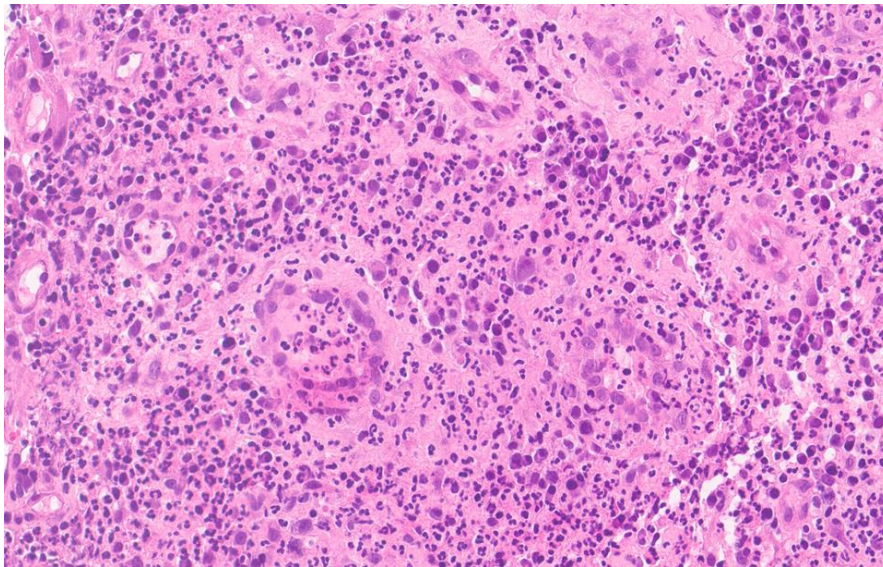
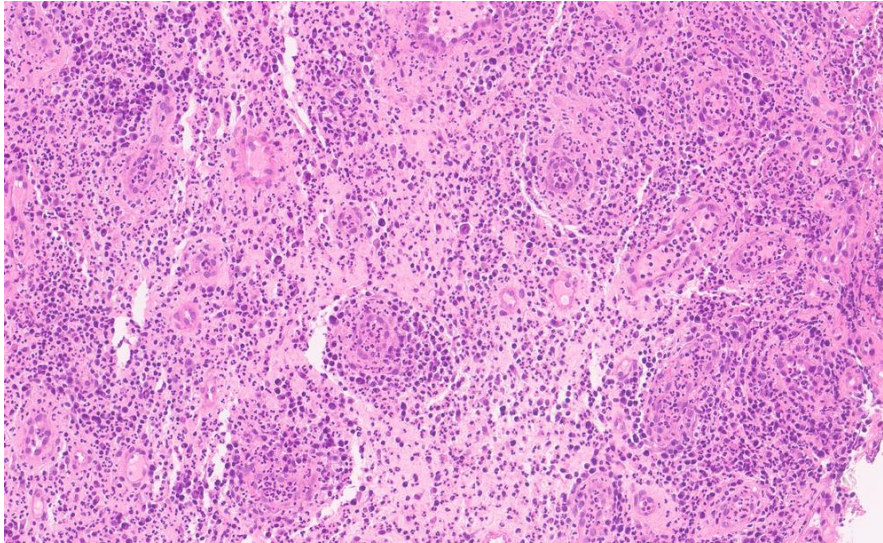


Figura-2. Colitis aguda con distorsión arquitectural, edema y destrucción inflamatoria glandular y formación de abscesos crípticos. Se trata de una colitis infecciosa por shigella sonnei. (H&E 4 y 10x)

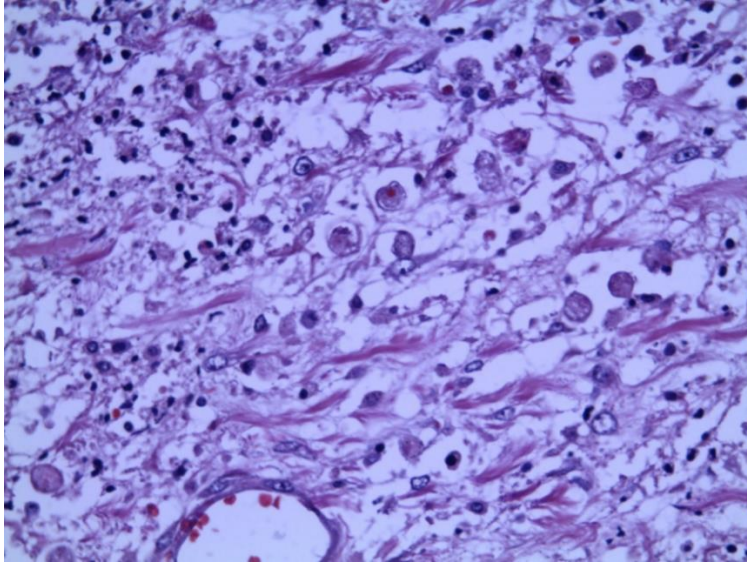


Figura-3. Colitis por *Entamoeba histolytica*, tercera causa de muerte por parásitos en el mundo, con una prevalencia promedio entre 8 y 10% (1). La *E. histolytica* causa un espectro de enfermedad intestinal que incluye infección asintomática, infección no invasiva sintomática, disentería aguda, colitis que puede ser fulminante y causar perforación.

Note las amebas con aspecto de macrófago que fagocitan eritrocitos. Se trata de una lesión destructiva, con ulceraciones y abundante infiltrado inflamatorio. La tinción de PAS ayuda a resaltar los parásitos. (H&E 10x)

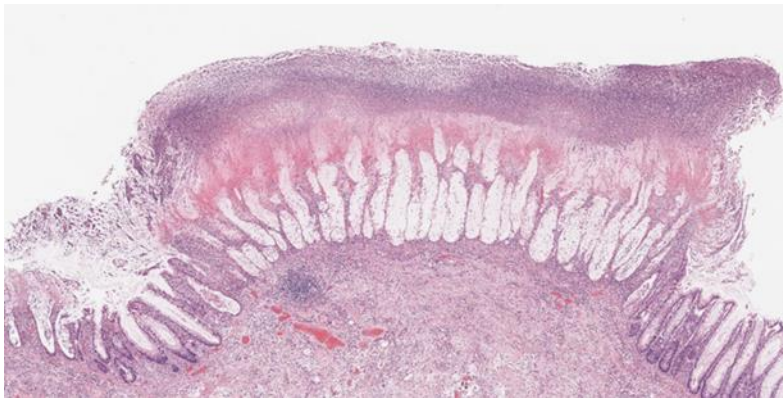


Figura- 4. Colitis pseudomembranosa. Este tipo de colitis es usualmente asociada a la infección por el bacilo anaerobio Gram positivo *Clostridium Difficile*. Este microorganismo causa un espectro muy heterogéneo de lesión que incluso puede simular una colitis isquémica profunda. La característica histológica distintiva es la presencia en la superficie luminal de pseudomembranas que contienen fibrina, detritus celulares, células inflamatorias y moco. La colitis pseudomembranosa también puede presentarse sin las pseudomembranas características en el epitelio superficial, en particular en pacientes que utilizan agentes inmunosupresores,



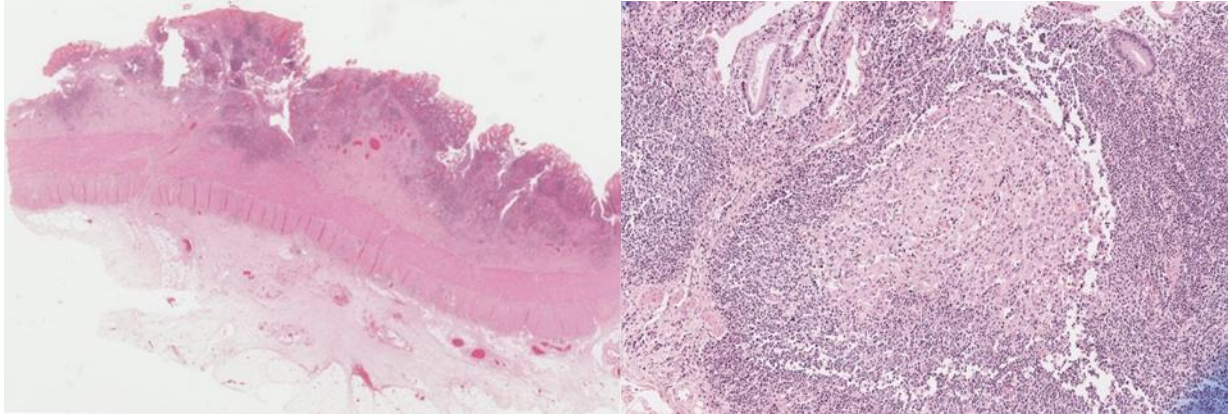


Figura-5. Vista panorámica de una colitis de Crohn con compromiso transmural de la inflamación y granulomas (HE4x)

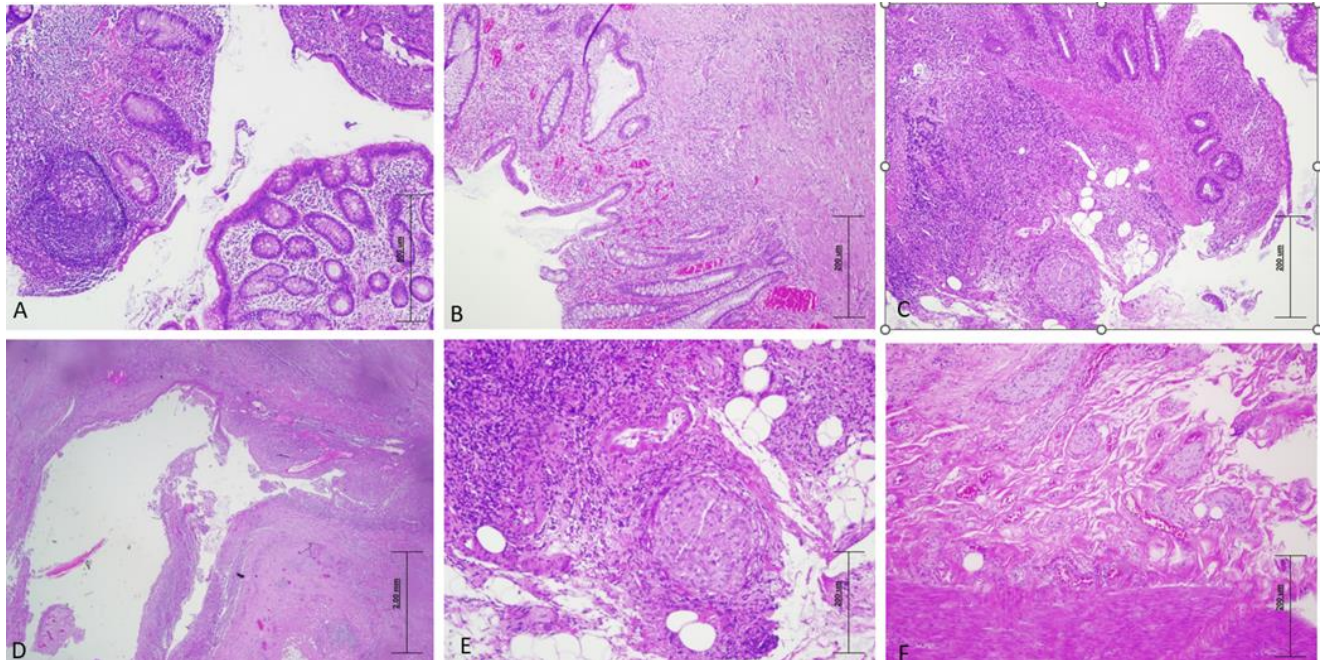


Figura-6. Enfermedad de Crohn: Colitis crónica activa, que alterna áreas de infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfoplasmocitario con criptitis y formación de abscesos de predominio polimorfonuclear (A). Existe una desorganización arquitectural con afectación parcheada, donde se alternan áreas de glándulas acortadas y bifurcadas, con signos de atrofia, secundaria a ciclos repetidos de inflamación y cicatrización con áreas de mucosa con arquitectura preservada (B). La inflamación, fibrosis y daño arquitectural afectan de manera transmural, más allá de las capas mucosa y submucosa, con engrosamiento de la pared (C) e incluso formación de trayectos fistulosos (D). De esta patología destaca la formación de granulomas no caesificantes (E) y la aparición de hipertrofia neural (F).

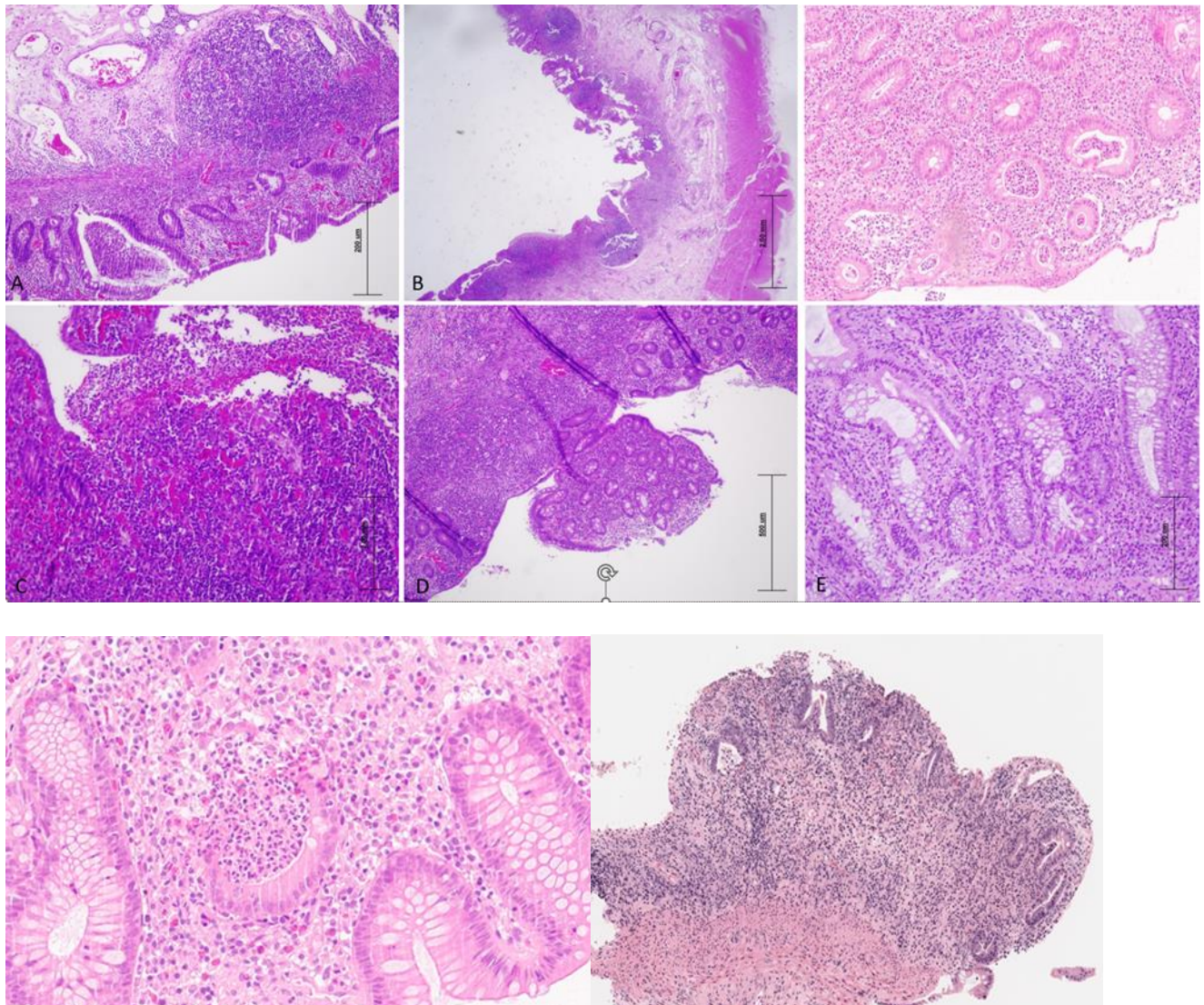


Figura-7. Colitis Ulcerosa: Colitis crónica activa, con alternancia de infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario y presencia de criptitis y abscesos crípticos de predominio polimorfonuclear (A). Destaca una marcada afectación en exclusiva a nivel de la mucosa y submucosa que se extiende de manera continua, sin dejar áreas parcheadas conservadas (B). Dicha superficie mucosa afecta alterna áreas de superficie ulcerada, congestivas con parcheado fibrinótico apical (C) y áreas edematosas con abundante infiltrado inflamatorio que protruyen hacia la luz dando una imagen pseudopolipoide (D). La estructura glandular se encuentra alterada debido a los ciclos repetidos de inflamación y cicatrización, pudiendo verse glándulas acortadas y bifurcadas en su base, con metaplasia de células de Paneth (E). No presenta granulomas.

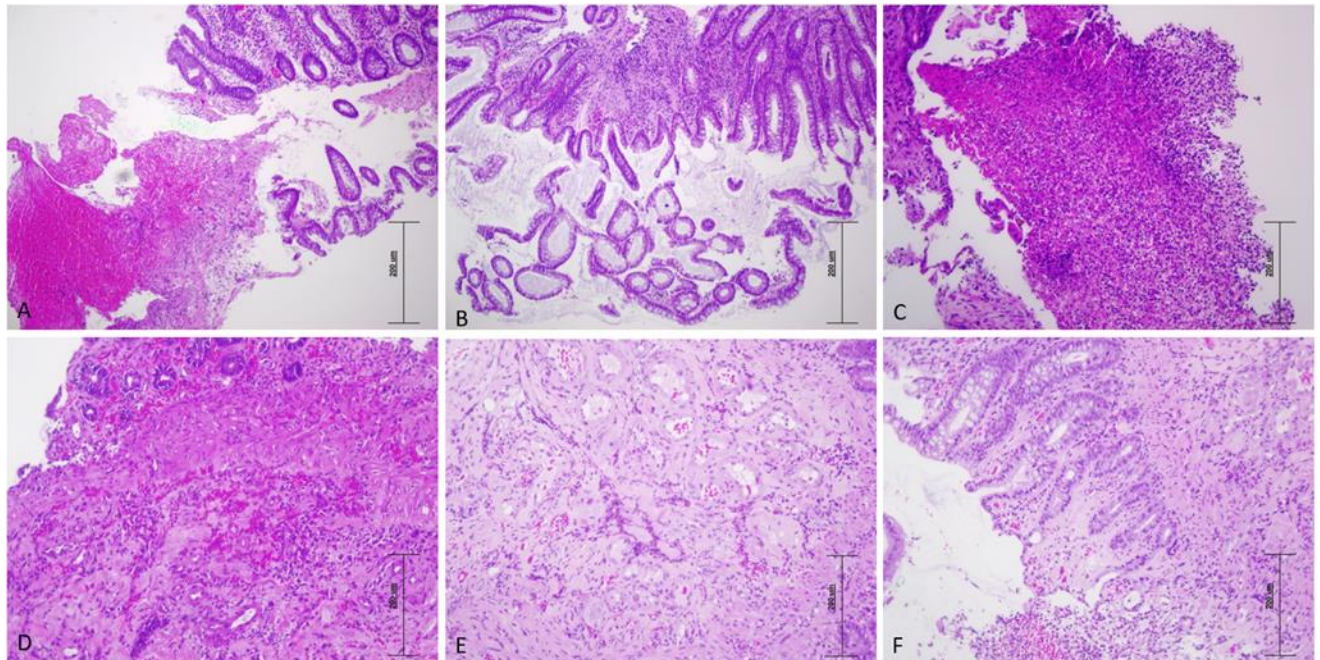


Figura-8. Colitis isquémica: Mucosa y submucosa de arquitectura conservada (A, B y F), con marcada congestión (D) y leve infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario acompañante. Destaca el desflecamiento del epitelio superficial (A y B) con áreas de ulceración con costra apical de material fibrino-leucocitario (A y C). La lámina propia se muestra hialinizada, engrosada (D) y la vasculatura mural muestra marcada congestión y focales microtrombos (E y F).

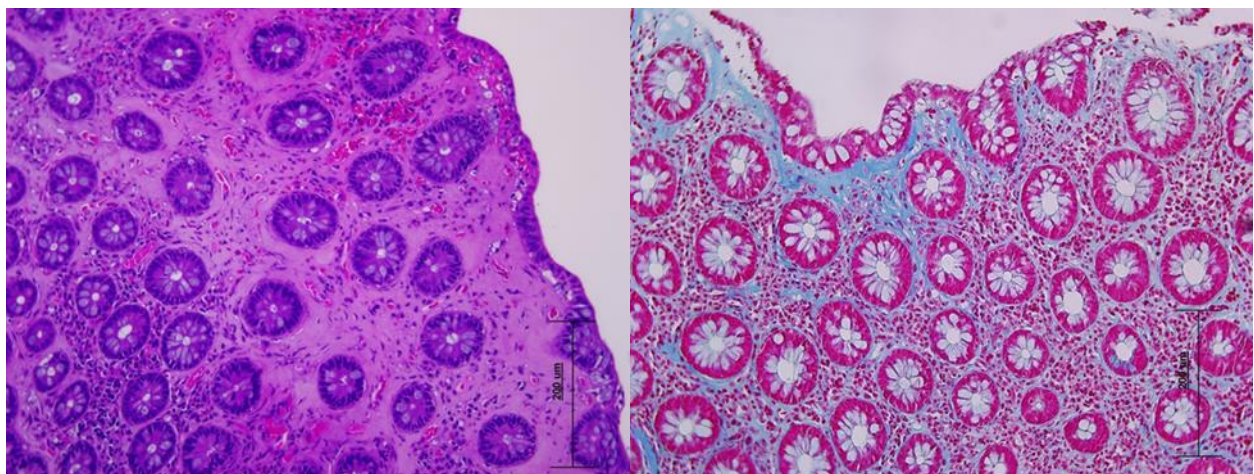


Figura-9. Colitis colágena: Mucosa intestinal de estructura glandular conservada en la que destaca la presencia de una banda colágena gruesa superior a 10 micras a nivel subepitelial (Izq) que se demuestra con la tinción de Tricrómico de Masson (azul, Der).

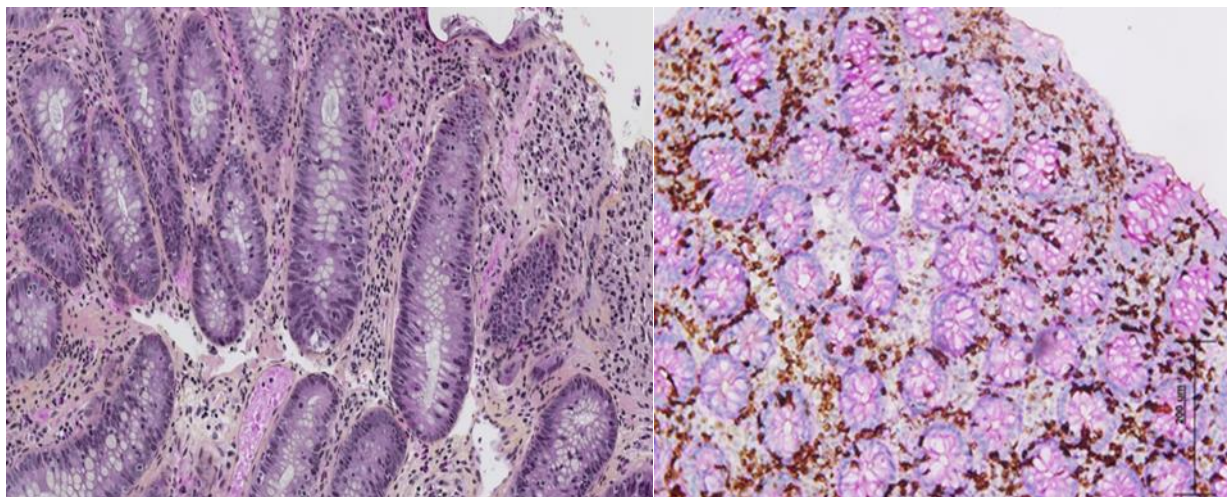


Figura-10. Colitis linfocitaria: Mucosa intestinal sin desorganización arquitectural en la que destaca que la lámina propia contiene un marcado infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico que alcanza al epitelio glandular (>de 20 Linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales glandulares. Los linfocitos y su localización a nivel intraepitelial son mejor visualizados con la doble tinción CD3-PAS.

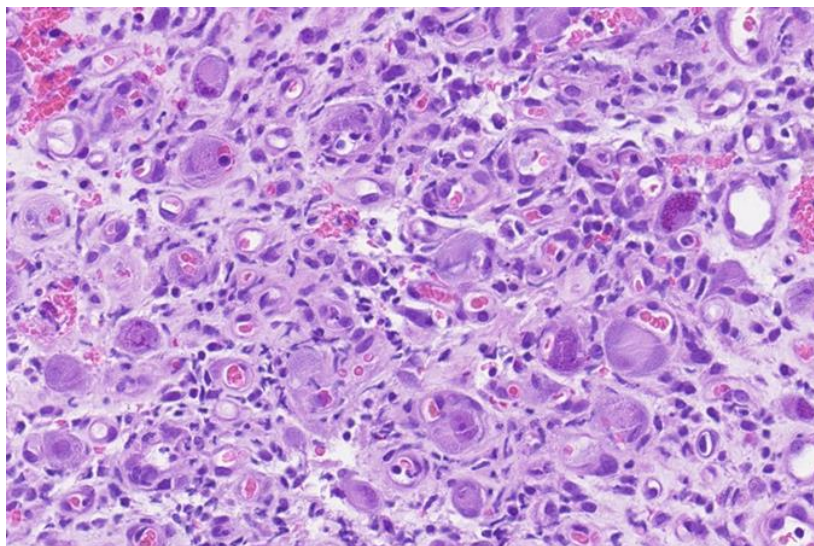


Figura-11. Colitis por citomegalovirus. Usualmente está asociada a inmunosupresión, trasplantes, uso prolongado de esteroides, etc. Cursan con diarreas, dolor abdominal, sangramiento rectal y fiebre. Macroscópicamente, la mucosa puede estar edematosa, congestiva, con úlceras aftosas y hasta pseudomembranas. En el estudio histológico, las células endoteliales y mesenquimales son las principalmente afectadas. Se observa citomegalia (25-30 micras), con el típico signos de “Owl’s eye” (gran núcleo ovoide a pleomórfico con inclusiones basófilas intranucleares (cuerpos de Cowdry) rodeado por un halo claro. También se observan con frecuencia gránulos rojos gruesos intracitoplasmáticos. La mucosa muestra signos de inflamación mixta con predominio de células plasmáticas y neutrófilos. Usualmente, se acompaña de vasculitis y trombosis en la microvasculatura.



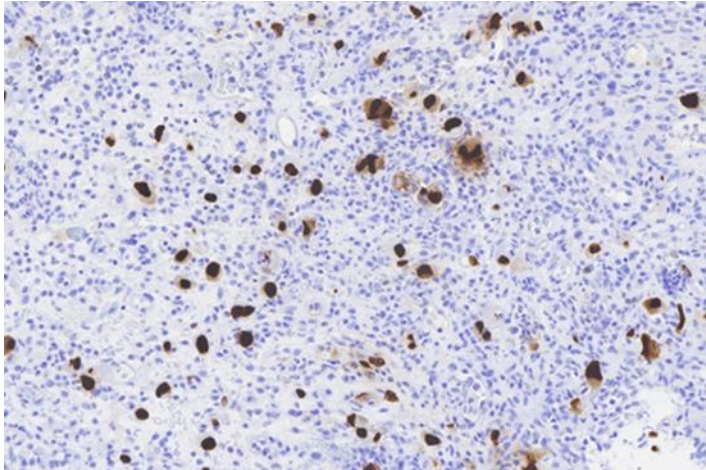


Figura-12. Inmunotinción donde se resaltan las células infectadas por CMV.

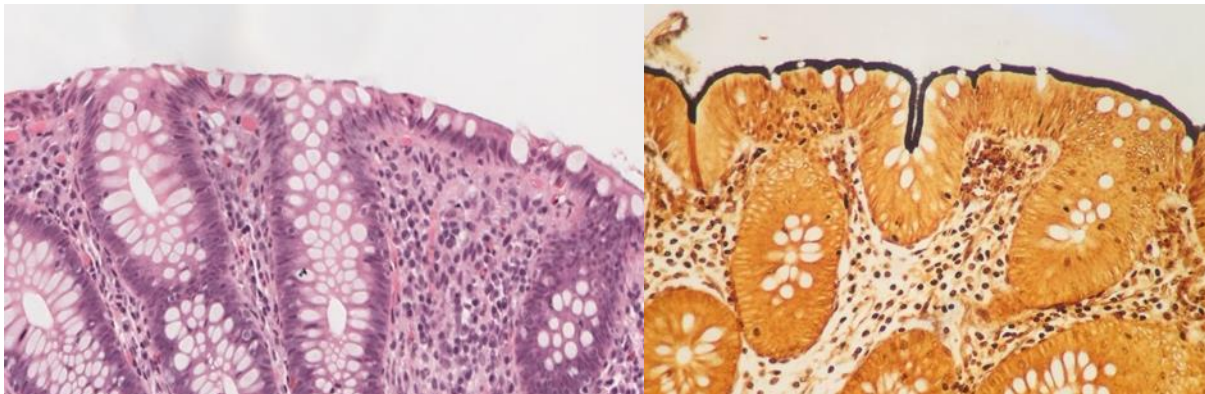


Figura-13. Espiroquetosis intestinal. Izq: H&E con imagen en cepillo en todo el borde del epitelio intestinal que se tiñe con Warthin Starry (Der), la tinción habitual para diagnóstico de espiroquetosis.

La espiroquetosis intestinal humana es una entidad clínica definida por la invasión colónica por espiroquetas del género *Brachyspira* spp. (*B. aalborgi* y *B. pilosicoli*)¹. Estos son bacilos gramnegativos anaerobios de crecimiento lento (tres a cinco días). La espiroquetosis intestinal cursa clínicamente de manera muy heterogénea, la mayoría de los casos se dan en hombres que tienen sexo con hombres, con antecedentes de ITS, y éstas son aún más frecuentes en personas que viven con VIH.

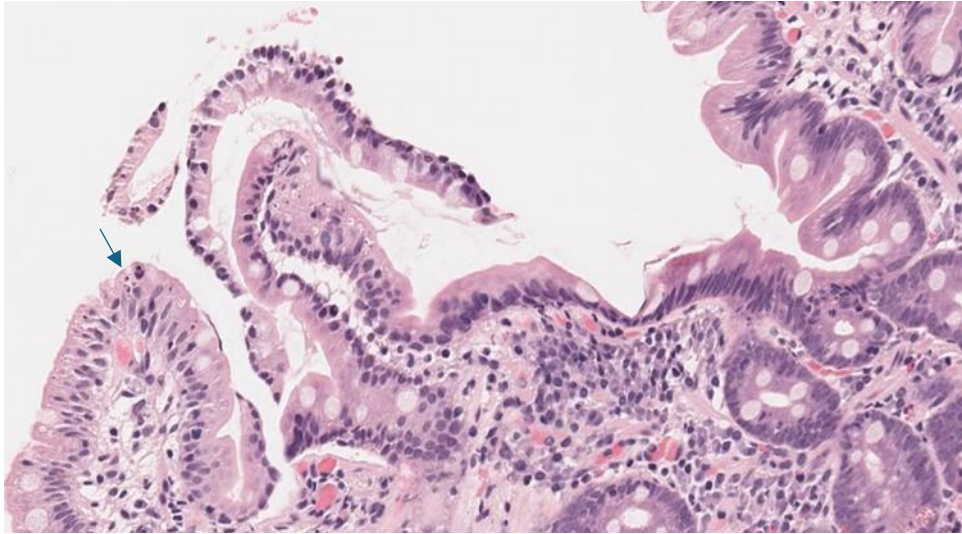


Figura-14. Microsporidiasis. La microsporidiasis es una infección por patógeno intracelular que provoca episodios de diarrea recurrente e inflamación sistémica y enfermedad corneal. La enfermedad sintomática aparece predominantemente en pacientes con sida e inmunosuprimidos.

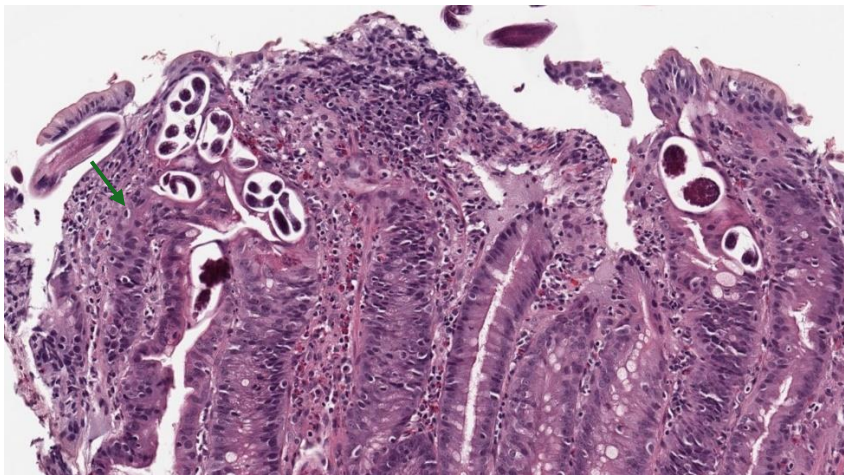


Figura-15. Colitis parasitaria por Strongyloides Estercoralis. El Strongyloides se encuentra en todos los continentes excepto en la Antártida, pero es más frecuente en las zonas cálidas y lluviosas de los trópicos y subtropicos. Las estimaciones mundiales varían entre 30 y 100 millones de personas infectadas.

La afección puede ser asintomática en pacientes inmunocompetentes o puede manifestarse con dolor abdominal, diarrea intermitente y estreñimiento, distensión abdominal, náuseas, etc. Se pueden desarrollar complicaciones graves potencialmente mortales del síndrome de hiperinfección y estrongiloidiasis diseminada en pacientes con infección por HTLV-1 o en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, como los corticosteroides. Histológicamente, se requiere la visualización de las larvas ya que el cuadro

inflamatorio puede ser similar al de una enfermedad inflamatoria intestinal. A diferencia de la colitis ulcerosa, la inflamación causada por strongyloides casi siempre se extiende a la submucosa y puede ser transmural; a menudo omite algunas áreas en los segmentos afectados (lesiones omitidas), rara vez afecta al recto y muestra una distorsión más leve de la arquitectura de las criptas. La atenuación de la enfermedad en el colon distal y el recto es común en la estrongiloidiasis, mientras que la colitis ulcerosa afecta característicamente el colon distal y el recto.

Las lesiones saltadas y los granulomas eosinofílicos que se encuentran en la estrongiloidiasis también se encuentran en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, el proceso inflamatorio granulomatoso transmural en la estrongiloidiasis es causado por la presencia de larvas, un hallazgo patognomónico.

Los granulomas suelen tener abundantes histiocitos o pueden tener células gigantes que contienen restos de larvas.

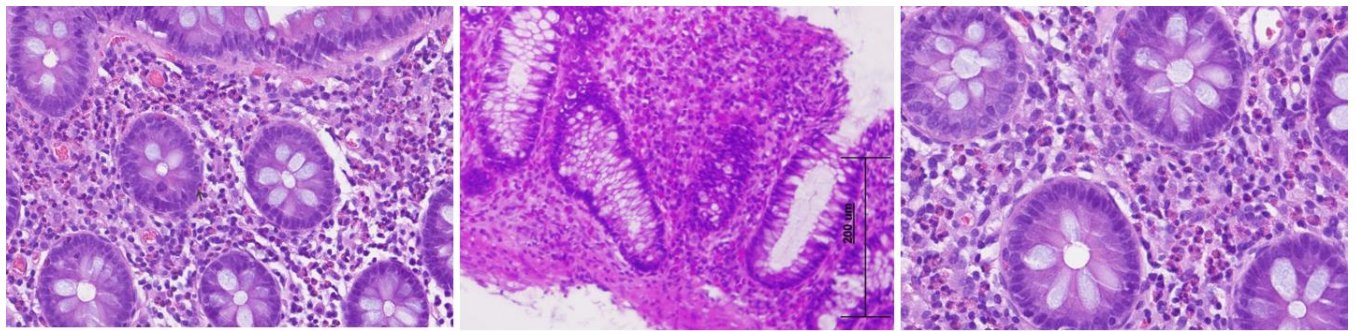


Figura-16. Colitis eosinofílica: Mucosa y submucosa colónica que pese a presentar una arquitectura criptica preservada, destaca por un llamativo infiltrado inflamatorio eosinofílico (A) con engrosamiento de su lámina propia a expensas de agregados eosinofílicos (B) y focal permeación intraepitelial de los mismos (C).

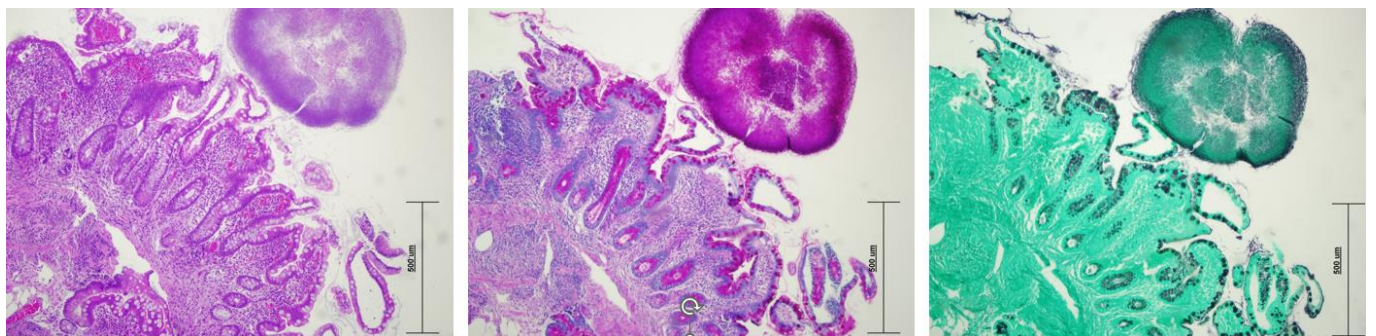


Figura-17. Colitis fúngica: Mucosa y submucosa colónica con moderado infiltrado inflamatorio mixto de predominio polimorfonuclear sin alteraciones arquitecturales en el que destaca la presencia apical de una bola de aspecto algodonoso correspondiente con agregado de microorganismos fúngicos de Actinomyces (A). Las tinciones de PAS (B) y Giemsa (C) desenmascaran la presencia de más microorganismos distribuidos por toda la superficie epitelial.

COLITIS SECUNDARIAS FÁRMACOS

La lesión del tracto gastrointestinal inducida por medicamentos es un tema relevante en la medicina, donde ciertos fármacos pueden causar daño a diferentes partes del sistema digestivo, desde el esófago hasta el intestino grueso. La colitis secundaria a medicamentos es una condición en la que el revestimiento del colon se inflama debido al uso de ciertos fármacos. Estos medicamentos pueden irritar la mucosa del colon y desencadenar una respuesta inflamatoria, lo que resulta en síntomas como dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal y, en casos graves, complicaciones como perforación intestinal. Los medicamentos que con mayor frecuencia se asocian con la colitis incluyen los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), algunos medicamentos inmunosupresores y ciertos agentes quimioterapéuticos. Es importante identificar y suspender el medicamento desencadenante en caso de sospecha de colitis inducida por fármacos, y en algunos casos puede ser necesario un tratamiento adicional para controlar la inflamación y promover la recuperación del colon. El manejo de esta condición suele requerir una estrecha colaboración entre médicos, gastroenterólogos y farmacéuticos para garantizar una atención integral y efectiva.

Se han descrito diferentes patrones de colitis inducida por drogas: patrón de colitis pseudomembranosa, patrón de colitis microscópica, patrón de colitis de tipo EII, patrón de colitis de tipo isquémico y patrón de colitis eosinofílica. El diagnóstico se basa esencialmente en la sospecha clínica y en el conocimiento de que el paciente está tomando medicamentos, ya que en la mayoría de los casos de colonoscopia de colitis inducida por drogas no muestra hallazgos especiales, aunque en algunas ocasiones se nota un patrón de cerezo (lesiones circulares, hiper o hipocrómicas, planas o ligeramente elevadas en comparación con la mucosa circundante, a veces

con un borde eritematoso, distribuidas a lo largo de un pequeño vaso).

El espectro microscópico varía desde edema leve hasta colitis fulminante con lesiones graves que incluyen necrosis extensa y que puede ser transmural. Es común un intenso infiltrado de eosinófilos. Otras anomalías son hemorragias, hematomas y apoptosis epitelial. La ciclosporina puede promover la transformación de las vellosidades y la regeneración epitelial en la colitis ulcerosa, a veces asociada con cambios histológicos que pueden imitar la displasia.

Se ha informado un patrón similar a la enfermedad de Crohn con granulomas con diclofenaco, naproxeno y clofazimina (con este último, se pueden demostrar cristales en los granulomas). También se ha descrito un patrón similar a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) con micofenolato de mofetilo. El patrón apoptótico se describió recientemente con brentuximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD30 utilizado para tratar las recaídas del linfoma de Hodgkin.

Se ha informado que el kayexalato-sorbitol (poliestireno sulfonato de sodio), utilizado para el tratamiento de la hiperpotasemia, induce necrosis intestinal en pacientes urémicos; la presencia de los cristales típicos es el sello distintivo de esta condición.

El uso de la cocaína y de otras drogas recreacionales se han asociado con trombosis mesentérica, perforación e isquemia visceral en el tracto gastrointestinal inferior. Varias anfetaminas (dextroanfetaminas, metilfenidato, metanfetaminas, éxtasis) pueden provocar isquemia del colon por un mecanismo de vasoconstricción (simpaticomimético).

Se ha implicado a los diuréticos en el desarrollo tanto de isquemia mesentérica no oclusiva como de isquemia colónica. Se ha informado que los anticonceptivos orales causan colitis focal y segmentaria con úlceras aftoides en un contexto



De mucosa normal y preservación del recto.
Por último, los agentes biológicos más recientes pueden provocar efectos gastrointestinales adversos, sobre todo en el colon, como ipilimumab (un anticuerpo monoclonal usado en el tratamiento del melanoma avanzado) que causa colitis con patrón de enfermedad de injerto contra huésped), brentuximab, rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20 utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas y trastornos reumatológicos) y etanercept, que puede provocar la aparición de EII (tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa) y colitis microscópica.

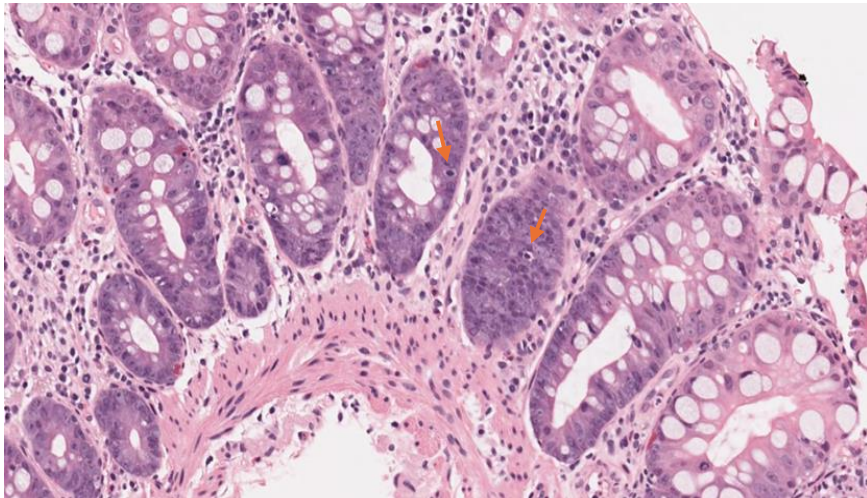


Figura-18. Colitis secundaria a colchicina en un paciente con Gota. En los reportes de los pocos casos de diarreas asociada a colchicina se describe pseudoestratificación epitelial, pérdida de la polaridad nuclear, abundantes cuerpos apoptóticos en las criptas y mitosis en metafase (mitosis en anillo) Flechas).

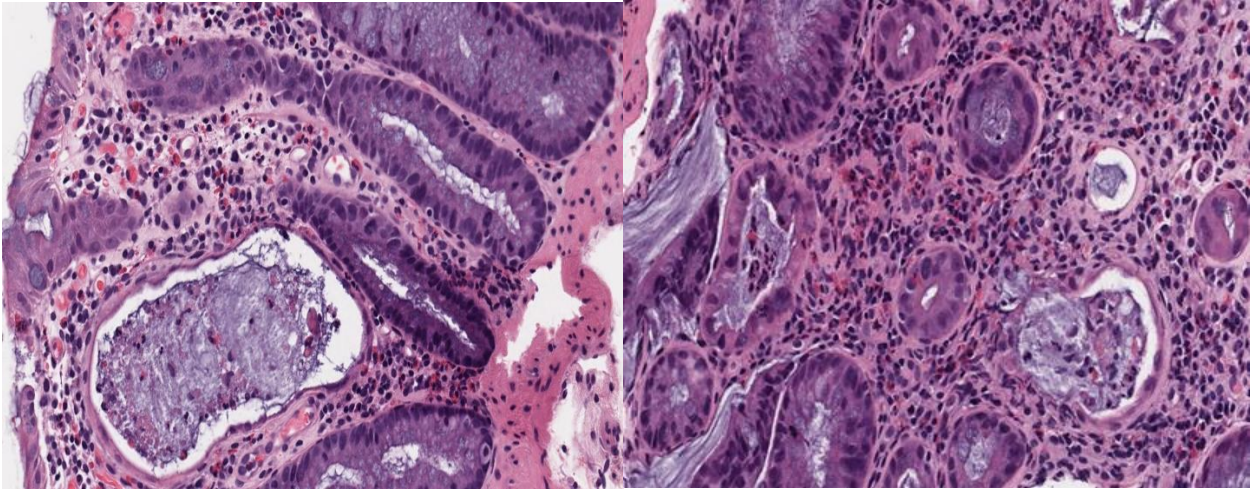


Figura-19. Colitis por Micofenolato. El micofenolato de mofetilo se utiliza ampliamente como uno de los inmunosupresores más eficaces en los receptores de trasplantes renales.

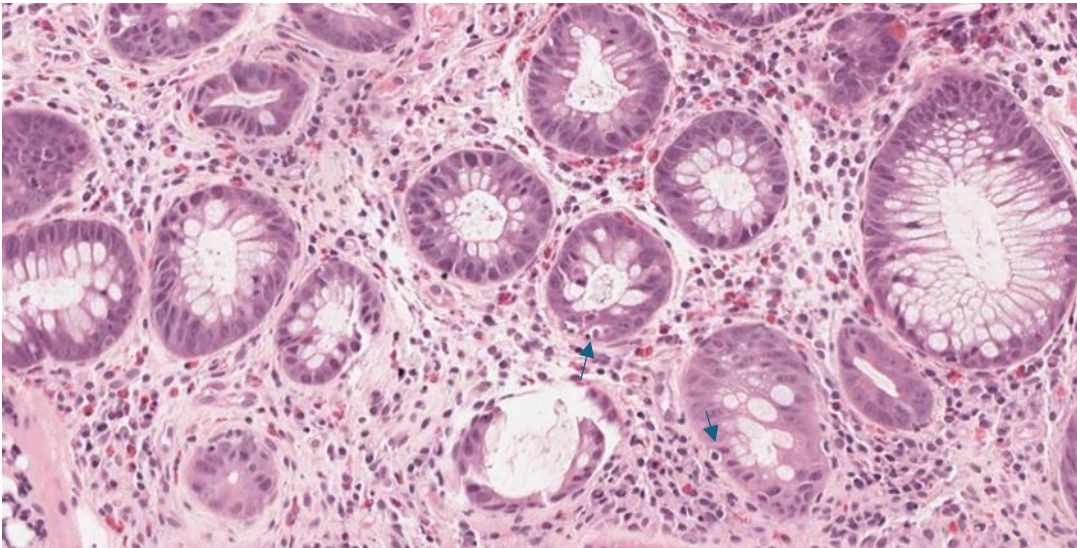


Figura-20. Colitis por Micofenolato. Cuerpos apoptóticos (flecha). La apoptosis, ya sea como efecto citopático de un fármaco o como resultado de una reacción inmune, parece desempeñar un papel importante en la lesión de las células epiteliales relacionada con el fármaco. También se sabe que las condiciones patológicas pueden afectar el equilibrio entre la muerte y la proliferación celular, provocando distorsión de las criptas y atrofia de la mucosa.

El espectro histológico de la colitis relacionada con micofenolato de mofetilo puede variar ampliamente, desde una inflamación leve hasta una lesión grave de la mucosa colónica. Las características histológicas comúnmente observadas incluyen:



Inflamación de la mucosa: Presencia de infiltrado inflamatorio dentro de la mucosa, compuestos principalmente por linfocitos, células plasmáticas y, a veces, neutrófilos. Esta inflamación puede ser irregular o difusa en toda el área afectada.

Lesión de las criptas de Lieberkühn, que puede presentarse como distorsión criptica, criptitis, abscesos de las criptas o pérdida de las criptas.

Cambios epiteliales: lesión epitelial caracterizada por denudación epitelial superficial, erosiones, ulceración o desprendimiento de la lámina propia.

Cambios en la lámina propia: se puede observar edema, fibrosis o formación de tejido de granulación dentro de la lámina propia, junto con un aumento de células inflamatorias crónicas.

Alteraciones vasculares: pueden presentarse cambios en los vasos sanguíneos, como lesión endotelial, inflamación perivascular o vasculitis, especialmente en casos graves.

Alteraciones arquitectónicas: en etapas más avanzadas de la colitis se puede observar alteración de la arquitectura normal de la mucosa colónica, incluida la distorsión y ramificación glandulares.

Otras características: Ocasionalmente, pueden presentarse características de colitis isquémica, como necrosis mucosa o inflamación transmural, especialmente en casos graves.

En general, los hallazgos histológicos en la colitis relacionada con micofenolato pueden imitar los de otras formas de colitis inducida por fármacos, lo que hace que un diagnóstico preciso sea esencial para un tratamiento adecuado. Las muestras de biopsia de áreas afectadas pueden proporcionar información valiosa para guiar la toma de decisiones clínicas y las estrategias de tratamiento.

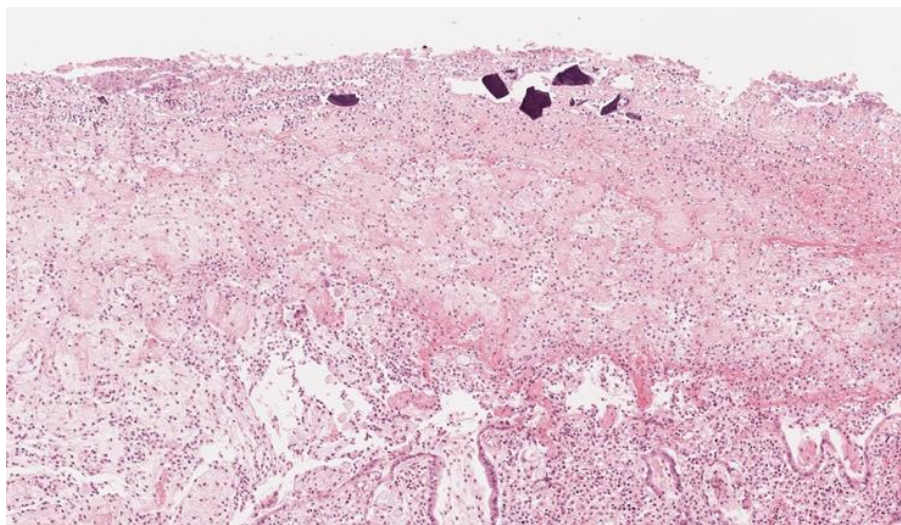


Figura-21. Colitis pseudomembranosa con cristales de Kayexalate. El Kayexalate es una resina fijadora de cationes que se utiliza para el tratamiento de la hiperpotasemia. Actúa intercambiando iones de sodio por iones de potasio en el colon, desde donde los iones de potasio se excretan en las heces. La colitis inducida por kayexalato puede provocar complicaciones graves como perforación, necrosis y estenosis. Las áreas afectadas a menudo muestran cristales basófilos o violetas atrapados en la superficie de la mucosa en la tinción H&E, mezclados con exudado inflamatorio superficial.

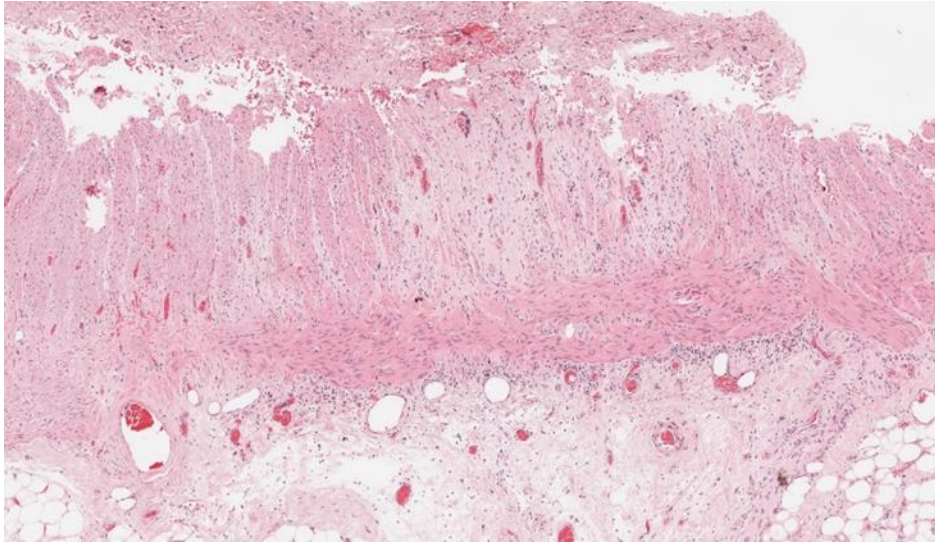


Figura-21. Colitis post radioterapia en una paciente con cáncer avanzado de útero. La colitis radica se trata de la inflamación de la mucosa del colon que se produce en ocasiones después del tratamiento con radioterapia de distintos tumores del abdomen o de zonas vecinas. Una de sus formas más frecuentes es aquella en la que sólo está afectada la mucosa del recto (conocida como "proctitis actínica") que aparece en algunos pacientes que han recibido radioterapia para el tratamiento de tumores de la región pélvica (recto, útero, próstata, vejiga o testículos). Los síntomas de la enfermedad se pueden manifestar durante el tratamiento o a los pocos días o semanas ("colitis actínica aguda") o bien aparecer muchos meses o incluso años después ("colitis actínica crónica").

La histología de la fase aguda se caracteriza por criptas dilatadas, distorsionadas y cubiertas por células epiteliales reactivas sin mucina, que exhiben núcleos raros, atípicos y aumento de la apoptosis. En el estadio crónico se observa una inflamación transmucosa con fibrosis difusa y vasos dilatados. En los casos de larga evolución suele predominar la atrofia glandular; la inflamación es leve o ausente; y aparece la fibrosis.



Referencias bibliográficas

1-Guerrero, María, Castillo, Yanet, Salazar, Daysmar, Saveri, Yurihelis, Caraballo, Carlos, Colina, Mariela, Fernández, Adriana, González, Ileana, Reymundez, María, Morao, César, Neri, Sandra, Gallardo, Kristal, & Rodríguez, Magaly. (2021). Colitis amebiana, semejando una enfermedad inflamatoria intestinal en paciente pediátrico. *Gen*, 75(1), 39-42. Epub 17 de abril de 2021.

2-Carpenter, H.A; Talley, NJ. The importance of clinicopathological correlation in the diagnosis of inflammatory conditions of the colon: Histological pattern with clinical implications. *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95, 878-896.

3-Hentschel, F.; Jansen, A.F.; Günther, M.; Pauli, R.; Lüth, S. Eosinophil Counts in Mucosal Biopsies of the Ileum and Colon: Interobserver Variance Affects Diagnostic Accuracy. *Patholog Res. Int.* 2018, 2018, 2638258.

4- Tanaka, M.; Riddell, R.H.; Saito, H.; Soma, Y.; Hidaka, H.; Kudo, H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999, 34, 55-67.

COMO CITAR:

Rubiera, D. M. Colitis: breve revisión conceptual e imágenes. *Archivos De Patología*, 4(2), 47-69. Recuperado a partir de <https://reunido.uniovi.es/index.php/AP/article/view/21307>





pathoZoom® Scan & liveView



Actualice su microscopio al mundo de la patología digital con PathoZoom® Scan & LiveView de Smart In Media. En segundos, puede escanear manualmente sus laminillas y almacenarlas en PathoZoom® SlideCloud. Desde allí, puede compartir las imágenes escaneadas mediante un enlace o código QR en menos de un minuto con sus compañeros. Además puede transmitir la vista de su microscopio en tiempo real.

Si quiere más información envíenos un email a:
spain@smartinmedia.com (España)
latam@smartinmedia.com (América Latina)



smart in media
the pathologists' company

www.smartinmedia.com

