

PATOLOGIA DEL SISTEMA DIGESTIVO BAJO

COLON Y RECTO

ENFERMEDAD INFLAMATORIA

Las dos representantes clásicas son la Colitis Ulcerativa y la Enfermedad de Crohn. Ambas entidades tienen riesgo preneoplásico variable debido a las diferencias que existen en la clasificación de estas enfermedades y en la estimación de los riesgos neoplásicos. Esto en parte se debe a que la identificación categórica de ambas entidades depende del estudio histológico. Se espera pronto la estandarización del reporte histológico que incluya parámetros reproducibles, evaluar en forma adecuada la actividad inflamatoria y la mejoría histológica, realizar análisis proteico y cuantificación de células inmunes. A no largo plazo se espera contar con estudios de secuenciación genómica total y secuenciación de exomas y a largo plazo contar con análisis de la composición y manipulación del microbioma y de la metabolómica.

Colitis Ulcerativa (CU): Tiene tres piques de incidencia: el primero en el inicio de los 20s; un segundo en el inicio de los 40s; y un tercero en el inicio de los 60s. Género F>M. La causa es desconocida y se considera agentes infecciosos, disregulación de la respuesta inmune a bacterias del lumen y susceptibilidad genética asociada a haplotipos HLA. Es una enfermedad del lado izquierdo aunque puede comprometer todo el intestino grueso. El recto usualmente está comprometido. Las lesiones progresan hacia proximal en forma continua y de variable intensidad.

La macroscopía del colon depende de la etapa de evolución. La forma aguda la mucosa revela hemorragias petequiales, exudado, edema y erosiones y úlceras de tamaño variable. En la fase crónica se ven ulceraciones, pseudopólipos, estenosis, acortamiento intestinal, atrofia de la mucosa.



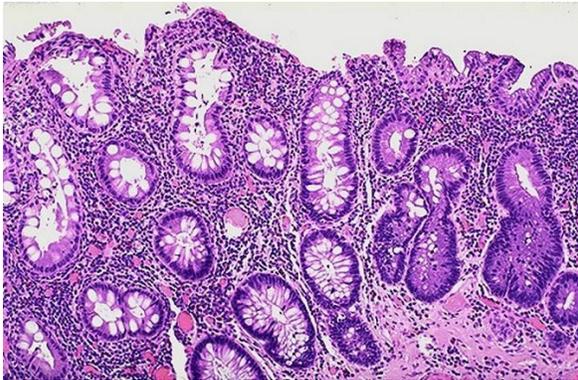
Vista macro Colitis ulcerativa



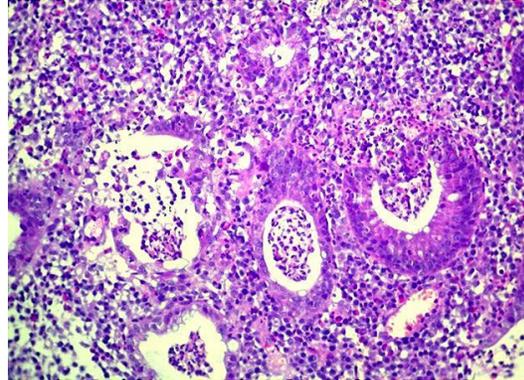
Macro colitis ulcerativa con pseudopólipos

La microscopía también depende de la fase de evolución. El compromiso inflamatorio es de mucosa y submucosa, salvo en el megacolon tóxico donde hay compromiso transmural. En la fase

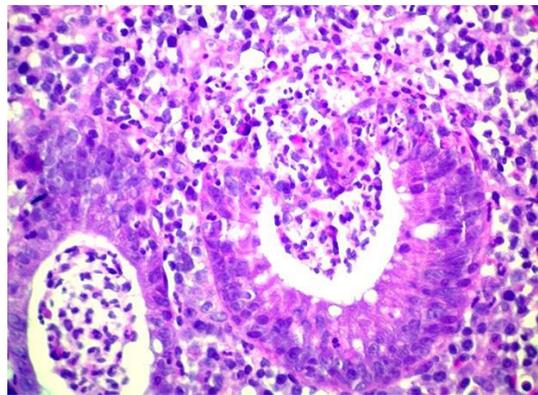
aguda se ve aumento de células inflamatorias que incluyen plasmacélulas, linfocitos y neutrófilos. Hay microabscesos en las criptas, criptitis y regeneración glandular con depleción de mucus del las células epiteliales. En la fase crónica se ve distorsión glandular arborescente, metaplasia de Paneth y fibrosis. Pueden existir granulomas hasta en un 20% pero están localizados en la base de la mucosa y en relación a zonas de rotura de las criptas glandulares.



Inflamación difusa y distorsión glandular en CU



Abscesos en las criptas en CU



Vista micro abscesos en criptas y rotura glandular

Enfermedad de Crohn (EC): Puede comprometer cualquier segmento del tracto gastrointestinal aunque tiene propensión por íleon terminal y colon proximal que en forma exclusiva puede comprometerse en un 20%. El compromiso ileocólico llega al 40% y el compromiso del íleon solamente es del 30-40%. El compromiso anal es frecuente. El 52% afecta al colon derecho, el 40% al colon izquierdo y un 6% muestra pancolitis. La causa es desconocida y probablemente se deba a una combinación de factores como bacterias del lumen, agentes infecciosos, anomalías en la regulación inmune, hábito tabáquico y predisposición genética.

Macroscópicamente se trata de lesiones segmentarias de preferencia en colon derecho que dejan mucosa sana entre los sectores comprometidos. Se observan fisuras, senos, fibrosis, estenosis, adoquinado de la mucosa y úlceras serpiginosas lineales.

Al microscopio, el exudado inflamatorio es transmural con formación de fístulas y presencia de granulomas epitelioides no caseosos en hasta un 60% de los casos. Estos granulomas no son

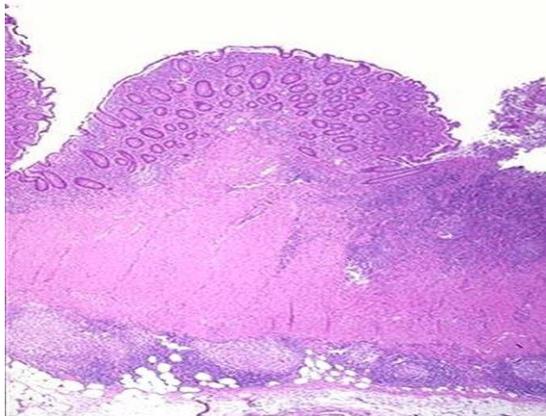
específicos de la enfermedad y se debe incluir otras entidades que producen granulomas como sarcoidosis, tuberculosis, yersinia y hongos.



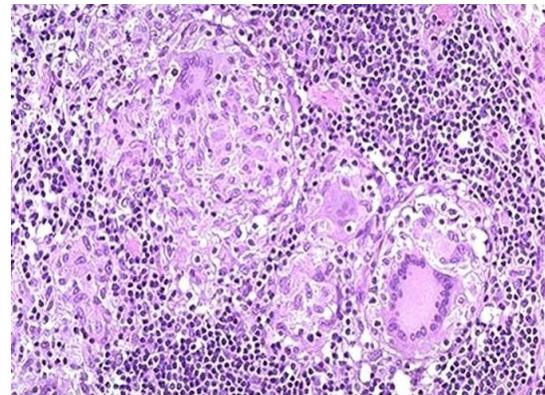
Ulceras longitudinales en enfermedad de Crohn



Estenosis en Enfermedad de Crohn



Inflamación transmural en la base hasta la serosa



Granulomas epitelioides en EC

Colitis Indeterminada: Término usado cuando es muy difícil o no es posible distinguir entre CU y EC ya que se sobreponen o son inusuales ciertos hallazgos histológicos. El porcentaje es muy variable entre Instituciones y Patólogos y varía de 1-20%. Las razones más frecuentes se deben a la ocurrencia de colitis fulminante que borra los parámetros clásicos, información clínica, imagenológica y endoscópica, falla en utilizar bien los criterios diagnósticos, falla en reconocer las variantes inusuales de ambas entidades, falla en reconocer colitis simuladoras (colitis por CMV, colitis asociada a divertículo, colitis asociada a fármacos, colitis por radiación) e intento de distinguir CU de EC en biopsias endoscópicas.

ASPECTOS CLASICOS EN DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE COLITIS

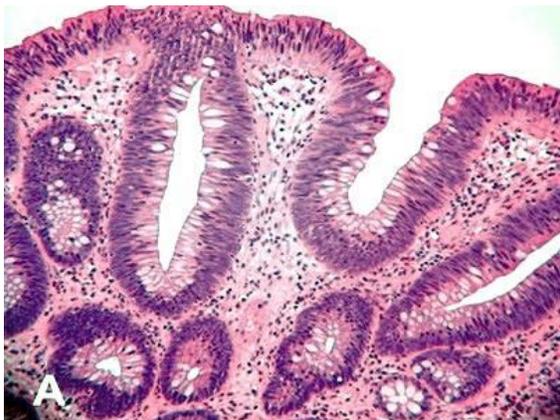
	ENF. DE CROHN	COLITIS ULCEROSA	COLITIS ISQUEMICA
Distribución	Segmentaria	Difusa continua	Segmentaria
Compromiso rectal	+	+++	No
Compromiso anal	Frecuente	Raro	No
Compromiso íleon	+++	No	No
Fisuras,senos,fístulas	+++	No	No
Mucosa	Adoquinado, úlceras serpiginosas	Granular, hemorrágica	Adoquinado
Estenosis	Frecuente	Raro	Frecuente
Pseudopólipos	Poco frecuente	Muy frecuente	No
Relación cáncer	+	+	No
Inflamación	Transmural	Mucosa y Submucosa	Transmural
Agregados Linfáticos	+++	+	Raros
Abscesos Crípticos	Raros	+++	No
Células mucosas	Normal	Disminuídas	Normal
Granulomas	+++ epitelioides	+ en criptas rotas	No

Riesgo de Carcinoma en Enfermedad Inflamatoria

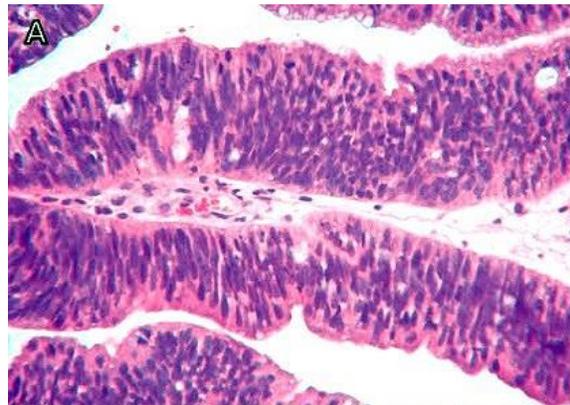
El carcinoma colorrectal muestra disminución global en las tasas de mortalidad probablemente debido a mejores programas de detección, hallazgo de tumores en estados más incipientes y a la mejoría de las opciones terapéuticas, sin embargo este hecho no se ve reflejado en pacientes con carcinoma asociado a enfermedad inflamatoria intestinal.

La incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria muestra un aumento en todo el mundo y el riesgo de desarrollar carcinoma aumenta de 2.5 a 4.5 veces en comparación con la población general. En este contexto, la displasia (condición preneoplásica) y el carcinoma tienen una aparición más temprana y con intervalo que varía de 16-21 años desde el inicio de la lesión inflamatoria. A pesar que el carcinoma asociado a IBD representa no más del 1-2% de todos los cánceres colorrectales, el impacto en este grupo es alto ya que corresponde al 10-15% de las muertes cada año.

El riesgo de carcinoma es variable y aumenta con las siguientes condiciones: menor edad al diagnóstico y mayor cantidad de años de duración de la enfermedad, presencia de pancolitis, existencia de colangitis esclerosante primaria para CU solamente, historia familiar de cáncer colónico esporádico, intensidad de la inflamación a la endoscopia y biopsia. Cifras clásicas de carcinoma para CU son de 2% a los 10 años de evolución de la colitis; 8.5% a los 20 años; y 18% a los 30 años. Para la EC el riesgo es menor que en la CU pero es mayor que en la población general, en pacientes con inflamación no controlada, acortamiento del colon y múltiples pólipos pseudoinflamatorios. El riesgo de hacer displasia glandular (condición pre neoplásica) a los 25 años de enfermedad varía del 12 al 25%. En general y para ambas entidades, el riesgo relativo va disminuyendo debido por un lado al control del proceso inflamatorio y por otro a la mejor pesquisa de la displasia y del carcinoma mismo, incluso algunas series recientes lo hacen comparable a la población general.



Displasia de Bajo Grado en CU



Displasia de alto grado en CU

POLIPOS

Existe una variedad de pólipos en la mucosa colorrectal algunos de los cuales tienen riesgo de hacer carcinoma y es a los que daremos más importancia. Con la aplicación de la secuenciación completa del genoma, el número de síndromes y anomalías genéticas ligadas a pólipos intestinales va en aumento. Algunos síndromes que tienen riesgo de neoplasia como PTEN Hamartoma y Cronkhite Canadá no serán considerados.

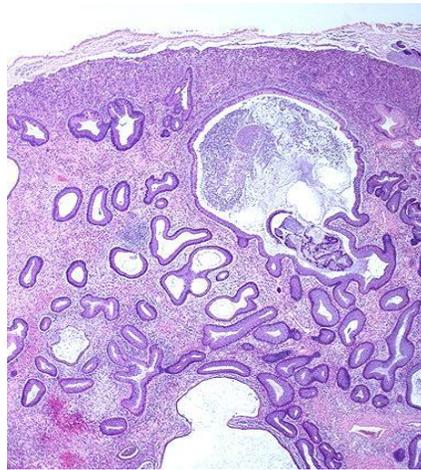
Pólipo Juvenil: Se encuentra en el grupo de pólipos hamartomatosos. Se puede desarrollar como pólipo único en forma esporádica o dentro del síndrome de poliposis juvenil. Frecuente en niños. Producen sangramiento, intususcepción, diarrea. Las lesiones únicas raramente muestran displasia. La poliposis juvenil múltiple encierra riesgo de displasia y carcinoma tanto en el paciente mismo como para sus familiares directos y obliga a un adecuado seguimiento para la detección temprana del carcinoma. Estos pacientes tienen anomalías en la línea germinal del SMAD4 y BMPR1A. La superficie de este pólipo es redondeada, lisa y rojiza. En general miden menos de 2 cm. Al microscopio tiene una mezcla de glándulas dilatadas quísticas con áreas hiperplásicas y un estroma intensamente inflamado rico en vasos de granulocitos.



Macro Poliposis Juvenil



Aumento de lupa pólipo juvenil



Vista micro pólipo juvenil con glándulas quísticas, algunas hiperplásicas y estroma inflamado

Pólipo del Síndrome Peutz-Jeghers: También se encuentra en el grupo de pólipos hamartomatosos. El síndrome se produce por mutaciones en línea germinal autosómica dominante en *STK11* (*LKB1*) localizado en el cromosoma 19p13.3. Se asocian a manchas melánicas de la mucosa labial y bucal y a un riesgo aumentado de hacer cáncer en varios órganos. En este caso se cuenta con una señal externa que permite al médico sospechar la entidad y poner al paciente en estudio. Usualmente los pólipos se ven en hombres y mujeres jóvenes. El o los pólipos pueden situarse en cualquier parte del intestino delgado, grueso o estómago. Pueden ser únicos, sésiles o pediculados, pero también hay casos de pólipos múltiples y de gran tamaño. Al microscopio se ve una mezcla característica arborescente y vellosa de glándulas con diferenciación de intestino delgado y grueso, entremezcladas con musculatura lisa. Hasta en un 10% de estos pólipos muestran displasia glandular. Se consideran de riesgo para desarrollar adenomas y carcinomas intestinales (riesgo 35-40%) o neoplasias extraintestinales, por esta razón, estos pacientes deben ingresar a un programa de vigilancia especial.



Macro de Pólipo hamartomartoso Peutz-Jeghers

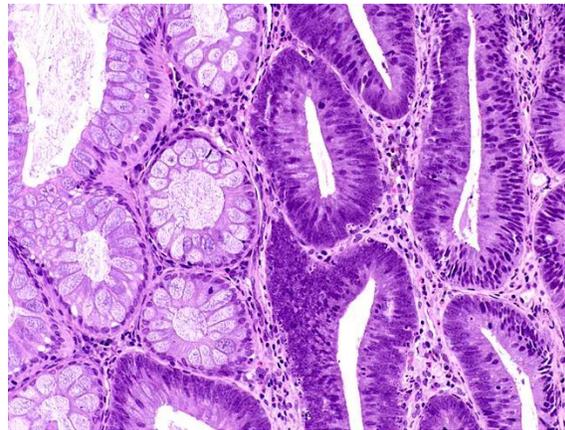


Histología con lupa de Pólipo Peutz-Jeghers

Adenoma Convencional: El término incluye una serie de lesiones agrupadas aunque con algunas vías moleculares diferentes. Por definición son neoplasias clonales de epitelio displásico. Se estima que un 60-70% de los carcinomas se originan de la vía adenoma-carcinoma y que comienza con la mutación del gen APC. Pueden tener forma pediculada, sésil en placa o plana. El tamaño varía de milímetros a centímetros. La superficie es variable según el tipo histológico, que puede ser de tipo tubular, túbulo-vellosa o mixto. Lo importante es que debe existir epitelio proliferado con atipia citológica. Según su intensidad la atipia se clasifica en bajo y alto grado, esta última muestra núcleos estratificados, despolarizados, hipercromáticos, nucléolos prominentes, cromatina vesiculosa y pleomorfismo nuclear. La mayoría de las células displásicas tienen depleción de mucus del citoplasma aunque a veces puede ocurrir lo contrario. Los adenomas vellosos o con un alto porcentaje de patrón vellosa son considerados de alto riesgo ya que el índice de displasia de alto grado/carcinoma en este grupo de es mayor.



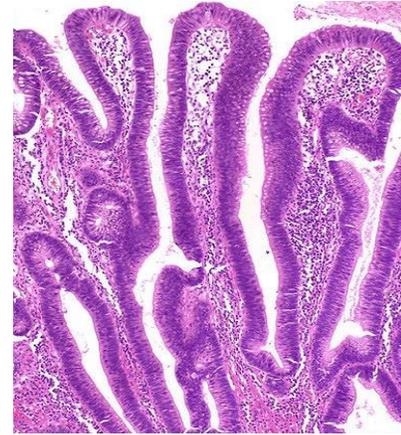
Vista macro de adenoma tubular



Vista micro sector derecho adenoma tubular

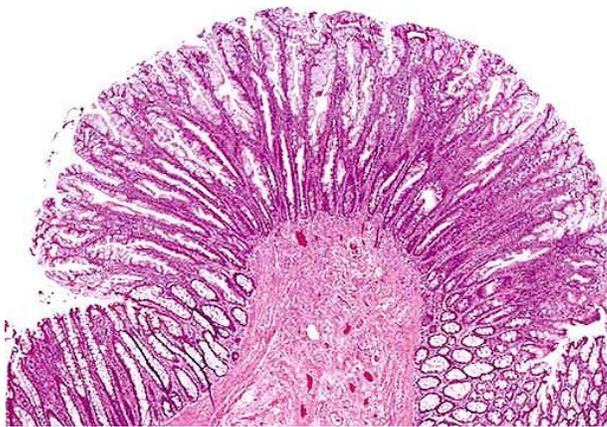


Vista macro adenoma velloso

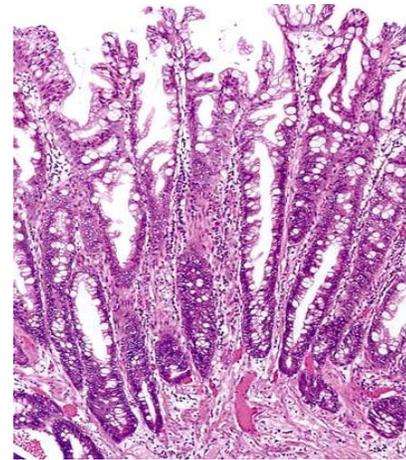


Vista micro adenoma velloso

Pólipo Hiperplásico: Es el pólipo más frecuente y predomina en hombres. Se ve en un 35% de los individuos adultos, es más frecuente en colon izquierdo y en especial en el recto. Son pequeños entre 5 y 10 mm, pueden ser múltiples, sésiles y de superficie lisa. No representan riesgo de carcinoma aunque pueden asociarse con adenomas serrados que tienen riesgo de carcinoma. Se ha demostrado alteraciones del KRAS y BRAF pero es necesario más estudios para determinar el real significado biológico de este pólipo. Al microscopio, las glándulas muestran hiperplasia con epitelio serrado y sobreproducción de mucus.



Vista micro bajo aumento Pólipo Hiperplásico



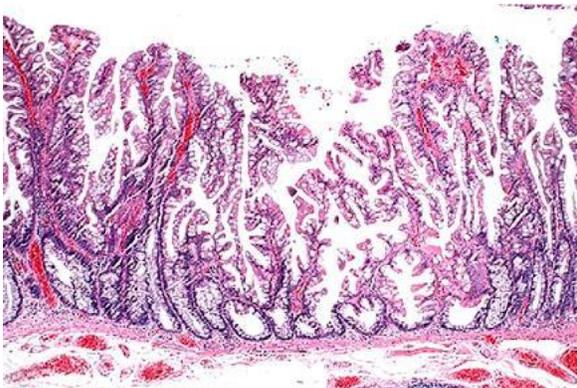
Aumento medio de la misma lesión

Adenoma Serrado (SSA/P): Pólipo premaligno caracterizado por pérdida de la zona de proliferación normalmente localizada en la base de la cripta glandular. En estos pólipos esta zona se localiza más alto hacia los lados de la cripta, lo que lleva a extensa serración de la arquitectura glandular y proliferación de enterocitos hacia arriba y abajo, en este último sector son detenidos por la muscular de la mucosa haciendo extensiones laterales de la cripta. Luego aparece displasia celular, la que aumenta a medida que la lesión progresa. La lesión se caracteriza por mutación del

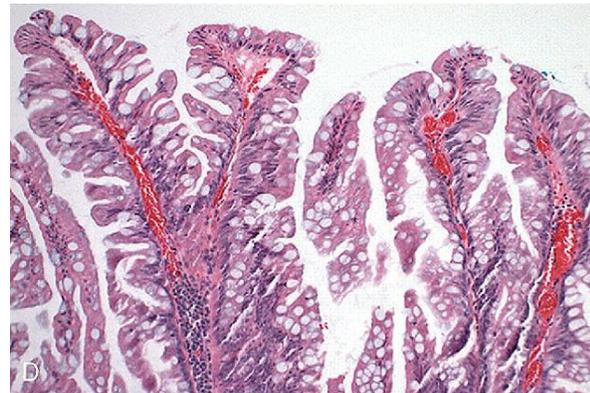
BRAF como evento inicial, metilación extensiva de numerosos genes llevando al desarrollo de carcinoma.

A la endoscopia el pólipo se observa mal definido, sésil, a veces cubierto por una capa de mucus o de material fecal adherido, lo que requiere que el endoscopista esté familiarizado con la lesión para reconocerla. Estas dificultades y en especial la estimación de los márgenes de la lesión en la resección podrían explicar los casos de carcinoma que aparecen en intervalos cortos de seguimiento endoscópico. Estudios endoscópicos con imagen en banda estrecha (narrow band image) y cromoendoscopia podrían mejorar el índice de detección de esta lesión. El esquema de seguimiento no es unánime para el SSA/P pero la sugerencia es que la lesión sea resecada en totalidad. Cualquier lesión residual debe ser considerada de alto riesgo y el reexamen endoscópico debe ser a corto plazo. Si hay displasia, aunque sea de bajo grado, el pólipo SSA/P debe ser considerado como lesión de alto riesgo.

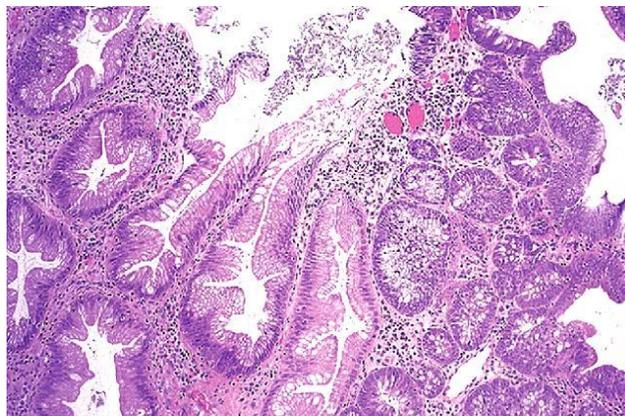
El SSA/P tiene predilección por el colon derecho aunque también puede aparecer en el colon izquierdo. El tamaño es variable de pocos milímetros a centímetros. El carcinoma puede desarrollarse aún en lesiones pequeñas. Este hecho no puede ser ignorado ya que muchas de estas lesiones son biopsiadas y no resecadas, lo que debe tenerse en cuenta en las recomendaciones del manejo y en especial considerando que el SSA/P es propuesto como la vía rápida del desarrollo del carcinoma colorrectal.



Vista de lupa de SSA/P

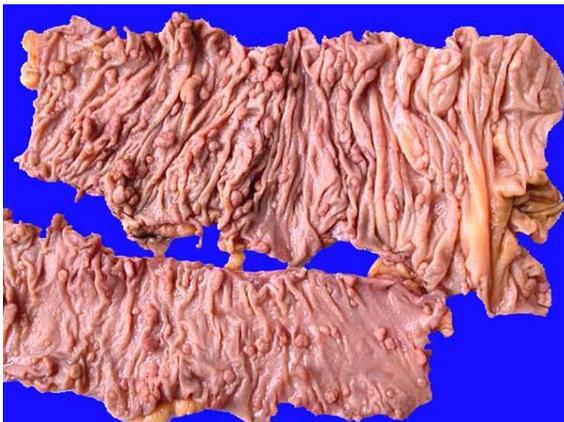


Serración glandular y atipia en el SSA/P

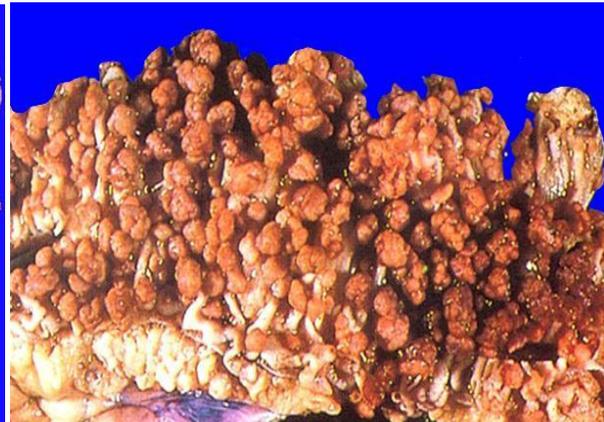


Displasia en SSA/P

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (FAP): Es una condición autosómica dominante causada por una mutación del gen APC, espontánea o heredada, en la línea germinal. En caso de mutación completa el intestino grueso y recto están tapizados de adenomas y el riesgo de carcinoma llega al 100% a los 40 años de edad. Mutaciones que no comprometen completamente la función proteica se asocian con menos pólipos (FAP atenuado). La manifestación fenotípica de la enfermedad se asocia al sitio de la mutación del gen APC, resultando en supresión de la producción APC y pérdida de su función supresora tumoral. Los pólipos aparecen ya en la niñez o adolescencia y aumentan progresivamente en número y tamaño. Como se trata una condición germinal, aparecen pólipos en otros sitios como estómago, duodeno e intestino delgado, lo que obliga a un programa de vigilancia especial para estos pacientes. Otras lesiones que se describen en esta población genéticamente afectada son osteomas, fibromatosis, quistes cutáneos, lipomas, anomalías dentales y tumores del SNC. Según la asociación reciben nombres de síndromes específicos.



Macro FAP



Macro de FAP



Micro Adenoma tubular de FAP

POLIPOSIS MUTYH ASOCIADA: Síndrome autosómico recesivo de poliposis producto de inactivación bialélica del MUTYH, un gen reparativo de bases del cromosoma 1p32-34 y que puede asociarse al FAP. El compromiso extracolónico es semejante al FAP pero usualmente tiene menos pólipos en el colon (parecido al FAP atenuado) y menos riesgo de carcinoma. La distinción de estos síndromes debe realizarse con test genético y deben entrar en un programa de vigilancia estricta.

SINDROME DE LYNCH: Es el síndrome de poliposis más frecuente. Se usa el término clínico de cáncer colorrectal hereditario no poliposo (HNPCC) que agrupa pacientes bajo los criterios de Amsterdam I y II, basados en la historia familiar de cáncer y edad de inicio de la neoplasia. Cerca de un 60% de los pacientes que cumplen los criterios de Amsterdam tienen síndrome de Lynch (SL). Se trata de un desorden autosómico dominante que resulta de alteraciones que afectan a uno de varios genes de reparación del DNA (MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6). La mayoría de las alteraciones están en la línea germinal. Dependiendo de la mutación el riesgo de cáncer llega al 75%. Consultan por sintomatología asociada unos 20 años antes que los individuos con cáncer esporádico. Este síndrome es responsable del 2-4% de todos los carcinomas colorrectales. También se asocia a cáncer endometrial, ovario, renal y otros. Las cifras son 20-30% de los afectados tienen neoplasias malignas extracolónicas. Según sea la asociación reciben nombres de síndromes específicos como Muir-Torre (SL+neoplasmas sebáceos) y síndrome de Turcot (SL+glioblastoma multiforme). Estudios recientes han demostrado heterogeneidad genética y molecular en los carcinomas colorectales de pacientes con SL, dividiéndolos en dos grupos: G1 semejante al CCR esporádico con presencia de inestabilidad microsatelital (MSI). El G2 más similar a los CCR microsatélite estable. Estos hechos influirán en ajustes terapéuticos y pronóstico.

CARCINOMA COLORRECTAL (CCR)

Es un neoplasma que tiene distribución mundial con considerables variaciones geográficas, de género y raza en cuanto a incidencia y mortalidad. Ambos parámetros están disminuyendo en población bajo un programa de detección y en particular para el cáncer de colon izquierdo en pacientes añosos. En esta misma población, estos programas de detección han tenido poco efecto en cáncer del lado derecho. En USA ocupa el tercer lugar de frecuencia y el tercer lugar en mortalidad. Algunas asociaciones incluyen occidentalización de la dieta (consumo de alimentos ricos en grasas saturadas y pobre en fibras); la obesidad, diabetes y consumo de alcohol son otros factores indicados como de riesgo; factores genéticos como FAP y Síndrome de Lynch; Adenoma convencional (lesión precursora en el 65% de los CCR y Adenoma Serrado (lesión precursora del 35% CCR) y enfermedad inflamatoria intestinal son asociaciones también consideradas de riesgo. Algunos autores han recientemente propuesto que el CCR es un término que debería ser abandonado ya que se trata de dos entidades diferentes y se basan en que el riesgo de desarrollar carcinoma rectal (CR) es 4 veces mayor que el carcinoma colónico (CC). La actividad física previene el CC pero no el CR. Además existen francas diferencias en la carcinogénesis molecular, en la histopatología, topografía quirúrgica, procedimientos y terapia multimodal.

Histogénesis y Genética Molecular

El tumor se origina de la mucosa. La escuela occidental considera que la mayor parte de los carcinomas se originan de la secuencia adenoma-carcinoma y de allí la gran importancia que se ha dado al adenoma / adenoma serrado como lesiones precursoras. La escuela Japonesa ha propuesto que un porcentaje de estos tumores aparecen de novo a partir de pequeñas lesiones incipientes planas o deprimidas y que un menor porcentaje de los CCR serían originados en adenomas. Esta hipótesis es considerada por los autores occidentales como poco significativa en la histogénesis del CCR. Hasta la fecha existen claras diferencias en los criterios diagnósticos usados por ambas escuelas. El carcinoma intramucoso existe claramente para la escuela oriental mientras

que para hablar de carcinoma en la escuela occidental debe haber invasión de la muscular de la mucosa o de la submucosa.

La mayor parte de los CCR tienen o mutación del KRAS o del BRAF siendo mutuamente exclusivas. La metilación de islas CpG es otra vía importante usualmente asociada a mutación del BRAF (CIMP Alto). 85% de los CCR muestran estabilidad microsatelital (MSS) y muchos se originan de mutaciones en la vía de señales Wnt cuya alteración no permite la remoción citoplásmica de la Beta-Catenina alcanzando el núcleo celular donde actúa como un potente mitógeno. La secuencia adenoma-carcinoma toma unos 10 años, lo que permite una vigilancia endoscópica adecuada. Un 12-15 % de los CCR tienen inestabilidad microsatelital (MSI-H) originándose errores en genes reparadores del DNA. En la vía SSA/P tiene importancia la mutación BRAF y el fenotipo metilador. Estadío a estadío los tumores MSI-H tienen mejor pronóstico que los MSS.

Macroscopía

Los tumores pueden ser polipoideos, ulcerados, infiltrantes difusos o mezcla de estos patrones. En algunos casos se ven lesiones anulares estenosantes. En el ciego y colon ascendente tienden a ser polipoideos. En el colon transverso y descendente el tumor es usualmente ulcerativo infiltrativo. Para las lesiones avanzadas o incipientes (tumor en la mucosa y submucosa) se usa: la clasificación de Borrmann y la Japonesa respectivamente.



Forma ulcerada limitada



Infiltración de la pared del colon



Ulcerado limitado con amputación pliegues



Infiltrante difuso



Forma polipoidea

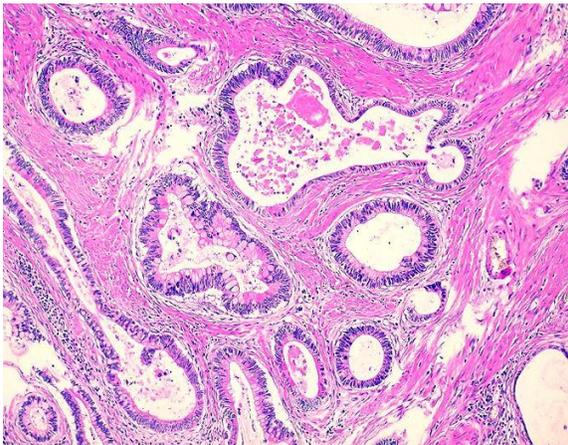


Forma ulcerada limitada

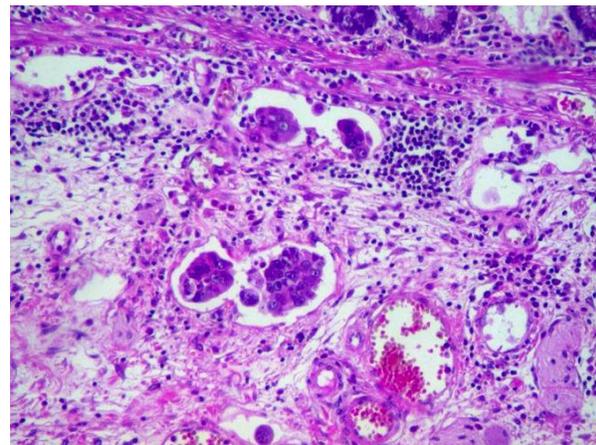
Microscopía

La mayor parte de estos tumores son adenocarcinomas de patrón clásico con glándulas bien formadas, diferenciación de cribas epiteliales y atipía celular. El gradación de la diferenciación puede ser de bajo grado (incluye glándulas bien a moderadamente diferenciadas) o de alto grado (glándulas poco diferenciadas y muy escasas). El frente tumoral puede ser infiltrante o expansivo. Puede existir invasión tumoral linfovascular o neural.

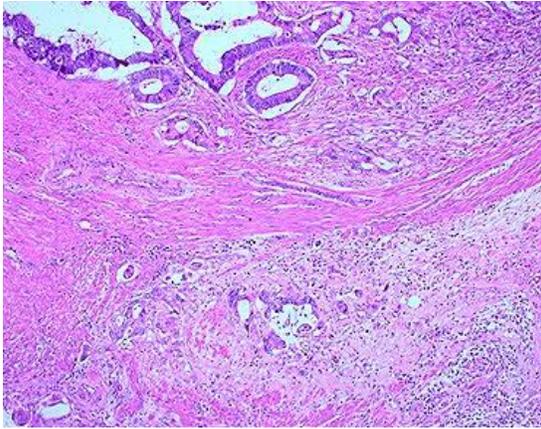
La presencia de brotes celulares indiferenciados (budding), definidos como grupos de hasta cinco células malignas en el frente de avance tumoral es criterio pronóstico y predictor independiente de metástasis nodales.



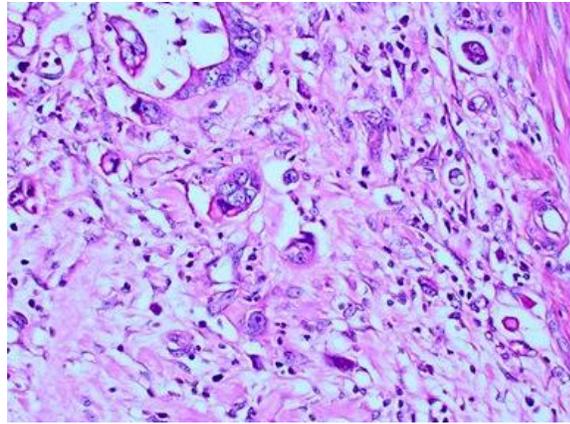
Adenocarcinoma Clásico forma tubular infiltrante



Embolías tumorales en linfáticos submucosos



Budding en la parte profunda



Nidos indiferenciados(budding) a alto aumento



Budding IHQ Queratina

Tipos histológicos específicos y pronóstico

Existen algunos tipos histológicos que tienen influencia en la terapia y pronóstico del carcinoma. Varios de ellos se originan de preferencia en SSA/P como: Carcinoma Mucinoso asociado a MSI de pronóstico algo mejor. Carcinoma medular rico en linfocitos con pronóstico algo mejor. Adenocarcinoma Serrado asociado a SSA/P del colon derecho con pronóstico mejor. Carcinoma Células en Anillo que produce formas infiltrante difusas, de mal pronóstico y obliga a diferenciar con carcinoma de origen gástrico o mamario. Carcinoma Micropapilar que tiene alto riesgo de metástasis nodales con pronóstico algo desfavorable. Se debe señalar que existe otra variedad de tipos histológicos muy inusuales que no se considerarán en esta presentación. Tampoco debemos olvidar que el colorrecto es receptor de metástasis de diverso origen y también puede resultar comprometido por invasión tumoral por continuidad desde otras neoplasias abdominales y pélvicas, lo que obliga a un buen diagnóstico diferencial.

Etapificación

Se usa el sistema TNM, basado en la profundidad de invasión en la pared colónica, compromiso de serosa, de órganos vecinos, metástasis en ganglios regionales y distantes. Esta clasificación tiene

valor pronóstico significativo. Este sistema no está exento de controversias que ocurren al momento de la evaluación histológica de los especímenes resecados.

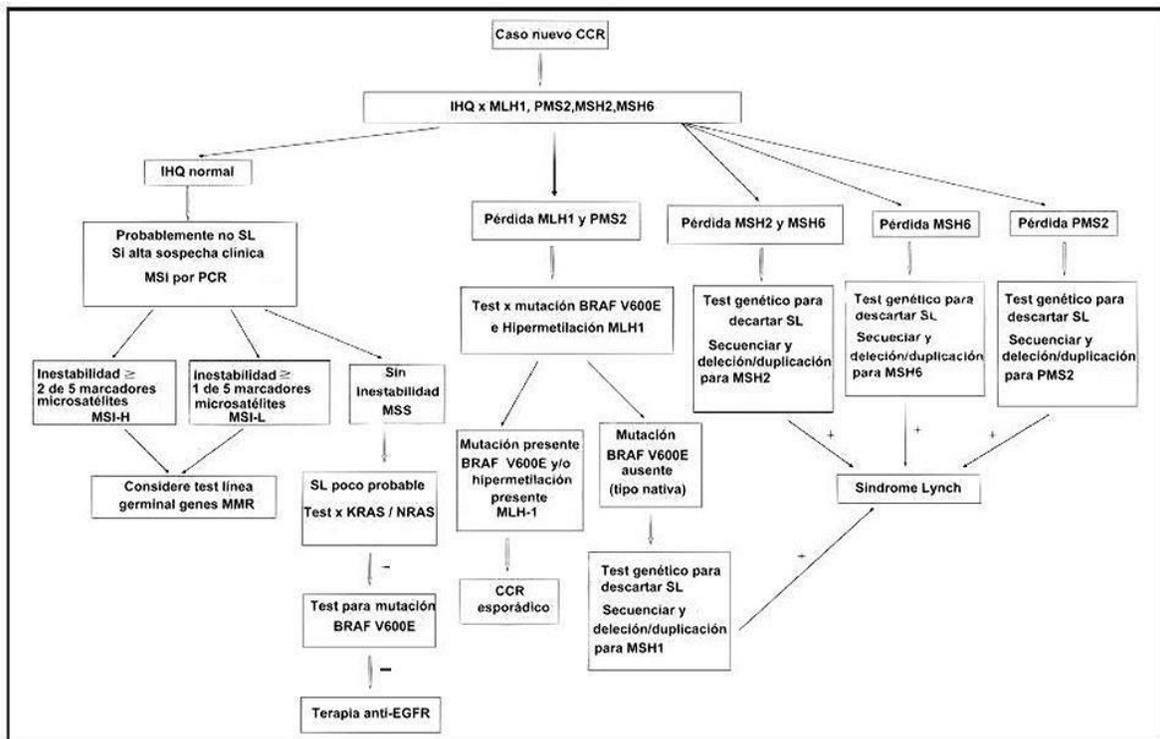
Pólipo Maligno (Carcinoma en Adenoma) resecado por pólipectomía endoscópica

Existen criterios que permiten clasificarlos en histología favorable o desfavorable. Esta última incluye presencia de adenocarcinoma poco diferenciado, distancia tumoral al margen de 1mm o menos (borde +), invasión tumoral linfovascular y presencia de brotes tumorales indiferenciados (budding), considerado el factor predictivo más significativo de metástasis nodales. Con estos hallazgos se puede considerar la polipectomía insuficiente y se podrá decidir la posterior resección quirúrgica amplia con linfadenectomía.

Estudio Molecular de Rutina

Actualmente para cada carcinoma colorrectal se debe testear por inmunohistoquímica las cuatro proteínas de inestabilidad microsatelital (MSI), que deben estar presentes en los núcleos tumorales. Si hay ausencia de MLH1 se debe testear con PCR o inmunohistoquímica si hay mutación del BRAF, ya que su presencia es mutuamente excluyente con el SL. Esto se debe a que un 14% de los cánceres colorrectales esporádicos pueden mostrar expresión negativa del MLH1 debido a metilaciones del gen y son casos que no corresponden a SL. Si no hay mutación del BRAF, se debe seguir el estudio genético para SL. Si no hay expresión de cualquiera de los otros tres marcadores PMS2, MSH2, MSH6, se debe continuar directamente con estudio genético para SL.

Pacientes en estadio IV y que van a recibir quimioterapia deberían ser estudiados para mutación de genes del KRAS y NRAS, ya que ciertas mutaciones se asocian a ausencia de respuesta con terapia anti EGFR.



DIVERTICULOSIS

Condición adquirida que se presenta sobre los 40 años. Se piensa que la dieta rica en fibras actúa como factor protector ya que disminuye la segmentación, que es la causa de herniación de la mucosa. Los divertículos se localizan en las regiones laterales y mesentéricas del intestino grueso. Tienen revestimiento interno de mucosa acompañados de fascículos de muscularis mucosae. Puede producirse hemorragia por rotura de los vasos acompañantes que corren junto al divertículo, además de perforación y diverticulitis supurada.

ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

Desorden congénito producido por la pérdida de movimientos propulsivos coordinados de la parte distal del intestino grueso. Compromete varios genes con mayor importancia el protooncogen RET. Frecuente en niños hombres y en los primeros meses de vida, con signos tipo obstrucción intestinal. Se produce pérdida de la innervación inhibitoria intrínseca debido a la ausencia de células ganglionares parasimpáticas en los plexos mientéricos y submucosos. La pérdida se produce por falla en la migración de la cresta neural o por necrosis inmunomediada.

El signo histológico es la aganglioneosis de los plexos mientéricos y submucosos con alteraciones de las fibras nerviosas. El segmento dañado, el que no tiene neuronas ni hipertrofia muscular, es de forma normal o estrecho. El segmento proximal que lucha sobre la zona alterada, se ve dilatado y con hipertrofia muscular. El diagnóstico requiere de buenos trozos de pared intestinal de al menos 4 mm y complementación con aplicación de técnicas de inmunohistoquímica.



Vista macro de enfermedad de Hirschsprung

PATOLOGIA ANAL

HEMORROIDES

Se producen por alteración del tejido conjuntivo y muscular liso que contienen sinusoides sanguíneos submucosos. Estos vasos se prolapsan, dilatan y forman hemorroides. Usualmente se ven como vasos dilatados, a veces trombosados y con hemorragia adyacente. Varios neoplasmas pueden parecer macroscópicamente como hemorroides especialmente el melanoma anal, por esta razón, una vez resecaados deben ser histológicamente estudiados. No es infrecuente que en forma asociada se encuentren condilomas y displasias de grado variable.

FISURA ANAL

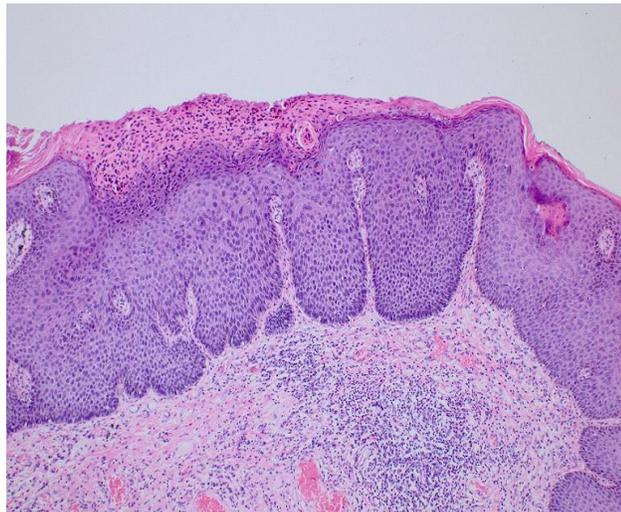
Localizadas en la línea media posterior son típicamente lesiones traumáticas. Se asocian a fístula debido al compromiso inflamatorio de las glándulas proctodeales. La enfermedad de Crohn suele presentar compromiso fistuloso anal.

CARCINOMA ESCAMOSO

Es una neoplasia en aumento y se estima que en mujeres pronto superará al carcinoma de cuello uterino. Las lesiones neoplásicas intraepiteliales del cuello uterino son un factor de riesgo para el carcinoma anal. Otra población de riesgo es la MSM (men sex men) y grupos con VIH. Estos hechos permiten observar lesiones displásicas intraepiteliales en población más joven y asociadas a virus HPV con múltiples cepas oncogénicas como 16 y 18. Las cepas HPV 6 y 11 son más frecuentes en condilomas anales. Las lesiones precursoras son neoplasias intraepiteliales del canal anal (AIN) y que pueden ser clasificadas en bajo y alto grado dependiendo de la altura comprometida en el epitelio. Puede además observarse coilocitos que revelan estigmas virales HPV. Estas lesiones deben ser detectadas en etapa no invasora para lo que se hace necesario un programa de detección con citología anal (Papanicolaou). Los casos alterados deben ir a la etapa de anoscopia de alta resolución para definir la lesión y planear la terapia. Los programas pilotos de citología realizados muestran buenos resultados en la detección precoz. En etapa tumoral se presenta como tumores polipoideos o ulcerados. Histológicamente la mayoría son carcinomas escamosos queratinizantes. El pronóstico está dado por la etapificación TNM del tumor. Tumores pequeños confinados a la submucosa tienen buen pronóstico. Neoplasias del margen anal son mejores que las del canal anal ya que estas últimas aparecen en estadios más avanzados.



Macro de condiloma acuminado y AIN



Micro AIN de alto grado sin infiltración estromal

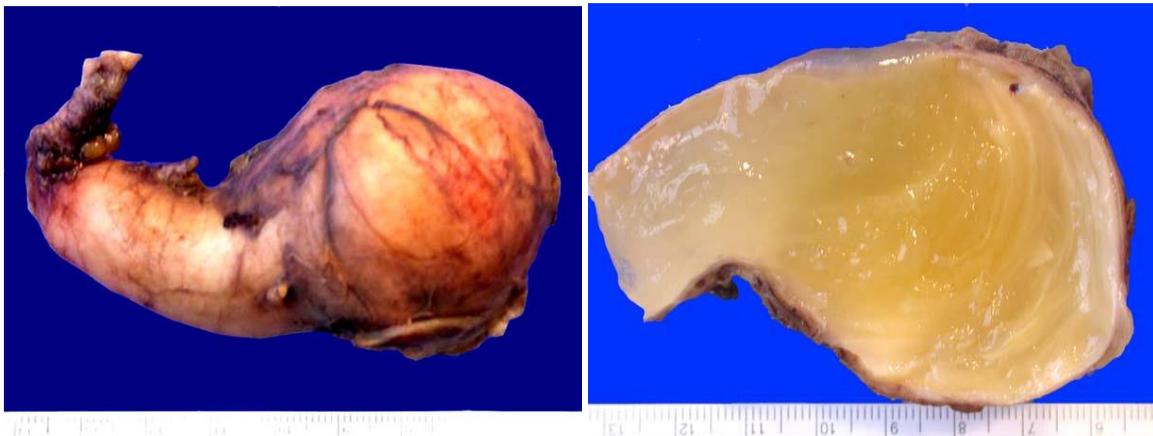
APENDICE CECAL

APENDICITIS AGUDA

El origen es multifactorial que incluye proliferación bacteriana, daño isquémico de la mucosa, obstrucción luminal de causas diversas. Las complicaciones incluyen perforación, peritonitis y abscesos periapendicular. Usualmente se ve la serosa enrojecida y exudado. A veces hay perforación y gangrena. A veces el aspecto macroscópico no se correlaciona bien con el daño histológico. Al microscopio hay exudado inflamatorio agudo en grados variables que suele comprometer en forma transmural el órgano. La mejor correlación clínico patológica es cuando al microscopio el proceso inflamatorio agudo llega a la muscular propia.

MUCOCELE Y NEOPLASIAS MUCINOSAS

Mucocele es el término aplicado para un apéndice dilatado, de pared fina, usualmente uniloculado, lleno de mucus y sin lesiones proliferativas de la mucosa. Las alteraciones proliferativas de la mucosa pueden ir desde adenoma convencional, SSA/P, proliferaciones mucinosas borderline hasta franco adenocarcinoma invasor.



Vista macro de cistoadenoma mucinoso apendicular

NEOPLASIA NEUROENDOCRINA BIEN DIFERENCIADA

Es el tumor más frecuente del apéndice. Clásicamente se lo ha denominado tumor Carcinoide. La mayoría corresponden a hallazgos incidentales en cirugía por apendicitis aguda. Son tumores amarillentos y redondeados y con frecuencia localizados en la punta apendicular. A veces son encontrados en el estudio histológico. La forma microscópica clásica es tipo sólido y trabecular y son positivas para marcadores neuroendocrinos como cromogranina y sinaptofisina. Es frecuente la invasión transmural y del mesoapéndice. El pronóstico se asocia al tamaño tumoral > de 2 cm, compromiso angiolinfático y metástasis nodales que ocurren en un 4-5 % de los casos. La gradación de estos tumores se basa en el índice mitótico y en el índice de proliferación medido con antígeno Ki-67.



Vista macro Neoplasia neuroendocrina bien diferenciada (tumor carcinoide)

Fin