

## PATOLOGIA DE VESICULA BILIAR Y PANCREAS

### VESICULA BILIAR

#### COLELITIASIS

Ocurre cuando uno o múltiples cálculos ocupan la vesícula biliar (figura 1).



1.

La patogénesis propuesta para la formación de cálculos se basa en estudios hechos en animales de experimentación. Se debe a la sobresaturación de la bilis por cristales de monohidrato de colesterol, que precipitan y se agregan en pequeños núcleos que crecen hasta ser visibles como cálculos. Antes de la aparición de éstos siempre hay "barro biliar" formado por un gel mucinoso rico en pigmentos biliares hidrofóbicos, lecitina y colesterol. En estudios con C14 se ha estimado que crecen aproximadamente 1 a 2 mm por año. Alrededor de un 20% de los cálculos contienen suficiente calcio como para ser visibles con Rx. La técnica de elección para el diagnóstico es la ecografía.

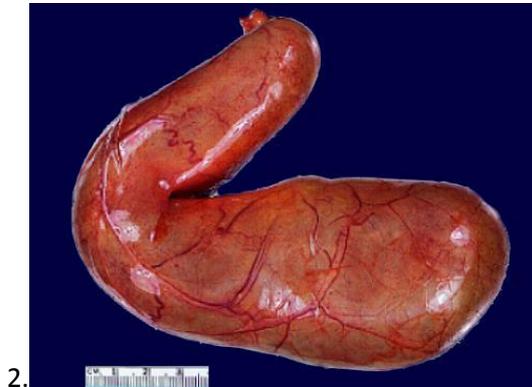
Es 4 veces más frecuente en mujeres que hombres.

La composición química varía considerablemente entre los cálculos:

- Cálculos puros (10%): Están formados por un solo componente, y dan escasa inflamación vesicular. Los cálculos puros de colesterol son únicos, esféricos y de color blanquecino amarillento. Son más frecuentes en mujeres multíparas, probablemente por alteración del metabolismo del colesterol durante el embarazo. Los cálculos puros de bilirrubinato de calcio son pequeños (de 2 a 5 mm de diámetro), múltiples, negros o café oscuro. Se asocian con cirrosis hepática y enfermedades hematológicas crónicas. Los cálculos puros de carbonato de calcio son amorfos y blanco grisáceos.
- Cálculos mixtos (80%): Están formados por una mezcla de todos estos componentes. Casi siempre asociados a colecistitis crónica con hipertrofia de la capa muscular. Usualmente son múltiples, facetados y laminados.
- Cálculos combinados (10%): Usualmente grandes y únicos, a veces son dos con una de sus caras facetada, en forma de tonel. Están formados por un núcleo puro y capa externa mixta, o al revés. Se asocian a colecistitis crónica cicatricial, y habitualmente está adheridos a la pared, ocasionalmente dan fístula biliar.

La litiasis es la principal causa de inflamación vesicular aguda y crónica, y está estrechamente vinculada al cáncer.

En ocasiones un cálculo se impacta en el conducto cístico generando gran dilatación vesicular con atrofia de la pared, llamada hidrops vesicular (figura 2). Más a menudo hay hipertrofia muscular con aspecto trabeculado de la mucosa, debido a la intensa actividad contráctil de la pared que intenta expulsar los cálculos (figura 3).



### COLECISTITIS

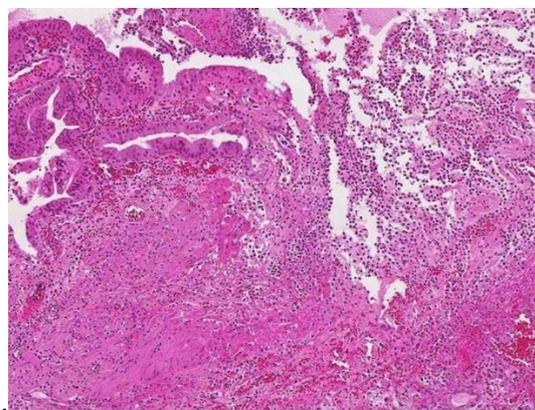
Inflamación de la vesícula biliar, casi siempre asociada a litiasis.

#### Colecistitis aguda:

Asociada en un 95% a litiasis. En la patogénesis está involucrados factores isquémicos y químicos. Un cálculo vesicular impactado a nivel del cístico, produce retención del contenido vesicular con cambio de su composición y alteración en el drenaje y riego vascular. La isquemia induce necrosis de la mucosa, con penetración biliar libre hacia la pared, lo que intensifica la lesión. Dentro de los agresores químicos estarían las sales biliares no conjugadas, lisolectina fosfolipídica y tripsina. Este daño químico se ha comprobado en animales de experimentación en que se ha producido colecistitis aguda inyectando bilis en la pared vesicular. Además, debe considerarse que entre 25 a 50% de los cultivos de bilis tomados en colecistitis aguda son estériles. La invasión bacteriana usualmente es secundaria y de origen entérico.

Macroscópicamente, la pared está engrosada por edema, la mucosa está intensamente enrojecida con áreas de necrosis, el contenido es un emulsionado de exudado inflamatorio y bilis (figura 4). Microscópicamente, aparecen las características de necrosis e inflamación aguda. Cuando se agrega infección por enterobacterias aparece inflamación supurada, abscesos de la pared y empiema (figura 5).

Muy a menudo, el fenómeno agudo se sobreinstala en un daño crónico o en reparación preexistente, por lo que suele denominarse colecistitis reagudizada o reactivada.



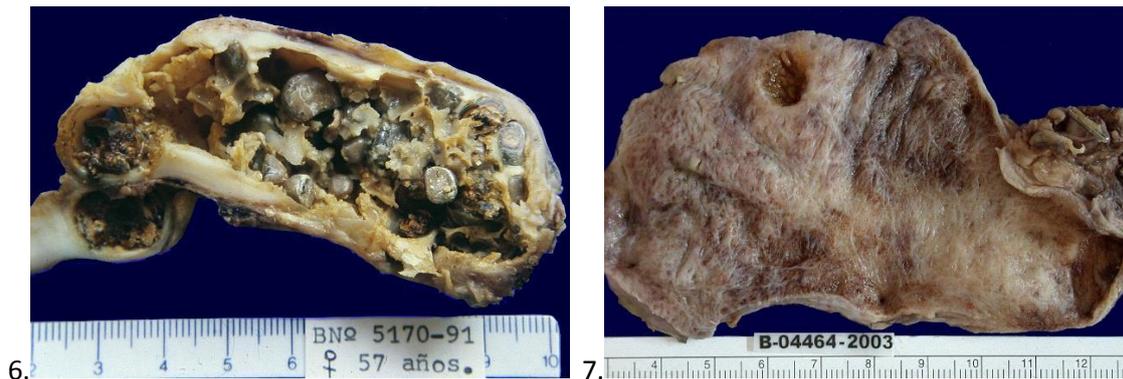
#### Colecistitis aguda alitiásica:

No hay asociación con cálculos. Son el 5% restante de las colecistitis agudas. Ocurre principalmente en niños, en forma secundaria a septicemia estreptocócica y fiebre tifoidea. También en el postoperatorio por cirugía mayor no-biliar, y traumatismos graves.

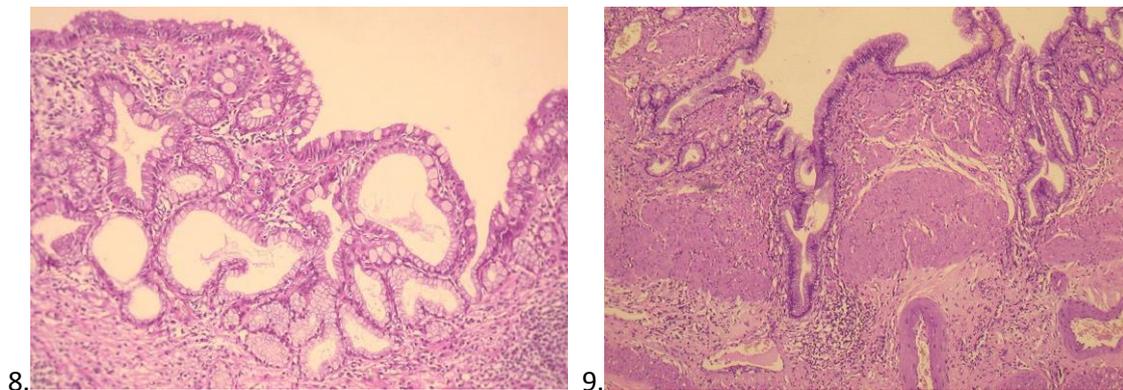
#### Colecistitis crónica:

Asociada en el 100% a litiasis, del tipo mixto o combinado.

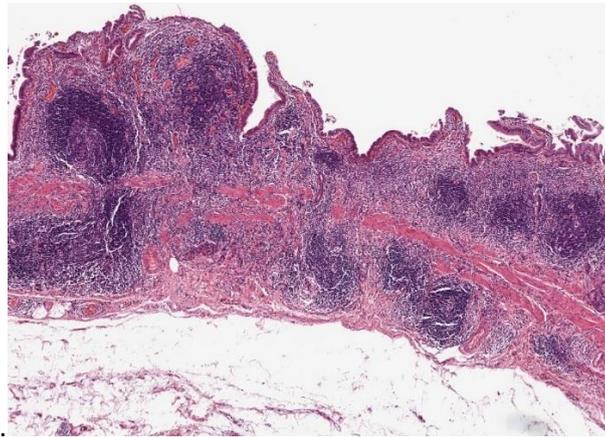
Macroscópicamente, la pared vesicular está engrosada y firme por fibrosis que en ocasiones se hialiniza y calcifica (figura 6). La mucosa característicamente es trabecular, debido a la hipertrofia muscular, a veces ulcerada por efecto traumático de los cálculos (figura 7).



Microscópicamente, hay infiltrado inflamatorio mononuclear y fibrosis. El epitelio puede estar normal, atrófico o hiperplásico, y presentar grados variables de metaplasia antropilórica e intestinal (figura 8). Es frecuente encontrar senos de Rokitansky-Aschoff, que son invaginaciones de mucosa vesicular a través de la pared muscular (figura 9). Existen variaciones en el patrón inflamatorio que merecen ser subclasificados.



Colecistitis crónica folicular: La mucosa presenta múltiples nódulos uniformemente redondeados de 1 a 2 mms. de diámetro, que en el estudio histológico corresponden a folículos linfáticos hiperplásicos, habitualmente bien formados y en ocasiones polipoideos (figura 10). Se asocian a infecciones por bacterias Gram (-) y enfermedades autoinmunes.

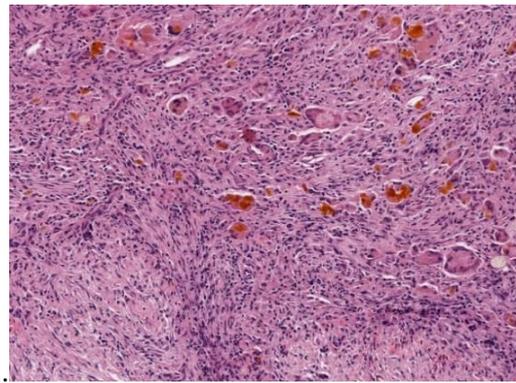


10.

Colecistitis crónica xantogranulomatosa: La pared vesicular está intensamente engrosada y deformada por fibrosis y nódulos amarillentos irregulares de diverso tamaño, algunos de aspecto pseudotumoral que hacen sospechar un carcinoma (figura 11). Histológicamente hay gran infiltrado por macrófagos espumosos que fagocitan grasas neutras y ceroides, junto con células gigantes multinucleadas que engloban cristales de colesterol y pigmentos biliares, asociado a una gran respuesta fibroblástica (figura 12).



11.

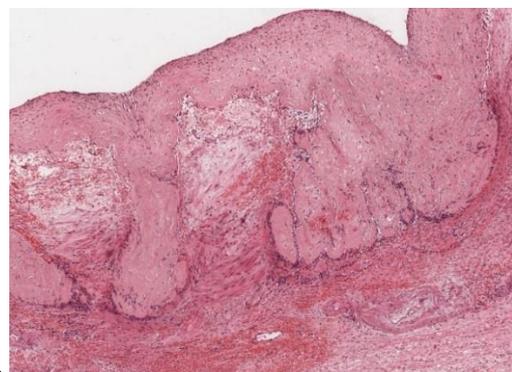


12.

Vesícula en porcelana: La vesícula está dura, manteniendo irreductible su estructura piriforme. La pared puede ser fina o gruesa, muy dura, con la consistencia de la cáscara de huevo, que sólo puede ser abierta quebrándose. Histológicamente hay atrofia total o casi total de la mucosa, con hialinización y calcificación de la pared. Está descrita una mayor asociación con carcinoma (figuras 13 y 14)



13.

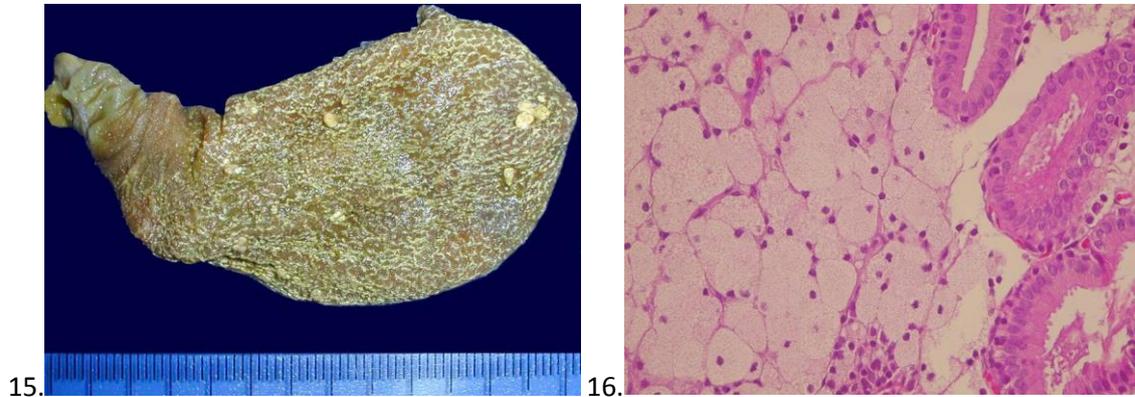


14.

### COLESTEROLISIS

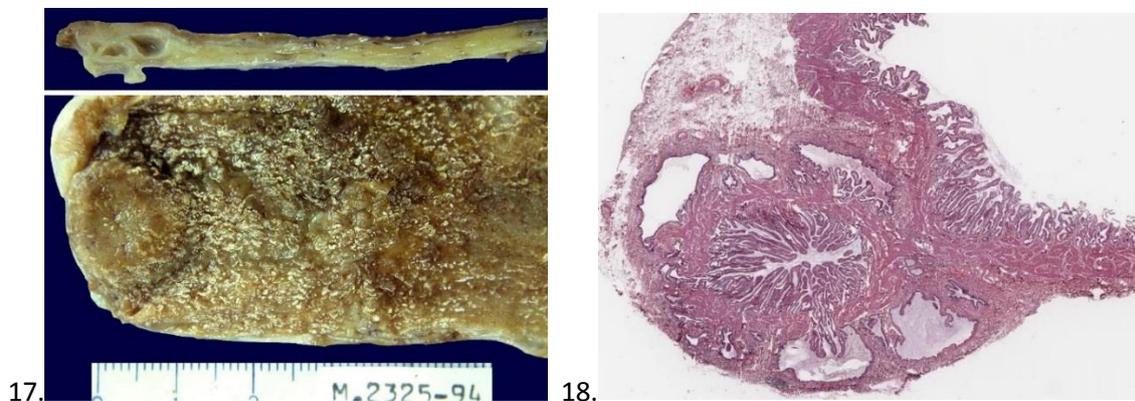
Se asocia a bilis con alta concentración de colesterol. Es asintomática.

Macroscópicamente la mucosa vesicular adopta un patrón afelpado con estrías lineales amarillentas (figura 15). Microscópicamente se observan colecciones subepiteliales de macrófagos espumosos con citoplasma abundante rico en contenido lipídico. La inflamación asociada es escasa o nula, a menos que además haya daño por cálculos (figura 16).



### ADENOMIOMA VESICULAR

Es una lesión pseudotumoral coexistente en colecistitis crónica. Típicamente se presenta en el fondo vesicular como una lesión elevada discoidea, bien circunscrita, y con centro deprimido (figura 17). Histológicamente se observan senos glandulares maduros dilatados e irregulares rodeados por fascículos musculares hipertróficos (figura 18). Si la lesión es difusa, se usa el término de adenomiomatosis.

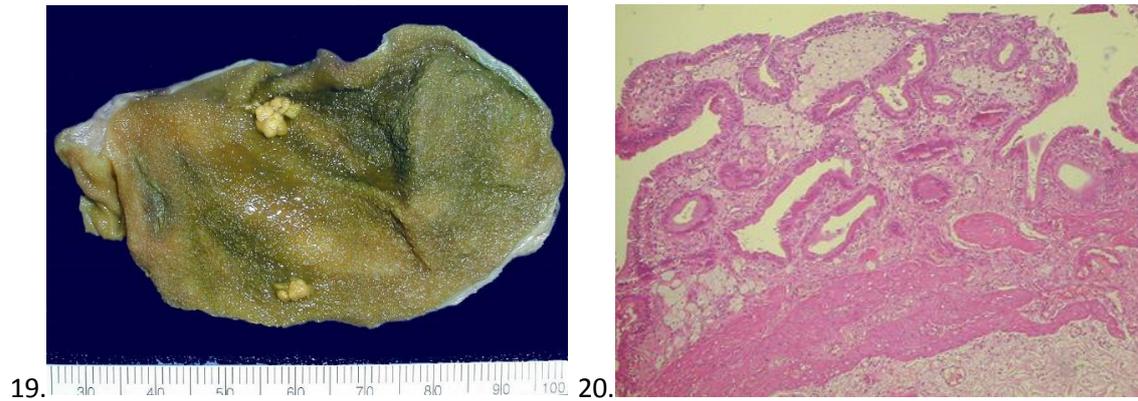


### POLIPOS VESICULARES

Conforman un grupo heterogéneo de lesiones elevadas de la mucosa, con o sin pedículo, que deben ser adecuadamente diagnosticadas para descartar carcinoma. En términos generales un pólipo de pedículo o base fina probablemente sea benigno, uno de base ancha probablemente sea maligno. La ecografía no ha sido satisfactoria para distinguir entre pólipos benignos y carcinoma, por lo que es necesaria la cirugía y biopsia. En términos generales, se debe realizar colecistectomía si el pólipo es mayor de 1 cm, también si es sintomático menor de 1 cm.

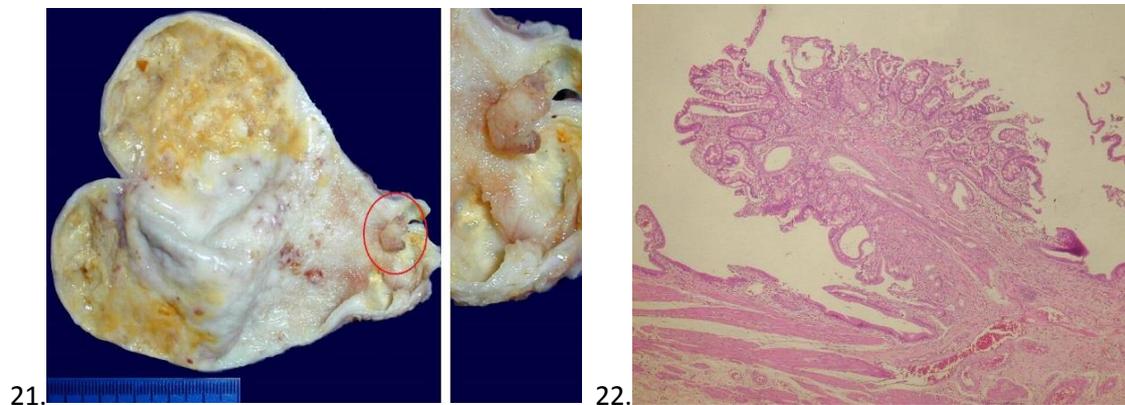
**Pólipo de colesterol:** Es el más frecuente, único o múltiple, asociado a colesterolosis. Es un pólipo de 2 a 5 mm de diámetro, de pedículo muy fino, de forma multilobulada o moruliforme, intensamente amarillo (figura 19). Histológicamente se ven conglomerados de macrófagos

espumosos y epitelio normal, idénticos a la colesterolesis (figura 20). No hay relación con neoplasia.



**Pólipo inflamatorio:** Se presentan en el curso inflamatorio y reparativo de una colecistitis litiásica. Son blandos, rojizos a menudo cubiertos por coágulos. Histológicamente hay tejido de granulación, y epitelios en regeneración.

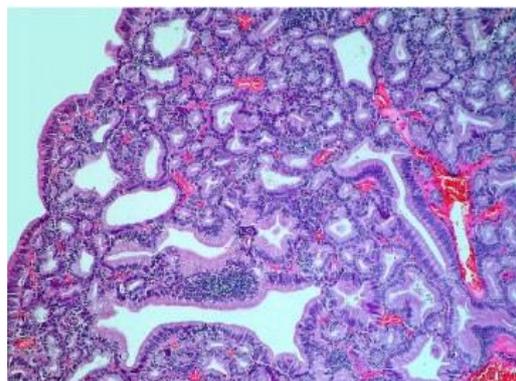
**Pólipo hiperplásico - metaplásico:** Se ven como elevaciones finas, arborescentes, a veces hemisféricas, de coloración opaca blanquecina amarillenta (figura 21). Histológicamente hay hiperplasia glandular madura de la mucosa vesicular propia y/o de mucosa metaplásica del tipo intestinal o pilórica (figura 22).



**Pólipo adenomatoso:** Habitualmente mayores de 1 cm al momento del diagnóstico (de 0,3 a 2,5 cm), sésiles y ecodensos, 90% son lesión única. Pueden clasificarse morfológicamente en tipo pilórico, intestinal, foveolar y biliar. Así como en el colon, existe riesgo de malignización por la vía adenoma-carcinoma, aunque su impacto en el total de casos de cáncer es menor. Muestran distintos grados de displasia, pudiendo desarrollar foco de carcinoma en adenoma. De interés es el adenoma de glándulas pilóricas, formado por glándulas similares a las del píloro gástrico, con mórulas escamoides y mayor asociación con displasia de alto grado y carcinoma (figuras 23 y 24).



23.



24.

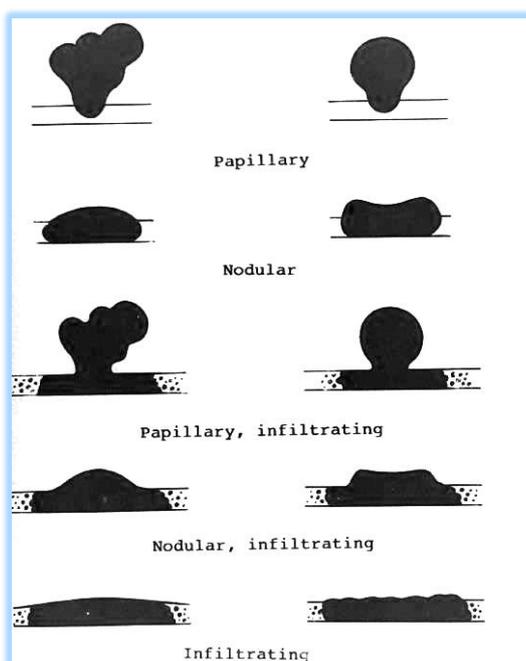
### CARCINOMA DE VESICULA BILIAR

En Chile tiene alta incidencia (18/100.000 h). Es 3 a 6 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Representa la 2ª causa de muerte por cáncer en nuestra población femenina, muy cercana al cáncer de mama.

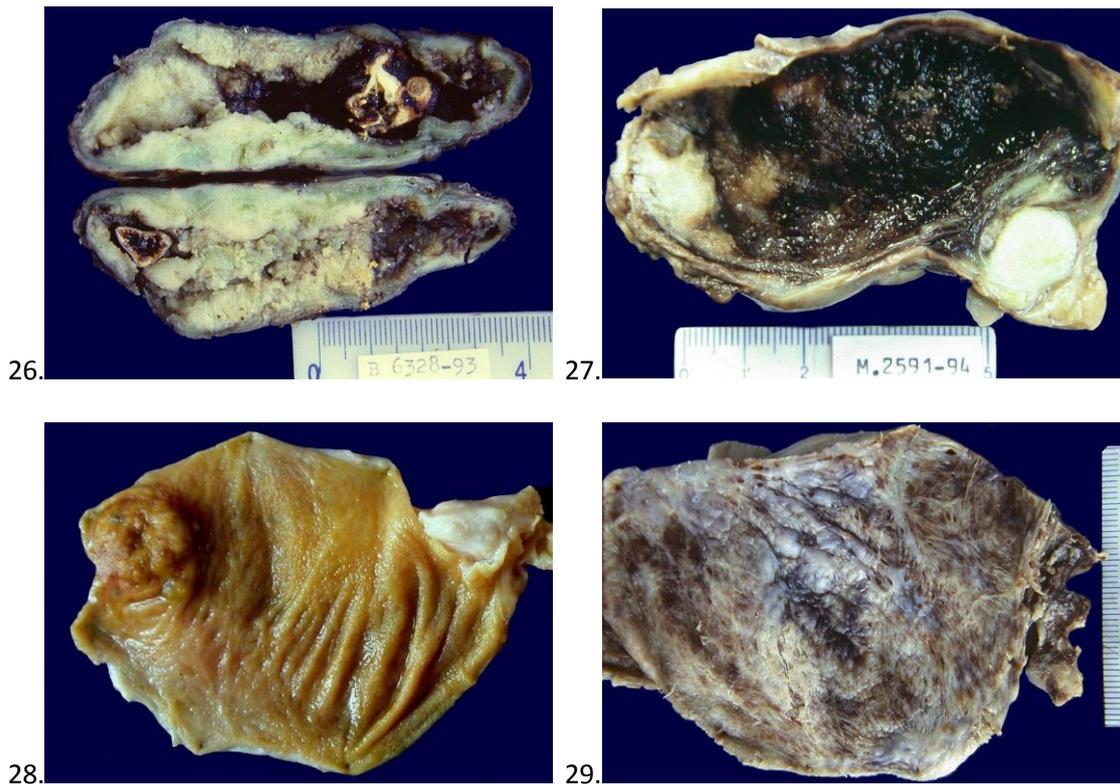
Definitivamente hay un paralelismo epidemiológico entre carcinoma y litiasis. Prácticamente todos los carcinomas de vesícula biliar ocurren en presencia de cálculos, sin embargo, solo en 1 a 2% de todas las colecistectomías por litiasis se encuentra carcinoma. A mayor tamaño del cálculo (>2cm) el riesgo es mayor. Otras entidades asociadas son la fístula colecistoentérica, vesícula en porcelana, adenomatosis colónica, colitis ulcerosa y la conexión anómala de los conductos biliar y pancreático.

Ya que los síntomas iniciales son los mismos de la colelitiasis, habitualmente tolerados durante años, el diagnóstico se hace en etapa tardía y asociado a un muy mal pronóstico. La ecografía ha sido útil en diagnosticar lesiones elevadas de la mucosa, sin embargo, la gran mayoría de los casos continúan siendo identificados durante la laparotomía o en el estudio anatomopatológico. Este hecho, al menos en Chile, justifica plenamente la cirugía en todo caso de litiasis o de lesiones mucosas elevadas.

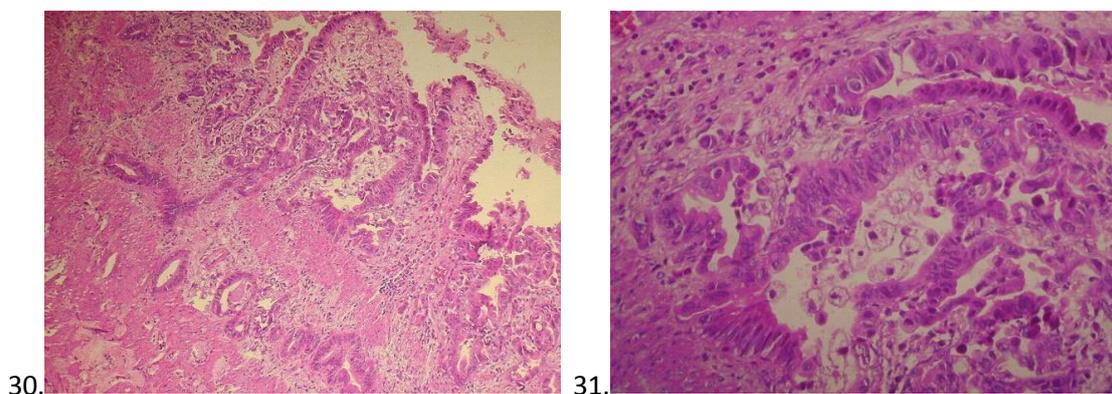
Macroscópicamente se localizan en el fondo vesicular, aunque lesiones avanzadas pueden extenderse al cuerpo y toda la vesícula. Se pierde la mucosa reticular normal, y hay lesiones en patrón papilar, nodular, y variantes infiltrativas (figuras 25, 26, 27 y 28). En ocasiones es plano y difuso siendo difícil de distinguir de colecistitis crónica, con la que se asocia (figura 29).



25.



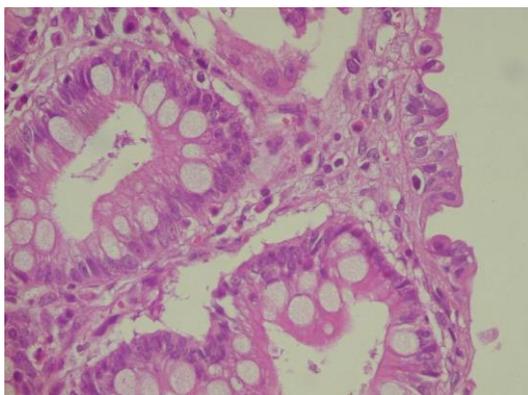
Histológicamente, la mayor parte de los casos son adenocarcinomas tubulares bien o moderadamente diferenciados (figuras 30 y 31). También hay adenocarcinomas papilares, asociados usualmente a mejor pronóstico. Con menos frecuencia encontramos carcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso y carcinoma de células pequeñas con diferenciación neuroendocrina, que se asocian a un comportamiento más agresivo.



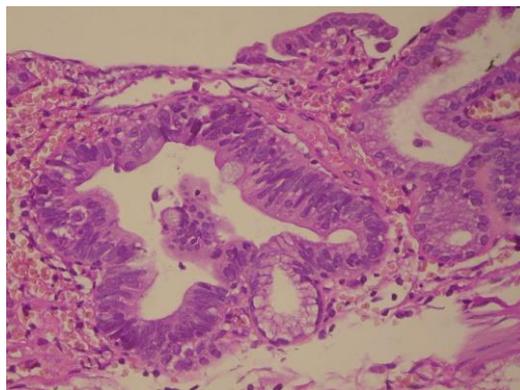
Los adenocarcinomas vesiculares presentan expresión inmunohistoquímica para citoqueratina CK7, CEA, y CA19-9. Menor expresión para CK20.

Lesiones precursoras: El traumatismo repetido de los cálculos sobre la mucosa sería el punto de partida para la secuencia colecistitis crónica - metaplasia intestinal - displasia - carcinoma in situ (figuras 32 y 33). Esta secuencia sería responsable de la mayor parte de los casos de cáncer. Es posible que estas lesiones sufran remisión espontánea por nuevos traumatismos y no necesariamente lleguen a transformarse en lesiones malignas, sin embargo, son frecuentes de observar asociadas al carcinoma invasor hasta en el 80% de los casos. En vesículas con inflamación crónica pero sin cáncer, es posible encontrar displasia en el 1 a 2% principalmente

en fondo y cuerpo. Se estima que la secuencia desde displasia a carcinoma invasor dura aproximadamente 10 años.



32.



33.

Las vías de diseminación son dos: a) invasión directa al lecho hepático segmento IV, en ocasiones a duodeno y estómago (figura 34); b) vía linfática da metástasis a ganglio cístico, ganglios pericoledocianos y pancreáticos (figura 35), también a hígado, peritoneo y pulmón.



34.



35.

Etapificación: El sistema en uso actualmente es TNM de la AJCC (8ª Edición 2018) :

TX	Tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencias de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Invade mucosa (T1a) o capa muscular (T1b).
T2	Invade tejido conectivo perimuscular, sin penetración a serosa o hígado. -Invade tejido conectivo del lado peritoneal sin compromiso de serosa (T2a). -Invade tejido conectivo del lado hepático sin compromiso de hígado (T2b).
T3	Penetración de serosa y/o invasión de hígado y/u otro órgano vecino.
T4	Invasión de vena porta o arteria hepática o invade 2 o más órganos o estructuras extrahepáticos.

NX	Ganglios regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis de ganglios regionales.
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios.

M0	No hay metástasis distantes.
M1	Metástasis distantes.

Estadío	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	N0, N1	M0
IVB	cualquier T	N2	M0
	cualquier T	cualquier N	M1

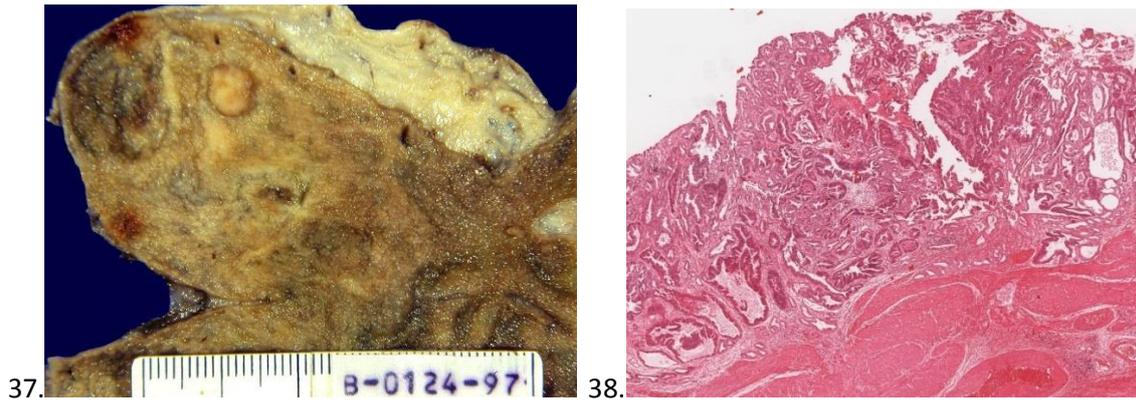
En la biopsia de vesícula el factor más importante a evaluar es T. Para certificar que la invasión de la pared está limitada a mucosa, muscular o subserosa, es necesario estudiar histológicamente toda la vesícula con mapeo completo debido a su gran importancia pronóstica (figura 36). Si la invasión es evidente en serosa, lecho hepático o hay metástasis en ganglio cístico, el pronóstico será notablemente peor.



#### Carcinoma incipiente de vesícula biliar:

La escuela japonesa propone este concepto, equivalente al estadio I de la TNM. La neoplasia invade mucosa y muscular (recordar que la vesícula no tiene submucosa) y no hay diseminación a ganglios u otros órganos.

Usualmente son lesiones polipoideas de base ancha, nodulares o granulares, en formas puras o combinadas, de color café o café-amarillento, hasta en un 90% de los casos (figura 37). Las formas deprimidas o excavadas no se han descrito.



Presentan significativo mejor pronóstico. La sobrevida en estos pacientes es de 90%. La colecistectomía es tratamiento curativo suficiente. En contraste, los pacientes con carcinoma avanzado requieren terapias complementarias como resección de cuña hepática, linfadenectomía, quimio-radioterapia, con sobrevidas de 10% a 5 años.

#### CARCINOMA DE CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPATICOS

Genéricamente llamados colangiocarcinomas. El 90% cursa con ictericia.

Mayor incidencia relacionada con colitis ulcerosa, colangitis esclerosante, infestación por *clonorchis sinensis*, y enfermedades congénitas como el síndrome de Caroli.

La mayoría son del tercio superior de la vía biliar (50 a 75%). Macroscópicamente son polipoideos, nodulares o esclerosantes. Histológicamente son adenocarcinomas bien diferenciados.

Mención especial requiere el Tumor de Klatskin, localizado en la unión de los conductos hepático derecho e izquierdo con el hepático común (figura 39). Histológicamente es un adenocarcinoma bien diferenciado con desmoplasia, llamado también carcinoma esclerosante. Diagnóstico diferencial debe hacerse con colangitis esclerosante.



39.

## AMPULOMA

Es el nombre genérico que reciben los tumores ubicados en la ampolla de Vater (figura 40). La mayoría corresponden a adenocarcinomas originados en el epitelio biliar o intestinal de la zona. También hay casos de tumores neuroendocrinos en esta ubicación.



## PATOLOGIA DEL PANCREAS EXOCRINO

### PANCREATITIS

Es la inflamación del páncreas, debido a daño de las células acinares.

#### Pancreatitis aguda edematosa:

Es la forma más leve, potencialmente reversible, de curso breve y benigno. Histológicamente el intersticio tiene edema e infiltrado leucocitario, no hay necrosis ni hemorragia.

#### Pancreatitis aguda necrohemorrágica:

Es grave, usualmente de la edad media de la vida. Asociada con **alcoholismo** (más a menudo en hombres), y a litiasis de vía biliar (más a menudo en mujeres). Aparece bruscamente luego de una fuerte ingesta alimentaria o alcohólica.

Un efecto tóxico directo en el páncreas no ha sido demostrado para el etanol, sin embargo sabemos que puede producir edema y espasmo del esfínter de Oddi, junto con estimulación para la secreción del jugo pancreático. Si estas dos cosas ocurren simultáneamente pueden producirse roturas del sistema ductal y salida de proteasas y lipasas al intersticio, dando inicio a un proceso de autodigestión.

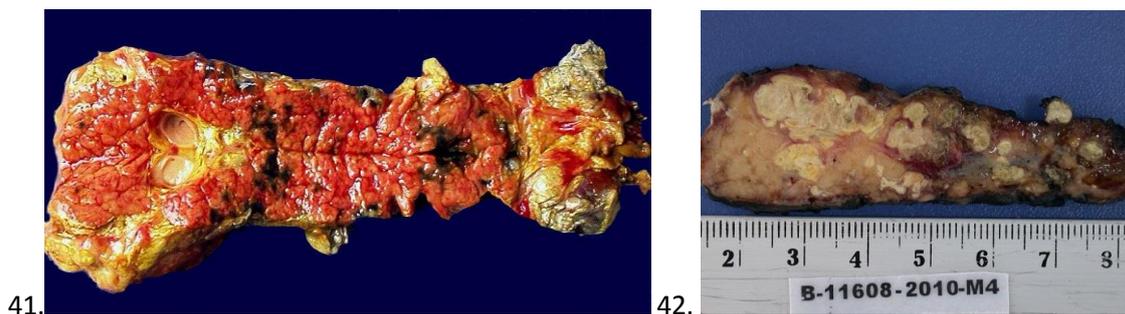
Los **cálculos biliares** pueden producir obstrucción del conducto pancreático, de tal forma que pacientes litiasicos tienen 25 veces mayor probabilidad de tener pancreatitis que la población sin factores de riesgo.

Otras causas menos frecuentes de pancreatitis incluyen: virus (en especial el de la parotiditis), drogas (corticoesteroides, estrógenos, azatioprina), traumatismos, y enfermedades metabólicas.

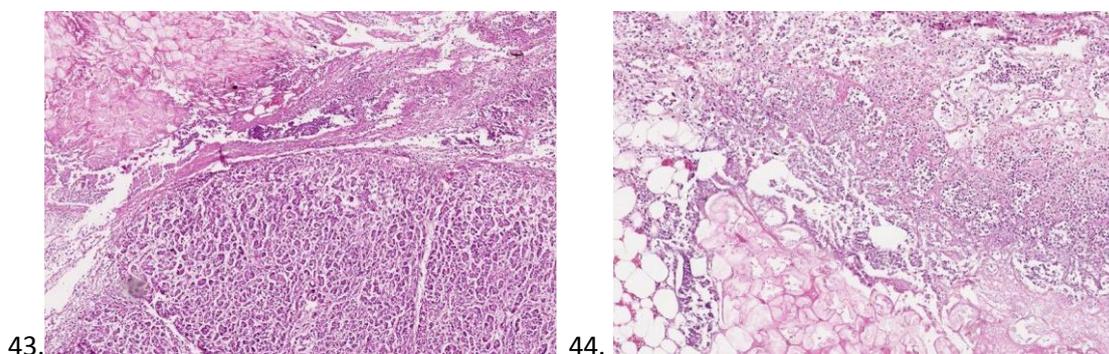
Como consecuencia directa de la obstrucción y rotura ductal, las enzimas pancreáticas se liberan causando destrucción de tejidos, necrosis vascular con hemorragia, necrosis del tejido adiposo peripancreático, y reacción inflamatoria aguda.

Macroscópicamente el páncreas se ve edematoso, hiperémico, con necrosis y hemorragia extensa. En los casos más graves, escasamente se identifica el páncreas dentro de un gran hematoma. En el tejido adiposo vecino y mesenterio hay necrosis adiposa o esteatonecrosis, visible como múltiples nódulos blanquecino-amarillentos de consistencia pastosa (figuras 41 y

42). La esteatonecrosis puede extenderse a toda la cavidad peritoneal e incluso ascender al tórax.



Histológicamente hay necrosis y hemorragia acinar extensa, junto con infiltrado leucocitario polimorfonuclear y esteatonecrosis (figuras 43 y 44).



En pocas horas los pacientes entran en shock. La muerte se produce por distress respiratorio del adulto (daño alveolar difuso) e insuficiencia renal aguda.

#### Pseudoquiste pancreático:

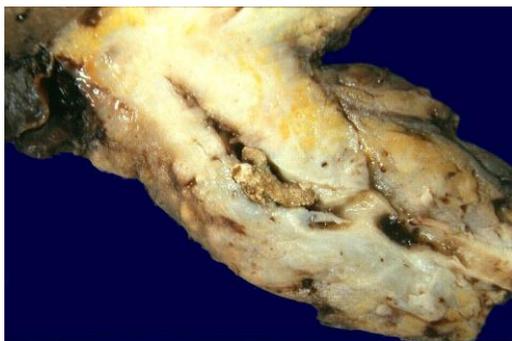
Lesión cavitaria residual de pancreatitis necrohemorrágica, delimitada por una pared inflamatoria y cicatricial, contiene sangre, restos necróticos y enzimas pancreáticas. Puede comprimir órganos vecinos, si se contamina con bacterias se forma el absceso pancreático, si se rompe ocasiona peritonitis química o séptica.

#### Pancreatitis crónica:

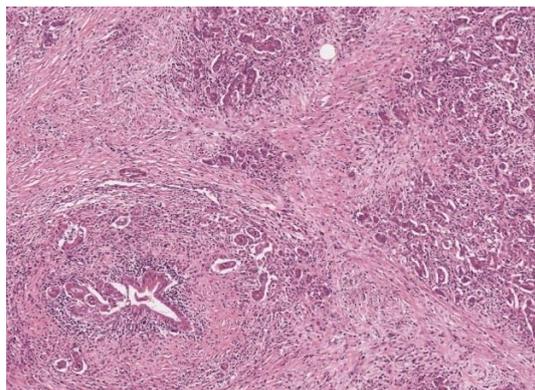
Hay progresiva destrucción del parénquima pancreático, con inflamación crónica y fibrosis, en un ciclo persistente de actividad y remisión de la enfermedad.

En el 90% de los casos se debe al consumo alcohólico crónico. Incluso cuando han sido asintomáticos, en la autopsia de alcohólicos siempre se encuentra algún grado de daño pancreático. El mecanismo no está completamente claro. Se sabe que el alcohol estimula la secreción del páncreas exocrino, y por otra parte, induce precipitación de proteínas y formación de cálculos que obstruyen el sistema ductal pancreático. La secreción aumentada en un sistema intermitentemente obstruido causaría los ciclos de necrosis - inflamación - fibrosis con atrofia del parénquima y calcificación.

Macroscópicamente el páncreas se ve pequeño, firme, con falta de lobulación, e infiltrado por tejido adiposo (figura 45).



45.



46.

Histológicamente hay inflamación crónica con fibroblastos, parénquima exo y endocrino disminuido en número y tamaño, islotes de Langerhans en tejido adiposo, conductos pancreáticos dilatados y con tapones calcificados. En etapa avanzada la fibrosis es extensa y difusa rodeando pequeños nidos de parénquima, lo que se llama cirrosis pancreática (figura 46).

Si se mantiene el alcoholismo, la pancreatitis crónica sigue curso progresivo a síndrome de mala absorción intestinal - esteatorrea - diabetes - muerte.

#### CARCINOMA DEL PANCREAS

El diagnóstico es tardío, por síntomas y signos de cáncer avanzado, asociado a un muy mal pronóstico.

Los fumadores tienen 2 a 3 veces más riesgo. Los estudios de autopsia demuestran desarrollo de hiperplasia ductal pancreática relacionada con la dosis de cigarrillos fumados. También se conoce el rol carcinogénico de nitrosaminas y dimetilbenzoantraceno en animales de experimentación.

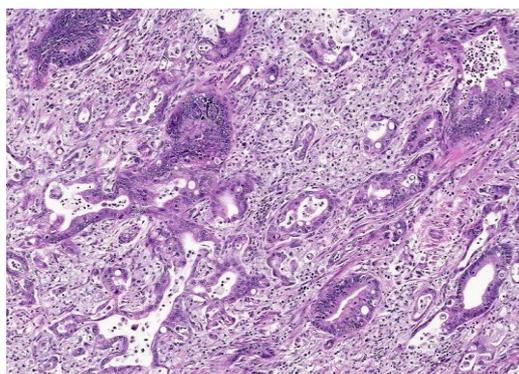
Otros factores de riesgo son la dieta rica en grasas, pancreatitis crónica, diabetes y alcoholismo. Cerca del 90% de los casos presentan mutaciones del gen K-RAS y del gen supresor de tumores CDKN2A (p16). En el 50% de los casos hay mutación del gen TP53 (p53)

Macroscópicamente, se localizan en cabeza (60%), cuerpo (10%), cola (5%), o difusos (25%). Habitualmente, se ve tumor único, multinodular y mal delimitado. Cuando se ubica en la cabeza puede invadir colédoco, pared duodenal y ampolla de Vater, manifestándose clínicamente como ictericia obstructiva. Cuando esto ocurre alcanza un tamaño promedio de 3 a 5 cm de diámetro (figura 47).

Histológicamente, más del 90% son adenocarcinomas ductales (figura 48), la mayoría son bien diferenciados, productores de mucina, con inmunoreactividad para Acs. monoclonales anti-CEA, EMA y CA 19-9. Son frecuentes la invasión angiovascular y el compromiso perineural.



47.



48.

Las metástasis se dirigen a ganglios regionales, hígado, peritoneo, pulmones, suprarrenales y huesos.

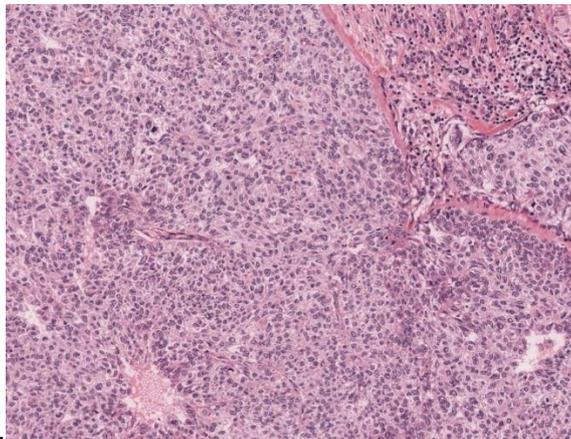
El diagnóstico preoperatorio puede confirmarse por estudio citológico del contenido aspirado y cepillado del conducto pancreático obtenido por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, también por punción aspirativa percutánea, o biopsia intraoperatoria.

El tratamiento es quirúrgico, aunque el 80% ya es irresecable al momento del diagnóstico. La sobrevida es mala, menor de 5% a 5 años, con 90% de los pacientes fallecidos antes de 1 año. Para el 20% resecables la sobrevida es de 20% a 5 años.

Se describen tres lesiones precursoras para adenocarcinoma ductal:

- Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN): Es el precursor más común, lesión no invasiva menor de 5 mm en conductos de pequeño calibre.
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN): Neoplasia epitelial mucinosa no invasiva que crece dentro del conducto pancreático, mayor de 1 cm, macroscópicamente visible en cabeza pancreática.
- Neoplasia quística mucinosa (MCN): Neoplasia epitelial quística benigna o de bajo potencial de malignidad.

El carcinoma de células acinares es muy raro (2% del total), crece simulando la estructura de los acinos glandulares (figura 49) y ultraestructuralmente se identifican gránulos de zimógeno. Inmunohistoquímicamente tiene reactividad para tripsinógeno, quimotripsinógeno y lipasa. Los pacientes presentan esteatonecrosis en diversas partes del cuerpo, junto con artralgias. El pronóstico es tan malo como para el adenocarcinoma ductal.



49.

---