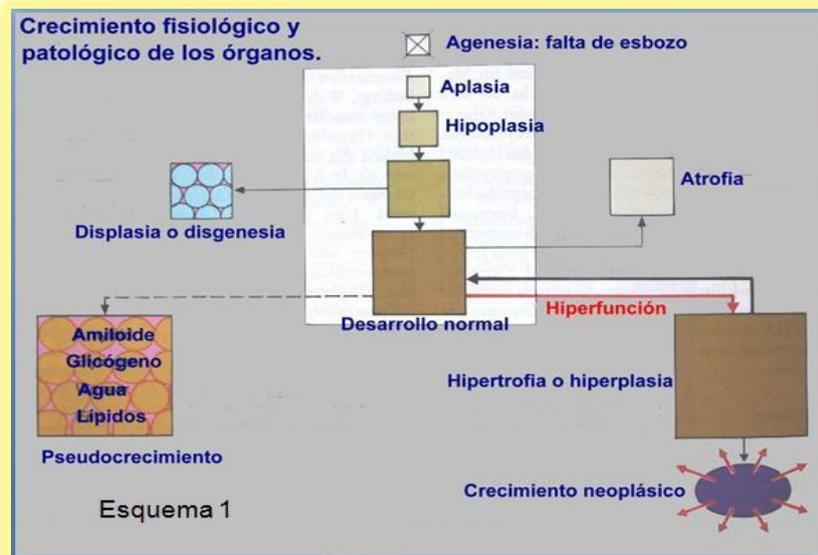


ALTERACIONES NO NEOPLÁSICAS DEL CRECIMIENTO Y DIFERENCIACION

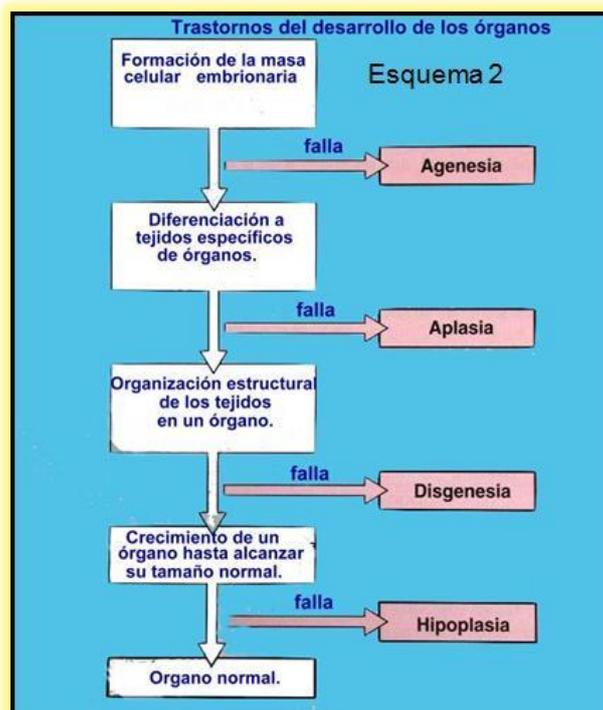
Dr. Alvaro Herrera Lepe

El esquema 1 resume los conceptos diferenciando trastornos congénitos, adquiridos y condiciones que simulan un crecimiento anómalo, por un lado, relacionándose por otro con los crecimientos autónomos, propios de las neoplasias.

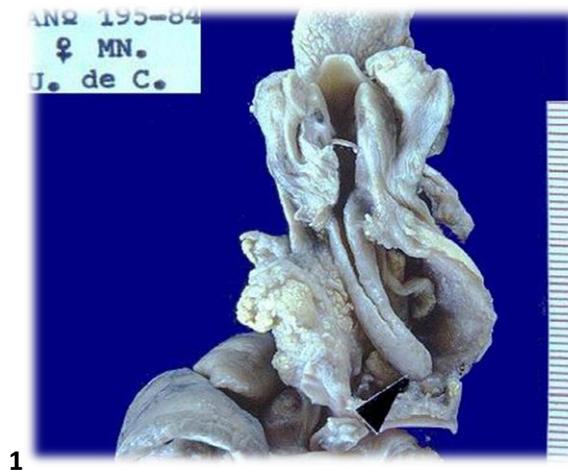


A. ALTERACIONES CONGÉNITAS.

En el esquema 2 se presentan las consecuencias de las fallas en las diferentes fases de la organogénesis, cuya definición se explica enseguida:



- 1) **AGENESIA:** Ausencia de un órgano debido a la inexistencia de su esbozo orgánico y de su vaso nutricional. Ocurre durante el desarrollo embrionario. Ej. En la agenesia pulmonar, la tráquea termina en fondo de saco ciego (ver imagen N°1).



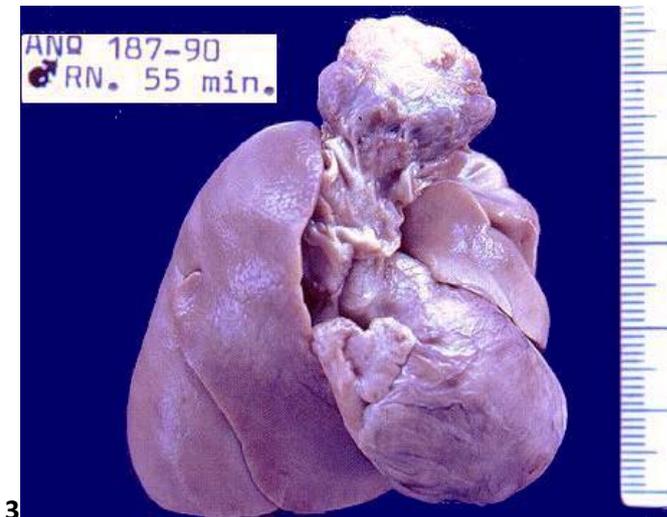
- 2) **APLASIA:** Falta de desarrollo de un órgano, con existencia de su esbozo orgánico, que es rudimentario, y presencia del vaso nutricional. Ej. aplasia testicular o de un lóbulo pulmonar. Si bien no corresponde en sentido estricto a una aplasia, este término se aplica también a la pérdida de la población celular, en forma adquirida, de la médula ósea.
- 3) **ATRESIA:** Falta de desarrollo del lumen en una víscera hueca. Es una forma particular de aplasia. Ej. Esófago (imagen 2), también en vagina, segmentos intestinales, vías biliares, etc.



- 4) **HIPOPLASIA:** Cese prematuro del crecimiento de un órgano en vías de desarrollarse normalmente, resultando en un tamaño inferior a lo normal. Ej. Pulmón hipoplásico por hernia diafragmática (ver imagen 3).
- 5) **ECTOPIA:** Ubicación anormal de un órgano o tejido, con desarrollo relativamente normal, en un sitio que no es el habitual. Ejemplo típico son los testículos ubicados en

el abdomen o conducto inguinal, tiroides lingual, etc. También se usa el término heterotopía para referirse a lo mismo.

- 6) **HAMARTOMA:** Alteración congénita donde se ha perdido la normal organización de tejidos determinados, siendo todos de un mismo origen embriológico. Ej. angiomas, rabdomiomas cardíacos, nevos melanocíticos, etc.
- 7) **CORISTOMAS:** Son similares a los hamartomas, pero compuestos por tejidos de origen en diferentes hojas embrionarias. Ej. dermoide sacral.
- 8) **TERATOMAS:** Correspondería, en este contexto, a una malformación doble asimétrica, o blastopatía. Se presenta como una formación tumoral en fetos, como el teratoma sacral, con tejidos de diverso tipo (ver imagen 4). Además presenta otra acepción, que se refiere a tumores o neoplasias de células germinales observados en gónadas, formados también por diversos tejidos maduros o inmaduros, derivados de las 3 hojas embrionarias, ecto, endo y mesodermo, combinados en diferente proporción.



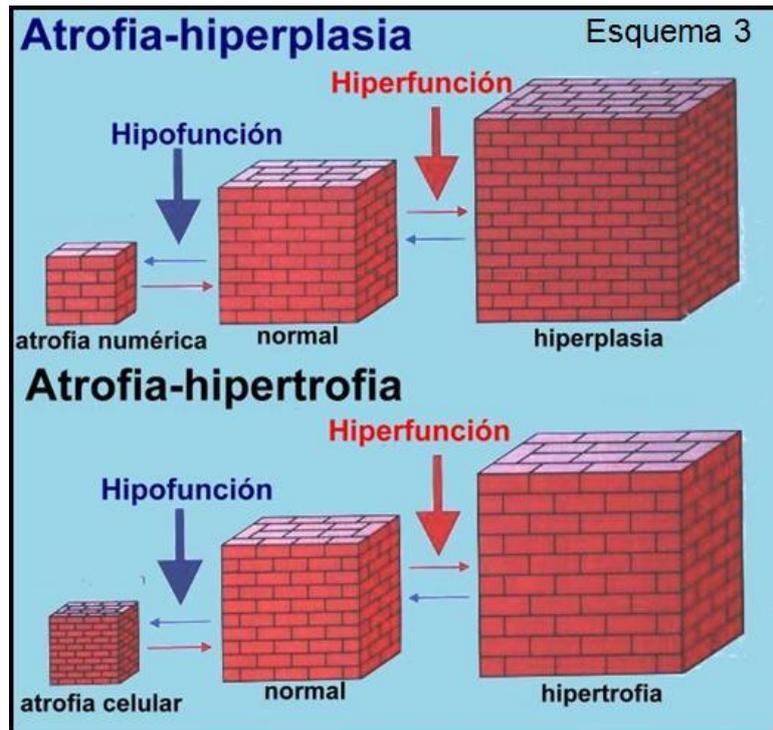
B. ALTERACIONES ADQUIRIDAS DEL DESARROLLO

Las condiciones a las que se ven expuestas las células están sujetas a cambios constantes como resultado de los procesos fisiológicos normales y de los cambios ambientales externos, incluidos los efectos del tratamiento médico.

Si las células fueran sistemas estáticos y rígidos, los cambios de su entorno afectarían profundamente las funciones tisulares, pero existen mecanismos homeostáticos que permiten que las células y los tejidos afronten con éxito estos problemas (adaptación celular). Es importante saber que estos mecanismos no entran en juego solo en situaciones fisiológicas, sino también para limitar el daño sufrido como respuesta a procesos patológicos.

Adaptaciones metabólicas fisiológicas: Representan una regulación fina de la función metabólica a nivel bioquímico que no se refleja en cambios estructurales fácilmente detectables (Ej.: Durante períodos de ayuno se movilizan ácidos grasos del tejido adiposo para obtener

energía; durante períodos de falta de calcio, este se moviliza desde la matriz ósea).
Adaptaciones estructurales fisiológicas: Son debidas a un cambio del patrón normal de crecimiento y que van acompañadas de cambios estructurales fácilmente detectables. Estos cambios estructurales adaptativos normales, pueden dividirse en 3 grupos:
 - Aumento de la actividad celular (aumento del tamaño o número de células), generalmente por aumento de las demandas funcionales sobre un tejido o aumento del estímulo hormonal.
 - Disminución de la actividad celular (reducción del tamaño o número de células), por reducción del estímulo hormonal de un tejido o disminución de las demandas funcionales. Lo anterior se representa en el esquema N°3.



- Alteración de la morfología celular (cambio de diferenciación celular), se produce cuando los cambios del ambiente que rodea la célula provocan una alteración en la estructura de ésta.

Algunos cambios ambientales quedan fuera del ámbito tolerable de la normalidad. A menudo son debidos a una enfermedad y entonces se denominan estímulos patológicos. El límite entre lo fisiológico y lo patológico no es rígido. Ej.: la exposición a las radiaciones UV al tomar el sol, produce respuestas de la piel que varían desde la inducción de la producción de melanina (fisiológica) hasta graves ampollas y el desprendimiento de la epidermis (patológica).

Las principales causas de estímulos patológicos son:

- Genéticas (defectos genéticos y cromosómicos)
- Nutricionales (déficit o exceso de sustancias)
- Inmunitarias
- Endocrinas (déficit o exceso de actividad hormonal)
- Agentes físicos (traumatismos mecánicos, térmicos, irradiación)

- Agentes químicos (intoxicación por metales pesados, fármacos)
- Infecciosas (virus, bacterias, parásitos, hongos)
- Anoxia (secundaria a alteraciones respiratorias o de circulación).

Además de producir una respuesta al estrés celular inmediata, las células pueden adaptarse a los estímulos lesivos modificándose para alcanzar un nuevo estado constante de metabolismo y estructura que las haga más aptas para sobrevivir en un entorno anormal.

La incapacidad para adaptarse con éxito a un cambio ambiental hace fracasar la función celular y puede provocar una lesión subletal o la muerte celular. Esto puede deberse a que la célula lesionada sea especialmente susceptible a ese estímulo patológico o a que el estímulo sea tan intenso que supere a la respuesta de estrés celular y a otras reacciones adaptadas.

Los diferentes tipos celulares muestran diferentes grados de susceptibilidad a los cambios ambientales. Algunas células como las neuronas, son muy sensibles y mueren rápidamente en situaciones diferentes de la fisiológica. Otras células como los fibroblastos, son extremadamente resistentes a las lesiones y pueden sobrevivir a cambios metabólicos intensos.

ATROFIA.

Disminución adquirida del volumen de un órgano o tejido que había alcanzado un desarrollo normal, debido a la pérdida de volumen y/o nº de sus células parenquimatosas.
Mecanismos:

- Disminución del tamaño y volumen de células individuales: Asociada a la reducción del metabolismo y a una menor síntesis de proteínas estructurales. La reducción física del tamaño de ciertas células se logra mediante un aumento del catabolismo de las proteínas estructurales por autofagia.
- Muerte de células propias de un órgano o tejido: Hay reducción del número de células funcionantes. En este caso se activan genes específicos que desencadenan la apoptosis. La involución es una forma de atrofia fisiológica de los órganos que implica apoptosis.

Clasificación:

- Atrofia fisiológica (ortoatrofia o involución).
- Atrofia patológica.

Atrofia Fisiológica: Muchos procesos fisiológicos requieren que se desactive la respuesta tisular como parte de una reducción de la demanda funcional.

- La glándula tiroides vuelve a su tamaño normal tras la hiperplasia fisiológica inducida en la pubertad o embarazo, el miometrio involuciona en el postparto, el testículo se atrofia con la edad por disminución del estímulo gonadotrófico. La atrofia ocurre por pérdida del estímulo endocrino.
- En los ancianos una combinación de factores, como una menor actividad física, el cambio en las secreciones endocrinas, alteraciones circulatorias y nutricionales conduce a la atrofia de muchos órganos y tejidos (atrofia del envejecimiento).
- Al disminuir la actividad física, las fibras del músculo esquelético disminuyen de tamaño

- Estructuras embrionarias como la notocorda o el conducto tirogloso sufren atrofia durante el desarrollo fetal, el pronefros y metanefros respecto del riñón, los conductos de Wolf y Müller en el aparato genital, vasos umbilicales, y el timo en la adolescencia.

- El cuerpo lúteo sufre regresión si no hay fecundación, así como las mamas tras la lactancia, etc.

Atrofia Patológica: Muchos procesos patológicos provocan una reducción de la demanda funcional, la estimulación hormonal o nerviosa o la nutrición de los tejidos; como respuesta adaptativa se produce atrofia o involución.

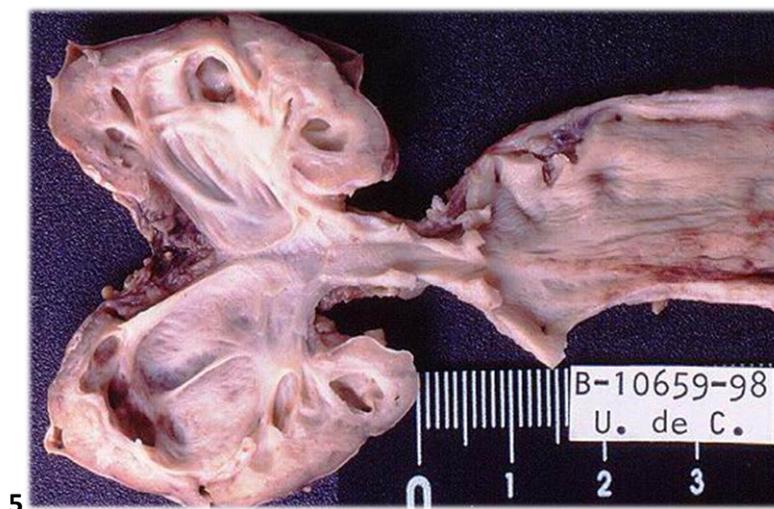
- Atrofia por desuso: Afecta principalmente al músculo estriado y hueso (osteoporosis). Las fibras musculares esqueléticas de una pierna sufren atrofia celular si se inmoviliza la extremidad, por Ej. Cuando se coloca un yeso como tratamiento de una fractura.

- Atrofia isquémica: La disminución gradual del riego sanguíneo a un tejido provoca una pérdida de células funcionales por involución, así como por atrofia celular.

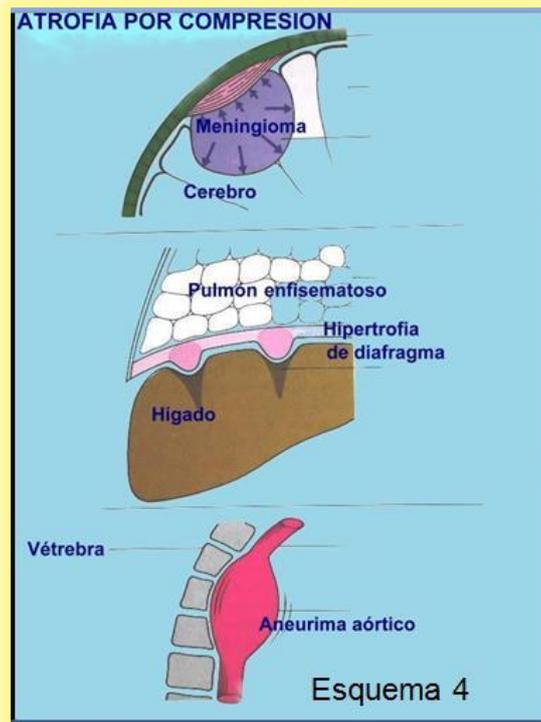
- Atrofia por denervación: Lesión de los axones que inervan un músculo produce atrofia de las fibras musculares afectada.

- Atrofia por inanición: En cuadros de desnutrición, en que existe un bajo aporte de nutrientes a las células por diferentes causas: ayuno prolongado, trastornos de la absorción.

- Atrofia por compresión: Órganos comprimidos por una masa expansiva (tumor, víscera hueca dilatada u otro depósito) que interfiere en la irrigación. Ej. Riñón en caso de obstrucción del flujo urinario con dilatación de pelvis y cálices (ver imagen 5), el endometrio bajo un mioma uterino, los tejidos adyacentes a un aneurisma, etc.

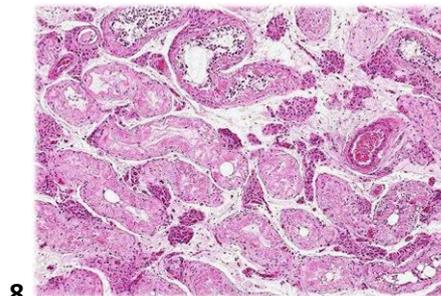
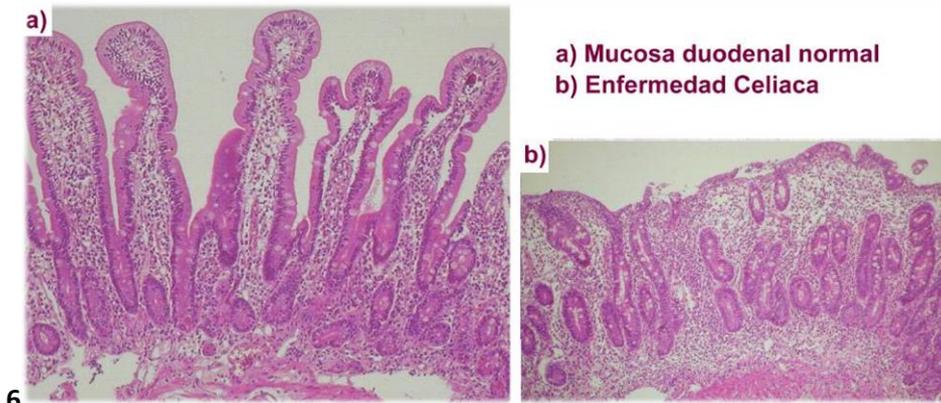


El esquema N^o4 ilustra algunos ejemplos, como el efecto de un meningioma sobre cerebro, diafragma hipertrófico sobre cara superior hepática, y el citado aneurisma sobre el cuerpo vertebral vecino.



Atrofia Numérica

Se debe al predominio de la reducción del nº de células, típica de los tejidos con alto recambio celular (tejido de tipo intermitótico). Ej. mucosa duodenal con atrofia de vellosidades en la enfermedad celíaca (ver imagen 6), también la atrofia testicular con hipoespermatogenesis y esclerosis de túbulos seminíferos (ver imagen 7 y 8).



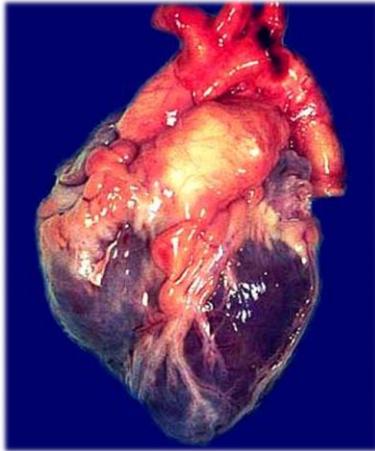
6

7

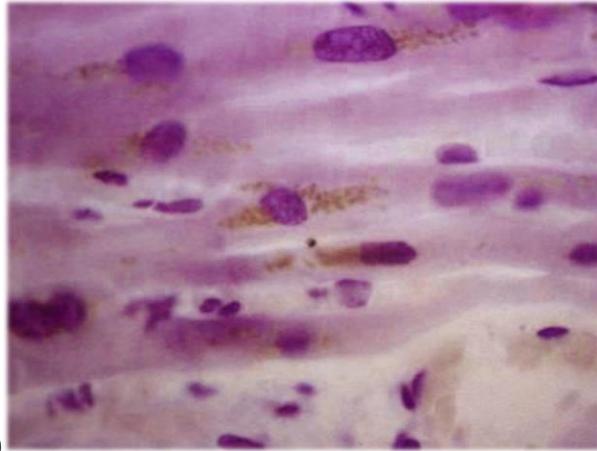
8

Atrofia Celular

Predomina la disminución del volumen celular, típico de los tejidos con bajo recambio celular y células de larga vida (tejido postmitótico) como la musculatura estriada, cerebro, páncreas, y miocardio. La atrofia fusca del miocardio se caracteriza por reducción del volumen celular y acumulación de lipofusina, pigmento que le da coloración característica (ver imagen 9 y 10).



9



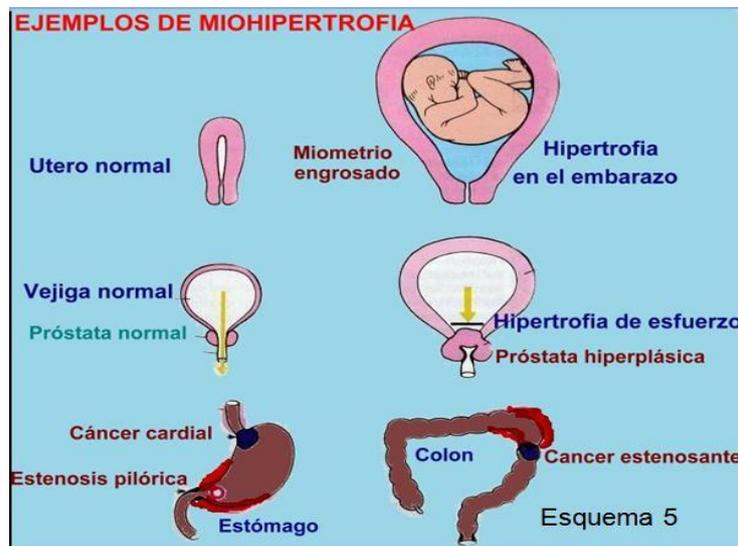
10

HIPERTROFIA

Aumento del tamaño de las células, acompañado del aumento de su capacidad funcional. Se excluyen acumulaciones de sustancias y neoplasias.

El crecimiento celular se logra mediante una mayor síntesis de componentes estructurales, asociado a una actividad acelerada del metabolismo celular y a la elevación de los niveles de ARN y de los organelos necesarios para la síntesis proteica.

La hipertrofia como respuesta a una mayor demanda se observa especialmente en tejidos formados por células incapaces de dividirse (músculo cardiaco y esquelético). La hipertrofia y la hiperplasia pueden ocurrir de forma independiente o simultánea para compensar la mayor demanda y habitualmente se asocian a aumento del tamaño y peso del órgano o tejido implicado. Ver ejemplos en esquema 5.



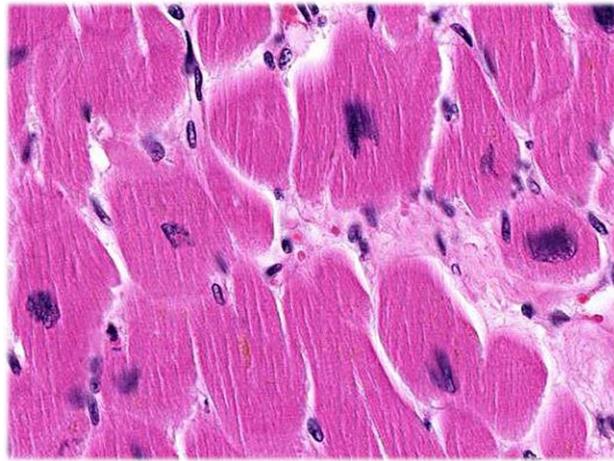
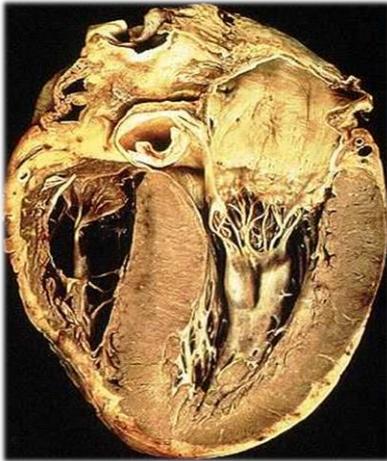
Hipertrofia Fisiológica

- En los atletas, las fibras musculares esqueléticas aumentan de tamaño en respuesta al ejercicio y al incremento de las demandas metabólicas.

- Bajo la influencia de la estimulación endocrina del embarazo, las células del epitelio mamario y las células musculares lisas del miometrio aumentan de número y tamaño (hiperplasia e hipertrofia).

Hipertrofia Patológica

Hipertrofia por sobrecarga: Si el flujo a través de una válvula cardíaca está muy reducido por estenosis valvular, la musculatura del ventrículo va a responder aumentando el tamaño de las células del miocardio para vencer la resistencia al flujo y asegurar una presión arterial adecuada. Esto también ocurre en el músculo cardíaco cuando la hipertensión arterial hace que aumente la demanda funcional del corazón (ver imagen 11 y 12).



11

12

Hipertrofia adaptativa: Hipertrofia de la musculatura lisa de la vejiga por obstrucción del flujo urinario debido a hiperplasia de la próstata. Hipertrofia de cualquier víscera hueca frente a una estenosis.

Hipertrofia compensadora: Un riñón se hipertrofia frente a la ausencia del riñón contralateral, para suplir la capacidad funcional perdida.

Hipertrofia endocrina: Acromegalia.

Hipertrofia idiopática: Miocardiopatía congestiva idiopática, de causa desconocida.

HIPERPLASIA

Aumento del volumen de un órgano o tejido por incremento del número de células de un tejido a través del incremento de la división celular.

Se excluyen los aumentos por invasión de células neoplásicas, edema o acumulaciones.

Dado que este cambio solo puede producirse en tejidos con capacidad de dividirse, la hiperplasia es una respuesta adaptativa que no se da en el músculo esquelético, cardíaco o células nerviosas. Ocurre por aumentos no compensados de proliferación celular más que a reducción de su destrucción, debido a un mayor requerimiento funcional o estimulación hormonal.

La hiperplasia es una respuesta importante de las células del tejido conjuntivo en la curación de heridas, en que los fibroblastos proliferantes y vasos sanguíneos ayudan a la reparación.

Hiperplasia Fisiológica

Hiperplasia endocrina:

- La glándula tiroides aumenta de tamaño durante el embarazo, debido al estímulo de los niveles elevados de TSH sobre las células epiteliales tiroideas.
- Bajo la influencia del estímulo endocrino del embarazo, las células del epitelio mamario y células musculares lisas del miometrio aumentan en nº y tamaño.
- Debido al estímulo ovárico del ciclo menstrual, las glándulas endometriales aumentan de tamaño a consecuencia de la proliferación celular.
- El páncreas de recién nacidos, hijos de madres diabéticas, presenta hiperplasia de los islotes de Langerhans ante la sobreoferta de glucosa.

Hiperplasia compensadora: Las células proliferan para compensar la falta de grupos celulares.

- Los hepatocitos frente a la hepatectomía parcial.
- Si un riñón es extirpado o deja de funcionar, aumenta el tamaño y peso del riñón sano para compensar la pérdida.

Hiperplasia Patológica

Hiperplasia adaptativa: En respuesta a numerosas condiciones (infecciones, fármacos, enfermedades, etc.)

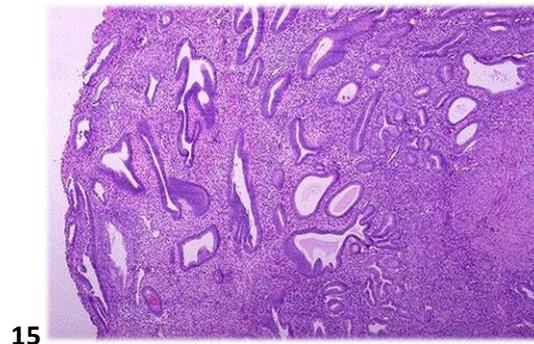
- El tejido linfoide, como consecuencia de procesos inflamatorios localizados (linfadenitis) o generalizados (fiebre tifoidea)
- El tejido hematopoyético en infecciones.
- La mucosa gingival sufre hiperplasia como respuesta al consumo de medicamentos antiepilépticos, en particular fenitoína (ver imagen 13)



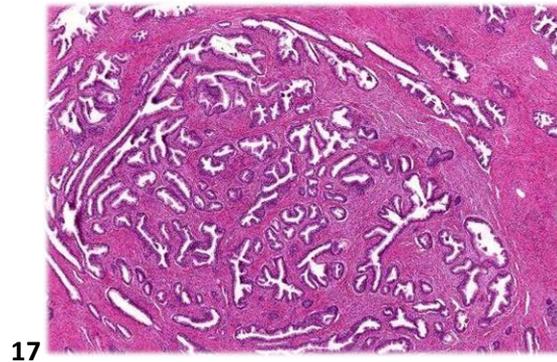
Hiperplasia hormonal:

- Si el calcio sérico esta anormalmente bajo, las glándulas paratiroides aumentan el número de células secretoras de paratohormona.

- La hiperplasia endometrial es muy frecuente y se asocia a un estímulo estrogénico mantenido (imagen 14 y 15).



- La hiperplasia prostática también es muy frecuente, por acción de la dihidrotestosterona en el hombre mayor. La próstata crece con patrón multinodular (imagen 16 y 17), causando obstrucción del flujo urinario con retención de orina e hipertrofia muscular de la vejiga (imagen 17a)

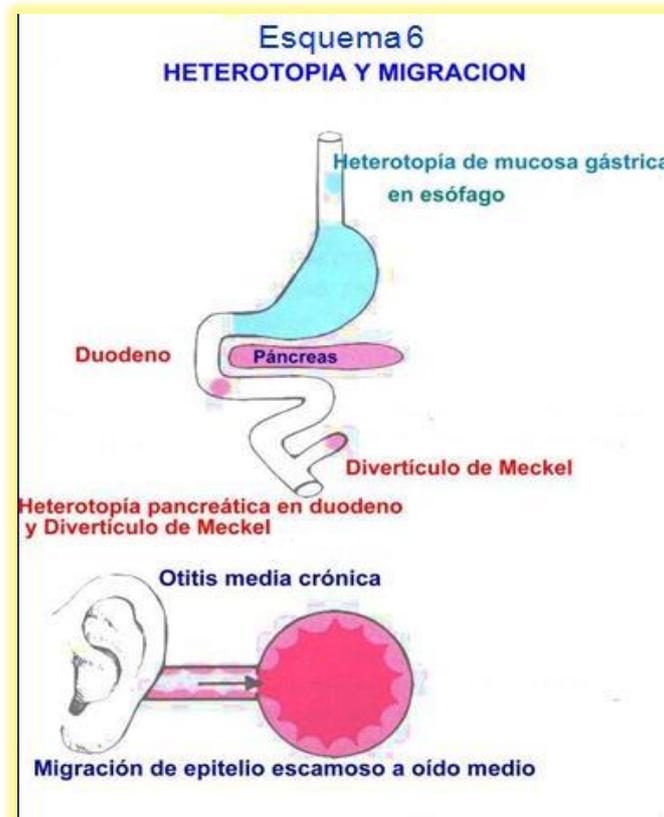


Un rasgo típico de la hiperplasia es que el patrón de crecimiento alterado termina cuando cesa el estímulo ambiental causante y el tejido regresa a su estado normal. Esta característica distingue a la hiperplasia de la neoplasia, en la cual existe un crecimiento celular excesivo que no regresa al eliminar el estímulo causal.

MIGRACION Y HETEROTOPIA

Migración: Corresponde al traslado de un tejido, generalmente epitelial, a zonas adyacentes. Es típica la extensión de epidermis a trayectos fistulosos, y al oído medio en casos de otitis crónica, sin carácter neoplásico. Es más bien un fenómeno reparativo, adquirido.

Heterotopía: Presencia de un tejido fuera de su sitio normal. Puede ser secundaria a siembras de tejido maduro tras cirugía o trauma, como endometrio en abdomen tras una cesárea, piel en quistes epidérmicos, o bien congénita. En la última corresponden más bien a coristomas o ectopías, como corteza adrenal en riñón, páncreas en yeyuno, etc. Ver esquema N° 6.



METAPLASIA.

Reemplazo de un tejido adulto por otro igualmente diferenciado, pero menos especializado que el tejido inicial.

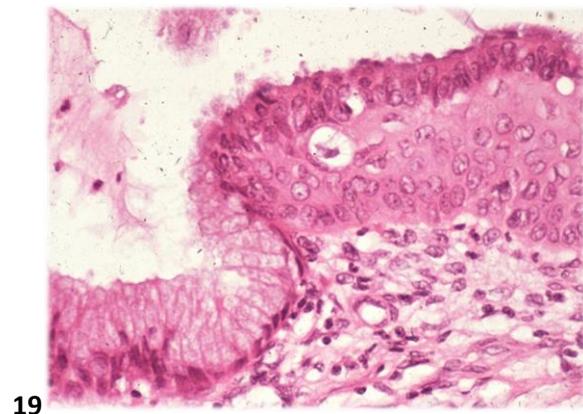
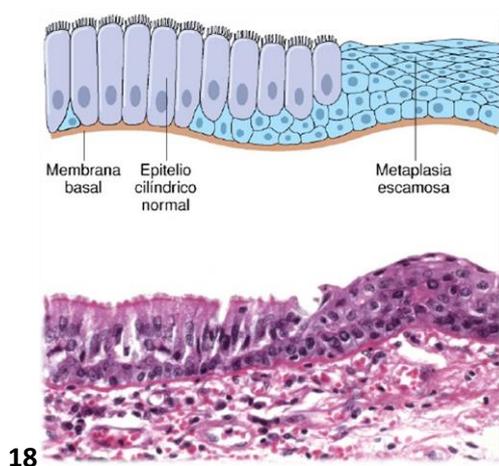
Ciertos estímulos ambientales de larga data hacen el ambiente inadecuado para algunos tipos celulares especializados y, como respuesta adaptativa, las células que proliferan modifican su patrón de crecimiento y diferenciación.

Estas células pueden adaptarse a un cambio en su entorno diferenciándose hacia un nuevo tipo de célula, madura y estable, que está mejor adaptada para resistir el estrés ambiental, pero con

cierto deterioro de las capacidades funcionales del tejido, y en ciertos casos, con predisposición a la neoplasia.

Metaplasia escamosa:

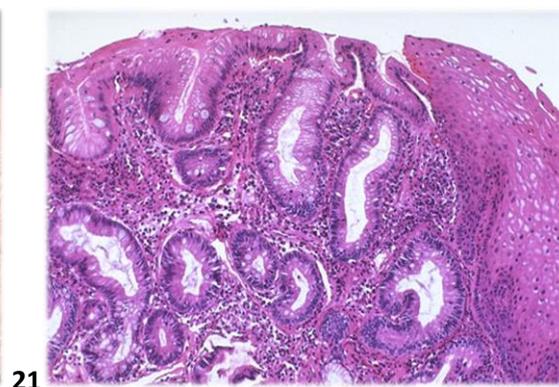
- En los bronquios, bajo la influencia de la irritación crónica por el humo del tabaco, el epitelio respiratorio normal cilíndrico ciliado y secretor de mucus, es sustituido por un epitelio escamoso (ver imagen 18).
- En el cuello uterino, el epitelio cilíndrico de la porción inferior del endocervix se transforma en escamoso como respuesta a su exposición al ambiente vaginal ácido (imagen 19).
- En la vejiga, el epitelio transicional puede transformarse en escamoso como respuesta a una irritación crónica por cálculos o infecciones vesicales.



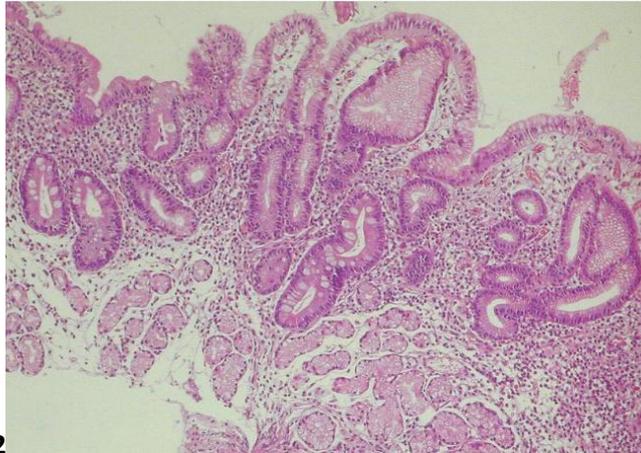
- Los cálculos en los conductos excretores de las glándulas salivales, páncreas o conductos biliares pueden causar sustitución del epitelio cilíndrico secretor normal por uno escamoso estratificado no funcional.

Metaplasia cilíndrica o columnar:

- El epitelio escamoso esofágico se transforma en epitelio cilíndrico de tipo intestinal como respuesta a su exposición al ácido clorhídrico en casos de reflujo gastroesofágico, dando origen a la entidad conocida como Esófago de Barrett (ver imagen 20).



- También es frecuente la metaplasia intestinal en mucosa gástrica, asociada a gastritis crónica y atrofia glandular (imagen 21).



22

Metaplasia ósea, cartilaginosa y adiposa:

- Zonas de tejido fibroso expuestas a traumatismos crónicos pueden formar hueso.
- Formación de hueso en el músculo (miositis osificante).

Causas:

1. Irritativas (litiasis)
2. Químicas (fumadores)
3. Estrógenos.
4. Déficit de vitamina A.

Patogenia:

Metaplasia indirecta: Hay proliferación de las células de reserva en el caso de los epitelios, las que maduran y se diferencian hacia un nuevo tipo celular. En el tejido conectivo se postula al fibroblasto como célula de reserva en metaplasia ósea o condroide.

Metaplasia directa: Hay transformación de la célula misma, es excepcional.

ANAPLASIA.

Estado caracterizado por la pérdida parcial o total de la diferenciación de un tejido, junto a una gran actividad proliferativa celular.

Puede ser reversible y transitoria, como en procesos regenerativos muy activos con alta proliferación y migración celular y falta de maduración, o ser propia de las neoplasias malignas con pérdida irreversible de la diferenciación.

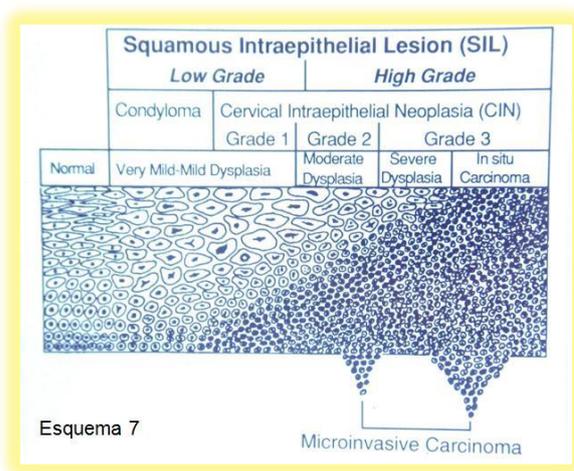
Morfológicamente encontramos:

- Alteración de la estratificación (pérdida de la polaridad).
- Basofilia celular.
- Pérdida de la relación núcleo / citoplasma.

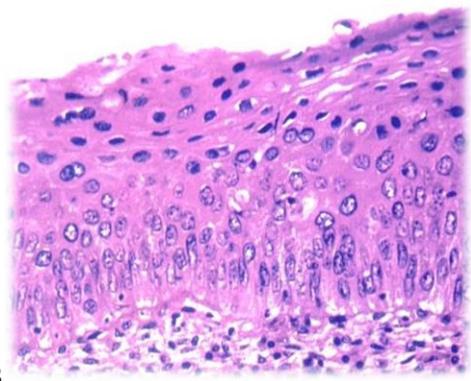
- Núcleo grande.
- Nucléolo prominente.
- Aumento del número de mitosis.
- Mitosis atípicas.
- Pérdida de la producción de sustancias específicas (queratina, mucus).
- Tejidos alterados suelen recordar los embrionarios.

DISPLASIA.

Alteraciones estructurales de los tejidos donde hay además un grado de anaplasia. En el epitelio se observa un nº variable de cambios celulares, manteniéndose indemne la membrana basal. Constituye un estado premaligno, es decir sugiere en grado variable tendencia a desarrollar cáncer (ver esquema N°7 e imagen 23). Es frecuente en epitelios de mucosas, generalmente metaplásicos como en el cuello uterino, mucosa bronquial, gastrointestinal y endometrio.



23



En otro contexto, también se utiliza este término para denominar a alteraciones congénitas que afectan el desarrollo de ciertos tejidos (riñón poliquístico).