



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZÁLEZ**

“Frecuencia en las Formas de Expresión Histológica de la Colecistitis Xantogranulomatosa”

**TESIS:
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA
PRESENTA:**

VICTOR DANIEL ZARAGOZA RUBÍ

**ASESOR:
DRA. MARIA DEL ROCÍO ESTRADA HERNANDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL
GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

MEXICO D.F AGOSTO DEL 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



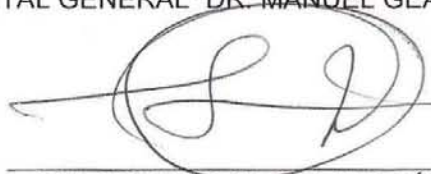
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

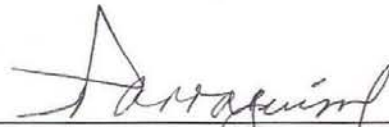
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"



DR. OCTAVIO SIERRA MARTÍNEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MARIA ELISA VEGA MEMBRILLO
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION



DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTINEZ
JEFA DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL



DRA. MARIA DEL ROCÍO ESTRADA HERNANDEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Este trabajo de Tesis con No. 0113-2015, presentado por el alumno: Víctor Daniel Zaragoza Rubí, se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis: Dra. María del Rocío Estrada Hernández y la División de Investigación Clínica y con fecha de agosto del 2015.



Tutor principal

Dra. María del Rocío Estrada Hernández



Subdirección de Investigación

Dra. María Elisa Vega Memije

DEDICATORIA

Dedico este trabajo primero a Dios que es mi guía.

A mis padres porque gracias a ellos estoy aquí.

A mis hermanos que han estado conmigo siempre.

AGRADECIMIENTO

A todas las personas que han hecho posible este trabajo:

Dra. Sara Parraguirre Martínez.

Dra. María del Rocío Estrada Hernández.

A mis compañeras de residencia Lorena y Soledad.

Y a todas las personas involucradas en este proyecto.

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Materiales y Métodos	5
Resultados	6
Discusión	7
Conclusiones	9
Referencias bibliográficas	9
Anexos	10
Tablas	11

“Frecuencia en las Formas de Expresión Histológica de la Colecistitis Xantogranulomatosa”

Estrada-Hernández MR1, Zaragoza-Rubi VD²

¹ Patólogo Adscrito del Servicio de Patología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Distrito Federal, México.

² Residente de 3er año de Anatomía Patológica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Distrito Federal, México.

INTRODUCCIÓN: La Colecistitis Xantogranulomatosa (CXG) es una entidad poco estudiada con criterios histológicos bien definidos por distintos autores, el diagnóstico clínico es casi siempre colecistitis crónica litiásica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo, prospectivo y transversal, se incluyeron los casos que contaban solicitud de patología con diagnóstico clínico de colecistitis crónica, reporte histopatológico de CXG así como laminillas, comprendidos en el periodo de 2005-2015.

RESULTADOS: Se revisaron 100 casos 55 mujeres y 45 hombres. Edades de 19 a 77 años con promedio de 44.3 años. Macroscópicamente, lesión de tipo placa (76%) tipo nódulo (18%) y multinodular (6% casos). Grosor de pared varió de 1 – 12 mm. Las medidas más frecuentes fueron 4 mm (18%) y 5 mm (18%). Promedio de 5.07 mm. Se encontraron litos (71%). Úlceras en la mucosa tanto macro como histológicamente (32%). Inflamación difusa (55%).y focal (45%) Se describió involucro de la muscular (44%) subserosa (27%) y submucosa (29%). Estadio temprano (61%) y tardío (39%).

CONCLUSIONES: La CXG es una entidad poco usual, ligeramente más frecuente en mujeres de la quinta década de la vida, asociada a litiasis vesicular. Histológicamente suele presentarse como una lesión tipo placa que engrosa la pared, rara vez ulcera la mucosa, con frecuencia se localiza en capa muscular afectando de forma difusa, la mayoría cursa como grado histológico II y estadio temprano.

PALABRAS CLAVE: colectisis xantogranulomatosa, patología, histología, expresión.

INDTRODUCTION: Xanthogranulomatous Cholecystitis (XGC) is an entity that hasn't been well studied, many authors describe the histologic criteria, the clinical diagnosis is almost always compatible with chronic cholecystitis.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive prospective transversal observational study, we included cases with pathology request with a clinical diagnosis of chronic cholecystitis, histopathology diagnosis of XGC and slides between 2005 – 2015.

RESULTS: 100 cases reviewed, 55 female 45 male. Ages from 10 to 77 years, 44.3 average, grossly plaque lesion (76%) nodule (18%) and multinodular (6%). Wall thickness from 1 – 12 mm. Most frequent were 4 mm (18%) and 5 mm (18%) average of 5.07 mm. Gallstones were found (71%). Ulcer grossly and histologically (32%). Focal Inflammation (45%) diffuse (55%). Lesion at the muscular layer (44%), subserosal (27%) submucosal (29%). Early stage (61%) late (39%).

CONCLUSION: XGC is a rare entity slightly predominant in females at the 5th decade associated with gallstones. Histologically it starts as a plaque lesion that thickens the wall, rarely ulcerates the mucosa, it usually affects the muscular with a diffuse pattern, most of them curse as grade II histologically and as an early stage.

KEYWORDS: xanthogranulomatous cholecystitis, pathology, histology, expression.

INTRODUCCION

La colecistitis crónica es la enfermedad más común de la vesícula biliar y casi siempre está asociada con cálculos. Existen variantes histológicas de la colecistitis crónica, dependiendo la célula que predomine y son: la colecistitis folicular que se caracteriza por la formación de folículos linfoides de manera diseminada en todas las capas de la vesícula biliar. La colecistitis eosinófila, generalmente acalculosa, muestra infiltración extensa de eosinófilos y la colecistitis xantogranulomatosa.²

La colecistitis xantogranulomatosa (CXG) ha sido denominada de diversas formas entre las que se encuentran colecistitis xantomatosa o colegranuloma,¹ granuloma ceroide, granuloma colecistítico, y granuloma histiocítico.² Esta entidad de reciente estudio fue descrita por primera vez en 1970 por Christensen. El primer reporte en la literatura lo hizo McCoy en 1978 representando del 0.7% al 13.7% de los casos de colecistitis, demostrando una incidencia de 0.43% de todas las colecistectomías en un lapso de 20 años,³ en la literatura mexicana ha sido reportada en el 8.9% de los

especímenes de colecistectomía.⁴ Aunque es poco común, cada vez es identificada con mayor frecuencia por patólogos y clínicos, lo que en los últimos años ha provocado incremento en la frecuencia.³ Este tipo histológico es más frecuente en mujeres que cursan con colecistitis o colelitiasis con edad media de 44 años.⁴ La asociación con adenocarcinoma ocurre en el 20%.¹ La CXG puede ser extensa, cuando afecta la subserosa puede formar fistulas de la vesícula al duodeno o a la piel. La lesión está compuesta por grandes cantidades de macrófagos espumosos o histiocitos fagocitando pigmento biliar, mezcladas con células inflamatorias tales como linfocitos, células plasmáticas o eosinófilos, proliferación fibroblástica y tejido cicatrizal en proporciones variables. Los macrófagos espumosos son positivos para rojo oleoso, que confirma la presencia de grasas neutras. Ocasionalmente hace nódulos, la mayoría intramurales, que pueden involucrar la mucosa, frecuentemente localizados cerca de los senos de Rokitsky-Aschoff (estructuras irregularmente tubulares normalmente presentes dentro de la pared), estas

estructuras están revestidas por epitelio cuboidal o columnar y pueden contener bilis o cálculos, estos contenidos incrementan la presión intraluminal de los senos y propician la formación de herniaciones y divertículos. La lesión inflamatoria de CXG al incrementar su tamaño suele hacerlo rompiendo la muscularis y extendiéndose así a la mucosa. Pueden observarse en la misma lesión cristales de colesterol y células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño y cuando son prominentes la lesión se denomina colegranuloma.¹ Además de colesterol, las células espumosas frecuentemente contienen pigmento biliar, ceroide y menos frecuentemente hierro.²

Cuando existe pigmento ceroide (mezcla de pigmento biliar con grasas) en el citoplasma de los histiocitos les confiere un color café y no espumoso, este proceso suele denominarse granuloma ceroide, aunque el pigmento también puede estar presente en las células gigantes multinucleadas. La bilis extravasada en el intersticio y la respuesta inflamatoria son el evento incitante para la formación de este tipo de granulomas. Patrones mixtos de histiocitos espumosos y pigmentados

son comunes. Se ha especulado que el mecanismo inicial de la CXG es la ulceración de la mucosa y la ruptura de los senos de Rokitansky-Aschoff con la consiguiente extravasación de bilis.¹

Radiográficamente se pueden evidenciar dos formas de crecimiento: el engrosamiento tipo placa y la forma nodular, que forma masas detectables (pseudotumores), que incluso pueden confundirse con pólipos.²

Cualquier engrosamiento macroscópico de la pared de la vesícula biliar debe ser examinado microscópicamente para buscar una causa neoplásica maligna, ya que la CXG se asocia a carcinoma.

La etiopatogenia de la entidad (CXG) no ha sido bien definida hasta la fecha, las opiniones más actuales favorecen la inflamación aguda de la vesícula por obstrucción del flujo biliar a causa de litos o cálculos, debido a esto, la bilis entra a la pared de la vesícula mediante los senos de Rokitansky-Aschoff rotos o úlceras de la mucosa que también son secundarias a litos. La bilis extravasada causa una reacción inflamatoria en el estroma que propicia el infiltrado por histiocitos los cuales fagocitan colesterol insoluble, lípidos y bilis

configurando así las células xantomatosas.⁵

KM Roberts y cols, en 1987, realizaron un estudio observacional descriptivo transversal en un periodo de 1983 a 1985, revisaron respectivamente 724 vesículas biliares, 13 casos fueron diagnosticados como CXG; siete fueron mujeres y seis hombres y la edad presentó una media de 62 años. Histológicamente se identificaron pequeños focos de tejido xantogranulomatoso localizados cerca de los senos de Rokitansky-Aschoff. Las lesiones grandes y destructivas “tipo tumor”, estuvieron acompañadas de engrosamiento de la pared con extensión variable a la mucosa, tejido conectivo y tejido adiposo adyacente. La ulceración de la mucosa estuvo presente en seis casos. En las áreas xantogranulomatosas, se identificaron dos tipos celulares: los macrófagos espumosos redondos y células fusiformes.⁶

En 1989 Solanski RL y cols, en un análisis retrospectivo de 159 colecistectomías encontraron 21 casos de CXG con subtipo difuso y focal con

una incidencia global del 13.2 %; en este estudio se observaron cálculos biliares en 15 casos acompañados de marcado engrosamiento de la pared de la vesícula biliar en la ecografía. La incidencia de CXG de tipo difuso fue 5.66%, mientras que la incidencia de CXG de tipo focal fue de 7.54 %.⁷

Franco V y cols, hicieron en 1990, la revisión de 1207 vesículas biliares, y seleccionaron 63 casos correspondientes a CXG. En el estudio microscópico detallado los autores observaron los mismos patrones que Solanski RL y cols, y agregaron un tercer subtipo de CXG: la forma multinodular.⁸

A-Hon Kwon y cols, en el año 2004, realizaron un estudio que se llevó a cabo de abril de 1992 a diciembre del 2001 en 408 pacientes con diagnóstico de colecistitis crónica de manera consecutiva, de esos casos 27 (1.9%) fueron histológicamente diagnosticados como CXG, 15 hombres y 12 mujeres, con promedio de edad de 60 años. Macroscópicamente se reportaron nódulos amarillo café, poco delimitados en la pared de la vesícula biliar y que la presencia de úlceras tuvo una extensión variable, desde úlcera superficial de la

mucosa hasta involucro de las capas constituyentes de la vesícula biliar. Los autores clasifican en grados la CXG, basados en la cantidad y tipo de infiltrado inflamatorio: Grado 1: de leve a moderado infiltrado de histiocitos espumosos (células xantomatosas) y reacción a cuerpo extraño. Grado 2: acentuado infiltrado de histiocitos espumosos, (células xantomatosas) y células gigantes multinucleadas con reacción a cuerpo extraño. Grado 3: reacción fibrótica. Así mismo, definen al estadio temprano por la presencia de células xantomatosas, e inflamación aguda y al estadio tardío como la reacción fibroblástica y vascular. De todos los casos diagnosticados como CXG el 13.2% presentó inflamación crónica con reacción a cuerpo extraño. Histológicamente 9 pacientes tuvieron CXG grado 3, 11 pacientes tuvieron ~~CXG~~ grado 2 y 7 tuvieron CXG grado 1.⁹

Tadashi Terada, en 2013, reportó la morfología y frecuencia de lesiones encontradas en 540 vesículas biliares analizadas, de 2002 - 2012, la edad tuvo una media de 64 años, con relación mujer-hombre de 2:1. La frecuencia de CXG fue de 8.9%, los

cambios xantomatosos focales se reconocieron en el 2.8% y las úlceras de la mucosa en el 21%. En esta serie encontraron una fuerte asociación entre los cambios xantomatosos focales con úlceras de la mucosa, lo cual sugiere que la bilis en la pared de la vesícula biliar incita los cambios xantogranulomatosos, además las características histopatológicas y la incidencia de lesión en la vesícula biliar varía según las razas, países, e institutos, la relación hombre mujer coincide con lo ya publicado.¹⁰

MATERIALES Y METODOS

El estudio es observacional descriptivo prospectivo transversal.

El universo de estudio fueron los registros de piezas quirúrgicas de la División de Anatomía Patológica con diagnóstico clínico de colecistitis crónica. La población de estudio fueron los casos con diagnóstico histopatológico de colecistitis xantogranulomatosa, el tamaño de la muestra comprendió un periodo de 10 años (2005 a 2015). Dentro de los criterios de inclusión se revisaron casos de vesícula biliar con diagnóstico histopatológico de colecistitis

xantogranulomatosa en pacientes de cualquier edad y sexo, que contaron con laminillas teñidas con hematoxilina y eosina que contaban con al menos 3 cortes representativos de vesícula biliar, incluido cuello. Se eliminaron los casos de vesícula biliar que tenga cambios por autólisis, muestras que tenga cambios isquémicos agudos extensos (infarto agudo transmural) laminillas con aire, rotas y que no cuenten con bloque de parafina para realizar un nivel.

RESULTADOS

En el presente estudio se revisaron las solicitudes de patología y laminillas correspondientes a 100 casos con diagnóstico clínico de colecistitis crónica y diagnóstico patológico de CXG en el periodo 2005-2015 correspondiente a 55 mujeres y 45 hombres.

El rango de edad fue de 19 a 77 años con promedio de 44.3 años. Tabla 1. Macroscópicamente la lesión más frecuente fue de tipo placa (76 casos) seguido por la lesión de tipo nódulo (18 casos) y por último de tipo multinodular (6 casos). Tabla 2.

El grosor de pared se observó en un rango reportado de 1 – 12 mm. Las

medidas más frecuentes fueron 4 mm (18 casos) y 5 mm (18 casos). El promedio de espesor de todos los casos es de 5.07 mm. Tabla 3.

Se reportó la existencia de litos en 71 casos y su ausencia en 29 de los 100 casos analizados. Tabla 4.

Se describen úlceras en la mucosa tanto macro como microscópicamente (32 casos) sin encontrarse en la mayoría de los casos (68 casos). Tabla 5.

La inflamación fue focal en 45 casos y difusa en 55. Tabla 6.

La profundidad de afección de la lesión se describió en la mayor parte de los casos con afección a la capa muscular (44 casos) después con afección a subserosa (27 casos) y localizada en submucosa (29 casos). Tabla 7.

El grado histológico más frecuente fue el 2 (42 casos) seguido del 1 (33) y 3 (25). Tabla 8.

El estadio que predominó fue el temprano ya que estuvo presente en 61 casos, seguido por el tardío en 39. Tabla 9.

Histológicamente, 13 casos fueron categorizados como colegranuloma. Tabla 10. En 21 casos se encontraron células gigantes multinucleadas que fagocitaban cristales de colesterol. Tabla 11. Por último 15 casos se corroboraron con patrón mixto. Tabla 12.

DISCUSIÓN

La colecistitis crónica es la enfermedad más común de la vesícula biliar, habitualmente está asociada a cálculos. El aspecto macroscópico se caracteriza por aumento en el grosor de la pared (más de 3 mm) e histológicamente por la presencia de células mononucleares (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos); de acuerdo al predominio de algún tipo celular se han descrito variantes histológicas, entre ellas la colecistitis xantogranulomatosa, que ha recibido numerosas denominaciones y está compuesta por grandes cantidades de macrófagos espumosos fagocitando pigmento biliar y de acuerdo al tiempo de evolución puede haber proliferación fibroblástica y tejido cicatrizal en proporciones variables, por lo cual se han asignado grados (del 1 al 3) dependiendo del tipo

celular y presencia de fibrosis. Por otro lado, de acuerdo a la forma de la lesión se propusieron tres tipos: nodular, multinodular y difusa. En otros estudios, se identificó que el proceso inicia en la mucosa (cerca de los senos de Rokitansky-Aschoff) y se confina a la capa muscular.

13 casos fueron corroborados histológicamente como colegranulomas, en 21 casos se demostró la presencia de células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño que fagocitaban cristales de colesterol, 15 casos se clasificaron como patrón mixto.

Por lo expuesto anteriormente, hasta la fecha se han publicado numerosos artículos, cada uno con valiosas aportaciones, sin embargo, la información no es contundente en lo que a criterios se refiere. Esta es una de las principales razones por las que de manera intencionada se pretende conjuntar la información de diferentes autores y plasmarla de manera integral. De esta forma el motivo de nuestra investigación es el estudio histopatológico intencionado de las colecistectomías con diagnóstico de colecistitis xantogranulomatosa con la

finalidad de describir y reportar de manera amplia y detallada las formas de expresión histológica de esta entidad así como su frecuencia.

células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño que fagocitan cristales de colesterol

CONCLUSIONES

La CXG es una entidad rara hasta la fecha poco estudiada, con criterios bien definidos que se emplearon en este estudio para describir las diferentes formas de expresión histológica. Con ligero predominio en mujeres y promedio de edad 44.3 años. Presentándose macroscópicamente en la mayor parte de los casos como una lesión de tipo placa acompañada de litos y que engrosa la pared (5 mm en promedio). Microscópicamente sólo en 1/3 de los casos se identificaron úlceras del epitelio vesicular, el tipo de inflamación difuso tiene ligero predominio al tipo focal. La profundidad de dicha lesión es en capa muscular y con menor frecuencia en subserosa y submucosa respectivamente. El grado histológico 2 junto con el estadio de presentación temprana son los más frecuentes. En la menor parte de los casos la entidad se expresa como colegranuloma, patrón mixto o con

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mills S.E. MD, Carter D. MD, Reuter V.E. MD, Stoler M.H. MD, Oberman H. A. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Vol. 2, 4th ed, Virginia: Lipincott Williams & Wilkins; 2004. 1783-1786 p.
2. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8th. ed, Conneticut: Mosby; 1996. 949p.
3. Abdul RA, Imran J, Ghulam M, Aamir H. Outcomes in Xanthogranulomatous Cholecystitis in Laparoscopic Era: a Retrospective Cohort Study, J of Minim Access Surg. 2013 Jul-Sept; 9(3):109-115.
4. Cárdenas-Lailson LE, Torres Gómez B, Medina Sánchez S y cols, Epidemiología de la Colecistitis Xantogranulomatosa: Cirugía y Cirujanos, 2005 Enero – Febrero; 73(1):19-23.
5. Yabanoglu H, Aydogan C, Diagnosis and Treatment of Xanthogranulomatous Cholecystitis. Eur Rev Med and Pharmacol Sci. 2014;18: 1170–1175.
6. KM Roberts, MA Parsons Solanki RL, Arora HL, Gaur SK, Anand VK, Gupta R. Xanthogranulomatous cholecystitis: Clinicopathological study of 13 cases. J Clin Pathol.1987 Apr; 40(4): 412–417.
7. Solanki RL, Arora HL, Gaur SK, Anand VK, Gupta R. Xanthogranulomatous Cholecystitis (CXG): A clinicopathologic study of 21 cases, Ind J Path Microb. 1989 Oct; 32(4): 256-60.
8. Franco V, Aragona F, Genova G, Florena AM, Stella M, Campesi G, Xanthogranulomatous Cholecystitis. Histopathological study and classification, Path Res Pract. 1990 Jun; 186(3): 383-90.
9. Kwon AH MD, Matsui Y MD, Uemura Y MD, Surgical Procedures and Histopathologic Findings for Patients with Xanthogranulomatous Cholecystitis, J Am. Coll Surg. 2004 Aug; 199(2): 204-210.
10. Terada T, Histopathologic Features and Frequency of Gallbladder Lesions in Consecutive 540 Cholecystectomies. Int J Clin Exp Path. 2013 Jan; 6(1) 91-96.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (ANEXO 1)

Número de Biopsia

Nombre

Género

Edad

Lesión Macroscópica

Grosor de Pared

Litos

Úlcera

Distribución

Profundidad

Grado Histológico

Estadio

Colegranuloma

Cristales de Colesterol y Células Gigantes Multinucleadas

Patrón Mixto

Tabla 1. Género

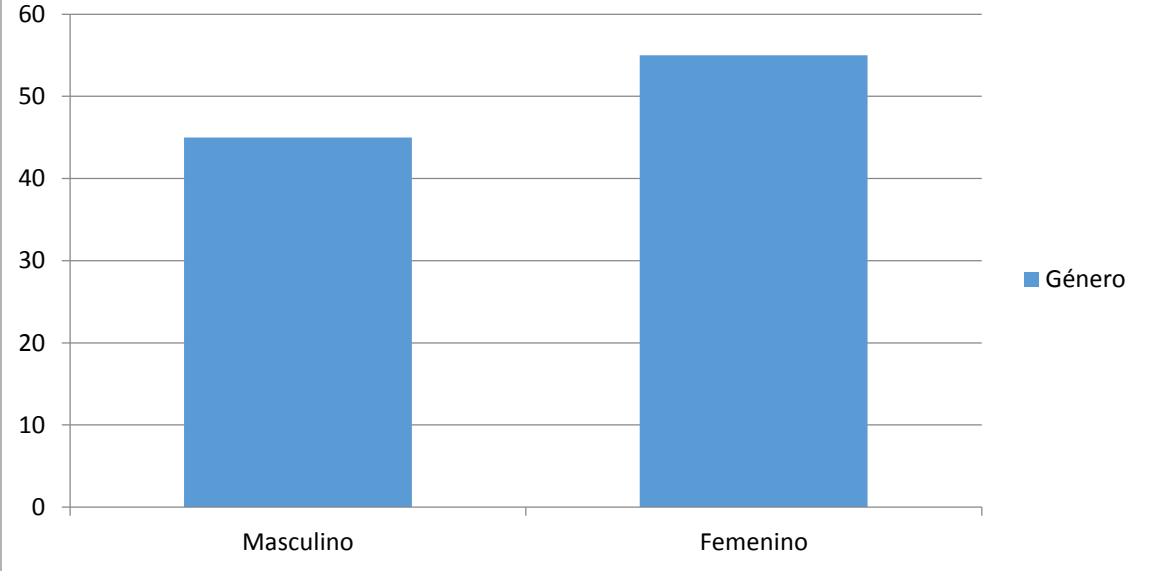


Tabla 2. Lesión Macroscópica

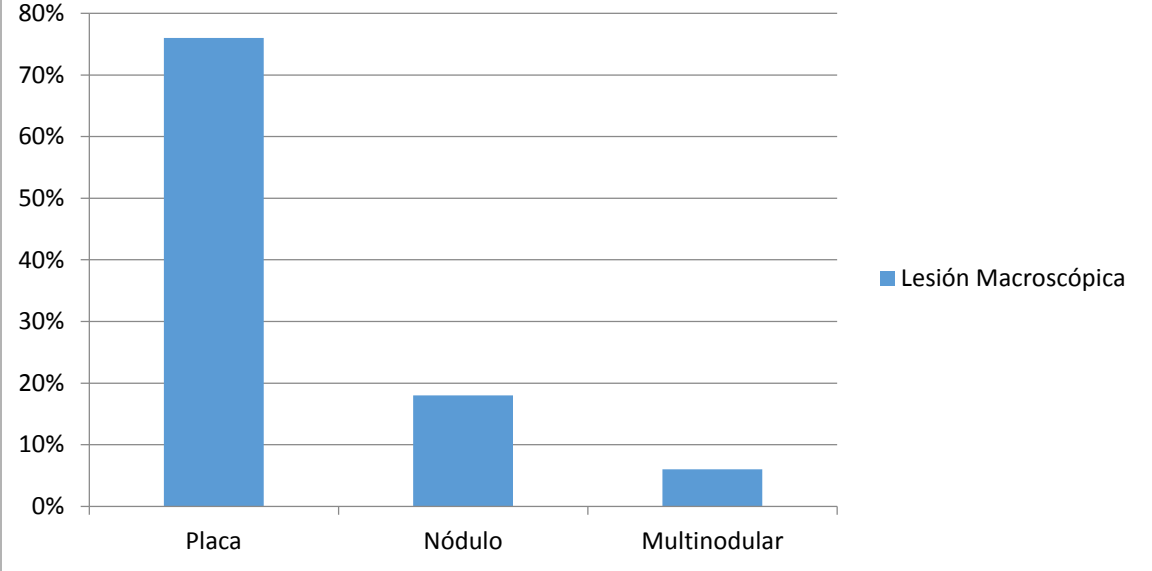


Tabla 2. Presencia de Litos

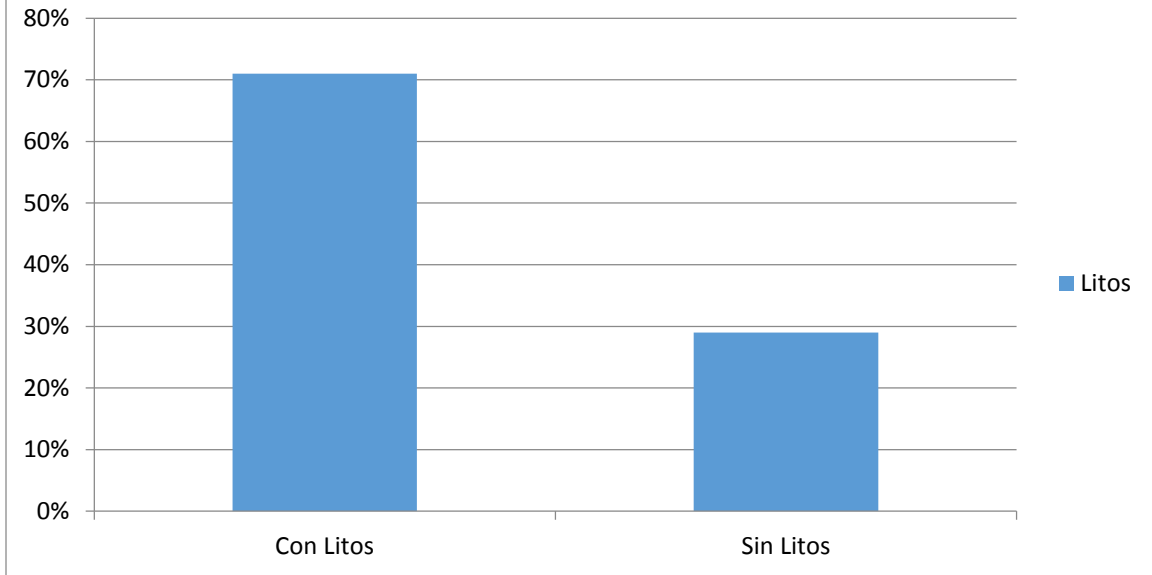


Tabla 3. Grosor de pared

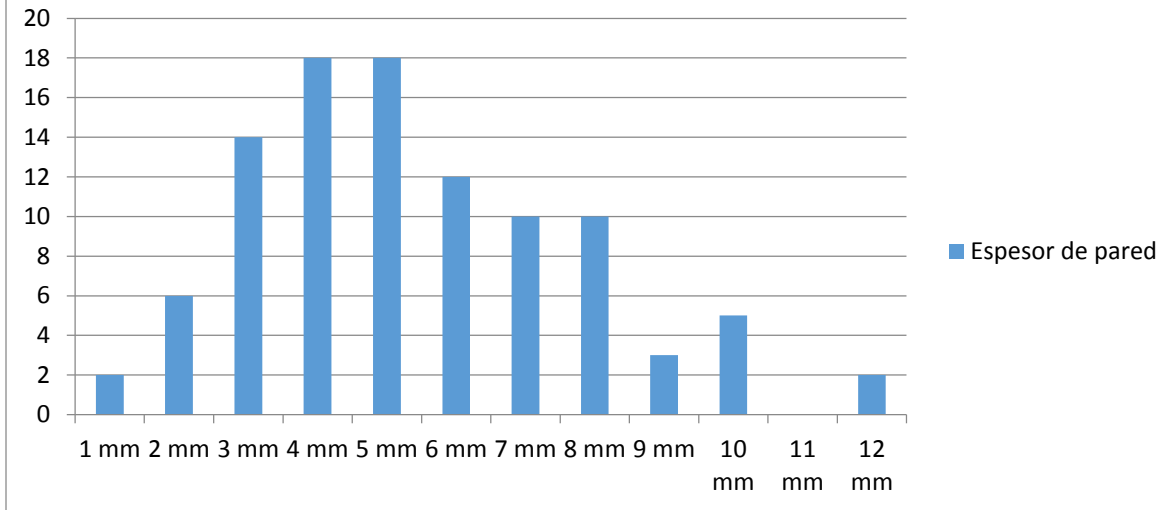


Tabla 5. Presencia de Úlcera

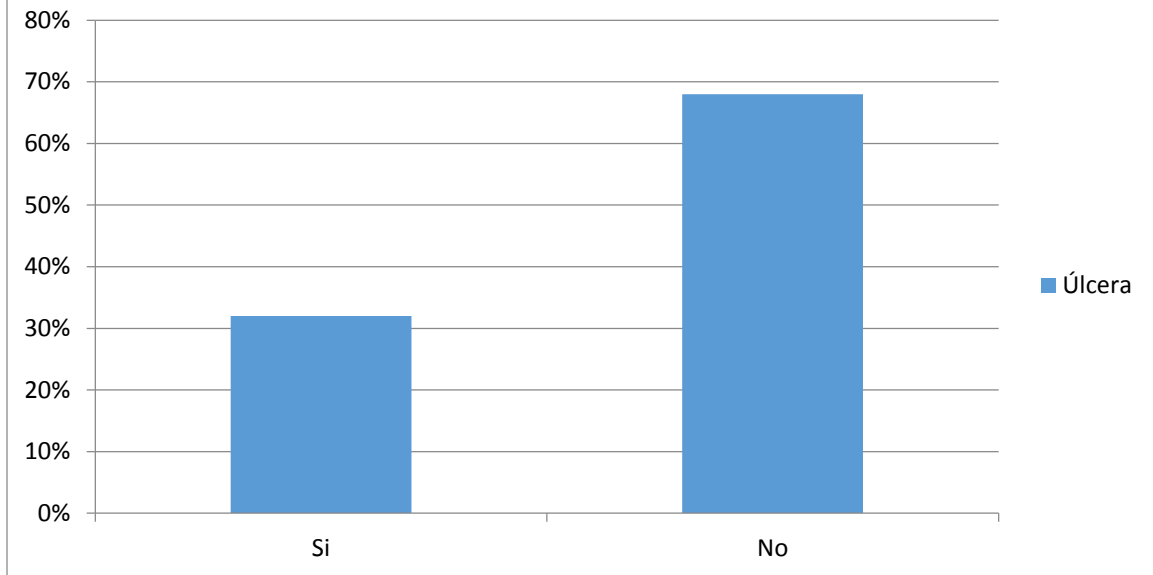


Tabla 6. Patrón de Inflamación

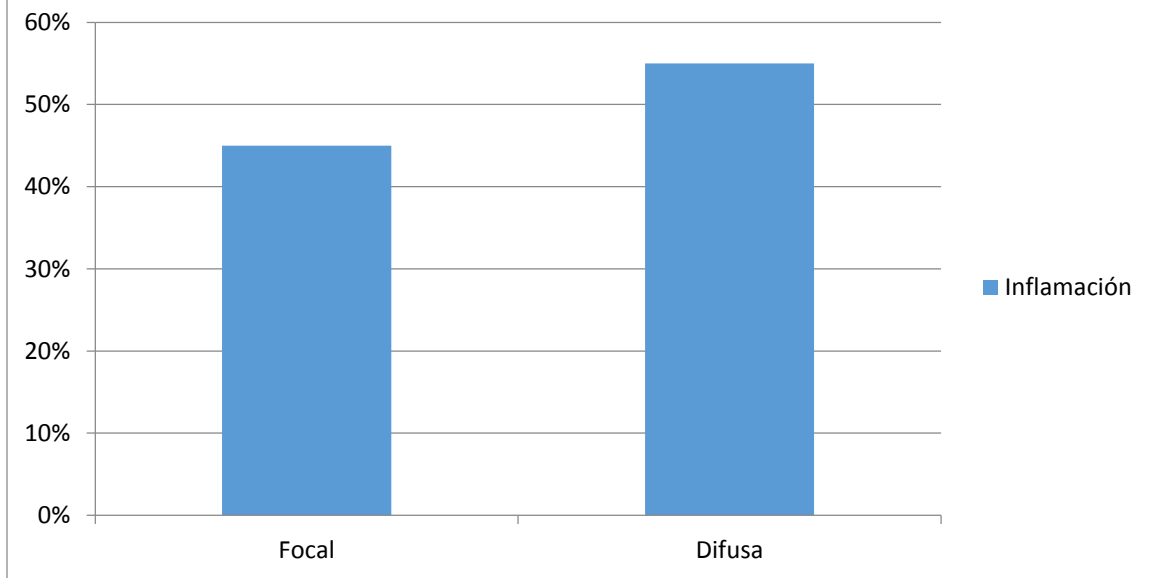


Tabla 7. Profundidad de afección

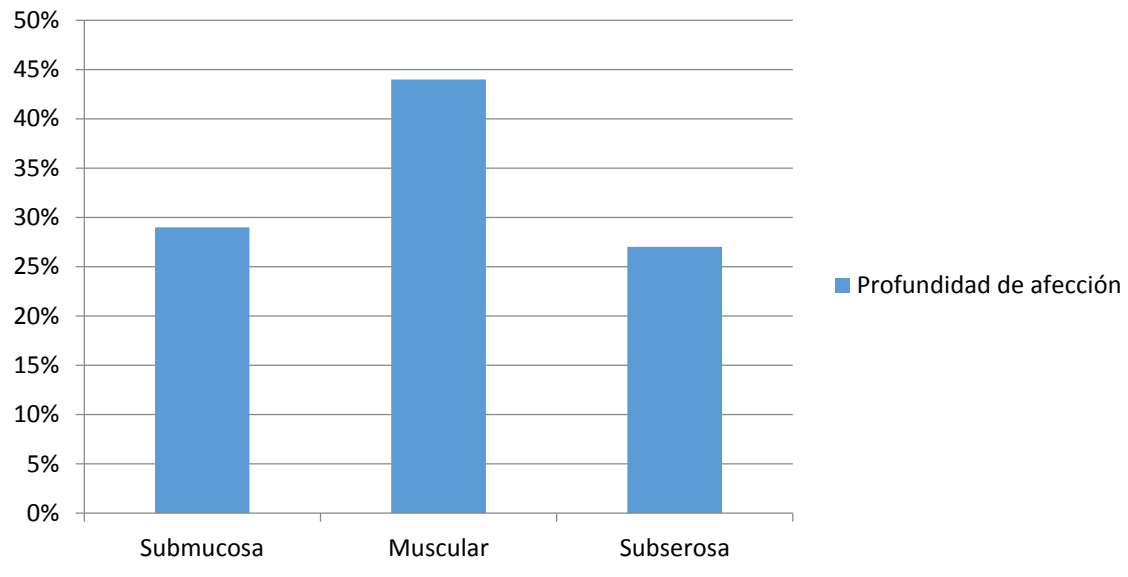


Tabla 8. Grado Histológico

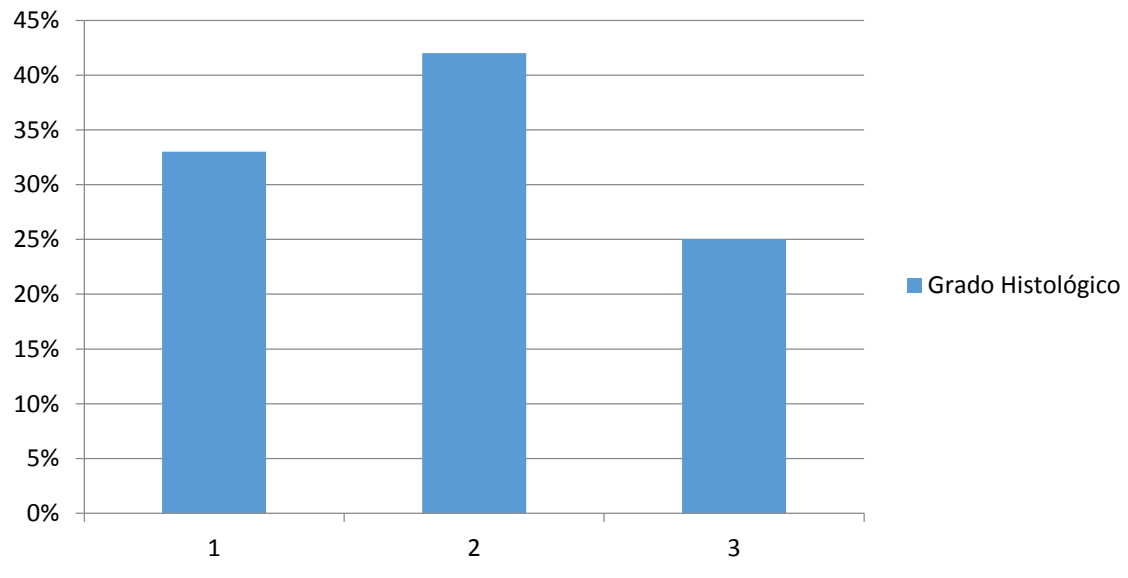


Tabla 9. Estadio

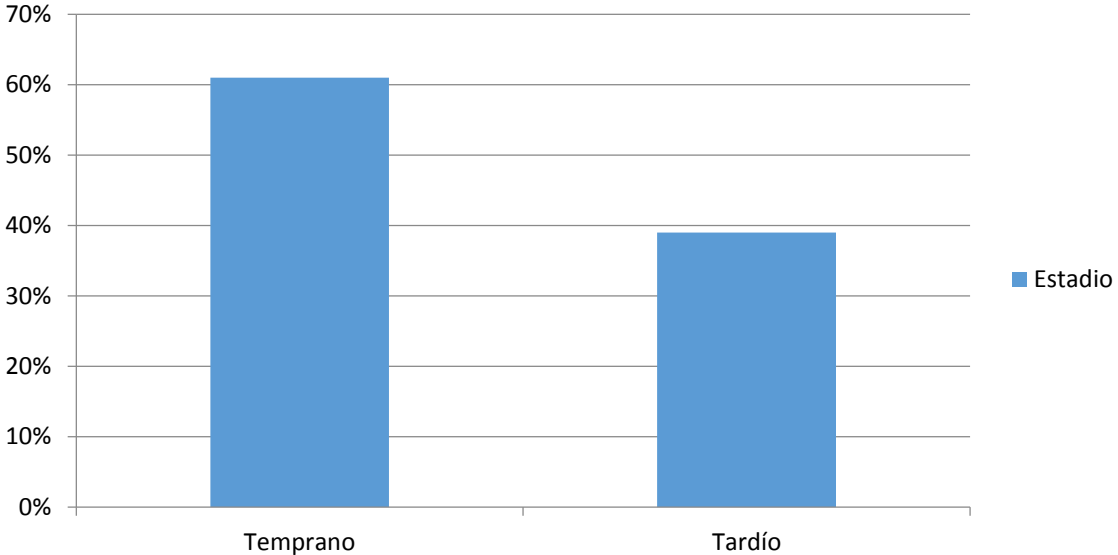


Tabla 10. Colegranuloma

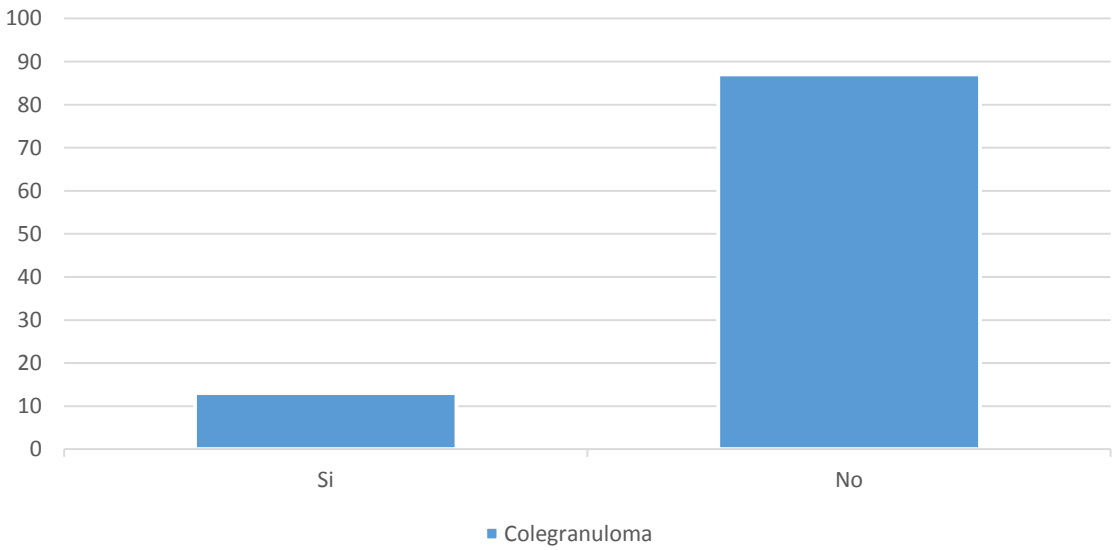


Tabla 11. Presencia de cristales y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño

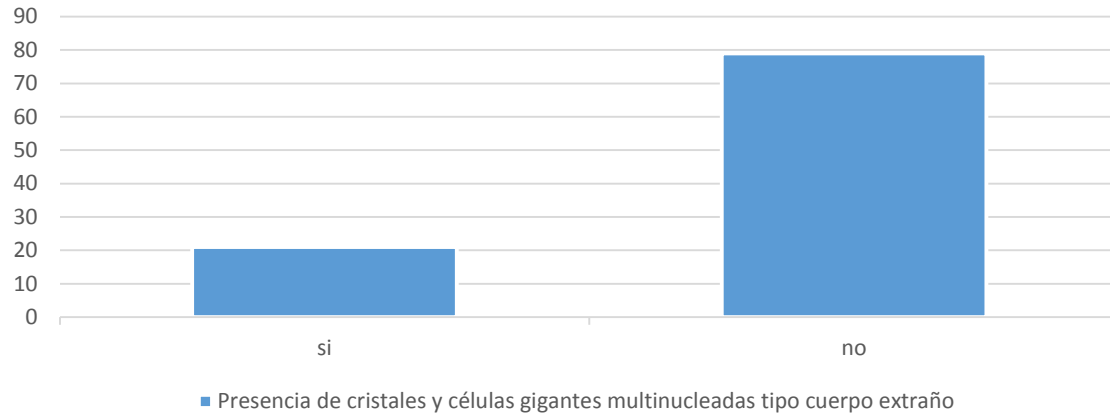


Tabla 12. Patrón mixto

