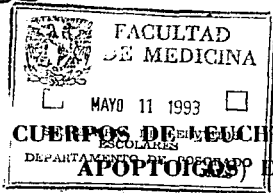


11201 5  
269



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**CUERPOS DE EUCHTENBERGER (CUERPOS ESCOLARES) EN ADENOMAS DE APOPTOICOS**  
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

**INTESTINO GRUESO**

## TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A:

**DRA. LUZ MARIA GOMEZ JIMENEZ**

ASESOR:  
**DR. JESUS AGUIRRE GARCIA**



**IMSS** MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **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 está 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.

## INDICE

INTRODUCCION . . . . .	1
MATERIAL Y METODO . . . . .	3
RESULTADOS . . . . .	5
DISCUSION . . . . .	7
CONCLUSIONES . . . . .	9
TABLA 1 . . . . .	11
FIGURA A . . . . .	12
FIGURA B . . . . .	13
BIBLIOGRAFIA . . . . .	14

## INTRODUCCION

En 1954 Leuchtenberger (1) describió la presencia de cuerpos de inclusión esféricos, homogéneos, de 1 a 2 micras de diámetro; en el citoplasma de células epiteliales de pólipos rectales; por su localización predominantemente infranuclear y su contenido de ácido desoxirribonucleico, demostrable por medio de la reacción de Feulgen, la autora propuso que podían corresponder a inclusiones virales. Posteriormente estos cuerpos fueron descritos en la mucosa normal de colon, recto y apéndice cecal; en casos de apendicitis aguda, diverticulitis colónica y colitis ulcerosa inespecífica, y en diversas neoplasias; pólipos adenomatosos colónicos y rectales, carcinoma gástrico, carcinoma de páncreas y en metástasis de carcinoma de colon en ganglio linfático (2-5).

No se conoce con certeza el origen de dichos cuerpos. En estudios realizados en cortes histológicos de una micra de espesor y por medio del microscopio electrónico de transmisión, Fisher y Sharkey (4) señalaron que su localización es predominantemente intercitoplásmica, aunque pueden presentarse también en macrófagos y en el estroma, y sugirieron que corresponden a restos de núcleos de linfocitos. Esta hipótesis, basada en la observación de formas de transición entre los cuerpos de Leuchtenberger (CL) y los núcleos de linfocitos con cambios degenerativos, fue apoyada posteriormente por un estudio histoquímico efectuado por Walb y Sandritter (5).

Rubio y col (6) describieron que los CL se presentan con frecuencia semejante en pólipos adenomatosos o tubulares aislados y en pólipos tubulares de poliposis múltiple familiar (PMF); sin embargo, su número es mayor en estos últimos. Los autores hicieron énfasis en su localización intraepitelial, los

observaron también en macrófagos intraepiteliales, descartaron su posible origen de las células epiteliales por la ausencia de cariorrexis en éstas y concluyeron que la presencia de un número grande o mediano de CL en un pólipo tubular debe hacer sospechar una PMF.

Los objetivos de este trabajo fueron conocer la frecuencia de presentación de los CL en la PMF, comparar dicha frecuencia con la observada en los adenomas no familiares de colon y recto, los pólipos hiperplásicos de estómago y las lesiones inflamatorias de colon, y determinar el valor de estos cuerpos en el diagnóstico de los pólipos tubulares de casos de PMF.

## MATERIAL Y METODO

Se revisaron del archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital - de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, 15 biopsias de pólipos de colon y 10 especímenes quirúrgicos de colectomía total pertenecientes a 15 - miembros de una familia con PMF.

Cada paciente tenía de uno a tres estudios histológicos efectuados en los - años de 1986 a 1987.

El grupo testigo estuvo formado por 34 casos de pólipos tubulares no fami- liares rectales o colónicos, 8 casos de pólipos vellosos de intestino grueso, - 11 casos de pólipos hiperplásicos de estómago, 11 casos de pólipos inflamatorios de colon y 16 casos de colitis ulcerosa inespecífica. Los casos del grupo tes- tigo fueron estudiados en el lapso de 1986 a 1989.

Los tejidos se fijaron en formol al 10%, se incluyeron en parafina y se - tificaron con hematoxilina-eosina. En algunos casos con un gran número de CL se efectuaron tinciones de Feulgen y ácido peryódico-Schiff y estudio inmunocuíf- mico con antígeno leucocitario común, MAC 387, lisozima y elastasa.

Se llevó a cabo una evaluación semicuantitativa de los CL, de 0 a +++, en la siguiente forma: 0 = ausencia de cuerpos de inclusión; + = se observaron en - escaso número únicamente con un aumento de 400X; ++ = se observaron en escaso - número con el objetivo de 250X y +++ = se apreciaron en gran número con un au- mento de 250X. Se evaluó también su ubicación en relación a los núcleos de las células epiteliales (supra e infranucleares), en la lámina propia o en la luz - de las glándulas y su presencia en mucosa normal adyacente a las lesiones y en adenocarcinomas asociados a PMF. La evaluación semicuantitativa fue efectuada

en forma independiente por tres patólogos; posteriormente se compararon los resultados y los casos en los que hubo discrepancia se discutieron en forma conjunta. Cuando un caso tuvo más de un pólipo solamente se tomó en consideración el pólipo que tenía cuerpos de inclusión o el que presentaba el mayor número de cuerpos citoplásmicos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de  $\chi^2$ , con un nivel de significancia de 0.05.

## RESULTADOS

La Tabla 1 muestra el número de casos con CL y la cantidad de los mismos en las diversas lesiones estudiadas. En relación a los pólipos tubulares, 88% de los casos correspondientes a PMF y 38% de los pólipos no familiares mostraron los cuerpos de inclusión ( $p < 0.01$ ). El porcentaje de pólipos adenomatosos con ++ a +++ de CL fue de 64 en los casos de PMF y 14 en los no familiares. En los especímenes de colectomía de PMF se apreció que la distribución y el número de CL variaron considerablemente de un pólipo a otro o de una a otra zona en el mismo pólipo; en numerosos pólipos no se encontraron cuerpos citoplásmicos y en otros fueron abundantes en pequeñas zonas.

De los 8 casos de pólipos vellosos o túbulovellosos. Seis (75%) tuvieron CL y en 3 casos fueron numerosos (++ a +++). Los cuerpos de inclusión se observaron en 45% de los casos de pólipos hiperplásicos de estómago, 45% de los casos de pólipos inflamatorios de colon y 12% de los casos de colitis ulcerosa inespecífica; en la mayoría de estas lesiones fueron escasos y solo en un pólipo inflamatorio de colon se encontraron en gran número (+++).

En la mucosa normal de 2 casos de PMF y en 3 casos de adenocarcinoma asociado a PMF hubo escasos CL.

Los CL se localizaron con mayor frecuencia en la porción infranuclear de las células epiteliales. En casi todos los casos con cuerpos apicales o supranucleares hubo también infranucleares en mayor número que aquellos. En el estroma de pólipos tubulares se apreciaron inclusiones cuando éstas fueron abundantes en el epitelio. En ningún caso se encontraron en la luz de las glándulas y no se identificaron en macrófagos intraepiteliales o del estroma. Las partículas se tiñeron con la técnica de Feulgen. La tinción de ácido peryódico-



Schiff y los estudios inmunoquímicos con antígeno leucocitario común, MAC 387, lisozima y elastasa fueron negativos.

## DISCUSION

En general los CL fueron más frecuentes y más abundantes en los pólipos tubulares de la PMF y los pólipos vellosos que en los pólipos tubulares no familiares y las lesiones hiperplásicas o inflamatorias del tubo digestivo.

La frecuencia de CL en pólipos de PMF fue semejante en el estudio de Rubio y col (6) y éste (98% y 88% respectivamente), aunque los casos con una cantidad mediana o grande de gránulos citoplásmicos (++ o +++) fueron más numerosos en el primer trabajo que en el nuestro (81% y 64% respectivamente).

El 38% de los pólipos tubulares no familiares del presente estudio mostró cuerpos de inclusión, comparado con el 100% de los casos de Rubio y col. Estos autores observaron escasos cuerpos intracitoplásmicos (+) en todos los casos de pólipos tubulares no familiares, mientras que en nuestro material no se observaron en el 61% de los pólipos, fueron escasos (+) en 23% y se encontraron en mediana o gran cantidad (++ a +++) en 14%. En las dos series la forma de evaluación del número de cuerpos citoplásmicos es comparable; Rubio y col graduaron como + el hallazgo de escasos cuerpos intracitoplásmicos, ++ la presencia de cantidad moderada y +++ una gran cantidad.

De acuerdo con los hallazgos de la presente revisión los CL no representan un dato morfológico de utilidad en el diagnóstico de los pólipos tubulares de la PMF. La ausencia de CL en un adenoma tubular no descarta la posibilidad de que corresponda a una PMF y el hallazgo de un gran número (+++) ocurre también

en adenomas tubulares no familiares, aunque es menos común que en la PMF (5.8% y 84% respectivamente,  $p < 0.005$ ). Por otra parte, Fisher y Sharkey expresaron que la observación de estos cuerpos en células epiteliales metastásicas no tiene utilidad práctica en la identificación del primario.

### CONCLUSIONES

En nuestra opinión los CL son restos de células resultantes de la forma de muerte celular descrita con el nombre de apoptosis, que es ocasionada por la activación de una endonucleasa endógena, ocurre en distintos tejidos y no se acompaña de una respuesta inflamatoria (7-12). Varios hechos parecen apoyar esta idea, que no ha sido expresada previamente: los CL y los cuerpos apoptóticos presentan una distribución semejante en distintas células y tejidos; tienen caracteres histológicos, histoquímicos y ultraestructurales similares, y ambos se observan en condiciones normales y en diversas lesiones.

Los CL y los cuerpos apoptóticos se encuentran en células epiteliales, en el espacio interepitelial y en macrófagos situados entre las células epiteliales o en el tejido de sostén (4, 6, 7, 10). Ambos cuerpos son redondos u ovoides, intensamente basófilos, de dimensiones similares y con frecuencia están rodeados por un halo claro. Otra característica común es la tinción positiva con el reactivo de Feulgen y negativa con ácido peryódico-Schiff (1, 3, 8). En forma semejante a los cuerpos apoptóticos (9) los CL no provocan una respuesta inflamatoria.

El estudio de ambas partículas con microscopio electrónico ha revelado fragmentos de cromatina condensada, con varios componentes citoplásmicos, como mitocondrias, porciones de retículo endoplásmico y vacuolas de lípidos; estos elementos se observan apretados y bien conservados, aunque en ocasiones hay mitocondrias hinchadas. Los dos tipos de cuerpos pueden estar limitados por una doble membrana o carecen de ella y pueden estar rodeados por una zona electrolítica que corresponde al halo descrito histológicamente (4, 7, 9).

Como se mencionó previamente, los CL se presentan en tejidos normales, en lesiones inflamatorias o regenerativas y en tumores. La apoptosis ocurre también en condiciones normales, como el desarrollo embrionario, la renovación celular y el envejecimiento y en diferentes condiciones patológicas: con la supresión de factores del crecimiento, la estimulación hormonal anormal, la quimioterapia, las radiaciones ionizantes o con luz ultravioleta, en lesión por linfocitos T citotóxicos o por células citotóxicas naturales y en tumores (11).

Casi todos los autores sugieren que los CL son restos de linfocitos (2-5). Por su distribución más común en estructuras glandulares es factible que se formen por destrucción de células epiteliales. La ausencia de cariorexis en las células epiteliales no descarta este origen debido a que la apoptosis es un proceso que se lleva a cabo rápidamente y los cuerpos apoptóticos son fagocitados y digeridos en corto tiempo. En células de corteza suprarrenal de rata, a las que se les susprime la estimulación con ACTH, se ha determinado que el tiempo de identificación de los cuerpos apoptóticos varía de 12 a 18 horas (9).

La frecuencia elevada de CL y el gran número de éstos en la PMF probablemente se debe a que la apoptosis es una forma de muerte celular muy común en tumores de seres humanos y de animales que expresan el gen c-myc (13) y en la PMF se ha demostrado una elevación del mRNA del gen c-myc 5 a 10 veces por arriba de los valores encontrados en la mucosa normal del colon (14).

NUMERO DE CUERPOS DE LEUCHTENBERGER EN DISTINTOS  
POLIPOS DE TUBO DIGESTIVO

NUMERO DE CUERPOS	POLIPOS ADENOMATOSOS		CUCI(+++)	POLIPOS HIPERPLASICOS	POLIPOS VELLOSOS	POLIPOS INFLAMATORIOS
	PTPMF(+)	PTNF(++)				
0	3	21	14	6	2	6
+	6	8	2	4	3	2
++	10	3	0	1	1	2
+++	6	2	0	0	2	1
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	25	34	16	11	8	11

- (+) PTPMF: Pólipos tubulares de poliposis múltiple familiar.  
 (++) PTNF: Pólipos tubulares no familiares.  
 (+++) CUCI: Colitis ulcerosa crónica inespecífica.

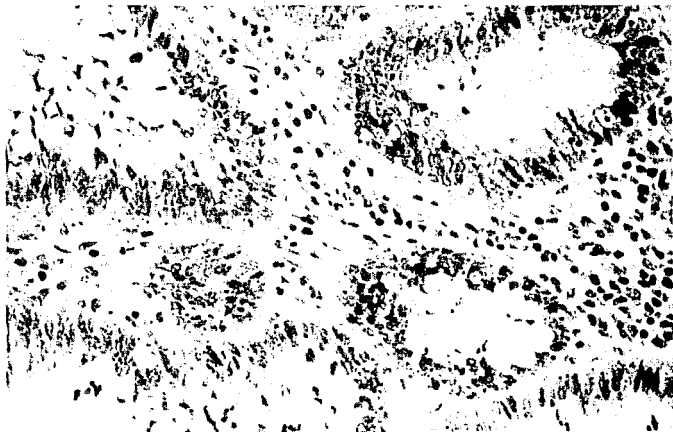


FIG. A. Cuerpos de Leichtenberger en mucosa intestinal.

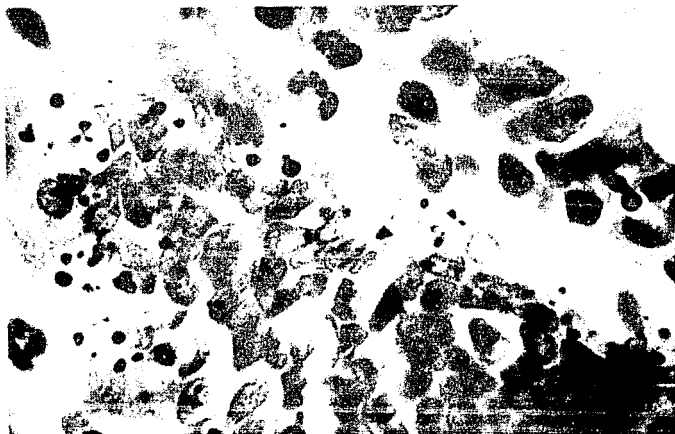


FIG. B Cuerpos de Leichtenberger, mucosa intestinal.



REFERENCIAS

1. Leuchtenberger C: Cytoplasmic "inclusion bodies" containing desoxyribose nucleic acid (DNA) in cells of human rectal polyps. *Lab Invest* 1954; 3: 132-142.
2. Cole JW, Holden WD: Postcolectomy regression of adenomatous polyps of the rectum. *Arch Surg* 1959; 79: 385-392.
3. Monis B, Mendeloff AI: Observations on inclusion bodies in normal and - pathologic mucosa of the colon in man. *J Nat Cancer Inst* 1961; 26: 1429-1443.
4. Fisher ER, Sharkey DA: The ultrastructure of colonic polyps and cancer - with special reference to the epithelial inclusion bodies of Leuchtenberger. *Cancer* 1962; 15: 160-170.
5. Walb D, Sandritter W: Inclusion bodies in rectal polyps. Cytophotometrical and qualitative histochemical investigations. *Arch Pathol* 1964; 78: 104-107.
6. Rubio CA, Alm T, Aly A, Poppen B: Intraepithelial bodies in colorectal - adenomas: Leuchtenberger bodies revisited. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: - 47-50.
7. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; - 26: 239-257.
8. Hopwood D, Levison DA: Atrophy and apoptosis in the cyclical human - - endometrium. *J Pathol* 1976; 119: 159-166.
9. Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR: Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980; 68: 251-306.
10. Searle J, Kerr JFR, Bishop CJ: Necrosis and apoptosis: distinct modes of - cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 1982; 17 (2): 229-259.
11. Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH: Apoptosis. The role of the endonuclease. *Am J Pathol* 1990; 136: 593-608.
12. Ledda-Columbano GM, Coni P, Curto M, Giacomini L, Faa G, Oliverio S, - - Piacentini M, Columbano A: Induction of two different modes of cell death, apoptosis and necrosis, in rat liver after a single dose of thioacetamide. *Am J Pathol* 1991; 139: 1099-1109.

13. Wyllie AH, Rose KA, Morris RG, Steel CM, Foster E, Spandidos DA: Rodent fibroblast tumours expressing human myc and ras genes: Growth, metastasis and endogenous oncogene expression. Br J Cancer 1987; 56: 251-259.
14. Erisman MD, Scott JK, Astrin SM: Evidence that the familial adenomatous - polyposis gene is involved in a subset of colon cancer with a complemen- table defect in c-myc regulation. Proc Natl Acad Sci 1989; 86: 4264-4268.