

11201

2036
HOSPITAL

14
112
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL

“ DR. MANUEL GEA GONZALEZ ”

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA

**“ SISTEMA NEUROENDOCRINO EN
HIGADO DE ADULTOS ”**

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE
INDIVIDUOS NORMALES Y
CIRROTICOS**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A

DRA. RUTH ADRIANA SERRANO VAZQUEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

MARZO DE 1994



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.

AUTORIZACIONES

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

SUBDIRECCION
DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS RIVERO LOPEZ

SUBDIRECTOR-DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL

GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

SUBDIRECCION
DE INVESTIGACION

DRA. MARIA DOLORES SAavedra ONTIVEROS

SUBDIRECTORA DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL

GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

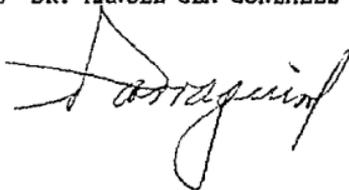
DRA. MARTHA TENA SUCK

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTINEZ
MEDICO ADSCRITO DEL
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Parraguire', written in a cursive style.

ANTECEDENTES:

Desde hace medio siglo, P. Masson y F. Dänish sugirieron el posible origen neural de algunos tumores carcinoides, aunque nociones menos definidas fueron discutidas desde principios de siglo. Feyrter postuló un sistema endócrino complejo que abarcaba células aisladas en el aparato gastrointestinal y vísceras relacionadas; agrupó estos elementos y los denominó "glándulas parácrinas-endócrinas periféricas."(4)

Dichas células se encuentran ampliamente distribuidas en el aparato gastrointestinal y vísceras relacionadas embriológicamente, y cuya función es la producción de aminas y/o péptidos relacionados como la serotonina (5-HT) el precursor de aminas, 5-hidroxitriptofano, la dehidrogenasa de alfa-glicorofosfato y esterasa o colesterasa.(5)

Han sido identificadas con la sigla APUD (descarboxilación y precursores de aminas). La característica esencial de estas células consiste en la incorporación de sustancias semejantes a DOPA o 5-HT, su descarboxilación subsecuente, la liberación de aminas biogénicas que pueden ser demostradas por fluorescencia inducida por formalina (FIF). (2)

Ultraestructuralmente, las células del sistema APUD, exhiben retículo endoplásmico rugoso y complejo de Golgi más o menos aparente y rico en ribosomas libres. El rasgo estructural es la presencia de gránulos secretorios redondos, electrodensos

en el interior del citoplasma con un halo pálido a su alrededor, limitado por una membrana. El diámetro de esos gránulos varía de 100 a 250 nM. (10)

La electrodensidad y configuración del núcleo es muy variable. Gránulos secretorios similares son encontrados no sólo en las células APUD; sin embargo, su presencia constante y su localización en la vecindad del aparato de Golgi son criterios de identidad útiles.(7)

Varios métodos fueron usados para demostrar la migración de las células APUD desde su origen en la cresta neural a través del mesodermo primitivo a su destino eventual en el intestino primitivo y tejidos relacionados. (4) Dentro del sistema APUD se incluyen células G y células semejantes a las A del estómago, que secretan polipéptidos; células D y células S duodenales; células E gastrointestinales; células pancreáticas aisladas, células de la médula adrenal y paraganglionares extra adrenales, células de la hipófisis que producen ACTH y SMH, células parafoliculares del tiroides, melanoblastos y posiblemente algún tipo de mastocitos (9). También otras células con características APUD pueden ser encontradas a través del aparato gastrointestinal, respiratorio y urogenital. Datos recientes indican que las células hipofisiarias productoras de FSH, LH y TSH son parte del sistema APUD, y otros investigadores incluyen las células paratiroides en este sistema (7).

Algunos estudios recientes sugirieron que de los 40 miembros de las células del sistema APUD, sólo 6 ó 7 se originan de la cresta neural. Otros parecerían ser derivados neurales o del ectodermo; en este grupo se incluyen al hipotálamo, pituitaria y células endócrinas paratiroides. Un gran grupo

constituido por células endócrinas gastroenteropancreáticas y biliares, derivan de "células neuroendócrinas programadas de origen ectoblástico".

Muchos APUDOMAS contienen células mixtas definidas inmunohistoquímicamente, que pueden secretar hormonas (8).

Según acuerdo de Kurutama y colaboradores, las células neuroendócrinas fueron examinadas histoquímicamente e inmunohistoquímicamente en el árbol biliar intrahéptico en niños y adultos, en pacientes sanos y en pacientes con hepatolitiasis. Las células endócrinas fueron escasas pero se encontraron constantemente en hígados normales (7). Casi todas las células neuroendócrinas fueron argirófilas o bien células que contenían somatostatina, y fueron encontradas usualmente en las glándulas peribiliares extramurales de hígados normales. En hepatolitiasis se encontró marcada proliferación de las glándulas peribiliares e hiperplasia del epitelio de superficie.

Posteriormente esas células neuroendócrinas fueron hiperplásicas en el conducto biliar afectado en dos pacientes con hepatolitiasis. Estos datos sugieren que las células argirófilas y las células que contienen somatostatina están fisiológicamente presentes en el árbol biliar intrahepático y muchas otras células endócrinas aparecen y proliferan en la hepatolitiasis (6). Estos hallazgos sugieren la participación de la acción reportada de esas hormonas en el flujo biliar de hígados normales y con hepatolitiasis.

La importancia de este estudio se basa en el hecho de la escasez de información e investigaciones en torno al Sistema Neuroendócrino hepático, tanto en hígados normales como en cirróticos.

El conocimiento de su distribución permite reconocer su probable participación en los mecanismos fisiopatológicos de algunas enfermedades que afectan el hígado.

MATERIAL Y METODO:

De los Archivos de Patología posmortem del Departamento de Patología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", se obtuvieron los bloques de parafina y laminillas de 150 hígados de los cuales 100 fueron normales (GRUPO 1) y 50 fueron con diagnóstico de Cirrosis (GRUPO 2).

El tejido hepático fue fijado en formol al 10% y procesado de la manera habitual en el Laboratorio del Departamento de Patología; se incluyeron en bloques de parafina, se realizaron cortes de 6 micras de espesor que se utilizaron para llevar a cabo la tinción de Hematoxilina y Eosina, la tinción argirófila de Grimelius, Reticulo y Churrukian y se realizaron cortes en blanco para procesarlos inmunohistoquímicamente mediante la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa (PAP). Se utilizaron los siguientes anticuerpos: Anticromogranina, antiserotonina, antienolasa neurona específica, antisomatostatina y anti alfa feto proteína. En cada determinación de inmunohistoquímica se usó un control negativo y un testigo positivo previamente identificado y, como cromógeno, se utilizó una solución a concentración conocida de diaminobencidina (DAB). Los anticuerpos primarios y secundarios en cada caso, fueron aplicados en diluciones de 1:50. La positividad de la reacción (café tabaco) se asignó de manera arbitraria en débil (X), presente (XX) e intensa (XXX) y la extensión de la positividad en ocasional (1 célula por 10 o más campos de alta resolución 40X), de acuerdo con escalas ordinales.

en virtud de que los cortes del parénquima hepático correspondían a las porciones centrales de la glándula, se

analizaron lo que para fines del estudio se denominaron conductos biliares intrahepáticos primarios o menores (colangiolos o conductillos terminales, conductos interlobulillares y conductos trabeculares o septales), para diferenciarlos de los conductos biliares intrahepáticos mayores (conductos de área, conductos segmentarios y conductos hepáticos derecho e izquierdo), que se localizan hacia las porciones periféricas del hígado y que, a diferencia de los anteriores, poseen glándulas peribiliares intra y extramurales. (6)

Finalmente, en el análisis estadístico se aplicó la prueba de Chi cuadrada con corrección continua de Yates (para 1 grado de libertad), escalas de medición ordinales y dimensionales.

RESULTADOS:

Del grupo de adultos sin cirrosis hepática, 38 eran individuos del sexo femenino y 62 del sexo masculino (Cuadro No. 1); en el grupo de adultos con cirrosis hepática 19 fueron del sexo femenino y 31 del sexo masculino, teniendo 2 adultos sanos por cada adulto con cirrosis hepática; el intervalo de edades fue de la 1a. a la 9a. décadas de la vida. (Gráfica No. 1)

En 12 de los 100 casos del GRUPO 1, hubo positividad débil (X) para los siguientes reactantes: 2 para Grimelius, 5 para Cromogranina, 3 para Enolasa neurona específica y 2 para Serotonina; dicha positividad se registró en forma ocasional entre el epitelio de revestimiento de los conductos trabeculares o septales. (Cuadro No. 2)

Dentro del GRUPO 2, hubo 13 casos positivos (XX), 1 en los que la positividad fue para 4 reactantes (Grimelius, Churrukian, Serotonina y Enolasa Neurona Especifica), 7 para Grimelius, 7 para Churrukian, 1 para Cromogranina, 1 para Enolasa Neurona Especifica y 1 para Serotonina (cuadro No. 4). Al igual que en el primer grupo, la positividad se registró en forma ocasional entre el epitelio de revestimiento de los conductos trabeculares o septales.

En ninguno de los casos estudiados había positividad en los colagiolos o conductos terminales y/o conductos interlobulillares.

El análisis estadístico inferencial (chi-cuadrada corregida) no mostró diferencia significativa ($p > 0.05$) entre los grupos estudiados.

DISCUSION:

El sistema APUD es un Sistema ampliamente distribuido en el organismo humano, cuyas funciones se relacionan con procesos de regulación del metabolismo celular; por lo que la existencia de células del Sistema Neuroendócrino Difuso en las vías biliares intrahepáticas, fundamentalmente en los acinos peribiliares -intra y extramurales- es un hecho que no deja lugar a dudas. Aunque su presencia ha sido demostrada por diferentes autores, tanto en condiciones normales como en algunos procesos patológicos, su papel funcional es todavía tema de investigación.

Uno de sus posibles mecanismos de acción, quizá entre otros, se ha relacionado con la liberación local (parácrina) de hormonas peptídicas que regulan la secreción y flujo biliares, ya sea facilitándolos (gastrina y glucagon) o bien inhibiéndolos (somatostatina). (5)

Por otro lado, Kurumaya y col. (6) encontraron diferencias significativas en la cantidad de células neuroendócrinas, expresadas en términos de densidad de acinos glandulares con células neuroendócrinas, siendo ésta mayor en los niños que en los adultos normales. La explicación de los autores a este fenómeno resalta que la población de células neuroendócrinas permanece relativamente constante a través del crecimiento y desarrollo de los individuos, en tanto los acinos glandulares se incrementan en la edad adulta.

La escasez de las células neuroendócrinas en los conductos biliares intrahepáticos menores, como se demostró en el

presente trabajo, es un hallazgo relevante o sobresaliente ya que indica que, en el tejido hepato-biliar, dichas células se localizan en compartimientos bien definidos (acino-glandulares) que seguramente guardan relación íntima con la función regional específica de la vía biliar, esta observación la comparten Kurumaya y col. (6) ya que en su estudio, ocasionalmente encuentran células neuroendócrinas en el espesor del epitelio de revestimiento de los conductos mayores.

CONCLUSIONES:

El sistema Neuroendócrino Difuso tiene poca o ninguna participación al menos en las funciones que se le atribuyen en lo que respecta a la regulación de la secreción y flujo de biliares, en los conductos menores.

Cabe señalar que para apoyar lo dicho, está el hecho de no haberse encontrado modificaciones o diferencias sustanciales entre los hígados de adultos normales y con cirrosis hepática, a pesar de la proliferación de conductos interlobulillares observada en el último grupo.

Es posible entonces, que la presencia de células neuroendócrinas en la vía biliar interahepática menor, sea un vestigio anatómico del desarrollo embriológico del Sistema APUD en el tejido hepato-biliar y que su demostración tenga más bien un significado morfostático que fisiológico o más aún patológico. Si bien se han informado casos muy raros de tumores neuroendócrinos primarios de hígado, (7, 9, 10) es más factible pensar en que su origen se encuentre en la vía biliar intrahepática mayor y no en la menor, y que las lesiones de la misma naturaleza que se han descrito conjuntamente con hepatocarcinomas (8), se traten más bien de hiperplasias de células neuroendócrinas causadas por algún efecto desconocido de la neoplasia primaria.

CUADRO No. 1
DISTRIBUCION DE ADULTOS SIN CIRROSIS HEPATICA
POR EDAD Y SEXO

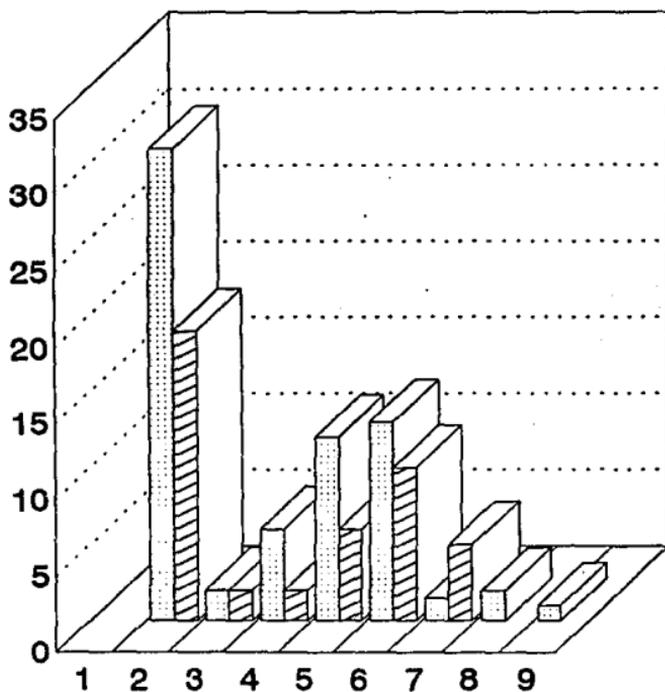
12

DECADA	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
2a.	31	19	50
3a.	1	1	2
4a.	5	1	6
5a.	10	5	15
6a.	11	8	19
7a.	1	4	5
8a.	2		2
9a.	1		1
TOTAL	62	38	100

FUENTE: ARCHIVO DE PATOLOGIA POSTMORTEM DEL DEPARTAMENTO
DE PATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

GRAFICA No. 1
PACIENTES ADULTOS CON CIRROSIS HEPATICA
SEGUN EDAD Y SEXO, EN PORCENTAJE.

13



HOMBRES		31	2	6	12	13	1.5	2	1
MUJERES		19	2	2	6	10	5		

DECADAS

FUENTE: ARCHIVO DE PATOLOGIA POSMORTEM DEL DEPARTAMENTO
 DE PATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL
 "DR. MANUEL GEA GONAZALEZ"

CUADRO No. 2**REACTANTES POSITIVOS EN LOS GRUPOS DE ADULTOS SIN PATOLOGÍA
HEPÁTICA Y CON CIRROSIS HEPÁTICA.**

14

REACTANTES	GRUPO 1 <small>(PACIENTES SIN CIRROSIS)</small>	GRUPO 2 <small>(PACIENTES CON CIRROSIS)</small>
GRIMELIUS	2 (+)	7 (+)
CHURRUKIAN	0	7 (+)
CROMOGRANINA	5 (+)	1 (+)
ENOLASA NEURONA ESPECIFICA	3 (+)	1 (+)
SEROTONINA	2 (+)	1 (+)

**FUENTE: ARCHIVO DE PATOLOGIA POSTMORTEM DEL
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

REFERENCIAS:

- 1.- Albores-Saavedra J, Mehrdad Nadji, et al: Intestinal Metaplasia of the Gallbladder, Hum. Pathol 17:614-620, 1986.
- 2.- Anthony di Sant' Agnese, MD; Karen L de Mesy Jesen: Human Prostatic Endocrine-Paracrine (APUD) Cells, Arch. Pathol Lab Med 1985; 109:607-612.
- 3.- David Godwin, H. MD; Carcinoid Tumors. An Analysis os 2837 cases: Cancer 36: 560-569, 1975.
- 4.- Gould Victor E,; Neuroendocrinomas and Neuroendocrine Carcinomas Hepathol 220-225, 1985.
- 5.- Guentes J. Krejs MD, Lelio Orci MD et al: Somatostatinoma Syndrome. Biochemical, Morphologic and Clinical features. The New England Journal of Medicine 301(6):9, 285-292, 1979.
- 6.- Hiroshi Kurumaya MD, Goroku Ohta: Endocrine Cells in the Intrahepatic Biliary Tree in Normal Livers and Hepatolithiasis; Arch Pathol Lab med 113; 143-147, 1989.
- 7.- Katsutoshi Miura MD and Haruyuki Shirasawa MD. Primary Carcinoid Tumor of the Liver. Am J Clin Pathol 1988; 89:561-564.
- 8.- Primack A, MD; Wilson J MD, Hepatocellular Carcinoma with the Carcinoid Syndrome. Cancer 27:1182-1189, 1971.
- 9.- Thomas FC Warner MD, In book Seo MD et al. Pancreatic-polypeptide-Producing Apudomas of the Liver. Cancer 46:1146-1151, 1980.
- 10.- William C Black MD and Heinz E Haffner, MD; Difuse Huperplasia of Gastric Argyrophil Cells and Multiples Carcinoid Tumors. An Historical and Ultraestructural Study, Cancer 21; 1080-1099, 1986.
- 11.- Yutaka Tsutsumi MD, Hiroshi Nagura, MD et al, Histochemical Studies of Metaplastic Lesions in the Gallbladder, Arch Pathol Lab Med 1984; 108-921.
- 12.- Larriva-Sahd J, Angeles-Angeles A, Hernández-Pando R, Muñoz-Fernández L, Rondan A, Orozco-Estevez H, and Campuzano-Fernández M, Ultraestructural and Inmunocytochemical Study of a Primary Gastrinoma od the Liver, Ultraestructural Pathology 16:667-672, 1992.