



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
20 DE NOVIEMBRE  
ISSSTE**

**INDICADORES HISTOLÓGICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DISPLASIA  
Y SU CORRELACIÓN CON P53 EN PACIENTES CON  
COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA INESPECÍFICA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALIDAD MÉDICA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:  
DR. CARLOS NICOLAS DE LEÓN RODRÍGUEZ**

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA Y ASESORA DE TESIS  
DRA. MARIA TERESA GORRÁEZ DE LA MORA**



**MÉXICO, DISTRITO FEDERAL JULIO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme la vida

A MI ESPOSA

Por su confianza, apoyo y paciencia

Gracias amor

P

A MIS PADRES

Por darme la fortaleza y sus bendiciones

A LA DRA. MARIA TERESA GORRAÉZ DE LA MORA

Por ser una excelente persona, maestra y compartir sus conocimientos

A LOS MEDICOS ADSCRITOS Y RESIDENTES

Gracias por sus consejos y compartir sus conocimientos, por hacerme sentir parte de esa gran familia

DR. JOSÉ LUIS ACEVES

Gracias por su asesoría y colaboración

## AUTORIZACION DE TESIS

**Indicadores histológicos para el diagnóstico de displasia y su correlación con p53 en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica.**

Registro de protocolo de investigación número: 140. 2010

---

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ  
Subdirector de enseñanza e investigación

---

DRA. MARIA TERESA GORRAÉZ DE LA MORA  
Profesora titular del curso de especialización en Anatomía Patológica y asesora de tesis.

---

DR. CARLOS NICOLAS DE LEÓN RODRÍGUEZ  
Autor de tesis

## INDICE

ANTECEDENES. ....	1
JUSTIFICACIÓN. ....	2
HIPÓTESIS. ....	3
OBJETIVOS. ....	3
MATERIAL Y MÉTODOS. ....	3-5
ANALISIS ESTADISTICO. ....	6
RESULTADOS. ....	6
TABLAS Y GRAFICAS. ....	6-9
FOTOGRAFÍAS MICROSCÓPICAS. ....	10-12
DISCUSIÓN. ....	13
CONCLUSIÓN. ....	14
CORRELACION CLINICA. ....	15
BIBLIOGRAFÍA. ....	16

## ANTECEDENTES

La colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) es reconocida como un proceso inflamatorio crónico y recidivante, de patogenia desconocida, limitada a la mucosa y submucosa colorectal con una distribución difusa y continua (1). Los pacientes con esta enfermedad tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorectal, que aquellos que no la padecen. Se cree que el cáncer colorectal se inicia como una displasia en pacientes con CUCI pre-existente. (4)

La displasia se define como una alteración neoplásica epitelial proliferativa. Se caracteriza morfológicamente por elongación de la cripta, disminución y dislocación de la mucina hacia la base de la célula, aumento del tamaño e hiperchromacia del núcleo, difusión de la cromatina y puede haber mitosis anormales, sin embargo a la fecha aún existen discrepancias entre patólogos expertos para el diagnóstico inequívoco de estas alteración de alta significancia para el paciente y el médico tratante (5)

Un meta metanálisis informa que el riesgo de cáncer colorrectal para pacientes con colitis es del 2% después de 10 años, 18% después de 20 años y del 28% después de 30 años de padecer la enfermedad (6). En total, el riesgo relativo de contraer cáncer colorrectal aumenta de cinco a diez veces aproximadamente en comparación con los pacientes del grupo de control pareados por edad. (7,8), sin embargo, recientemente otros autores refieren una relación de riesgo de desarrollar cáncer de nueve veces en pacientes con lesión de bajo grado y doce veces en lesiones de alto grado (9).

La edad media de aparición del carcinoma colorrectal (CCR) en estos pacientes es menor que en las formas esporádicas (40-50 para los primeros y de 60 años o mas para los segundos). La incidencia parece incrementarse en un 0.5% anual tras los primeros 7 a 8 años a partir del inicio de la enfermedad en pacientes con pancolitis, por lo que dicho riesgo se ha relacionado tanto con la extensión como la duración de la enfermedad (9). En pacientes con pancolitis, el riesgo aumenta a partir de los primeros 8 a 10 años de padecer la enfermedad con una incidencia acumulada de 5 a 10% a los 20 años y del 12 al 20% a los 30 años del inicio y riesgo absoluto se eleva al 30% tras 35 años de enfermedad (10)

La respuesta del organismo a desarrollar cáncer no tiene un mecanismo único, pero tiene mucho paralelismo con la inflamación y la cicatrización de heridas. Las células inflamatorias y la liberación de citocinas en los tumores dan mayores probabilidades de contribuir al crecimiento del tumor, la progresión y la inmunosupresión, y al huésped para montar una respuesta antineoplásica eficaz. Por otra parte en estudios experimentales se ha visto que la susceptibilidad al cáncer y la severidad del mismo puede estar asociada con polimorfismos funcionales de los genes de las citocinas inflamatorias, y la supresión o la inhibición de citoquinas inflamatorias inhiben el desarrollo del cáncer. Si el daño genético es el primer paso "que enciende el fuego " para la neoplasia, algunos tipos de inflamación pueden proporcionar el combustible "que alimenta las llamas" (11)

Las infecciones persistentes dentro del huésped inducen una inflamación crónica. Los leucocitos y otras células fagocíticas se infiere hacen daño al ADN de las células que proliferan a través de la generación de oxígeno reactivo y nitrógeno que se producen normalmente en estas células para combatir la infección, esta reacción de peroxinitrito es un agente

mutagénico, por lo tanto repite el daño tisular y la regeneración de los tejidos en presencia de nitrógeno altamente reactivo y el oxígeno liberado de las células inflamatorias interactúan con el ADN en la proliferación del epitelio dando como resultado una alteraciones genómicas permanentes tales como mutaciones puntuales, deleciones o reordenamientos. De hecho las mutaciones del p53 se pueden observarse con frecuencia similar a las de los tumores en enfermedades inflamatorias crónicas. (12)

En diferentes publicaciones se ha informado que la expresión del gen p53 se presenta en el 59.5% de la colitis ulcerativa, considerándolo como un acontecimiento clave en el desarrollo de la displasia (13). El gen p53 (TP53) fue descubierto en 1979 y hasta la fecha se le sigue considerando uno de los genes más importantemente relacionado con el cáncer. Este gen, localizado en el cromosoma 17 produce una proteína que funciona como un factor de transcripción involucrado en la división celular y simultáneamente interviene en el control del crecimiento celular (14).

## **JUSTIFICACION**

La displasia se define como una alteración neoplásica epitelial proliferativa. Se caracteriza morfológicamente por elongación y distorsión de la cripta, disminución y dislocación de la mucina hacia la base de la célula o transformación de las células globosas en células en anillo de sello, los núcleos aumentan su tamaño, se alargan y se estratifican con aumento y dispersión de la cromatina y también pueden existir mitosis anormales. Sin embargo aún no existen criterios consensuados entre patólogos expertos para el diagnóstico preciso. (5)

No se ha establecido a la fecha una calificación histológica que unifique criterios diagnósticos de displasia en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica. Debido a esto, es difícil estadificar con eficiencia a los pacientes que cursan con CUCI, afectando consecuentemente el tratamiento que deberá ser aplicado a cada paciente.

Consideramos que la determinación de la utilidad de una calificación histológico de displasia, ayudará a identificar con mayor precisión la presencia de la misma en pacientes con CUCI, reduciendo así la variabilidad diagnóstica informada en diferentes publicaciones y en la experiencia en nuestra institución y en consecuencia coadyuvará en la toma de decisiones para la aplicación del tratamiento que requiere cada uno de los pacientes con esta patología.



## **PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA**

A la fecha no existe una calificación que realice con mayor precisión el diagnóstico de displasia en pacientes con CUCI. A la fecha el diagnóstico depende de la experiencia del patólogo evaluador y del número de cortes histológicos observados, con la consecuente variabilidad intra e inter evaluadores, lo da como consecuencia criterios de tratamiento en las diferentes instituciones de salud pública y privada. Considerando esto, planteamos las siguientes preguntas de investigación:

1. Cuál es la utilidad de contar con una calificación histológico de displasia en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica.
2. Cuál es la asociación entre la calificación histológico de displasia con la expresión del gen p53 en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica.

## **HIPOTESIS**

1. La calificación histológica de es muy útil para establecer el diagnóstico de displasia en pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica.
2. La asociación de la expresión del gen p53 con la calificación histológica de displasia en base a las características histopatológicas se espera por arriba del 70% en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Establecer la utilidad de una calificación histológica de displasia y su asociación con la expresión del gen p53 en pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica.

### **ESPECIFICOS**

1. Determinar la sensibilidad y especificidad de la calificación histológica de displasia en pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica.
2. Determinar la asociación de la expresión del gen p53 con los parámetros de la calificación histológica de displasia de los pacientes portadores de Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica.

## **POBLACION**

Pacientes con diagnóstico clínico de Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica atendidos en el servicio de Gastroenterología con biopsias tomadas en el Servicio de Endoscopias y evaluadas en el servicio de Patología.

### **Criterios de inclusión**

- 1.- Biopsias de pacientes adultos de cualquier sexo con diagnóstico histopatológico de CUCI.

### **Criterios de exclusión**

1. Biopsias de pacientes con patologías autoinmunes o genéticas agregadas al CUCI.
2. Biopsias con diagnóstico de cáncer de colon avanzado.

### **Criterios de eliminación**

1. Biopsias en malas condiciones de preservación, con tejido insuficiente o ausencia de bloque tisular

## **MATERIAL Y METODOS**

**Tipo de estudio:** Es un estudio transversal, retrolectivo.

Revisamos los biblióratos del servicio de Patología de pacientes que cumplieron los criterios de selección del 2004 al 2009 y del expediente clínico se registraron las siguientes variables: Edad, género y número de registro de las biopsias.

Las biopsias procesadas y previamente teñidas con Hematoxilina y Eosina (HE) se sometieron a la calificación histológica con los parámetros seleccionados, el bloque tisular se sometió a estudio de inmunihistoquímica para determinar la expresión del gen P53. La evaluación histológica fue realizada por dos patólogos experimentados en microscopio óptico modelo Leica DM1000 de 5 objetivos. Previo al estudio los diagnósticos histopatológicos fueron

sometidos a evaluación de variabilidad inter e intra observador, mostrando una Kappa de 0.92.

Se utilizó un grupo control de biopsias de colon sin alteraciones

### **Técnica de Inmunohistoquímica para P53**

Se realizaron los siguientes procedimientos:

1. Recuperar antigénica con buffer de citratos pH 7 por 10 minutos a 121 °C en olla de presión.
2. Enfriar de la laminilla por 20 minutos a temperatura ambiente.
3. Bloquear de inmunoperoxidasa endógena por 5 minutos.
4. Incubar del anticuerpo p53 (DAKO monoclonal mouse, anti-human, Clonel/DO-7) por 30 minutos a temperatura ambiente.
5. Incubar del sistema de detección LSAB por 30 minutos a temperatura ambiente.
6. Incubar DAB a temperatura ambiente.
7. Contrastar con hematoxilina de Harris.
8. Cubrir la muestra.

### **Evaluación de Laminillas**

Cada biopsia se evaluó y calificó de acuerdo a parámetros Histológico de Displasia de acuerdo a las siguientes características:

#### **Elongación de criptas:**

- Ausente (0 puntos): Cuando comparta características histológicas similares a las biopsias control
- Leve (1 punto): Cuando la elongación de la cripta sea de un 25% en relación a las biopsias control
- Moderada (2 puntos): Cuando la elongación de la cripta sea de un 50% en relación a las biopsias control
- Intensa (3 puntos): Cuando la elongación de la cripta sea mayor del 50% en relación a las biopsias control.

#### **Disminución y dislocación de la mucina hacia la base de la célula.**

- Ausente (0 puntos): Cuando no exista disminución o dislocación igual a las laminillas control
- Leve: (1 punto) Cuando presente disminución y dislocación de la mucina en un 80% en relación a las biopsias control
- Moderada: (2 puntos) Con una disminución de la mucina y dislocación de una 50% en relación a las biopsia control.

- Intensa (3 puntos): Con disminución de la mucina mayor al 50% en relación con las biopsias control.

**Núcleos aumentados de tamaño e hipercromáticos**

- Ausente (0 puntos): Cuando compartan características semejantes a los núcleos de de las laminillas control
- Leve (1 punto): Cuando el núcleo ocupe de un 30 a 50% el espacio de la célula
- Moderada (2 puntos): Cuando el núcleo ocupe entre un 51 a 75% de la célula
- Intensa (3 puntos): Cuando el núcleo ocupe más del 76% el tamaño de la célula.

**Situación del núcleo en la célula**

- Basal (0 puntos)
- Mitad inferior de la célula (1 punto)
- Mitad superior de la célula (2 puntos)
- Porción apical de la célula (3 puntos)

**Mitosis según su localización en la cripta**

- Tercio inferior (0 puntos)
- Tercio medio (1 punto)
- Tercio superior (2 puntos)

**Expresión de gen p53**

- <25% (0 puntos)
- 25% (1 punto)
- 75% (2 puntos)
- 100% (3 puntos)

**Grado de displasia**

<b>SIN DISPLASIA</b>	<b>0</b>
<b>DISPLASIA</b>	<b>&gt; 6 puntos</b>
Bajo Grado	6 A 12
Alto Grado	13-15

### **Análisis estadístico**

Utilizamos el programa estadístico spss 16.0 para Windows. Para el análisis descriptivo utilizamos medidas absolutas y relativas, mostrando la información en tablas y graficas. La asociación se determinó con Correlación de Pearson. La variabilidad intra e inter observador será evaluada mediante prueba Kappa y la Sensibilidad y Especificidad del escore histológico de displasia con curvas ROC. Consideraremos significancia estadística con  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Analizamos 50 biopsias de pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica. No se observó diferencias importantes en la distribución por género: Masculino 46% (n=23 y femenino 54% (n=27). *Grafica 1* El análisis histológico mostró mayor proporción en grado leve-moderado en la disminución de mucina hacia la base de las criptas (84%); elongación de criptas (69%) y núcleos aumentados de tamaño e hiper cromáticos (88%). *Grafica 2, figuras 1 y 2.* La situación del núcleo y mitosis por su localización fue predominantemente inferior (90%). *Gráfica 3, Tabla 1 y figuras 3 y 4.*

Las variables de la calificación histológica de displasia mostraron una correlación significativa con la presencia de displasia ( $p < 0.01$  a  $0.001$ ), destacando la situación del núcleo y la mitosis por su situación en la cripta ( $r = 0.70$  y  $r = 0.69$   $p < 0.001$  respectivamente). La expresión del marcador P53 igualmente mostró una correlación significativa con la presencia de displasia ( $r = 0.53$   $p < 0.001$ ). *Tabla 2 y figura 5 y 6.*

La cuantificación de la calificación histológica para diagnosticar displasia mostró una correlación muy importante y significativa con el marcador p53 ( $r = 0.88$   $p < 0.001$ ). La sensibilidad y especificidad de las características histológicas asociadas con la presencia de displasia fue importante (S= 80-86% y E= 90-95%), destacando la utilidad de la calificación histológica para detectar displasia, con una sensibilidad de 96% y especificidad de 90%. *Tabla 3*

Grafica 1 DISTRIBUCION PROPORCIONAL POR SEXO.

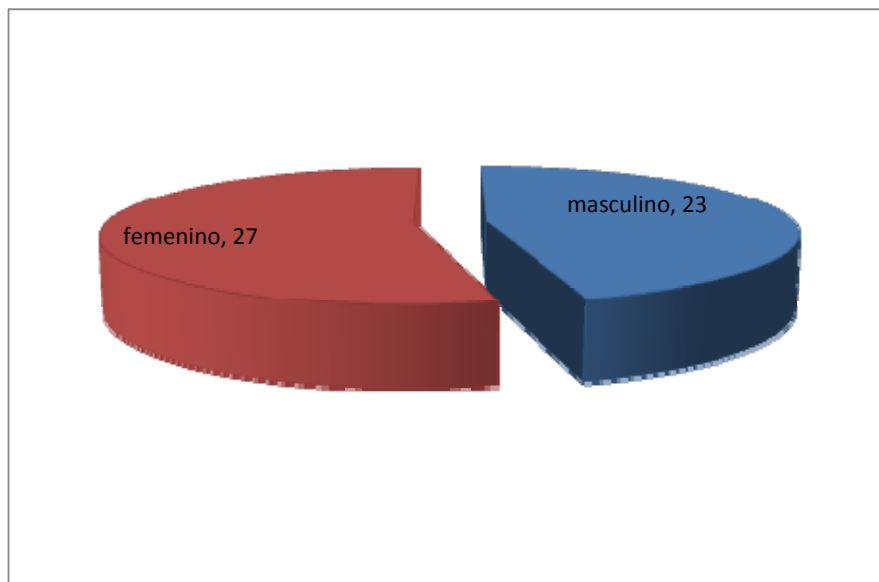
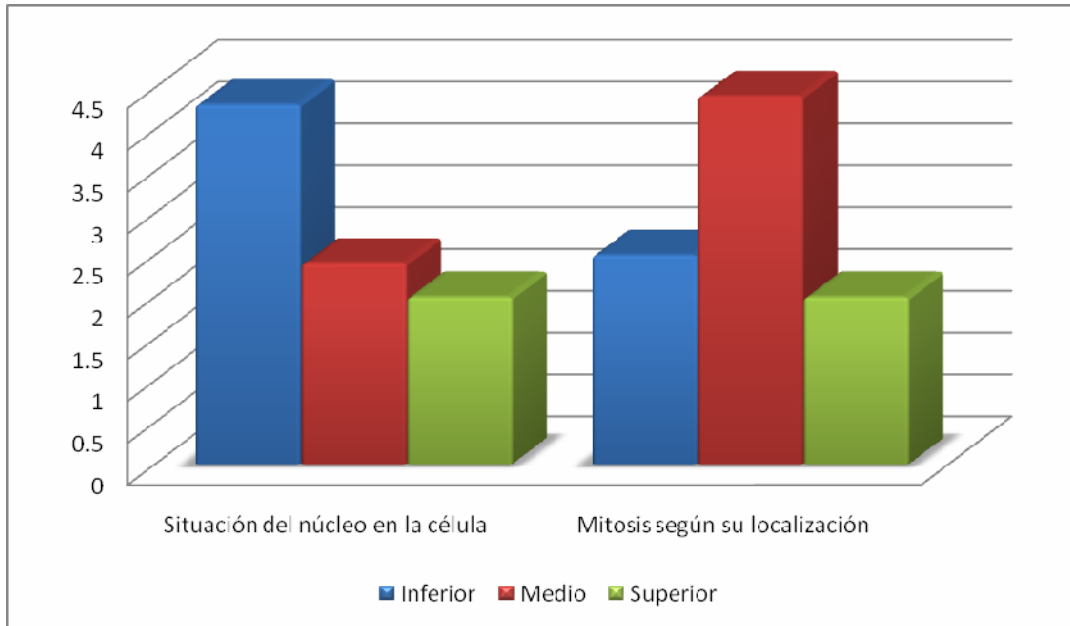




Tabla 1 DISTRIBUCION PROPORCIONAL DE LAS CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LAS LAMINILLAS ANALIZADAS

	FRECUENCIA	%
<b>DISMINUCIÓN DE LA MUCINA HACIA LA BASE DE LAS CELULAS</b>		
AUSENTE	7	14
LEVE	33	66
MODERADA	9	18
INTENSA	1	2
TOTAL	50	100
<b>ELONGACION DE CRIPTAS</b>		
AUSENTE	10	20
LEVE	23	46
MODERADA	14	23
INTENSA	3	6
TOTAL	50	100
<b>NUCLEOS AUMENTADOS DE TAMAÑO E HIPERCROMATICOS</b>		
AUSENTE	5	10
LEVE	29	58
MODERADA	15	30
INTENSA	1	2
TOTAL	50	100
<b>SITUACION DEL NUCLEO</b>		
INFERIOR	45	90
TERCIO MEDIO	3	6
TERCIO SUPERIOR	2	4
TOTAL	50	100
<b>MITOSIS SEGÚN SU LOCALIZACION</b>		
INFERIOR	45	90
MEDIO	3	6
SUPERIOR	2	4
TOTAL	50	100
<b>EXPRESION P53</b>		
<25%	31	62
26 – 74%	10	20
75 – 89%	2	10
>90%	4	8
TOTAL	50	100

Grafica 2 FRECUENCIA DE INDICADORES HISTOLOGICOS



Grafica 3 EXPRESION DE P53 EN ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUIMICA

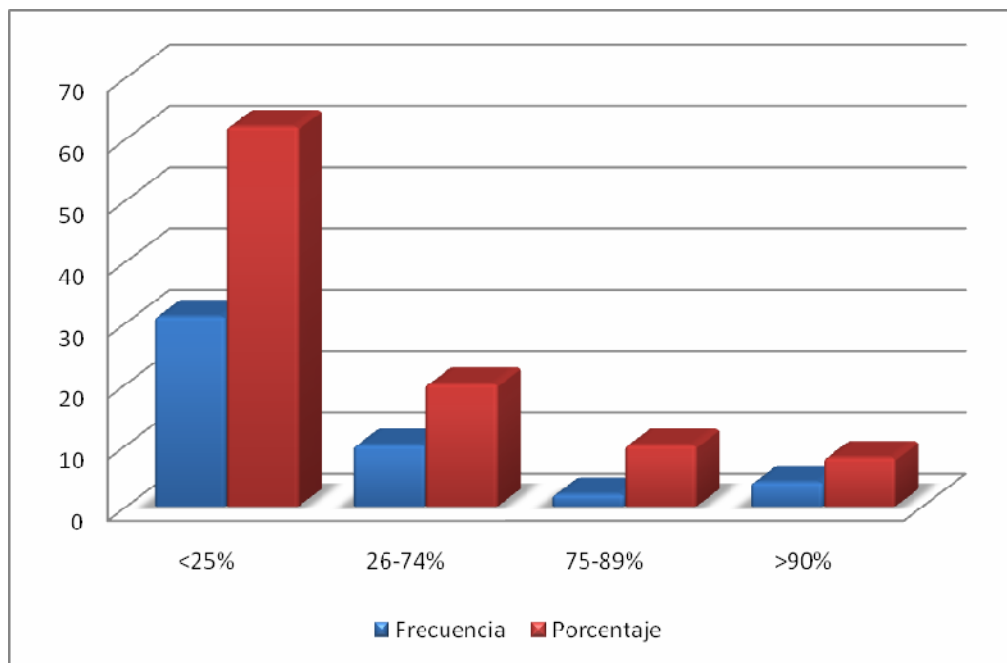


Tabla 2 CORRELACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA CALIFICACIÓN HISTOLOGICA CON LA PRESENCIA DE DISPLASIA

	r	P
Disminución de la mucina y dislocación hacia la base de las células	0.55	0.001
Elongación de la criptas	0.14	0.30
Núcleos aumentados de tamaño e hipercromáticos	0.59	0.001
Situación del núcleo	0.70	0.001
Mitosis según su localización en la cripta	0.36	0.010
Expresión de p53	0.52	0.001

Tabla 3 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA CALIFICACIÓN HISTOLOGICA PARA DIAGNÓSTICAR DISPLASIA EN PACIENTES CON CUCI.

	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
<b>SCORE HISTOLOGICO PARA DIAGNOSTICO DE DISPLASIA</b>	<b>96</b>	<b>90</b>
Disminución de mucina celular	80	89
Núcleos aumentados de tamaño e hipercromáticos	86	95
Situación del núcleo y mitosis según su localización	82	90

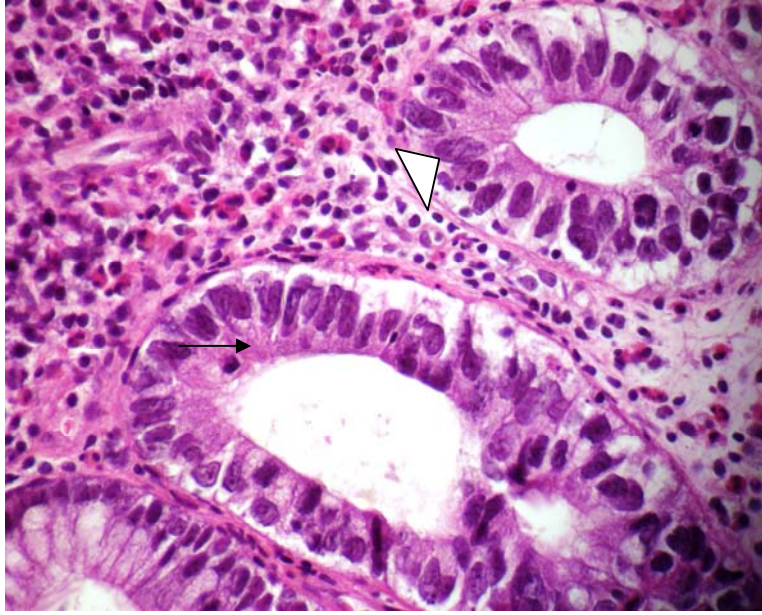


Figura 1 Imagen histológica a 40X de un paciente con CUCI. La flecha indica disminución de la mucina y la cabeza de flecha núcleos aumentados de tamaño.

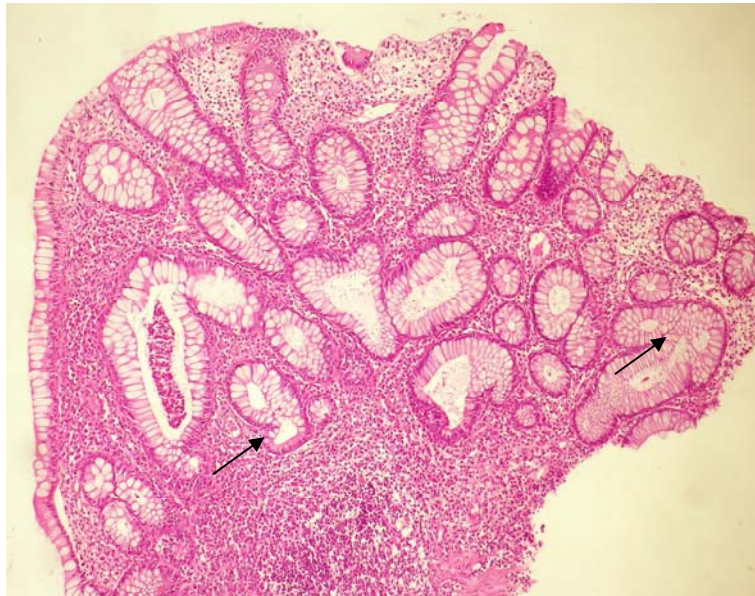


Figura 2 Imagen histológica a 10X de un paciente con CUCI. Las flechas indica la elongación de las criptas.

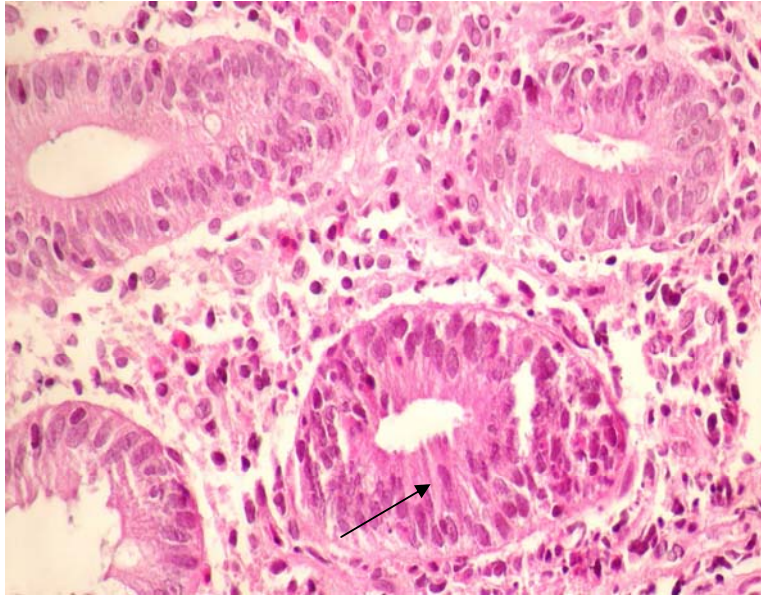


Figura 3 Imagen histológica a 40X de un paciente con CUCI. Las flechas indican la situación basal del núcleo en la célula y su elongación.

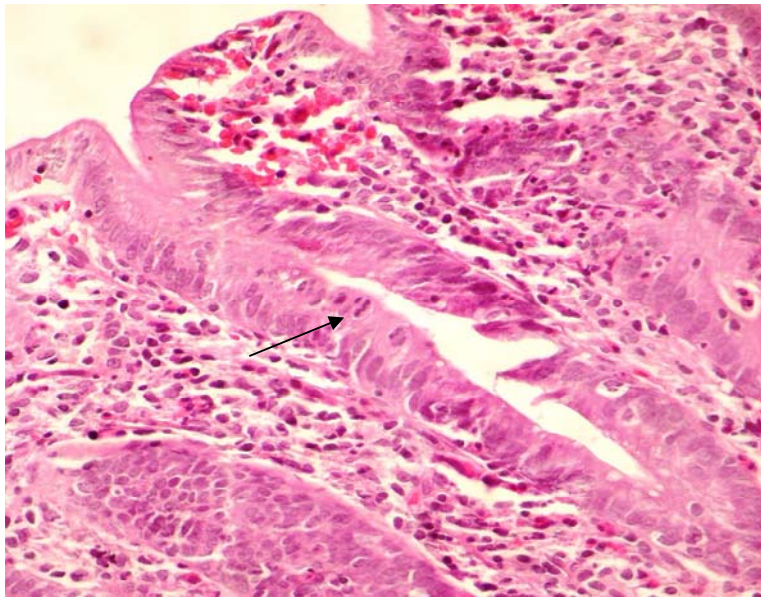


Figura 5 Imagen histológica a 40X de un paciente con CUCI. La flecha indica célula en mitosis en las criptas.

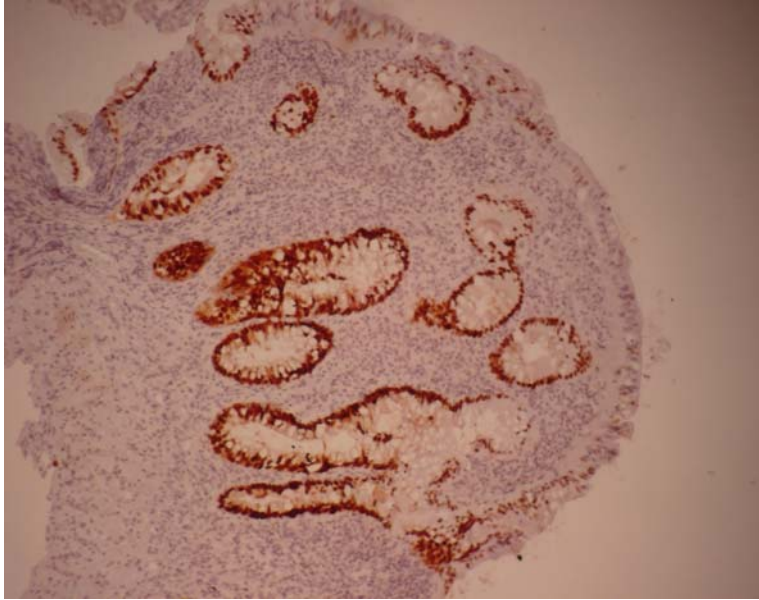


Figura 6 Imagen de inmunohistoquímica (10x) en donde se observa en color café ocre la expresión del gen p53 en CUCI.

## DISCUSIÓN

El cáncer de colon es una patología con pronóstico de sobrevida pobre, por lo que es indispensable la detección de lesiones precursoras. Dentro de estas últimas hay diferentes publicaciones que indican algunas alteraciones celulares como características aisladas de esta patología, también se han observado variabilidad interpretativa entre patólogos evaluadores (22). Para unificar criterios diagnósticos de displasia o cáncer incipiente de colon en pacientes con CUCI proponemos un a calificación histopatológico que involucra las principales características morfológicas comúnmente asociadas con la presencia de displasia y que pueda ser reproducible.

Los hallazgos de nuestro estudio mostraron alta sensibilidad (96%) y especificidad (90%) de la calificación histopatológica para diagnosticar displasia con un puntaje mayor de 6, destacando la disminución de mucina celular, núcleos aumentados de tamaño e hiper cromáticos, situación del núcleo y mitosis según su localización, con asociaciones significativas y sensibilidad y especificidad también altas. *Tabla 2 y 3* En base a estos hallazgos, podemos considerar que es de gran utilidad la aplicación de la calificación histopatológica de displasia en nuestra población y es recomendable e importante determinar su utilidad en otros grupos de pacientes en diferentes instituciones de salud.

Por otro lado, diferentes publicaciones informan sobre una fuerte asociación de displasia con la alteración del gen p53 en pacientes con CUCI. Nuestros hallazgos mostraron una asociación significativa entre la identificación del gen con la presencia de displasia en la población estudiada, sugiriendo que la asociación de las características histopatológicas incluidas en esta calificación influyen importantemente en la cuantificación total para establecer la presencia de displasia. *Tabla 2*

El análisis individual de las características histológicas de las células mostró la situación del núcleo como más representativa, con asociación muy importante y significativa ( $r=0.70$   $p<0.001$ ), seguida por el tamaño e hiper cromía de los núcleos ( $r=0.59$   $p<0.001$ ), sugiriendo que estas dos características de la alteración celular deben ser consideradas siempre por el patólogo dentro de la evaluación de cortes histológicos de pacientes con CUCI.

La fisiopatología de esta enfermedad involucra también factores ambientales como tabaquismo, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca; factores dietéticos como el consumo de margarina; inmunológicos, genéticos y otros factores como el consumo de anticonceptivos orales, sin conocerse a la fecha la etiología precisa de la enfermedad, sin embargo, múltiples investigaciones coinciden de que se trata de una alteración de la mucosa del colón que desencadena un proceso inflamatorio intenso.(14-19 ). En el proceso regenerativo de las lesiones se encuentran involucradas células troncales multipotenciales localizadas hacia la base de las criptas, las cuales, en su acelerado proceso de activación y diferenciación promueve alteraciones celulares, en su propia mecánica de diferenciación y/o en las células sanas adyacentes mediante un efecto parácrino, aunque esta hipótesis suena atractiva aún no se ha identificado como factor causal en las diferentes investigaciones publicadas (19).

Algunas de estas células caliciformes pueden ser distroficadas en las que las gotitas de mucina están presentes en la base más que en la porción apical de la célula.

Las alteraciones histológicas en el núcleo, informadas en diferentes estudios y observadas en nuestros hallazgos, que identifican la presencia de displasia obedecen al incremento excesivo en el DNA y pérdida de su polaridad, indicando que las células permanecen en división celular descontrolada (12,17).

Por otro lado, se conoce que la expresión del gen p53 localizado en el cromosoma 17 actúa como un supresor de apoptosis celular en el control del paso de la fase G1 a fase S del ciclo celular, de tal manera que a mayor expresión del gen mayor riesgo de displasia. (20,21)

En suma, los hallazgos de este estudio indican una gran utilidad de la calificación histológica de displasia, con elevada Sensibilidad y Especificidad para establecer diagnóstico de displasia en pacientes con CUCI, además de corroborar una asociación significativa de la expresión del gen p53 con la presencia de displasia y esta última con las alteraciones histológicas contempladas en la calificación.

#### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Los hallazgos de nuestro estudio aún deben ser validados con otras investigaciones en población atendida en otras instituciones de salud aplicando lo propuesto para poder determinar su reproducibilidad y utilidad. El objeto de tener una mejor herramienta diagnóstica fácil y accesible para el diagnóstico histológico de displasia en biopsias de pacientes con CUCI. Además el estudio se puede ampliar en muestras de pacientes con mayor tiempo de evolución y verificar su aplicabilidad en la displasia de alto grado, pues prácticamente todos los casos incluidos en este estudio mostraron displasia de bajo grado.



## **CONCLUSIONES**

La calificación histológica propuesta para identificar displasia en pacientes con CUCI tiene alta sensibilidad y especificidad.

Las alteraciones celulares observadas en pacientes con CUCI con una calificación mayor de 6 puntos tienen una asociación importante y significativa con la presencia de displasia.

Este estudio da pie para ser ampliado con la revisión de la información clínica para correlacionar grado de displasia (calificación) y tiempo de evolución de la enfermedad inflamatoria crónica del colon.

## CORRELACION CLINICA

Núm. de Quirúrgico	Edad	Datos Clínicos	Puntos
Q-09-1675, Q-09-2985,	61	CUCI en fase activa con atipia.	9, 8
Q-09-1750	73	CUCI en fase activa de 9 años de evolución.	11
Q-09-2324, Q-09-2055	44	Pancolitis de 2 años de evolución y pseudopolipos por endoscopia.	6 y 7
Q-09-2978, Q-08-9130 Q-08-9283.	39	CUCI de 3 años de evolución.	7, 7 y 8
Q-08-594	57	CUCI atresia de vías biliares, cirrosis biliar primaria, pancolitis	7
Q-08-7361	67	CUCI con cambios degenerativos del epitelio, DM I, radioterapia secundaria a CACU hace 30 años, CUCI con mala evolución.	6
Q-09-3068, Q-08-7567, Q-08-8663	61	CUCI con atipia epitelial moderada, CUCI activa grave, colectomía, antecedente de colangitis esclerosante.	7, 8 y 9
Q-08-8758, Q-08-1905	53	CUCI en fase de resolución, DM II, con mejoría clínica.	8 y 7
Q-07-2330	27	Pancolitis, PO colectomía secundaria a abdomen agudo por oclusión intestinal.	8
Q-06-1808	56	CUCI de 8 años de evolución.	6
Q-06-4210	52	CUCI inactiva con antecedente de LNH B con 8 ciclos de quimioterapia en el 2005.	6
Q-06-6784	15	Pancolitis con mejoría.	12
Q-05-8534	68	CUCI con pólipo adenomatoso.	8

De los 20 casos con displasia según nuestro índice histológico 18 están relacionados clínicamente con mala evolución.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vera Mendoza MI, De la Morena Madrigal EJ, Llorente Pérez B, Abreu García L. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo Enfermedad de Crohn .Medicine 1996; 7:158-64.
2. Rodríguez-Leal GA. Enfermedad inflamatoria intestinal: Epidemiología y patogénesis, Medica Sur 2001; 8:84-9.
3. Bernstein CN. Ulcerative Colitis with Low-Grade Dysplasia. Gastroenterology 2004; 127(3):950-956.
4. Fujii S, T Fujimori, T Chiba. La utilidad del análisis de la alteración de p53 y la observación de la microestructura de superficie para el diagnóstico de la colitis ulcerosa asociada a neoplasia colorrectal. J Exp Clin Cancer Res. 2003; 22 (1):107-15.
5. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. Am J Gastroenterology 1996; 91: 864-72.
6. De la Morena Madrigal EJ, Panizo Alcañiz J, Vera Mendoza MI, Abreu García L. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Medicine 1996; 7: 165-71.
7. Jean-Francois FLEJOU. Precancerous lesions and IBD – pathological aspects, Gastroenterology Clin Biol 2004;28:D140-D148.
8. T. THOMAS. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis, 2007 The Authors, Aliment Pharmacol Ther 25, 657–668, Journal compilation.
9. Pietro GA, Lawrence SF. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterology Clin North Am.1999;28:1-26.
10. Thomas Ullman. Diagnosis and Management of Dysplasia in Patients with, Ulcerative Colitis and Cohn's Disease of the Colon, Inflamm Bowel Dis, Volume 15, Number 4, April 2009
11. F.Balkwill, A.Mantovani Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*, Volume 357, Issue 9255, Pages 539-545
12. Lisa M. Coussens, Inflammation and cancer, available in PMC 2010 January 7. Nature. 2002 December 19; 420(6917): 860–867. Doi: 10.1038/nature01322.
13. Li J, Huang Q. Alterations of p53 gene and microsatellite instability in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated colorectal cancer, Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2004;33 (2):108-14.
14. T Yoshida. Disruption of the p53-p53r2 DNA repair system in ulcerative colitis contributes to colon tumorigenesis. Int J Cancer. 2006; 118(6):1395-403.
15. J. EADEN\*, colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study, Aliment Pharmacology Ther 2000; 14: 145±153.
16. Boyko, EJ. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. N Engl J Med. 1987 Mar 19;316(12):707-10.
17. Gassman MS, sensibilidad a la lactosa durante la infancia en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Am J Gastroenterol . 07 1990 ; 85 (7) :838-40.
18. Snook, JA, de Salva, HJ, Jewell, DP. The association of autoimmune disease with inflammatory bowel disease. Q J Med 1998; 72:835.
19. Huerto TR, La uveítis y eritema nudoso en la enfermedad inflamatoria intestinal: características clínicas y el papel de los genes HLA, Gastroenterología. 2002 Sep; 123 (3):714-8.
20. Sqn Ldr P Kinra, Study of p53 and bcl-2 Oncoproteins in Ulcerative Colitis with Dysplasia, MJAFI, Vol. 61, No. 2, 2005, 127-129.
21. Anis Ahmadi, Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: The search continues, World J Gastroenterology 2009 January 7; 15(1): 61-66.