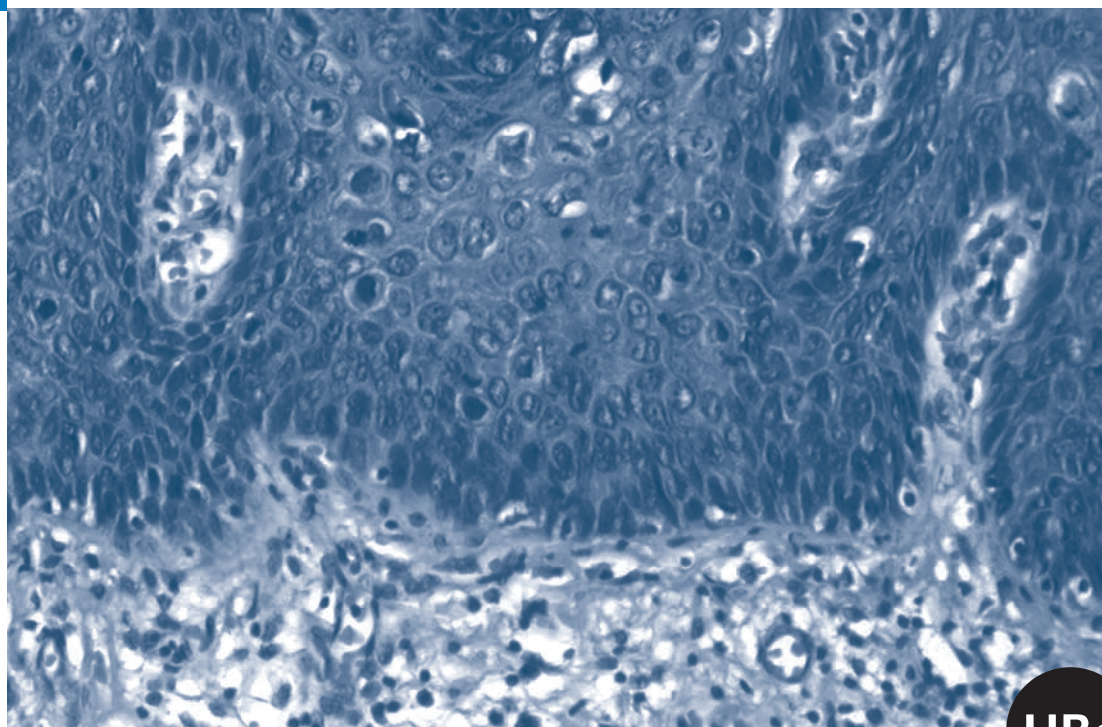


Anatomía patológica general

JAUME ORDI (COORD.)

Llúcia Alòs, Raquel Bermudo, Josep A. Bombí, Julia Calvo, Elías Campo, Antonio Cardesa, Lluís Colomo, Enric Condom, Miriam Cuatrecasas, Pedro L. Fernández, Isidro Ferrer, Adriana García-Herrera, Carme Mallofré, Antonio Martínez, Rosa Miquel, Alfons Nadal, Alfons Navarro, Jaume Ordi, Josep Ramírez, Teresa Ribalta, María Rozman, Teresa Serrano, Manel Solé, Lourdes Sánchez-Cid, August Vidal



Anatomía patológica general

Anatomía patológica general

JAUME ORDI (COORD.)

LLÚCIA ALÒS
RAQUEL BERMUDO
JOSEP A. BOMBÍ
JULIA CALVO
ELÍAS CAMPO
ANTONIO CARDESA
LLUÍS COLOMO
ENRIC CONDOM
MIRIAM CUATRECASAS
PEDRO L. FERNÁNDEZ
ISIDRO FERRER
ADRIANA GARCÍA-HERRERA
CARME MALLOFRÉ
ANTONIO MARTÍNEZ
ROSA MIQUEL
ALFONS NADAL
ALFONS NAVARRO
JAUME ORDI
JOSEP RAMÍREZ
TERESA RIBALTA
MARIA ROZMAN
TERESA SERRANO
MANEL SOLÉ
LOURDES SÁNCHEZ-CID
AUGUST VIDAL



Universitat de Barcelona

Publicacions i Edicions

Anatomía patológica general. -- (Universitat ; 52)

Material d'acompanyament disponible en línia
Referències bibliogràfiques
ISBN 978-84-475-3561-3

I. Ordi i Majà, Jaume II. Alós i Hernández, Llúcia
III. Col·lecció: Universitat (Universitat de Barcelona) ; 52
1. Anatomia patològica

© Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona
Adolf Florensa, s/n
08028 Barcelona
Tel.: 934 035 530
Fax: 934 035 531
comercial.edicions@ub.edu
www.publicacions.ub.edu

ISBN 978-84-475-3561-3
DEPÓSITO LEGAL B-2.971-2012
IMPRESIÓN Y ENCUADERNACIÓN Gráficas Rey

Queda rigurosamente prohibida la reproducción total o parcial de esta obra. Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada, transmitida o utilizada mediante ningún tipo de medio o sistema, sin autorización previa por escrito del editor.

Índice

PARTE I

INTRODUCCIÓN Y MÉTODO ANATOMOPATOLÓGICO

1. CONCEPTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA: EVOLUCIÓN E IMPORTANCIA DE LOS CONOCIMIENTOS SOBRE EL SUSTRATO MORFOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES. ANTONIO CARDESA Y JAUME ORDI	31
1.1. Concepto de anatomía patológica	31
1.2. Evolución histórica de la anatomía patológica	32
1.2.1. La medicina en la Edad Antigua (hasta el siglo v d.C.)	32
1.2.2. La medicina en la Edad Media y el Renacimiento (siglos IV-XVI) ...	32
1.2.3. Comienzos de la nosografía anatomoclínica (siglos XVII-XVIII)	33
1.2.4. El concepto de tejido y la formulación del programa anatomoclínico	35
1.2.5. La patología en el siglo XIX: la lesión anatómica como fundamento del saber médico	35
1.2.6. La patología celular (siglos XIX-XX)	36
1.2.7. El nacimiento de la patología quirúrgica diagnóstica	37
1.2.8. La patología en la segunda mitad del siglo XX: la patología subcelular y molecular	37
2. EL MÉTODO ANATOMOPATOLÓGICO. MIRIAM CUATRECASAS Y JAUME ORDI	41
2.1. Introducción	41
2.2. Las muestras en los estudios anatomopatológicos	42
2.2.1. La autopsia	42
2.2.2. Piezas quirúrgicas y biopsias	42
2.2.3. Biopsias peroperatorias o intraoperatorias	45
2.2.4. La citología	46
2.3. Técnicas anatomopatológicas	49
2.3.1. Estudio macroscópico	49
2.3.2. Estudio microscópico convencional	51

2.3.3.	Técnicas de histoquímica.....	51
2.3.4.	Histoquímica enzimática.....	53
2.3.5.	Cultivos de tejidos.....	53
2.3.6.	Métodos cuantitativos (histomorfometría)	53
2.3.7.	Microanálisis con rayos X.....	54
2.3.8.	Microscopía electrónica.....	54
2.3.9.	Inmunohistoquímica.....	54
2.3.10.	Biología molecular.....	58

PARTE II

PATOLOGÍA CELULAR

3.	REACCIÓN CELULAR A LA AGRESIÓN. JOSEP ANTONI BOMBÍ	63
3.1.	Introducción.....	63
3.2.	Agresión celular	63
3.3.	Adaptación celular.....	67
3.3.1.	Cambios por aumento de la función: hipertrofia e hiperplasia.....	67
3.3.2.	Cambios por hipofunción: atrofia	69
3.3.3.	Cambios funcionales: metaplasia	69
3.4.	Inducción del retículo endoplásmico	70
4.	LESIÓN CELULAR. JOSEP ANTONI BOMBÍ	73
4.1.	Introducción.....	73
4.2.	Causas de lesión celular	73
4.3.	Mecanismos patogénicos responsables de la lesión celular.....	74
4.4.	Cambios morfológicos en las lesiones celulares	77
4.4.1.	Alteraciones de la membrana celular y del citoesqueleto.....	77
4.4.2.	Lesiones del retículo endoplásmico	78
4.4.3.	Lesiones del aparato de Golgi	79
4.4.4.	Lesiones de las mitocondrias.....	80
4.4.5.	Lesiones de los lisosomas	81
4.4.6.	Lesiones del núcleo.....	81
4.4.7.	Lesiones del nucléolo.....	82
5.	DEGENERACIÓN CELULAR. JOSEP ANTONI BOMBÍ	83
5.1.	Introducción.....	83
5.2.	Alteraciones del contenido hídrico celular.....	83
5.2.1.	Edema celular	84

5.2.2. Degeneración hidrópica.....	84
5.3. Degeneración hialina	85
5.4. Degeneración grasa (metamorfosis grasa o esteatosis).....	87
5.4.1. Degeneración grasa (esteatosis) hepática	89
5.4.2. Degeneración grasa cardíaca	90
5.5. Infiltración grasa o lipomatosis.....	90
5.6. Depósitos de colesterol.....	90
5.7. Degeneración mucoide y mixoide.....	92
6. MUERTE CELULAR: NECROSIS Y APOPTOSIS.	
JOSEP ANTONI BOMBÍ Y ANTONIO MARTÍNEZ.....	95
6.1. Introducción.....	95
6.2. Necrosis celular	96
6.3. Tipos de necrosis tisular	97
6.3.1. Necrosis por coagulación.....	97
6.3.2. Necrosis colicuvativa	98
6.3.3. Necrosis caseosa.....	99
6.3.4. Necrosis gomosa	100
6.3.5. Necrosis enzimática de la grasa (esteatonecrosis enzimática)	100
6.3.6. Necrosis traumática de la grasa (esteatonecrosis traumática).....	101
6.3.7. Necrosis fibrinoide.....	102
6.3.8. Necrosis cérea.....	102
6.3.9. Necrosis gangrenosa o gangrena	102
6.4. Evolución de los focos necrosados	103
6.5. Consecuencias de la necrosis	104
6.6. Apoptosis.....	104
7. CALCIFICACIÓN PATOLÓGICA. AUTOFAGIA. PIGMENTOS.	
JOSEP ANTONI BOMBÍ.....	109
7.1. Calcificación patológica: definición y formas.....	109
7.1.1. Proceso de la calcificación.....	110
7.1.2. Ejemplos de calcificación distrófica.....	111
7.2. Autofagia	113
7.3. Pigmentos	114
7.3.1. Pigmentos endógenos.....	114
7.3.2. Pigmentos exógenos.....	115

PARTE III**TRASTORNOS HEMODINÁMICOS**

8. ALTERACIONES DE LA CIRCULACIÓN DE LOS LÍQUIDOS EN EL ORGANISMO: HIPEREMIA, EDEMA, HEMORRAGIA Y SHOCK. CARME MALLOFRÉ	119
8.1. Hiperemia y congestión	119
8.1.1. Alteraciones morfológicas generales en la hiperemia y la congestión.....	120
8.1.2. Formas especiales de congestión	120
8.2. Edema	122
8.2.1. Patogenia del edema.....	123
8.2.2. Morfología del edema.....	124
8.2.3. Formas especiales de edema	125
8.3. Hemorragia	127
8.3.1. Definición, tipos y causas de hemorragia	127
8.3.2. Morfología, localizaciones y nomenclatura.....	128
8.3.3. Consecuencias de las hemorragias.....	129
8.4. Shock.....	130
8.4.1. Etiopatogenia del shock.....	130
8.4.2. Evolución del shock.....	130
8.4.3. Morfología del shock.....	131
9. TROMBOSIS Y EMBOLIA. LLÚCIA ALÒS	133
9.1. Hemostasia normal. Concepto de trombo y coágulo.....	133
9.2. Formación del trombo	134
9.3. Morfología y tipo de trombos	135
9.4. Evolución de los trombos.....	136
9.5. Consecuencias de la trombosis	138
9.6. Coagulación intravascular diseminada (CID)	139
9.7. Definición de émbolo y embolia: embolia pulmonar y sistémica	139
9.8. Tipos de embolia según la composición del émbolo	142
9.8.1. Tromboembolia	142
9.8.2. Embolia gaseosa	143
9.8.3. Embolia grasa	144
9.8.4. Embolia de líquido amniótico	145
9.8.5. Embolia tumoral.....	145
9.8.6. Embolia séptica	146

9.8.7.	Embolia de material extraño.....	147
9.9.	Consecuencias de las embolias.....	147
10.	INFARTO. INTRODUCCIÓN A LA ATROSCLEROSIS. LLÚCIA ALÒS.	149
10.1.	Definición de infarto	149
10.2.	Etiopatogenia	149
10.3.	Tipos de infartos y características macroscópicas.....	150
10.4.	Características microscópicas, evolución y consecuencias	153
10.5.	Introducción a la aterosclerosis: morfología, distribución y patogenia de la placa de ateroma.....	155
10.6.	Complicaciones de la aterosclerosis.....	157

PARTE IV

INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN

11.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN.	
	TERESA RIBALTA	161
11.1.	Introducción: concepto de inflamación.....	161
11.2.	Características generales	162
11.3.	Causas y efectos de la inflamación	162
11.4.	Manifestaciones clínicas	163
11.5.	Células de la inflamación.....	164
11.5.1.	Neutrófilos	164
11.5.2.	Eosinófilos.....	165
11.5.3.	Monocitos y macrófagos	166
11.5.4.	Linfocitos y células plasmáticas.....	167
11.5.5.	Basófilos.....	167
11.5.6.	Fibroblastos	167
11.5.7.	Células endoteliales.....	168
11.6.	Fenómenos microscópicos de la inflamación aguda	168
11.6.1.	Fase alterativa	168
11.6.2.	Fase vascular.....	169
11.6.3.	Fase exudativa.....	169
11.6.4.	Fase de reacción celular y humoral	171
11.6.5.	Fase de reparación	172
11.7.	Evolución del foco inflamatorio.....	174
11.8.	Mediadores químicos de la inflamación (MQI)	174
11.8.1.	Mediadores de origen plasmático	175

11.8.2.	Mediadores de origen celular.....	176
11.9.	Propagación de la inflamación.....	178
12.	CLASIFICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN. TERESA RIBALTA.....	181
12.1.	Formas de clasificación de la inflamación.....	181
12.2.	Clasificación de la inflamación según la duración.....	181
12.3.	Clasificación de las inflamaciones según la composición del exudado.....	182
12.3.1.	Inflamación con mínimo exudado celular.....	182
12.3.2.	Inflamación serosa.....	182
12.3.3.	Inflamación fibrinosa.....	182
12.3.4.	Inflamación purulenta o supurativa.....	184
12.3.5.	Inflamación hemorrágica.....	185
12.3.6.	Inflamación linfoplasmocitaria.....	185
12.3.7.	Inflamación eosinofílica.....	185
12.4.	Inflamación en tejidos avasculares.....	186
13.	INFLAMACIÓN CRÓNICA. TERESA RIBALTA.....	187
13.1.	Inflamación crónica y sus principales causas.....	187
13.2.	Células de la inflamación crónica.....	188
13.3.	Subclasificación de la inflamación crónica.....	189
13.4.	La inflamación granulomatosa.....	190
13.4.1.	Granulomas de cuerpo extraño.....	192
13.4.2.	Granuloma tuberculoso.....	193
13.4.3.	Granuloma tuberculoide o epitelioides.....	194
13.4.4.	Granuloma abscesificante.....	194
13.4.5.	Granuloma en empalizada.....	195
13.5.	Evolución de la inflamación granulomatosa.....	195
13.6.	Formas específicas de inflamación: infecciones víricas.....	196
13.7.	Formas específicas de inflamación: infecciones por hongos.....	197
13.8.	Formas específicas de inflamación: infecciones por parásitos.....	198
14.	RENOVACIÓN DE LOS TEJIDOS: MECANISMOS BÁSICOS DE REGENERACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR. PEDRO L. FERNÁNDEZ Y JULIA CALVO.....	199
14.1.	Introducción.....	199
14.2.	Control de la proliferación celular, crecimiento tisular y regeneración.....	200

14.3. Ciclo celular y clasificación de los tejidos según su proliferación	200
14.4. Células madre	202
14.4.1. Células madre adultas.....	202
14.5. Factores de crecimiento y mecanismos de señalización en la proliferación celular	204
14.6. Matriz extracelular e interacciones células-matriz.....	206
15. CURACIÓN DE LAS LESIONES TISULARES. TERESA SERRANO	211
15.1. Introducción.....	211
15.2. Regeneración tisular	211
15.3. Reparación por tejido conjuntivo (cicatrización)	212
15.3.1. Angiogénesis	212
15.3.2. Proliferación de fibroblastos y depósito de material extracelular..	213
15.3.3. Maduración y reorganización del tejido fibroso (remodelado).....	214
15.4. Curación de las heridas cutáneas.....	215
15.4.1. Curación por primera intención.....	215
15.4.2. Curación por segunda intención.....	215
15.5. Aspectos patológicos de la cicatrización	215
15.6. Curación de las fracturas óseas.....	216
15.6.1. Alteraciones en la curación de las fracturas.....	217
15.7. Curación de las lesiones nerviosas	217
15.8. Organización.....	218
15.9. Factores que influyen en la curación.....	218
15.9.1. Factores generales.....	218
15.9.2. Factores locales	219

PARTE V

INFECCIONES

16. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS. INFECCIONES BACTERIANAS Y POR MICOBACTERIAS. ENRIC CONDOM	223
16.1. Introducción.....	223
16.2. Vías de infección y diseminación de los microbios en el organismo y mecanismos de defensa.....	224
16.3. Patrones de respuesta inflamatoria frente a la infección.....	225
16.4. Aspectos generales de las infecciones bacterianas	226

16.5.	Características de las principales infecciones bacterianas	227
16.5.1.	Infecciones por cocos piógenos	227
16.5.2.	Fiebre tifoidea	228
16.5.3.	Brucelosis.....	229
16.5.4.	Legionelosis	229
16.5.5.	Difteria	229
16.5.6.	Infecciones por clostridios	231
16.5.7.	Infecciones por actinomicetales.....	231
16.5.8.	Infecciones por espiroquetas	233
16.6.	Infecciones por micobacterias.....	233
16.6.1.	Tuberculosis	235
16.6.2.	Micobacteriosis atípicas	236
16.6.3.	Lepra.....	238
16.7.	Infecciones por micoplasmas, rickettsias y clamidias.....	238
16.7.1.	Mycoplasma	238
16.7.2.	Rickettsias	238
16.7.3.	Chlamidia	238
17.	INFECCIONES POR VIRUS. ROSA MIQUEL	241
17.1.	Introducción	241
17.2.	Mecanismos de lesión celular	243
17.2.1.	Cambios citopáticos y citólisis por efecto directo por el virus	243
17.2.2.	Citólisis por efecto indirecto debido a la reacción inmunológica que se desencadena frente al virus.....	247
17.2.3.	Infección viral crónica latente, infección viral persistente y virus con capacidad oncogénica	248
17.3.	Métodos de detección viral en los tejidos.....	249
17.4.	Infecciones virales de la piel, de los sistemas respiratorio, digestivo y nervioso.....	250
17.4.1.	Infecciones virales de la piel.....	250
17.4.2.	Infecciones virales del tracto respiratorio	252
17.4.3.	Infecciones virales del tubo digestivo y del hígado	253
17.4.4.	Infecciones virales del sistema nervioso	254
17.5.	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)	255
18.	INFECCIONES POR HONGOS Y PARÁSITOS. ROSA MIQUEL	257
18.1.	Características generales de las infecciones micóticas	259
18.2.	Anatomía patológica de las micosis más frecuentes	261

18.2.1. Candidiasis.....	261
18.2.2. Criptococosis	261
18.2.3. Histoplasmosis	262
18.2.4. Aspergilosis.....	262
18.2.5. Neumocistosis.....	263
18.3. Concepto de infección oportunista	264
18.4. Características morfológicas generales de las enfermedades producidas por parásitos: protozoos y helmintos	265
18.5. Enfermedades causadas por protozoos	265
18.5.1. Amebiasis	266
18.5.2. Giardiasis	267
18.5.3. Criptosporidiosis	267
18.5.4. Tricomoniiasis.....	268
18.5.5. Paludismo o malaria	268
18.5.6. Leishmaniasis	269
18.5.7. Toxoplasmosis	270
18.6. Helmintiasis	270
18.6.1. Ascaris lumbricoides	271
18.6.2. Oxiuriasis o enterobiasis	272
18.6.3. <i>Strongyloides stercoralis</i>	272
18.6.4. Esquistosomiasis o bilharziasis	273
18.6.5. Fasciolosis	273
18.6.6. Hidatidosis.....	274

PARTE VI

INMUNOPATOLOGÍA

19. BASES MORFOLÓGICAS DE LA RESPUESTA INMUNE.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD. INMUNODEFICIENCIAS.

LLUÍS COLOMO..... 277

19.1. Introducción.....	277
19.2. Inmunidad innata y adquirida.....	277
19.3. Células y otros componentes del sistema inmune	278
19.3.1. Linfocitos T	279
19.3.2. Linfocitos B	280
19.3.3. Células presentadoras de antígenos.....	282
19.3.4. Células citolíticas naturales (<i>natural killer</i> , NK).....	282
19.3.5. Citoquinas	282

19.3.6.	Proteínas del complejo principal de histocompatibilidad	283
19.4.	Órganos del sistema inmune	284
19.4.1.	Ganglios linfáticos.....	285
19.4.2.	Bazo.....	287
19.4.3.	Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)	288
19.5.	Reacciones de hipersensibilidad	289
19.6.	Inmunodeficiencias primarias y secundarias	292
20.	ENFERMEDADES AUTOINMUNES, TRASPLANTES Y RECHAZO.	
	LLUÍS COLOMO	295
20.1.	Introducción.....	295
20.2.	Clasificación de las enfermedades autoinmunes.....	296
20.3.	Tolerancia inmunológica y autoinmunidad	296
20.4.	Lupus eritematoso sistémico (LES).....	297
20.5.	Síndrome de Sjögren	300
20.6.	Esclerosis sistémica (esclerodermia)	302
20.7.	Dermatomiositis y polimiositis	304
20.8.	Artritis reumatoide	305
20.9.	Anatomía patológica del trasplante	306
20.9.1.	Rechazo hiperagudo, agudo y crónico	307
20.10.	Reacción del injerto contra el huésped	309
21.	AMILOIDOSIS. MANEL SOLÉ	313
21.1.	Introducción y concepto.....	313
21.2.	Características y componentes de la sustancia amiloide.....	313
21.3.	Clasificación de las amiloidosis.....	315
21.3.1.	Amiloidosis AL.....	317
21.3.2.	Amiloidosis AA	318
21.3.3.	Amiloidosis ATTR senil	318
21.3.4.	Amiloidosis ATTR familiar	319
21.3.5.	Amiloidosis A β 2-M.....	319
21.4.	Patogenia.....	320
21.5.	Anatomía patológica de la amiloidosis	322
21.5.1.	Sistema nervioso central	322
21.5.2.	Sistema nervioso periférico	323
21.5.3.	Corazón	324
21.5.4.	Aparato respiratorio	325
21.5.5.	Hígado.....	326
21.5.6.	Bazo.....	326

21.5.7. Tubo digestivo.....	326
21.5.8. Riñón	327
21.6. Diagnóstico de la amiloidosis	327

PARTE VII

PATOLOGÍA AMBIENTAL Y NUTRICIONAL

22. PATOLOGÍA AMBIENTAL Y NUTRICIONAL. <i>AUGUST VIDAL</i>	331
22.1. Introducción.....	331
22.2. Contaminación ambiental	331
22.3. Exposiciones industriales y agrícolas.....	332
22.4. Alcoholismo	332
22.5. Tabaquismo	334
22.5.1. Enfermedades cardiovasculares.....	334
22.5.2. Neoplasias	334
22.5.3. Enfermedades respiratorias.....	335
22.5.4. Otras enfermedades relacionadas con el tabaco	336
22.6. Alteraciones relacionadas con la ingesta de fármacos y tóxicos....	336
22.6.1. Lesiones por fármacos.....	336
22.6.2. Lesiones por tóxicos.....	336
22.7. Alteraciones producidas por las radiaciones	337
22.8. Efectos morfológicos de los cambios de temperatura	338
22.8.1. Quemaduras	338
22.8.2. Congelación	338
22.8.3. Hipertermia.....	338
22.8.4. Hipotermia.....	339
22.9. Enfermedades relacionadas con alteraciones dietéticas.....	339
22.9.1. Malnutrición proteico-calórica	339
22.9.2. Déficits vitamínicos.....	340
22.9.3. Obesidad.....	341

PARTE VIII

ENFERMEDADES GENÉTICAS

23. ENFERMEDADES GENÉTICAS. <i>ISIDRO FERRER Y ALFONS NADAL</i>..	345
23.1. Introducción.....	345
23.2. Enfermedades mendelianas	346

23.2.1.	Patrones de herencia.....	346
23.3.	Enfermedades asociadas con defectos en proteínas estructurales.....	347
23.3.1.	Síndrome de Marfan	347
23.3.2.	Síndromes de Ehlers-Danlos	348
23.4.	Enfermedades asociadas con defectos enzimáticos: enfermedades por almacenamiento lisosomal, glucogenosis, ocronosis	349
23.4.1.	Esfingolipidosis	349
23.4.2.	Ceroide lipofuscinosis neuronal.....	352
23.4.3.	Mucopolisacaridosis	353
23.4.4.	Glucogenosis	355
23.4.5.	Glucogenosis tipo II.....	356
23.4.6.	Enfermedades con acumulación de poliglucosanos.....	356
23.4.7.	Ocronosis.....	356
23.4.8.	Fenilcetonuria	357
23.5.	Neurofibromatosis tipos 1 y 2.....	357
23.6.	Enfermedades citogenéticas o cromosómicas.....	358
23.6.1.	Cromosomopatías autosómicas.....	359
23.6.1.1.	Trisomía 21	359
23.6.1.2.	Trisomía 18	361
23.6.1.3.	Trisomía 13.....	362
23.6.1.4.	Deleción de 22q11.2	362
23.6.2.	Cromosomopatías sexuales	362
23.6.2.1.	Síndrome de Klinefelter.....	363
23.6.2.2.	Síndrome de Turner.....	363
23.6.2.3.	Hermafroditismos y pseudohermafroditismos	363
23.7.	Mutaciones en tripletes de nucleótidos	364
23.8.	Mutaciones en genes mitocondriales.....	365
23.9.	Impronta genómica.....	365
23.10.	Diagnóstico genético	365

PARTE IX

NEOPLASIAS

24.	NEOPLASIAS: GENERALIDADES, TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN. PEDRO L. FERNÁNDEZ Y LOURDES SÁNCHEZ-CID.....	369
24.1.	Conceptos generales y terminología.....	369

24.2.	Definición y causas del cáncer.....	370
24.3.	Epidemiología del cáncer	371
24.3.1.	Factores ambientales y geográficos	371
24.3.2.	Edad y predisposición genética.....	372
24.4.	Benignidad y malignidad tumorales	373
24.5.	Formas más frecuentes de tumores	374
24.6.	Clasificación y nomenclatura de las neoplasias	374
24.6.1.	Neoplasias epiteliales	376
24.6.2.	Neoplasias mesenquimales	376
24.7.	Lesiones pseudotumorales	377
25.	DIAGNÓSTICO DE BENIGNIDAD Y MALIGNIDAD DE LAS NEOPLASIAS. JAUME ORDI	381
25.1.	Introducción.....	381
25.2.	Criterios macroscópicos	381
25.2.1.	Tamaño del tumor.....	382
25.2.2.	Características de los márgenes.....	382
25.2.3.	Ritmo de crecimiento.....	384
25.2.4.	Presencia de necrosis y hemorragia	384
25.2.5.	Multiplicidad.....	385
25.3.	Criterios microscópicos	385
25.3.1.	Límites del tumor	386
25.3.2.	Diferenciación histológica	387
25.3.3.	Diferenciación celular.....	388
25.3.4.	Diferenciación arquitectónica.....	390
25.3.5.	Diferenciación funcional.....	391
25.3.6.	Actividad mitótica.....	391
25.3.7.	Necrosis y hemorragia.....	392
25.3.8.	Invasión vascular y linfática e invasión perineural	393
26.	PROGRESIÓN Y DISEMINACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS: INVASIÓN Y METÁSTASIS. JAUME ORDI	395
26.1.	Introducción.....	395
26.2.	Formas de infiltración directa	395
26.3.	Vías de diseminación metastásica	396
26.3.1.	Metástasis hematógenas.....	397
26.3.2.	Metástasis linfáticas.....	400
26.3.3.	Metástasis canaliculares.....	403
26.3.4.	Metástasis transcelómicas (serosas)	403

26.3.5.	Metástasis subaracnoideas	404
26.4.	Lesiones precursoras del cáncer: carcinoma <i>in situ</i> y displasia	404
26.5.	Neoplasia maligna incipiente: carcinoma microinvasor.....	406
26.6.	Efectos humorales de las neoplasias: síndromes paraneoplásicos.....	407
27.	BASES MOLECULARES DEL CÁNCER I. ANTONIO MARTÍNEZ Y ALFONS NAVARRO.....	409
27.1.	Introducción.....	409
27.2.	Alteraciones moleculares básicas	409
27.2.1.	Mutaciones	410
27.2.2.	Translocaciones	411
27.2.3.	Amplificaciones	412
27.3.	Oncogenes	412
27.3.1.	Factores de crecimiento.....	413
27.3.2.	Receptores de los factores de crecimiento	414
27.3.3.	Transductores de señales	415
27.3.4.	Reguladores nucleares.....	415
28.	BASES MOLECULARES DEL CÁNCER II. ANTONIO MARTÍNEZ Y ALFONS NAVARRO.....	417
28.1.	Genes supresores.....	417
28.1.1.	Retinoblastoma	418
28.1.2.	p53	419
28.1.3.	p16	420
28.1.4.	APC.....	420
28.1.5.	WT-1.....	420
28.1.6.	DCC.....	421
28.1.7.	NF-1	421
28.2.	Genes reguladores de la apoptosis.....	421
28.3.	Genes relacionados con la capacidad de provocar metástasis y de atravesar las barreras biológicas	422
28.3.1.	Moléculas de adhesión	422
28.3.2.	Enzimas degradadores de la matriz extracelular.....	422
28.3.3.	Genes supresores de las metástasis	423
28.4.	Mecanismos moleculares de la carcinogénesis.....	423
28.5.	ARNs no codificantes mediadores del proceso de carcinogénesis.....	424

28.6. Micro ARNs	426
28.6.1. Biogénesis de los miARN	426
28.6.2. Mecanismos de acción de los miARN	428
28.6.3. Regulación de la expresión de los miARN	428
28.6.4. Infecciones virales y miARN	429
28.6.5. miARN y cáncer	430
29. BIOLOGÍA DE LA INVASIÓN Y DE LA METÁSTASIS.	
<i>ADRIANA GARCÍA-HERRERA Y ELÍAS CAMPO</i>	433
29.1. Introducción y conceptos generales	433
29.2. Heterogeneidad celular	434
29.3. Nicho metastásico	435
29.4. Células madre tumorales	436
29.5. Etapas en el proceso de metástasis	436
29.6. Mecanismos de adhesión celular en la invasión y la metástasis	437
29.7. Degradación de la matriz extracelular en la invasión y la metástasis	439
29.8. Incremento de la movilidad en la invasión y la metástasis	440
29.9. Angiogénesis en la progresión tumoral	441
30. CARCINOGENÉISIS. ALFONS NADAL Y ANTONIO CARDESA	443
30.1. Introducción	443
30.2. Carcinogénesis química	444
30.2.1. Tipos principales de carcinógenos químicos	445
30.2.2. Carcinógenos químicos de acción directa	445
30.2.3. Carcinógenos químicos de acción indirecta	446
30.2.4. Cánceres relacionados con el tabaco	448
30.2.5. Cánceres relacionados con la dieta	449
30.2.6. Cánceres relacionados con las hormonas	450
30.2.7. Cánceres relacionados con otros factores	451
30.3. Carcinogénesis por radiaciones	452
30.3.1. Cánceres relacionados con radiación ultravioleta	452
30.3.2. Cánceres relacionados con las radiaciones ionizantes	453
30.4. Carcinogénesis por microorganismos	456
30.4.1. Virus del papiloma humano	457
30.4.2. Poliomavirus	459
30.4.3. Virus de Epstein-Barr	460
30.4.4. Virus del herpes humano del tipo 8	463

30.4.5.	Virus de la hepatitis B y C	463
30.4.6.	Virus oncogénicos ARN	464
30.4.7.	Bacterias oncogénicas	466
31.	EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA AGRESIVIDAD TUMORAL. PEDRO L. FERNÁNDEZ Y RAQUEL BERMUDO	469
31.1.	Introducción	469
31.2.	Factores pronósticos	470
31.2.1.	Tipo histológico	470
31.2.2.	Gradación histológica	470
31.2.3.	Actividad proliferativa y evaluación del ADN	472
31.2.4.	Otros factores pronósticos	473
31.3.	Evaluación de la extensión de las neoplasias malignas: estadios de extensión tumoral	474
31.4.	Factores predictivos y dianas terapéuticas	474
32.	NEOPLASIAS EPITELIALES. JOSEP RAMÍREZ	477
32.1.	Introducción	477
32.2.	Tumores epiteliales benignos	478
32.2.1.	Tumores originados en epitelios de revestimiento	478
32.2.2.	Tumores originados en epitelios glandulares	479
32.2.3.	Tumores benignos epiteliales mixtos	480
32.3.	Tumores epiteliales malignos	480
32.3.1.	Carcinoma escamoso	482
32.3.2.	Adenocarcinomas	484
32.3.3.	Carcinomas neuroendocrinos	487
32.3.4.	Carcinoma transicional	487
32.3.5.	Carcinoma basocelular	488
32.3.6.	Carcinomas mixtos	490
32.3.7.	Carcinoma indiferenciado	490
33.	NEOPLASIAS MESENQUIMALES. JOSEP RAMÍREZ	491
33.1.	Introducción	491
33.2.	Tumores del tejido fibroso	492
33.2.1.	Tumores fibrosos benignos	492
33.2.2.	Tumores fibrosos de bajo grado de malignidad: fibromatosis	493
33.2.3.	Tumores fibrosos malignos	493
33.3.	Tumores fibrohistiocitarios	494
33.3.1.	Histiocitoma fibroso benigno	494

33.3.2.	Tumores fibrohistiocitarios de malignidad intermedia	495
33.3.3.	Histiocitoma fibroso maligno	495
33.4.	Tumores del tejido adiposo	495
33.4.1.	Tumores benignos del tejido adiposo	496
33.4.2.	Tumores malignos del tejido adiposo	496
33.5.	Tumores del tejido muscular	498
33.5.1.	Tumores del músculo liso	498
33.5.2.	Tumores del músculo estriado	499
33.6.	Tumores vasculares	501
33.6.1.	Tumores vasculares benignos	502
33.6.2.	Tumores vasculares malignos	502
33.7.	Tumores originados en el hueso	503
33.7.1.	Tumores del tejido cartilaginoso	503
33.7.2.	Tumores del tejido óseo	504
33.8.	Otros tumores mesenquimales malignos	504
34.	NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS. ELÍAS CAMPO Y MARÍA ROZMAN	507
34.1.	Introducción	507
34.2.	Clasificación de las neoplasias linfoides	508
34.2.1.	Neoplasias de células B	509
34.2.2.	Neoplasias de células T y de células NK	515
34.2.3.	Linfoma de Hodgkin	518
34.3.	Neoplasias mieloides	519
34.3.1.	Leucemias mieloides agudas	519
34.3.2.	Neoplasias mieloproliferativas crónicas	521
34.3.3.	Síndromes mielodisplásicos	523
34.3.4.	Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas	524
35.	NEOPLASIAS DEL TEJIDO NERVIOSO Y LOS MELANOCITOS. TERESA RIBALTA Y LLÚCIA ALÒS	525
35.1.	Introducción	525
35.2.	Tumores del sistema nervioso central	525
35.2.1.	Astrocitoma	526
35.2.2.	Oligodendrogliomas	528
35.2.3.	Ependimomas	529
35.2.4.	Meningiomas	529
35.2.5.	Meduloblastoma	530
35.3.	Tumores del sistema nervioso periférico	530

35.3.1.	Schwannomas	531
35.3.2.	Neurofibromas	532
35.3.3.	Tumores malignos del nervio periférico	533
35.4.	Tumores del sistema nervioso simpático	533
35.5.	Tumores melanocíticos	533
35.5.1.	Tumores melanocíticos benignos: nevus melanocíticos	533
35.5.2.	Tumores melanocíticos malignos: melanomas.....	535
36.	NEOPLASIAS GERMINALES Y EMBRIONARIAS. ALFONS NADAL	539
36.1.	Introducción.....	539
36.2.	Tumores de células germinales	539
36.2.1.	Seminoma-disgerminoma.....	540
36.2.2.	Carcinoma embrionario.....	542
36.2.3.	Tumor del seno endodérmico	542
36.2.4.	Coriocarcinoma	542
36.2.5.	Teratoma	543
36.2.6.	Tumores germinales extragonadales	545
36.3.	Tumores embrionarios pediátricos	545
36.3.1.	Neuroblastoma.....	546
36.3.2.	Nefroblastoma.....	547
36.3.3.	Rabdomiosarcoma	548
36.3.4.	Sarcoma de Ewing y tumores neuroectodérmicos primitivos.....	549
36.3.5.	Meduloblastoma	550
36.3.6.	Retinoblastoma	550

PARTE I
INTRODUCCIÓN Y MÉTODO
ANATOMOPATOLÓGICO

Concepto de anatomía patológica: evolución e importancia de los conocimientos sobre el sustrato morfológico de las enfermedades

Antonio Cardesa y Jaume Ordi

OBJETIVOS

- Conocer el concepto de anatomía patológica
- Conocer la evolución de los conceptos de enfermedad desde la antigüedad hasta la patología orgánica de Morgagni, la patología tisular de Bichat, la patología celular de Virchow y la patología molecular de Pauling

1.1. CONCEPTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

El término anatomía patológica viene de las palabras griegas *anatomos*, «disecar», *pathos*, «enfermedad», y *logos*, «tratado». Por tanto, etimológicamente la anatomía patológica es la ciencia médica que estudia la enfermedad mediante la disección del cuerpo humano. Esta definición etimológica tiene su origen en los mismos inicios de la disciplina, ya que la anatomía patológica empezó a desarrollarse como una evolución natural de la anatomía normal, cuando los primeros anatómicos observaron desviaciones de la normalidad en los fallecidos por diferentes enfermedades.

La anatomía patológica se define clásicamente como *la ciencia médica que estudia el sustrato morfológico de las enfermedades en relación con su clínica*. Esta definición la distingue de la fisiopatología, que estudia las alteraciones funcionales causadas por la enfermedad. No obstante, esta separación del estudio de la enfermedad en alteraciones de forma y de función es un artificio de valor clínico limitado. Así, hoy en día denominamos simplemente **patología** al estudio *unitario de las causas y de las alteraciones tanto estructurales como funcionales ocasionadas por la enfermedad*. Este término es el que en los países centroeuropeos y anglosajones se aplica a la disciplina que aquí denominamos anatomía patológica.

Con el fin de comprender la importancia y el significado real que la anatomía patológica tiene en el desarrollo de la ciencia médica resulta imprescindible analizar brevemente la evolución histórica de los conocimientos médicos. De

esta manera conoceremos mejor las aportaciones fundamentales que la anatomía patológica ha proporcionado a la medicina.

1.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

1.2.1. La medicina en la Edad Antigua (hasta el siglo v d.C.)

La medicina egipcia presenta por primera vez el relato de algunas enfermedades, así como descripciones anatómicas que incluyen referencias a alteraciones morfológicas. El conocimiento anatómico de la cultura egipcia obtenido en los procesos de momificación característicos de esta cultura debió de llegar e influir más tarde en la escuela Alejandrina de los siglos III y IV a.C.

La medicina científica se inicia en la Grecia clásica con Alcmeón de Cretona y la escuela Hipocrática alrededor del siglo V a.C. La gran aportación de la medicina hipocrática consistió en la introducción de la razón en el pensamiento médico y del sentido ético en la medicina. No obstante, el interés por la lesión anatómica en el *Corpus Hippocraticum* es escaso, existiendo solamente algunas descripciones y referencias a inflamaciones y tumores.

La preocupación metódica por la anatomía interna no aparece hasta la escuela de Alejandría. En esta ciudad fueron maestros Herófilo y Erasítrato (330 a.C.), los cuales pretendieron crear una medicina científica basada en la experiencia con el cuerpo humano. Para ello realizaron autopsias en cadáveres humanos consideradas las primeras de la historia. Sin embargo, la obra de los anatomistas de Alejandría se perdió en gran medida con el incendio de su biblioteca el año 48 a.C., y lo que de ellos se conoce es a través de los escritos de Galeno y Celso.

El gran avance de la medicina iniciado en la Grecia del siglo V a.C. con la escuela Hipocrática se cierra ocho siglos después en Roma con la obra galénica. **Galeno** (130-200 d.C.), que fue un típico ecléctico, supone la cima de la medicina antigua. Fue probablemente el primer investigador experimental en medicina. Su dedicación a la disección y a la cirugía (fue médico de gladiadores) le llevó a realizar numerosas descripciones anatómicas. Sin embargo, practicó la mayoría de autopsias en animales y trasladó sus resultados a la anatomía humana.

1.2.2. La medicina en la Edad Media y el Renacimiento (siglos IV-XVI)

Durante la Edad Media el conocimiento anatómico normal y patológico no avanza en relación con la obra galénica, arrastrándose sus errores descriptivos y conceptuales a lo largo de todo este periodo. El renacer de la anatomía se inicia

en las universidades del norte de Italia, Bolonia y Padua, durante el siglo xiv. La figura más relevante de este periodo fue el boloñés Mondino de Luzzi (1270-1326). En su obra, junto a unas logradas descripciones anatómicas humanas, se encuentran algunos hallazgos patológicos.

Andrea Vesalio (1514-1564) nació en Bruselas y estudio en París y en Padua. Inmerso en la mentalidad renacentista fue comprobando personalmente las descripciones de los textos de Galeno, tomando como base la obra previa de Mondino de Luzzi. En 1539 cuestionó públicamente la validez de la anatomía galénica, demostrando que las descripciones de los huesos del autor clásico coincidían con las del mono pero no con las del hombre. A partir de este momento se dedica a escribir su obra cumbre *De humani corporis fabrica* (1543). Durante el siglo xvi la práctica de autopsias va siendo un procedimiento cada vez más extendido. La realización más sistemática de las autopsias para el estudio anatómico llevó a observar con cierta frecuencia la existencia de desviaciones de la normalidad, las cuales quedaban reflejadas como hallazgos casuales en las descripciones anatómicas. Hasta ese momento, la lesión patológica constituía solamente un hallazgo casual en el curso de un estudio anatómico.

A finales del siglo xv surge la figura del florentino **Antonio Benivieni** (1443-1502), que modifica el objetivo de la autopsia. Para Benivieni ya no es el estudio anatómico lo que interesa, sino explicar en el cadáver lo que presentaba el enfermo en vida. En su obra recoge relatos clínicos, algunos de los cuales se cierran con un protocolo de autopsia que confirma o aclara el diagnóstico. Su tratado se considera la primera obra anatomopatológica. Con Benivieni se inaugura la etapa en que *la lesión anatómica pasa de ser un hallazgo casual a un hallazgo buscado*. En España la figura más importante de este periodo es el sardo-aragonés Juan Tomás Porcell (1528-1583), quien describe cinco autopsias que realizó personalmente a sus propios enfermos y, con Benivieni, es uno de los primeros médicos que practica autopsias con el fin de buscar la lesión anatómica de una enfermedad.

1.2.3. Comienzos de la nosografía anatomoclínica (siglos xvii-xviii)

La mayoría de las descripciones anatomopatológicas hasta este momento describían la lesión sin relacionarla con la historia de la enfermedad. Poco a poco surge la idea de intentar relacionar las lesiones morfológicas con el diagnóstico clínico. La obra de Teófilo Bonet (1620-1689) culmina y cierra la iniciativa llevada a cabo por Benivieni y Porcell en el siglo anterior y seguida por otros, realizando una recopilación metódica de más de tres mil historias clínicas con protocolo de autopsias practicadas por otros autores durante un periodo de

alrededor de doscientos años. En su obra las enfermedades se clasifican por el síntoma y, por tanto, el dato anatómico está subordinado al dato clínico.

El inicio del cambio en esta concepción de la lesión morfológica se iba a producir por dos razones fundamentales. En primer lugar, la práctica de autopsias clínicas demostraba en numerosas ocasiones la invalidez del diagnóstico realizado en vida. En segundo lugar, la muerte de los enfermos sucedía muchas veces antes de que se hubiera establecido un diagnóstico clínico de certeza por lo que solamente la práctica de la autopsia permitía definir con claridad la naturaleza de la enfermedad. Giovanni Maria Lancisi (1654-1720) plantea en su obra un método de estudio basado en los antecedentes patológicos, la autopsia sistemática y su correlación. En su obra, la necropsia se revelaba como un método útil para establecer el diagnóstico de la enfermedad y explicar la causa de la muerte. Herman Boerhaave (1668-1738) planteó la necesidad de la autopsia para resolver los casos clínicos no diagnosticados en vida. Además, indicó que el médico debía volver retrospectivamente hacia la sintomatología del enfermo, explicándola a la luz de los hallazgos anatómicos. Con **Lancisi** y **Boerhaave** *la lesión anatómica pasa a ser la clave del diagnóstico*. La gran labor sistematizadora del conocimiento anatomopatológico de la época corresponde a **Giovanni Battista Morgagni** (1682-1771). Su obra supone el esfuerzo máximo de racionalizar la patología anatómica y relacionarla con la enfermedad y sus síntomas. Se trata de quinientas historias clínicas con protocolo de autopsia y comentario epicrítico. Sin embargo, en la obra de Morgagni la lesión anatómica continúa subordinada al síntoma clínico.

Durante esta época aparece el **microscopio**. Aunque no está clara la primacía de su invención, los primeros en aportar hallazgos significativos en el campo de la biología y de la anatomía humana fueron Marcello Malpighi (1628-1694) en Italia, Anton Van Leeuwenhoek (1632-1723) en Holanda y Robert Hooke (1635-1703) en Inglaterra. Malpighi describió por primera vez los glomérulos renales. Hooke utilizó el término célula para describir los poros del corcho. Sin embargo, el microscopio deberá esperar todavía casi dos siglos para ser utilizado plenamente en la anatomía patológica.

En resumen, los siglos XVII y XVIII suponen un *cambio progresivo en la concepción de la lesión anatómica*. *De ser un mero hallazgo de autopsia, despreciado por los anatomistas, se asocia primero a unos síntomas (Benivieni, Porcell, Bonet) para, tras considerarse causa y patogénesis de ellos, convertirse en clave del diagnóstico de la enfermedad (Lancisi, Boerhaave)*. Finalmente, se inicia la búsqueda de signos físicos que permitan detectar en vida la lesión anatómica observada en el cadáver.