

TRANSTORNOS DEL CRECIMIENTO CELULAR

Los trastornos en el crecimiento son una serie de enfermedades que abarcan de los defectos congénitos hasta las neoplasias caracterizadas por anormalidades del desarrollo tisular, las cuales pueden presentarse durante la vida embrionaria, como en el individuo adulto

1. ANOMALIAS CONGÉNITAS.

Las malformaciones ocurren durante la etapa embrionaria en el transcurso de la organogénesis y están presentes al nacimiento como lesiones congénitas. Las causas de éstas anomalías son variadas:

- a) defectos genéticos o hereditarios (Ictiosis, epitelioogénesis imperfecta)
- b) efecto secundario de algún fármaco (talidomina, etc.)
- c) secuela de enfermedades infecciosas (IBR, panleucopenia felina, etc.)
- d) radiaciones (rayos X)

Las secuelas de las anomalías congénitas van desde lesiones imperceptibles hasta lesiones incompatibles con la vida.

a. Agenesia y Aplasia.

Se llama así a la falta total de desarrollo de un órgano (agenesia), o en forma parcial encontrándose solo la presencia de un tejido rudimentario (aplasia). Normalmente, ésta anormalidad ocurre en órganos pares como en testículo, riñón, cuerno uterino, y no provoca signología sin solo se presenta en uno de ellos.

El término aplasia también es utilizado para designar a la incapacidad para formar tejidos adultos que requieren ser reemplazados continuamente, como es el caso de la médula ósea (anemia aplástica).

b. Hipoplasia.

En ésta malformación, aunque el órgano se encuentra ya formado, no alcanza nunca su tamaño normal.

Estas anomalías causan enfermedad dependiendo del órgano afectado y del grado de pérdida funcional.

Ex. Hipoplasia cerebelar, hipoplasia testicular, etc.

2. TRANSTORNOS DE ADAPTACION CELULAR.

Existe otro grupo de lesiones (que se revisaron durante la primera unidad), como son atrofia, hiperplasia, hipertrofia, metaplasia y displasia, que representan una respuesta de adaptación de las células ante cambios en las demandas que se le imponen, en todos éstos casos los órganos llegaron a la plenitud de su formación.

3. NEOPLASIAS.

El término neoplasia se define como la proliferación (plasia) anormal de tejido nuevo (neo), caracterizado por un crecimiento celular no controlado que no tiene punto final esperado y que persiste aún después de cesar el estímulo que le dio origen.

Erróneamente se le aplica la sinonimia de cáncer o de tumor, cáncer fue la denominación dada por los antiguos griegos, ya que infiltraba los tejidos a manera de un cangrejo y de la misma forma se implanta con firmeza. El tumor es un aumento de tamaño de un tejido o nódulo localizado, y aunque la mayoría de las neoplasias presentan ésta característica hay algunas que no, además de que no todos los tumores son de origen neoplásico, por lo que no se puede generalizar. Sin embargo dentro de la clasificación todavía se utiliza este término para evitar confusiones.

A. Etiología.

La oncología es la ciencia que se ocupa del estudio de las neoplasias y ésta ha sugerido que el origen de las neoplasias es multifactorial:

A) Influencia somática: los cambios celulares son parte del proceso de envejecimiento y comienzan por mutaciones que afectan la secuencia del DNA en las células, actualmente se plantea que por algún mecanismo se interrumpe la apoptosis en algunas células que normalmente se “suicidarían” al detectar una falla en la secuencia genética, común por las continuas divisiones.

B) Sustancias químicas: algunas sustancias químicas se ha detectado actúa directamente sobre la secuencia del DNA y otras necesitan de transformación metabólica, éstas actúan a través de la exposición del tejido a una forma activada del cancerígeno a consecuencia de agentes promotores como virus, deficiencia de colina, etc. Los principales químicos oncogénicos en animales son: Berilio, Cadmio, Cobre, Cobalto, Níquel, Plomo, Tetracloruro de carbono, Etionina, Alcaloides de pirrolizina, Senecio-Crotalaria, Aflatoxina B, aminas aromáticas, nitrosaminas.

C) Hormonas: Algunas de las neoplasias dependen su crecimiento primario de algunas hormonas, tal es el caso del carcinoma mamario (progesterona), carcinoma de próstata (andrógenos), adenoma de glándulas perianales (andrógenos), adenocarcinoma de endometrio (estrógenos).

D) Virus: los virus por su capacidad de penetrar a la célula y modificar el DNA celular son capaces de provocar oncogénesis, en los animales la mayoría de las neoplasias estudiadas dependen de una u otra forma de una intervención viril, en ocasiones para expresarse solo necesita de algún otro estímulo como puede ser radiaciones ionizasteis, rayos ultravioleta, sustancias químicas, etc. Los virus oncogénicos son: adenovirus, herpesvirus, papovavirua, poxvirus y retrovirus, la mayoría de ellos produce linfomas en diferentes especies.

E) Radiaciones: en últimos años se ha visto incidencia de algunas neoplasias por la exposición a radiaciones ultravioleta (rayos solares), rayos X, radioactividad.

F) Factor genético: también hace pocos años se ha encontrado que existen ciertos genes (oncogenes) dentro de la información genética del individuo que en ciertas ocasiones y bajo ciertas circunstancias pueden expresarse. La mayoría de éstos oncogenes provocan diversos sarcomas en varias especies incluyendo al humano.

B. Nomenclatura.

Esta dada por la clasificación histológica de acuerdo con la estirpe y el comportamiento. Existen tres grupos de estirpes celulares: epitelial, mesenquimatoso y células indiferenciadas

(pluripotenciales).

El sufijo “oma” se aplica a las neoplasias de comportamiento benigno. Los tumores mesenquimatosos benignos se clasifican histogenéticamente de acuerdo a la célula parenquimatosa de origen (lipoma, fibroma, hemangioma). Las neoplasias epiteliales benignas se clasifican de varias formas, algunas según la célula de origen (tumor de células basales), otras por su arquitectura microscópica (papiloma, quisteadenoma) y aún por su patrón de crecimiento (pólipo); se denomina adenoma a las neoplasias epiteliales que forman patrones glandulares o de origen glandular.

La nomenclatura de las neoplasias malignas sigue el siguiente esquema. Las neoplasias de origen mesenquimatoso se denominan sarcomas (liposarcoma, fibrosarcoma, hemangiosarcoma). Las neoplasias de origen epitelial se denominan carcinomas y adenocarcinomas para los de origen glandular; además es frecuente especificar el órgano de origen (carcinoma epidermoide bronquiogénico, adenocarcinoma renal). En ocasiones las células que conforman el tejido tumoral está poco diferenciado, por lo que solo puede denominarse carcinoma o sarcoma indiferenciado

En raras ocasiones las neoplasias benignas o malignas, la diferenciación divergente de una sola línea celular parenquimatosa da lugar a los llamados tumores mixtos, con componentes epiteliales y mesenquimatosos.

Existe otro tipo de neoplasias que nacen de células pluripotenciales, las cuales se diferencian en varias líneas germinales; a esto se los denomina teratomas y son más comunes en ovario y testículo.

Finalmente existen algunas neoplasias cuyo comportamiento siempre es maligno aunque posean nombres de neoplasias benignas como es el caso del melanoma y del linfoma. Otras se les pone el calificativo de benignas o malignas para diferenciarlas por poseer el mismo nombre.

C. Patogenia.

1. Las neoplasias son una enfermedad genética consecuencia de la acumulación de mutaciones múltiples en el ADN de la célula (iniciación y promoción), ocasionado por:

a. Factores genéticos (fenotipo canceroso heredable)

b. Factores ambientales adquiridos (productos químicos, radiaciones y virus)

2. Las alteraciones tumorales pueden adquirir un crecimiento autónomo por dos mecanismos generales, que pueden actuar en forma simultánea:

a. Activación de los oncogenes estimuladores del crecimiento

b. Inactivación de los genes supresores del cáncer.

3. Se expresan los productos de los genes alterados y hay pérdida de los productos de los genes reguladores.

4. Consecuentemente se continúa con una expansión clonal de la célula neoplásica.

5. Posterior a que la neoplasia alcanza su autonomía, las células sufren mutaciones adicionales (progresión), como variación celular heterógena (heterogenicidad), índice de agresividad, capacidad de producir metástasis, variaciones morfológicas, hasta la transformación en neoplasia maligna.

Finalmente debe señalarse que los factores del huésped pueden muy bien desempeñar un papel en el desarrollo de las neoplasias. La mera presencia de mutaciones no significa que estas se expresen. Además de los controles intracelulares, podrían existir otros controles generales como el sistema inmune.

D. Características de las neoplasias.

a) Diferenciación y anaplasia.

Estos términos se aplican a las células que forman el parénquima de las neoplasias. Diferenciación indica el grado hasta el que las células parenquimatosas recuerdan a las células normales comparables, tanto morfológica como funcionalmente. Por lo tanto las neoplasias bien diferenciadas son las que recuerdan a las células adultas normales del tejido y por el contrario las indiferenciadas tienen aspecto primitivo, no especializadas. Se dice que las compuestas por células indiferenciadas son

anaplásicas; anaplasia quiere decir “retroceso”. La anaplasia se caracteriza por ciertos cambios morfológicas y funcionales:

1. Tanto las células como sus núcleos muestran de forma característica pleomorfismo (variaciones de tamaño y forma).
2. Es común que el núcleo contenga abundante ADN y sea muy oscuro (hipercromático).
3. El núcleo tiene un tamaño desproporcionado con el citoplasma y puede ser 1:1 en lugar de 1:4 ó 1:6 en forma normal (desproporción nuclear)
4. La cromatina suele formar grumos gruesos y disponerse junto a la membrana nuclear (cromatina granular).
5. La membrana nuclear puede formar escotaduras nucleares, debido a su actividad desordenada.
6. Son comunes los grandes nucleólos con formas angulares y en ocasiones varios. (nucleólos grandes y angulares).
7. Imágenes mitóticas con husos tripolares o multipolares; en ocasiones las mitosis neoplásicas presentan husos anormales grandes y otros retraídos (mitosis atípicas)
8. Funcionalmente las células bien diferenciadas producen sus productos normalmente y a medida que descienden en la escala de la diferenciación se pierden enzimas y vías metabólicas especializadas (convergencia bioquímica)
9. La formación de células tumorales gigantes las cuales poseen uno o varios núcleos muy grande e hipercromáticos. No confundir con células inflamatorias.
10. Todas las neoplasias tienen dos componentes básicos: las células neoplásicas proliferantes que constituyen el parénquima y su estroma de sostén, constituido por tejido conectivo y vasos sanguíneos.

En ocasiones las células parenquimatosas estimulan la formación de un abundante estroma colagenizado (desmoplasia). Y por el contrario en otras ocasiones es tan pobre el estroma que frecuentemente se producen necrosis isquémica en éstas zonas.

b) Velocidad de crecimiento.

En forma general las neoplasias malignas tienen una mayor velocidad de crecimiento, sin embargo existen neoplasias benignas de crecimiento rápido, además la velocidad de las neoplasias benignas puede no permanecer constante a lo largo del tiempo, ya que existen factores, como la dependencia hormonal, la idoneidad de la irrigación sanguínea, entre otras.

c) Invasión local.

Casi todos los tumores benignos crecen formando masas cohesivas y expansivas que permanecen localizadas en su lugar de origen y no tiene capacidad de infiltrar o metastatizar. Como crecen y se expanden lentamente, el organismo suelen desarrollar una cápsula alrededor. Las neoplasias malignas crecen por infiltración, invasión y destrucción progresiva del tejido que les rodea, suelen estar mal definidos, si el crecimiento no es muy rápido pueden desarrollar también una cápsula fibrosa. Hay que señalar que algunas neoplasias parecen derivar de un estado preinfiltrante al que se denomina carcinoma in situ, estos poseen características de malignidad pero no traspasan la membrana basal.

d) Patrón de crecimiento.

Existen formas características de crecimiento celular neoplásico, que se presenta en algunos tipos de tumores:

- Sólido o sábanas: grupos de células uniformes con poco tejido conectivo de soporte (linfomas, epitelomas)
- Acinar: forman una especie de acinos glandulares (adenomas o adenocarcinomas)
- Folicular: forman folículos (linfomas)
- Papilar: Forman papilas (papilomas)
- Rosetas: Formación de rosetas [como palomas de maíz] (neuroblastoma, retinoblastoma)
- Trabecular: tienden a formar trabéculas (carcinoides)
- Difuso: No presenta algún tipo especial de acomodo.
- Verticilado: forma remolinos a manera de huella digital (hemangiopericitoma)

e) Metástasis.

Se refiere a los implantes neoplásicos que no guardan continuidad con el tumor primario. La capacidad de infiltración de las neoplasias les permite penetrar en los vasos sanguíneos (diseminación hematológica) y linfáticos (diseminación linfática) y en las cavidades orgánicas (siembra directa), o a través de líquidos corporales como la orina o el LCR, proporcionándoles la oportunidad de diseminarse. Las metástasis ocurren debido al factor angiogénico de las células malignas, pérdida celular de la inhibición por contacto y producción de serinoproteasas y triolproteinasas de la membrana celular.

En general, cuanto más agresiva es una neoplasia, más rápido es su crecimiento y mayor su tamaño, y mayores son las probabilidades de que haya metástasis. Uno de los órganos donde con mayor frecuencia se presenta metástasis es el pulmón (39% de las neoplasias malignas), seguido del hígado, riñones, linfonódulos y bazo por de función filtradora de sangre y linfa.

Para que una célula forma metástasis el tejido neoplásico deba de proliferar en el lugar, una vez hecho esto, la primera barrera que han de pasar los carcinomas es la membrana basal, a continuación, las células tumorales de cualquier origen han de atravesar en la matriz intersticial y conseguir alcanzar la circulación formando un émbolo celular, atravesando para ello la membrana basal del vaso; por último, este ciclo se repite cuando las células tumorales se adhieren a la membrana basal del vaso y se establecen en la matriz extracelular de un órgano distante.

E. Clasificación.

Según su comportamiento, las neoplasias se clasifican en benignas y malignas. Se dice que una neoplasia es benigna cuando es relativamente inofensiva y no produce metástasis; sin embargo cabe recordar que una neoplasia con características microscópicas de benignidad puede considerarse maligna, dependiendo de su localización (encéfalo). Se consideran malignas las neoplasias agresivas y que ponen en peligro la vida.

Las características macroscópicas son muy variables y poco constantes por lo que no se puede generalizar por lo que se hace indispensable el estudio citológico o histológico para una correcta identificación.

Las características microscópicas para diferenciar los tipos de neoplasias son los siguientes.

Características

N. Benignas

N. Malignas

- Anaplasia*

Bien diferenciado

Poco o mal diferenciado

- Mitosis atípicas

Algunas

Muchas

- Velocidad de crecimiento

Lento

Rápido

- Invasión local

Expansivo

Invasivo

- Encapsulamiento

Común

Poco frecuente

- Metástasis

No

Frecuente

- Efecto en el huésped

Poco significativa

Muy significativo

*Es necesario para determinar el grado de anaplasia tomar en cuenta las características arriba mencionadas.

Si la neoplasia cumple con tres o más características de las contenidas en el cuadro puede clasificarse como benigna o maligna según el caso.

D. Diagnóstico y Pronóstico.

En la actualidad se cuenta con diversos procedimientos que facilitan el diagnóstico en casos de neoplasias; sin embargo muchos de ellos son costosos y complejos, como el radioinmunoensayo y la tomografía axial computarizada. No obstante en medicina veterinaria se cuenta con algunos menos complicados, que rinden altos porcentajes de certeza diagnóstica a saber: radiología, citología (improntas, punciones con aguja delgada) e histología. La radiología nos ayudará a localizar con mayor precisión el lugar, tamaño y estructuras que está involucrando el crecimiento tumoral; la citología nos indicará el comportamiento y tipo de neoplasia y su pronóstico para determinar la conducta terapéutica (cirugía, radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia) y con el estudio histológico observamos además la organización de las células neoplásicas, su patrón de crecimiento y revisamos los bordes quirúrgicos para constatar la efectividad del procedimiento quirúrgico.

El pronóstico del paciente depende de los datos y hallazgos clínicos, macro y microscópicos. Es conveniente recordar que las causas de muerte por efecto del proceso neoplásico incluyen, insuficiencia

respiratoria, renal o hepática por metástasis; además las neoplasias pueden causar inmunodepresión en los animales afectados y en muchas ocasiones el tratamiento quimioterapéutico o de radiación afecta al sistema inmune, con lo cual se establecen infecciones secundarias, las cuales pueden ser también causa de la muerte.

En estadios terminales de los procesos avanzados, los pacientes sufren una pérdida progresiva de la grasa y de la masa magra orgánica que va acompañada de una profunda debilidad, anorexia y anemia (caquexia). Su origen es poco conocido, pero se plantea en forma simplista que las lesiones ulceran y producen pérdida de sangre aunado a una deficiencia inmunológica que resulta en el uso de las proteínas del organismo; sin embargo estudios más profundos plantean que durante una enfermedad neoplásica existen un elevado índice de recambio proteico en la totalidad del organismo que las personas sanas, quizás también interviene el factor de necrosis tumoral alfa (caquectina) que moviliza el tejido adiposo.

E. Síndromes paraneoplásicos.

Se conocen como síndromes paraneoplásicos los complejos sintomáticos que presentan los pacientes que padecen alguna neoplasia y que no pueden explicarse fácilmente por el crecimiento local o a distancia del tumor ni por la elaboración de éste de hormonas propias. Aparece en el 10% de los pacientes pero su diagnóstico sirve por que puede ser la primera manifestación de una neoplasia no detectada o puede suponer importantes problemas clínicos para los pacientes afectados e incluso ser letales, además es necesario tenerla en cuenta por que puede ser un elemento de confusión en el momento de instaurar el tratamiento.

Las endocrinopatías se encuentran dentro de los más frecuentes, como las células que originan el cáncer no son de origen endocrino, su actividad funcional se denomina ectópica.

Síndrome clínico

Neoplasia

Mecanismo causal

- Hiperviscosidad sanguínea

Linfoma de células B

Macroglobulinemia

- Coagulopatía

Linfoma de células B

Mastocitoma

Paraproteinemia

Secreción de heparina

- Úlcera duodenal

Mastocitoma

Secreción de histamina

- Nefrotoxicidad

Mieloma múltiple

Proteinuria

- Hipercalcemia

Linfoma

Carcinoma de sacos anales

Activación de osteoclastos

Causa desconocida

- Síndrome de feminización

Tumor de células de Sertoli

Secreción de estrógenos

- Osteoartropatía hipertrófica pulmonar

Neoplasias pulmonares

Causa desconocida (hipoxia)

- Hipoglicemia

Tumor de células beta

Secreción de insulina

- Síndrome de Zollinger -Ellison

Tumor de islotes pancreáticos

Secreción de gastrina

- Enfermedad de Cushing

Tumor de la pituitaria

Secreción de ACTH

- Síndrome de Cushing

Feocromocitoma

Secreción de cortisol