

Urotelio y parasitación vesical. Estudio morfológico de la carcinogénesis por *Schistosoma haematobium*

J. Ricardo Álvarez-Vijande García

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

UROTELIO Y PARASITACION VESICAL:
ESTUDIO MORFOLOGICO DE LA CARCINOGENESIS POR
SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM

José Ricardo Alvarez-Vijande Garcia

Tesis presentada para aspirar al grado
de DOCTOR en Medicina y Cirugía.

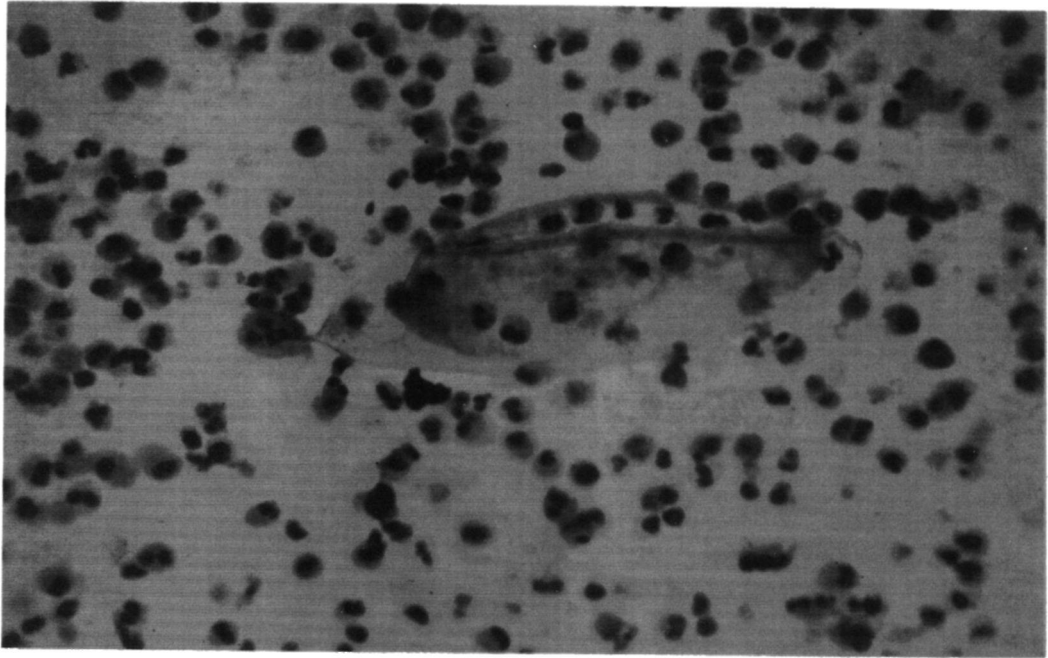
Barcelona
1989

Fig. 52. Aspecto que muestran en el sedimento urinario los huevos de *Schistosoma haematobium*.

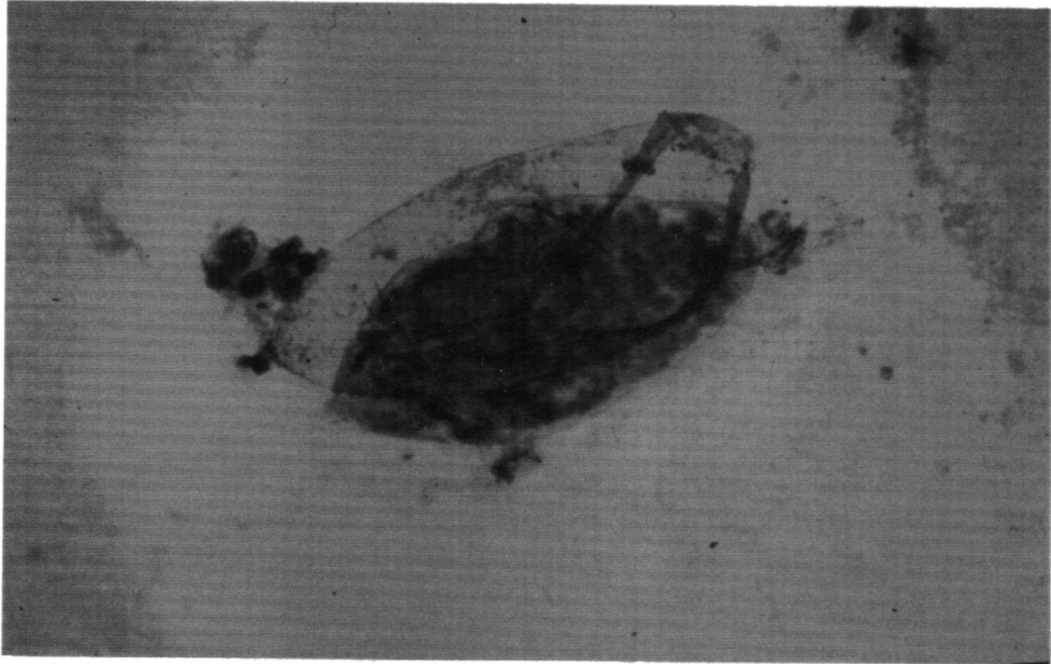
A/ Huevo típico rodeado de abundantes células sanguíneas de la serie blanca (leucocitos).

B/ Pérdida de la cubierta quitinosa.

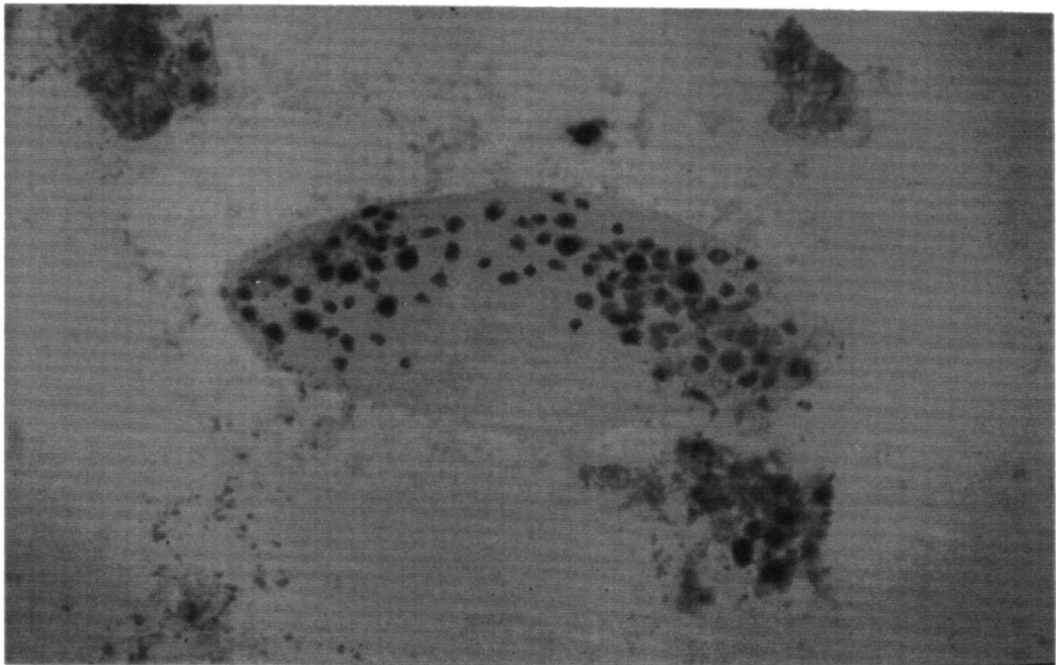
C/ Miracidio en el interior del huevo.



A



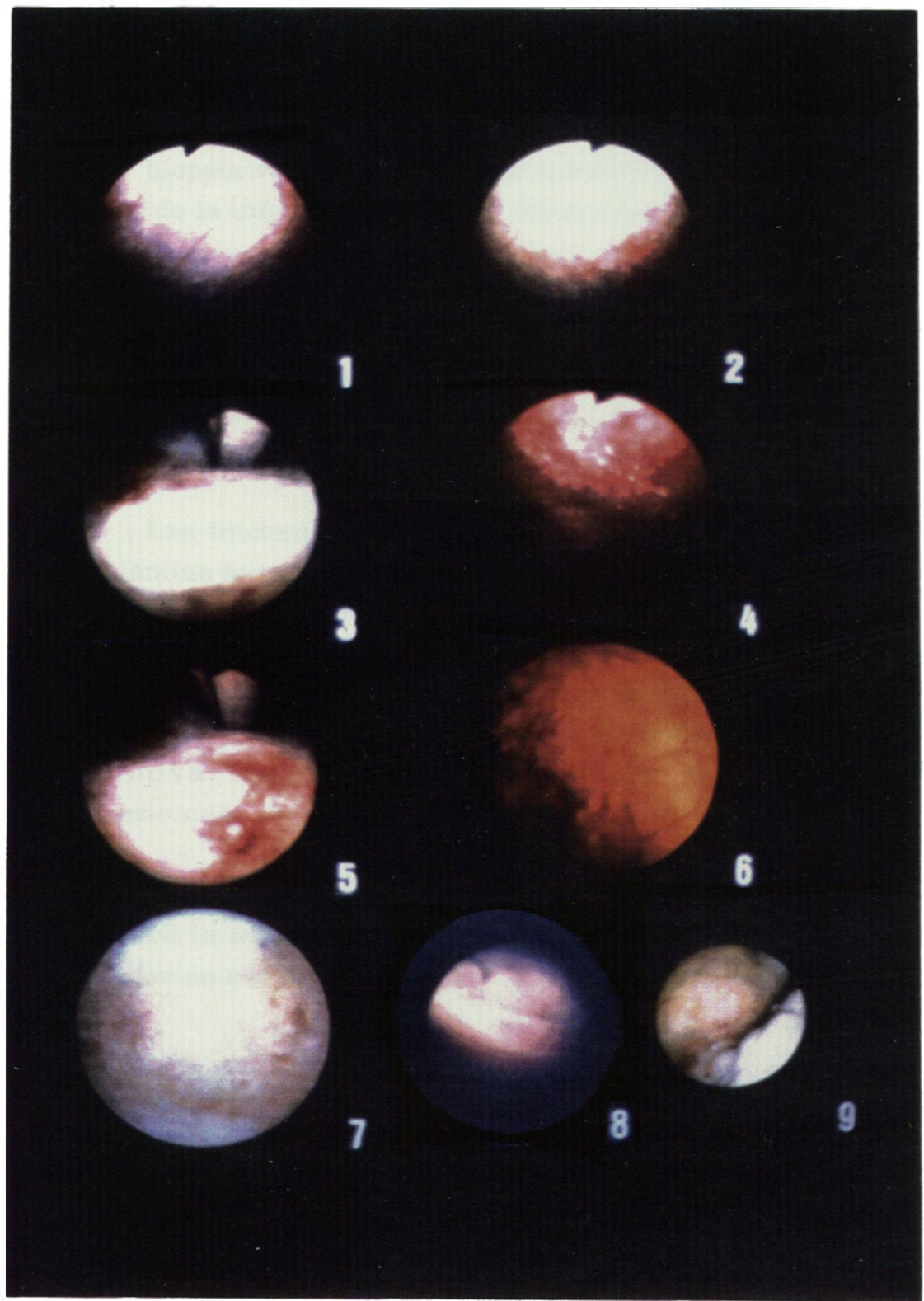
B



C

Fig. 53. Imágenes endoscópicas en pacientes afectados de Esquistosomiasis.

Las imágenes 1,2,4 y 7 muestran las "manchas arenosas" (Sandy-patches). La biopsia vesical se muestra en las figuras 3 y 5. La figura 8 corresponde al área edematosa de un nódulo bilharziano. Imagen endoscópica de bilharzioma en la figura 9.



RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS

Desde el punto de vista histopatológico, las imágenes de biopsia vesical incluidas en parafina ponen de relieve que el proceso de la infestación pasa por diferentes fases.

En primer lugar una reacción inflamatoria con abundante proliferación vascular a nivel del corion y sin grave alteración de la capa epitelial.

Las tinciones tricrómicas ponen de manifiesto la continuidad de la lámina basal (Fig 54 B).

La calcificación de los huevos acaba por mantener este proceso de cistitis crónica, que puede desembocar en una reacción conjuntiva importante, que da lugar a los denominados bilharziomas.

Ni la estratificación ni la diferenciación celular parecen estar afectadas en el urotelio.

En otros casos el proceso inflamatorio evoluciona hacia una fase de cistitis quística con abundantes nidos de von Brunn y pequeños acúmulos de formaciones quísticas (Fig 55 y 56). En estos casos junto con un aumento de grosor de las capas del urotelio se localizan focos de infiltrado linfoideo (Fig 55 B) que pueden orientar el diagnóstico como cistitis folicular.

El estrato más afectado es el corion y la capa muscular donde el acúmulo o depósito de huevos puede llegar a alterar la disposición de las fibras musculares y la distribución vascular.

La proliferación conjuntiva forma un tejido granulomatoso que desorganiza la estratificación de la pared vesical (reacción granulomatosa). Los vasos se encuentran afectados por un proceso de vasculitis caracterizado por el engrosamiento de su pared.

Conviene destacar que en ningún caso se encuentran fases del proceso parasitario del *Sch. haematobium* en el espesor del epitelio urotelial, lo cual está en contraste con lo descrito en el estudio experimental (*Trichosomoides crassicauda*).

Este hecho es importante puesto que en la parasitación humana por *Schistosoma haematobium* las alteraciones del urotelio degenerarán a lesiones neoplásicas.

Así, se han observado zonas de metaplasia escamosa en áreas de la vejiga donde el acúmulo de huevos se mostraba activo (Fig 58). Sin embargo llama la atención que el límite corioepitelial se hallaba respetado (Fig 58 A).

En otros casos la metaplasia escamosa presentaba una zona basal con 4-5 capas celulares sobre un lecho microvascular bien proliferado, que incluso presentaba indentaciones hacia la porción luminal. El resto de las capas presentaba células claras de núcleo picnótico, con un grosor de hasta diez capas (Fig 59 B).

Otras veces la diferenciación neoplásica se mostraba claramente como zonas de carcinoma escamoso invasivo,

destacando la presencia de abundantes globos córneos en el espesor de la pared vesical junto a zonas muy vascularizadas (Fig. 60-61). En estos casos la discontinuidad de la lámina basal era evidente debida a la formación de cordones invasores del carcinoma escamoso.

La presencia de infiltrados celulares de tipo inflamatorio se localizaba alrededor de las zonas de infiltrado tumoral y en el espesor de la capa muscular (Fig 61).

La degeneración neoplásica debida a la parasitación se manifestaba también en forma de carcinomas indiferenciados, principalmente en la esquistosomiasis terminal. En estos casos la disposición del infiltrado tumoral era difusa por todo el espesor de la vejiga, produciendo una desorganización de las fibras musculares (Fig 62 A-C).

En el material estudiado se ha puesto de relieve la localización de huevos del parásito (Fig 63 y 64), que presentan forma ovalada con una cubierta quitinosa birrefringente (Fig. 64) y con un espolón o gancho terminal (Fig 66, 69, 70) que tiene valor diagnóstico.

En algunas muestras histológicas hemos podido detectar una formación alargada que parece emerger de la pared lateral del huevo que no puede interpretarse como espolón terminal (Fig. 65).

El estudio del material procesado por parafina mediante las técnicas de microscopía electrónica de barrido ha servido para valorar las características de la superficie de la célula urotelial, así como la disposición de las diferentes fases del ciclo del parásito. De esta manera las imágenes de la Fig. 71 son perfectamente correlacionables con los hallazgos estructurales descritos en la Fig.

54. En este caso también se han podido señalar procesos de cistitis folicular (Fig. 72).

Con respecto a la disposición de los huevos, destacar que tienen siempre una implantación subepitelial y que se hallan en fase de calcificación en los procesos crónicos (Fig. 73).

En todos estos casos la superficie del epitelio se encuentra alterada y ésto es un hecho destacable mediante esta técnica. Así, el crecimiento exofítico de algunas zonas de la mucosa muestra un gran pleomorfismo compatible con alteraciones neoplásicas. Es evidente pues que el epitelio está sometido a un efecto tóxico imputable a la parasitación (Fig. 77).

Con respecto a las características de los vasos del corion las imágenes de SEM de secciones de material incluido en parafina han puesto de relieve la hipertrofia de la pared vascular y la presencia en el interior de los vasos de abundante material fibrinoide (Fig. 76).

En el caso de carcinoma escamoso bien diferenciado la hipertrofia vascular puede ser tal que llegue a ocluir prácticamente la luz del vaso (Fig. 79).

En las zonas en que aparecen huevos calcificados la reacción del tejido conjuntivo forma una densificación que mantiene compacta la zona (Fig. 81).

En aquellos casos en que se ha podido analizar la superficie del huevo, ésta muestra una fina capa externa de estructura homogénea que protege a otra de textura más fibrilar constituida por finas fibras que forman un tupido entramado (Fig. 82).

La anchura de los huevos varía entre 50-60 micras y la longitud entre 70-100 micras.

La estructura interna del huevo (Fig. 83, 84 y 85) presentan una morfología diversa en cuanto a su contenido. En todos los casos parece existir una cubierta que agrupa a un material granular que correspondería al miracidio. En algún caso esta cubierta externa llega a adelgazarse y facilita la salida de su contenido (Fig. 85).

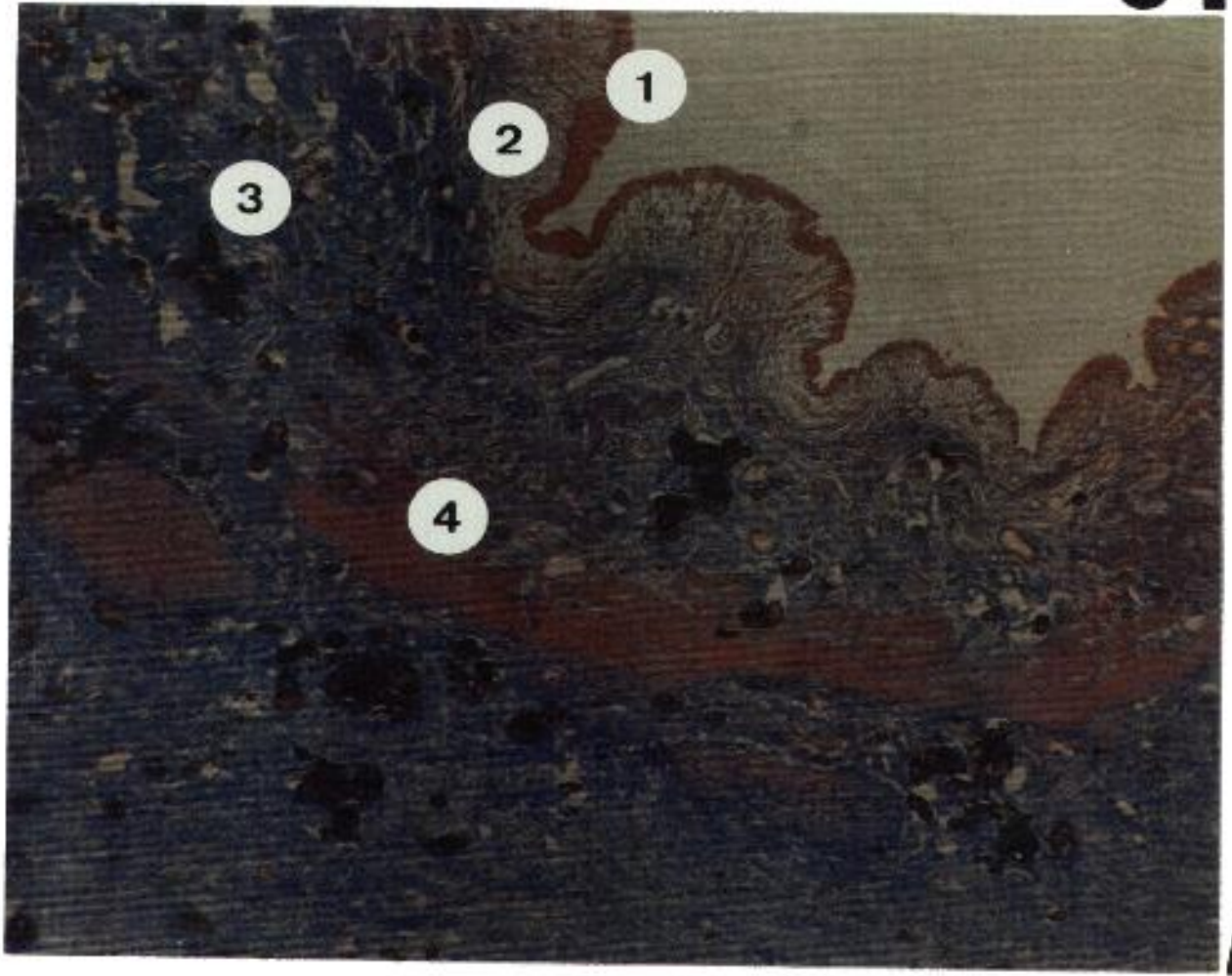
Como dato a destacar de nuestras observaciones ha sido el hallazgo de tremátodos en el espesor de las capas musculares de las vejigas humanas parasitadas (Fig 86-89), incluso la presencia intraluminal del helminto (Fig. 91). Este hecho será comentado en el apartado de la discusión.

ICONOGRAFIA

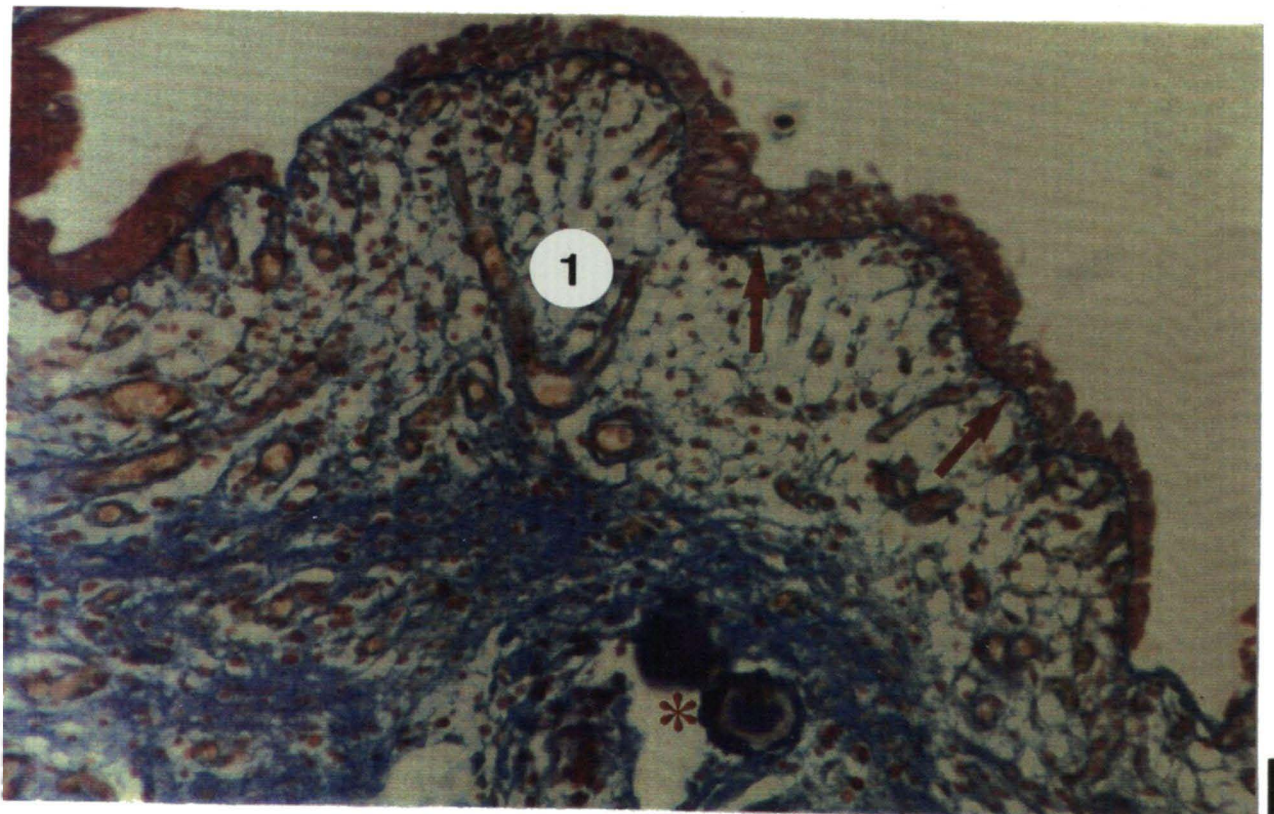
Fig.54. Corte histológico de una biopsia de vejiga humana afecta por *Schistosoma haematobium*.

A/ (1) epitelio, (2) corion, (3) reacción conjuntiva del tejido subcorial en el que se observan abundantes huevos de S.h. probablemente calcificados. (4) Fibras musculares.

B/ Detalle a gran aumento que muestra la zona de lámina propia con abundante reacción hiperémica e infiltrado celular. La tinción del tricrómico de Mallory define con nitidez el límite entre el epitelio y el corión (Lámina basal señalada con flechas). Con (*) se indica la presencia de huevos calcificados.



A



B

Fig. 55. Reacciones del urotelio en zonas próximas a la parasitación.

A/ Visión topográfica de un área mucosa en la que coexisten tramos normales con otras zonas de alteración morfológica (hiperplasia epitelial, nidos de von Brunn, etc).

B/ Detalle a gran aumento en el que se observan nidos de von Brunn (1) y nódulos linfoideos (2).



A



B

Fig. 56. Detalle de la reacción mucosa en vejigas parasitadas por *Schistosoma haematobium*.

A/ Nidos de von Brunn en la fase de cistitis quística.

B/ Nidos de von Brunn en diferente estadio evolutivo.



A

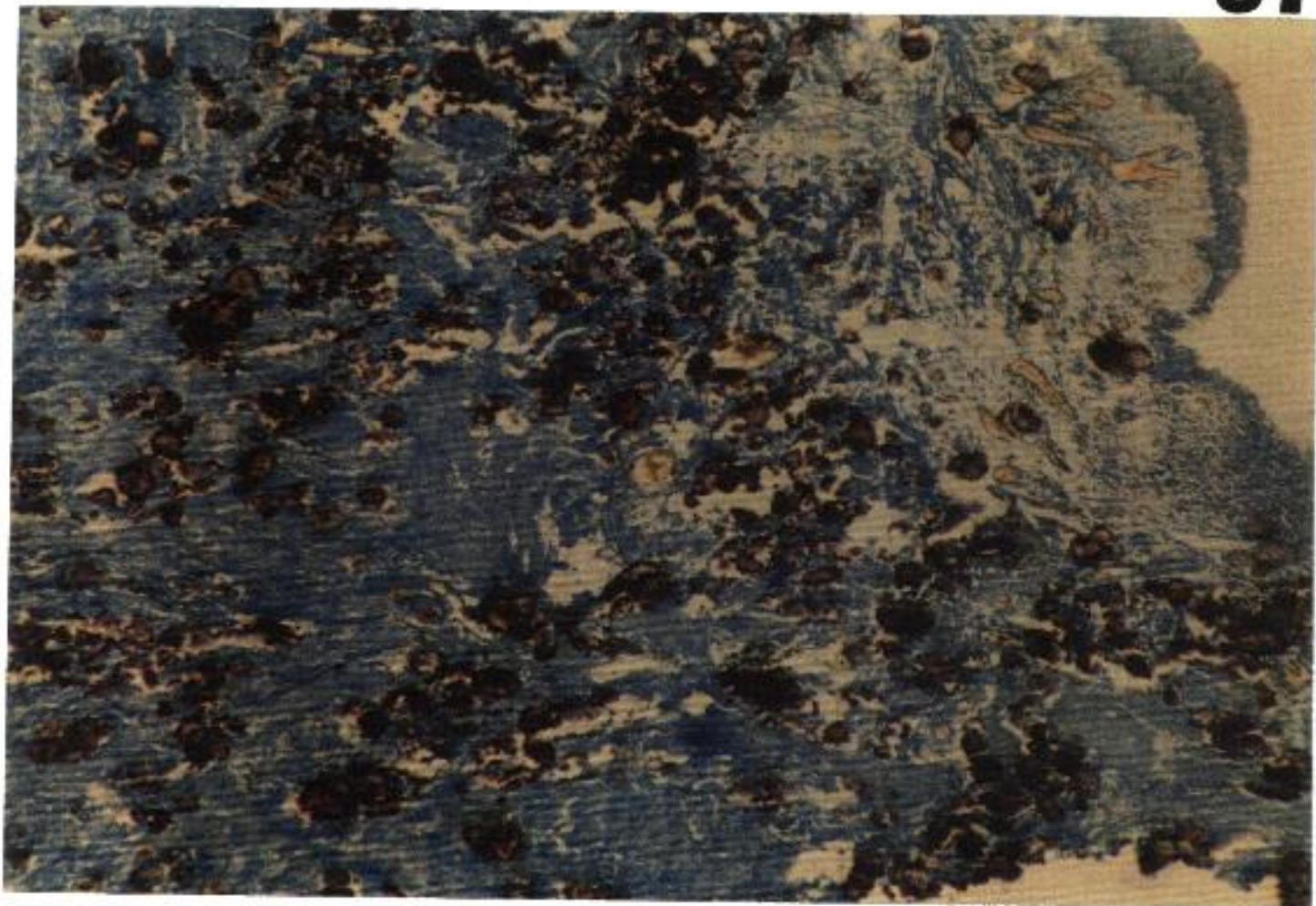


B

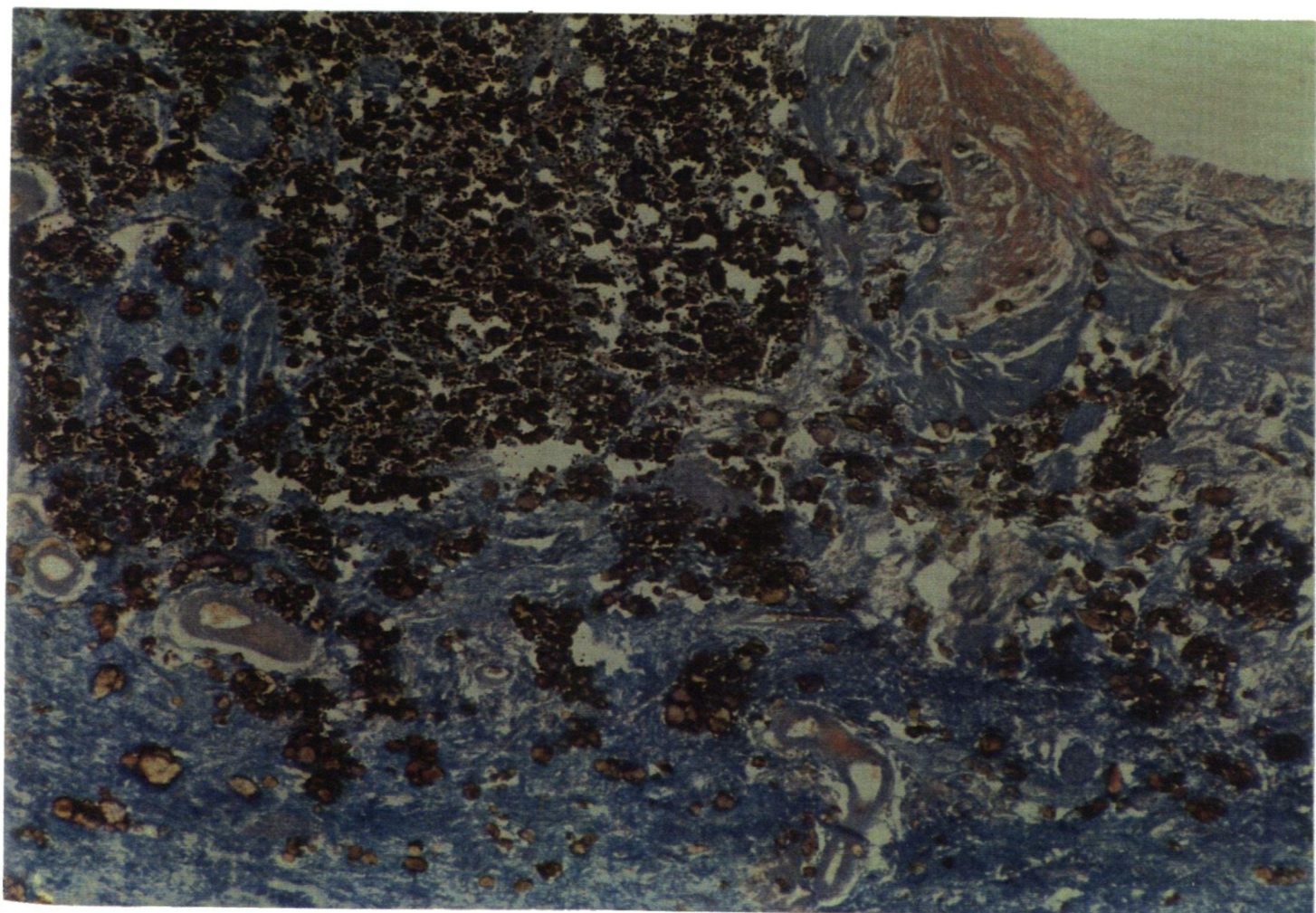
Fig. 57. Visión topográfica de una zona vesical ampliamente invadida por huevos de *Schistosoma haematobium*.

A/ A nivel del corion existe una gran hiperemia vascular.

B/ la porción subcorial e intramuscular se ve afectada de una gran desorganización debida a procesos de intensa reacción fibrosa.



A

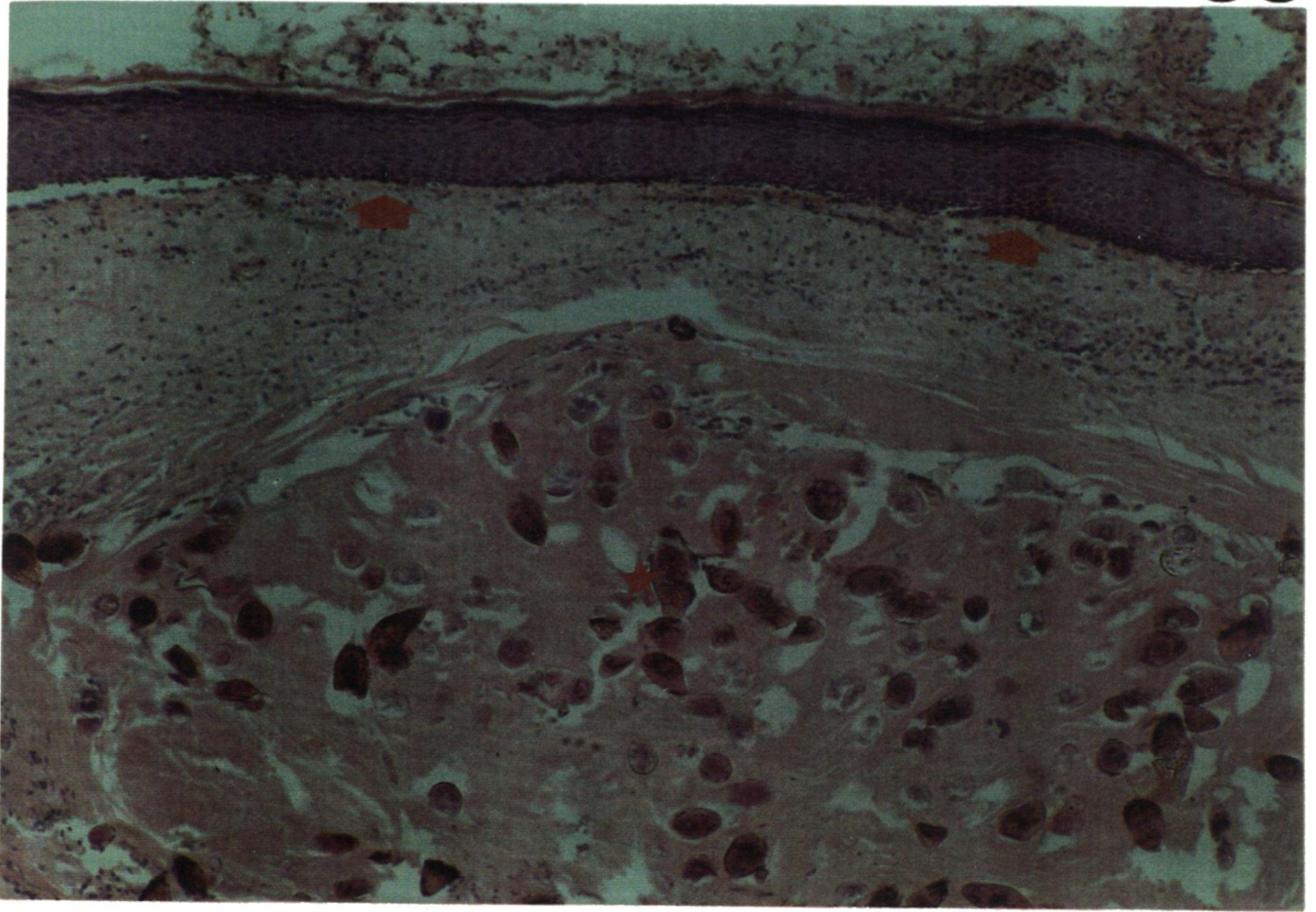


B

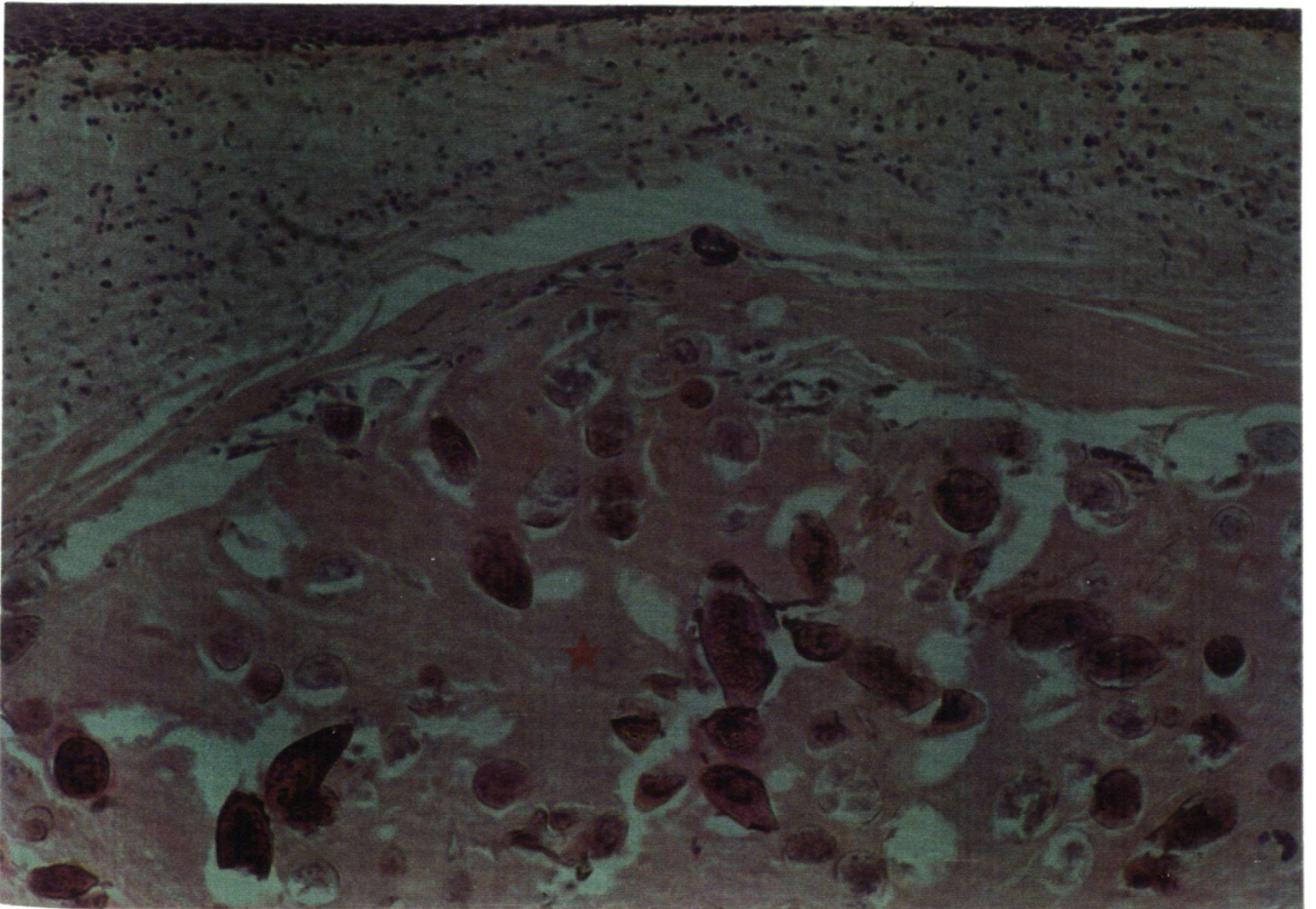
Fig. 58. Metaplasia escamosa queratinizante en una biopsia de vejiga humana afecta de Esquistosomiasis.

A/ La zona metaplásica queda perfectamente delimitada en relación con el corion (flecha). En la porción inferior y señalado con una estrella se ve con gran profusión de huevos entre los haces musculares.

B/ Detalle a gran aumento de la microfotografía anterior, donde se visualizan los huevos de S.h. dentro de un magma fibroso en la capa muscular.



A

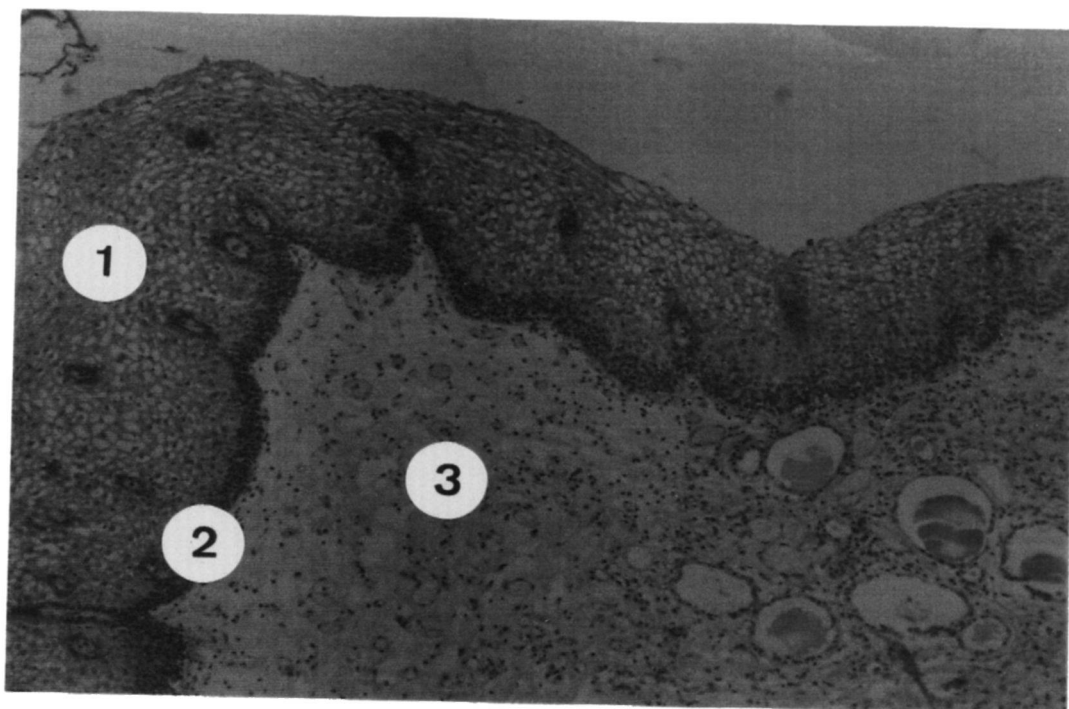


B

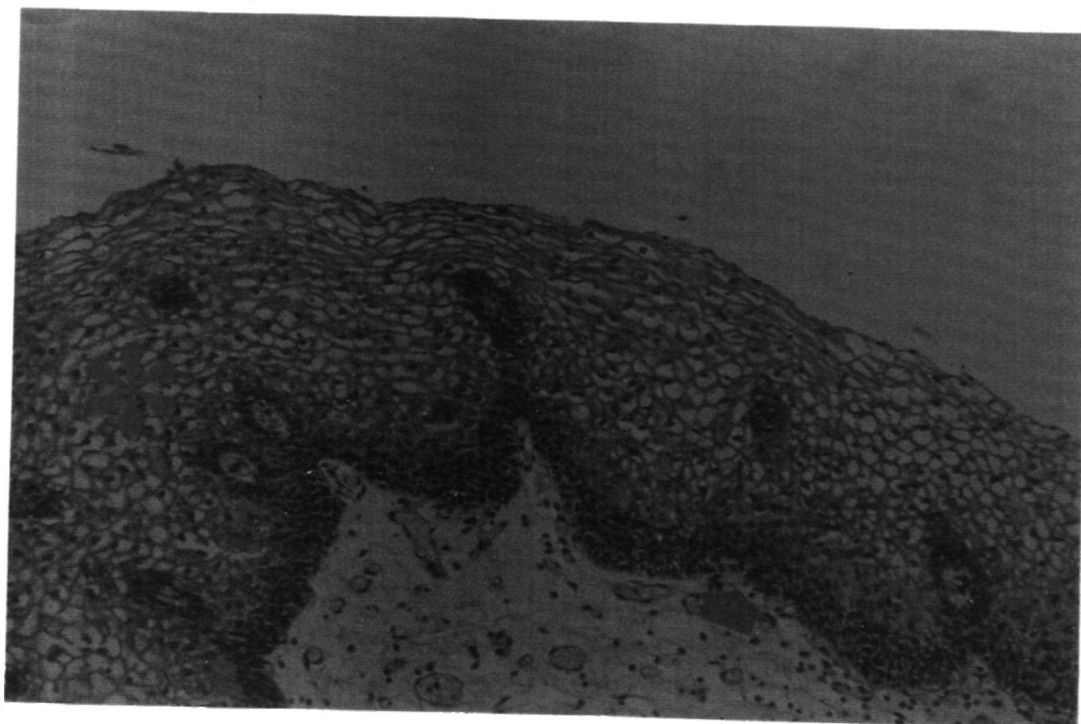
Fig. 59. Metaplasia escamosa no queratinizante como reacción a la infestación crónica por *Schistosoma haematobium*. Se observa una prominente papilomatosis del epitelio escamoso.

A/ (1) Epitelio escamoso. (2) Límite basal en relación con el corion (3).

B/ Detalle del anterior. Con una flecha se indica la localización de la membrana basal.



A

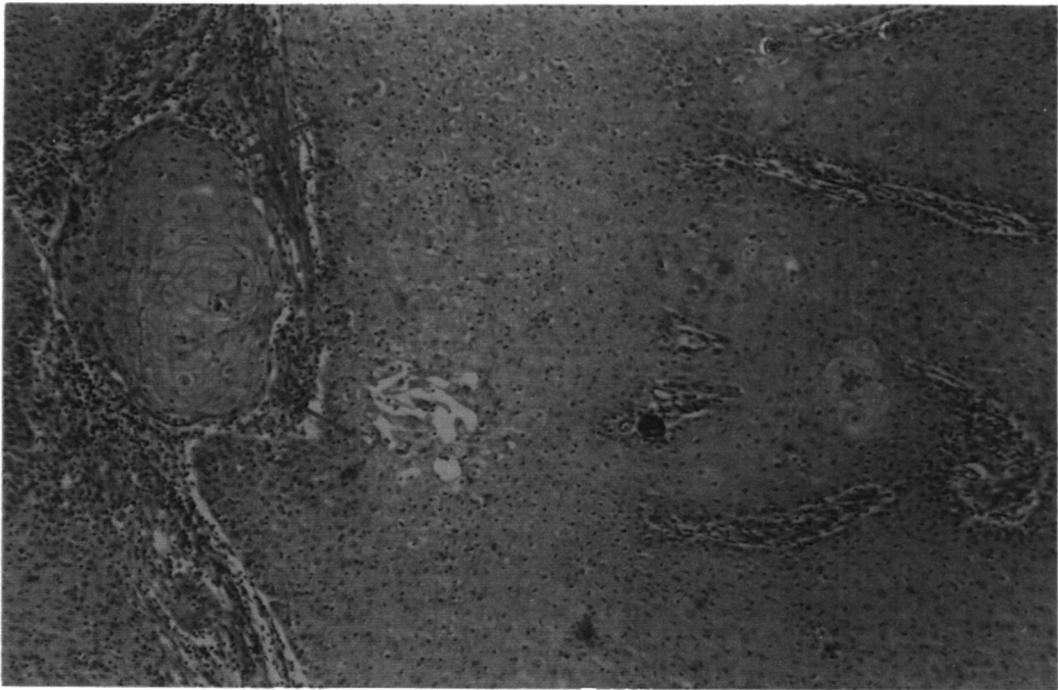


B

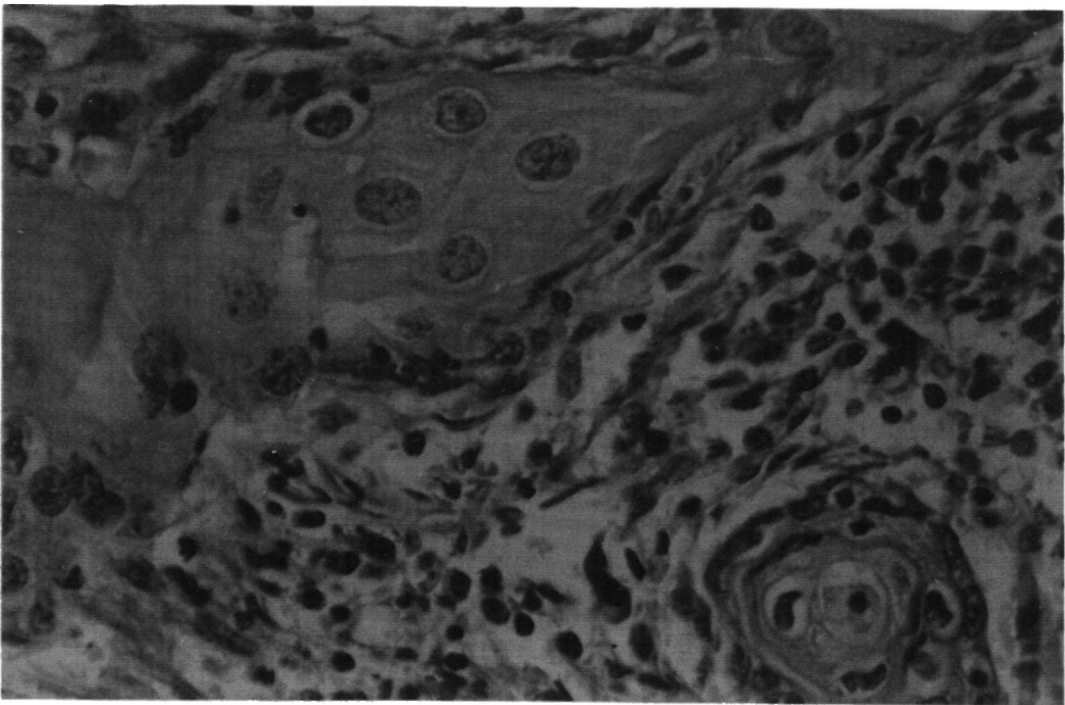
Fig.60. Aspecto característico de una zona de mucosa con carcinoma escamoso invasivo.

A/ Obsérvese la formación de abundantes globos córneos dispuestos en el espesor de la pared vesical. Con flechas se marca un nido infiltrante de carcinoma de células escamosas. Se observan también pequeños acúmulos (*) en zonas muy hiperémicas. Se visualiza un huevo de S.h. en el estroma del tumor.

B/ Detalle a gran aumento de nidos y cordones invasores de carcinoma escamoso.



A

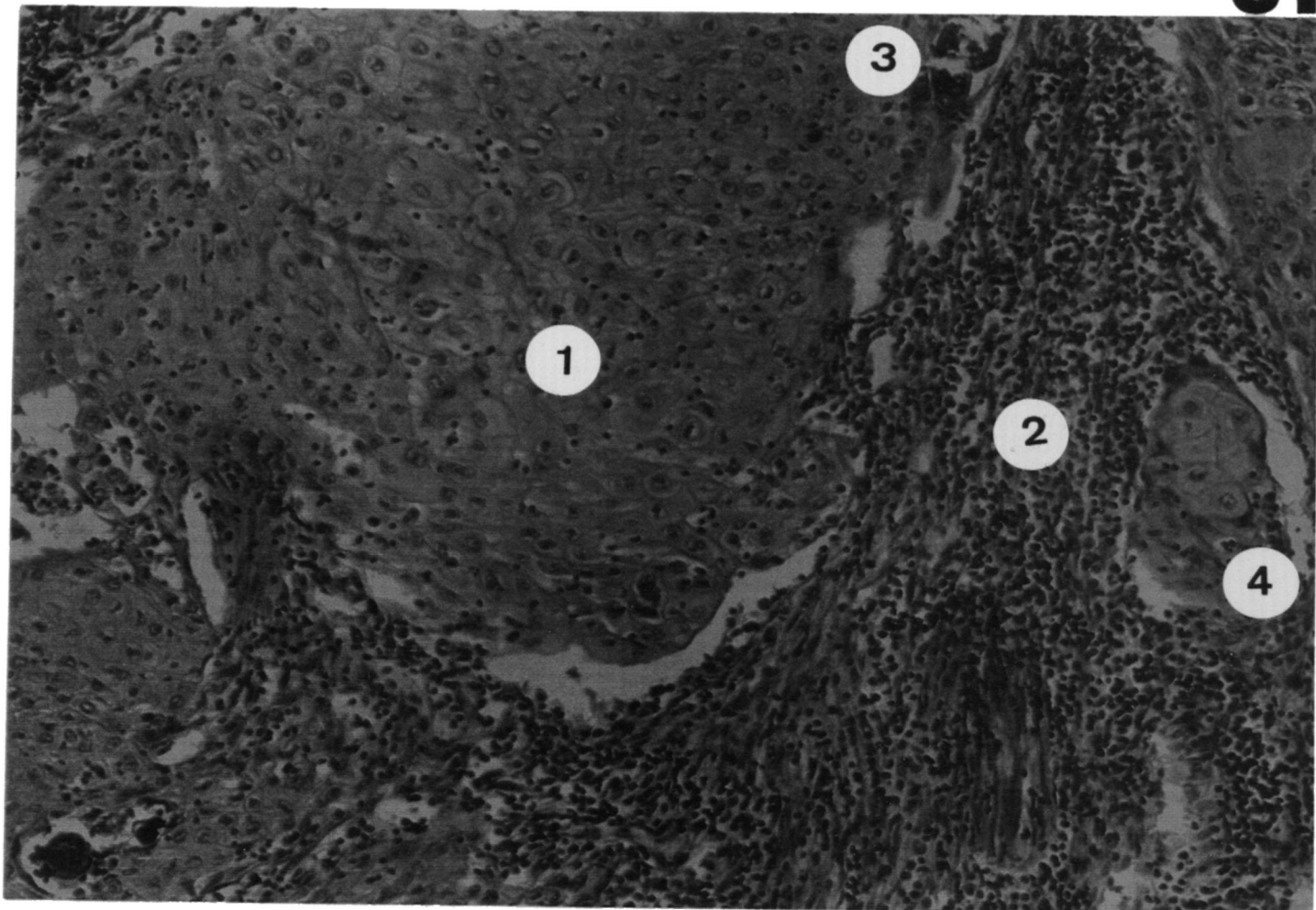


B

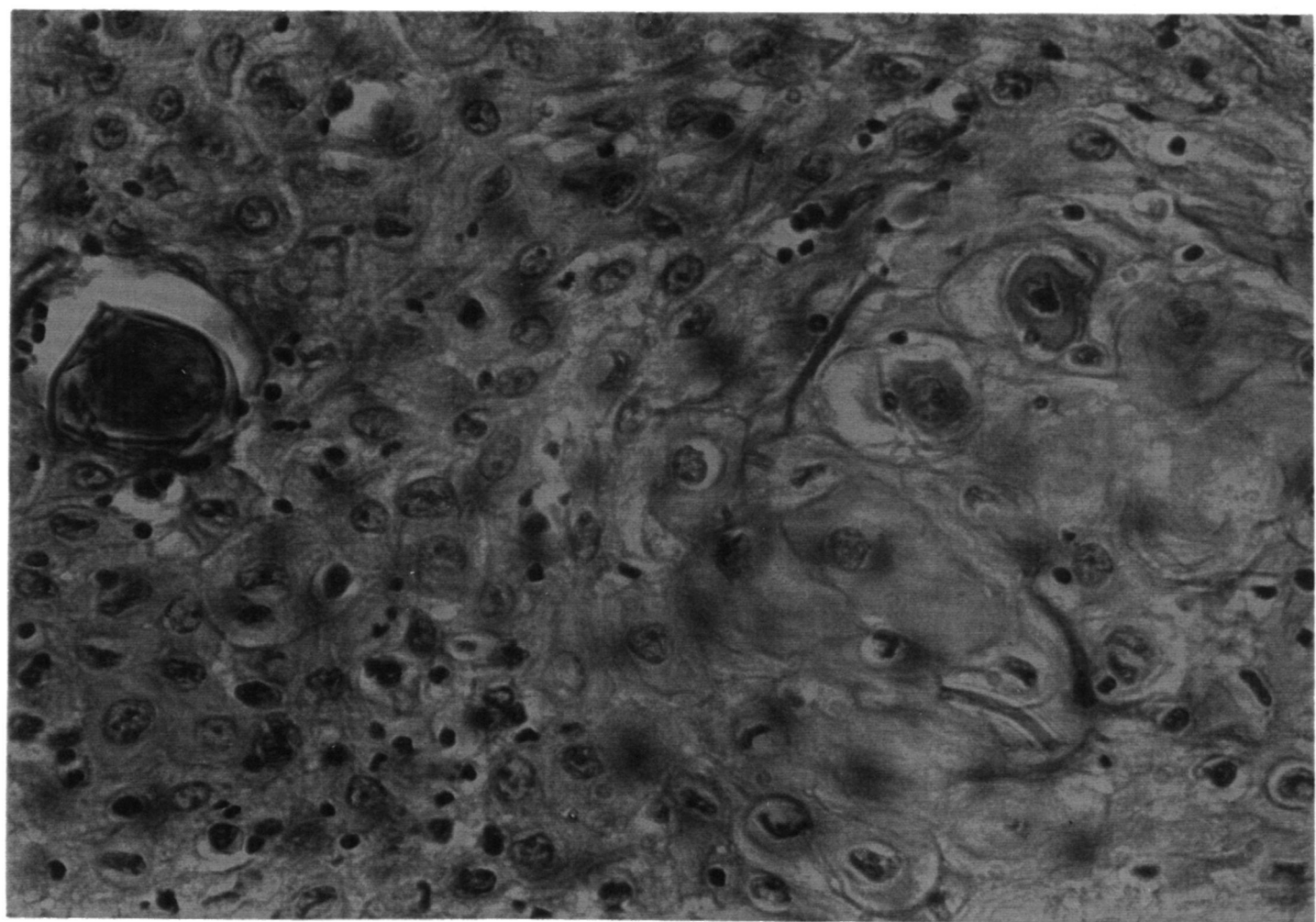
Fig. 61. Carcinoma escamoso bien diferenciado en un paciente afecto de Esquistosomiasis.

A/ (1) Grandes acúmulos de células escamosas en el corion. (2) Infiltrado celular inflamatorio entre fibras musculares dislaceradas. (3) Huevos de S.h.. (4) Zonas de infiltración tumoral en forma de nidos en el espesor de la capa muscular.

B/ Detalle del anterior.



A



B

Fig. 62. Aspectos característicos de un carcinoma indiferenciado muy invasivo en una Esquistosomiasis terminal.

A/ Aspecto de la infiltración tumoral en cordones en relación a las diferentes capas de la vejiga.

B/ Detalle que muestra la difusa infiltración entre las fibras musculares separadas a consecuencia de la extensión tumoral.

C/ Reacción inflamatoria en relación con el carcinoma infiltrante.

D/ Infiltrado tumoral en el espesor de las fibras musculares.

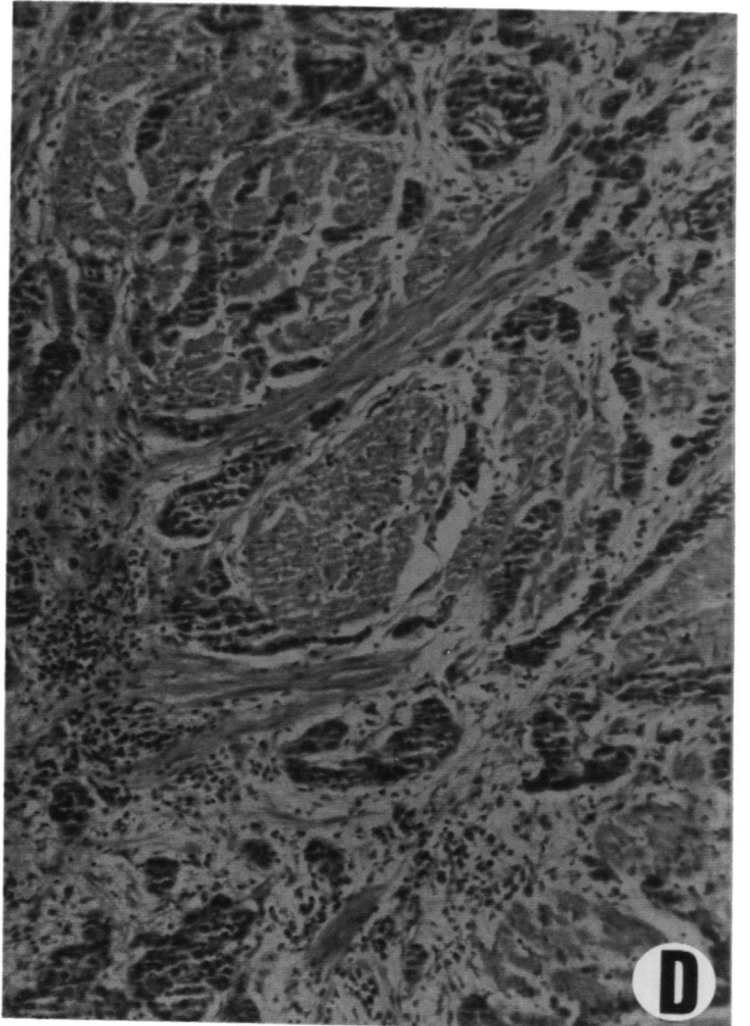
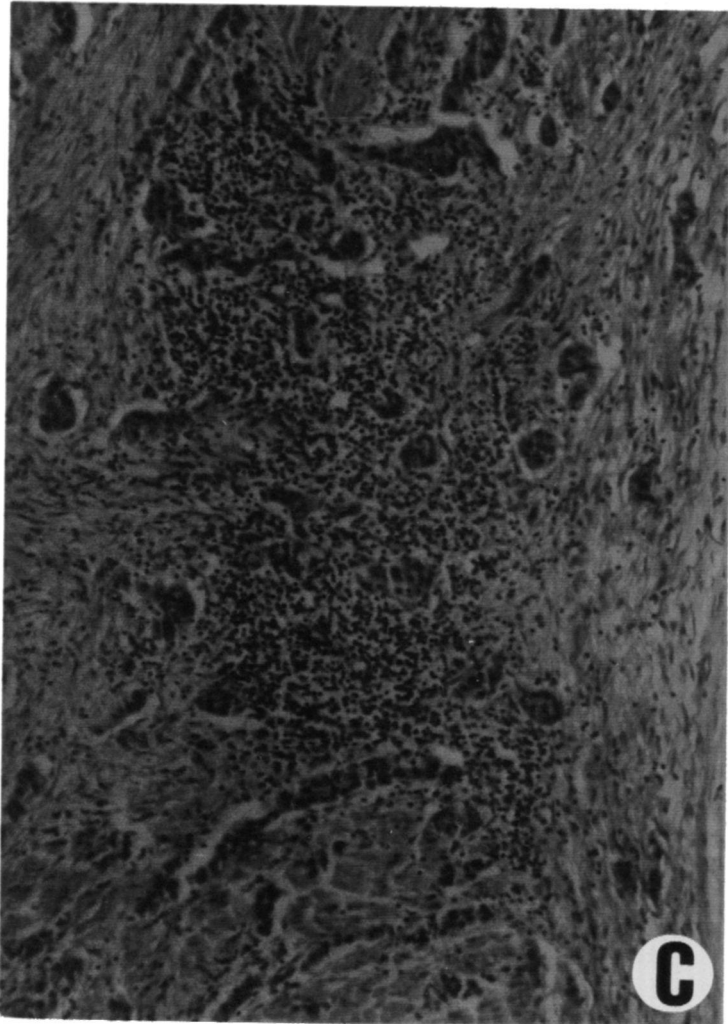
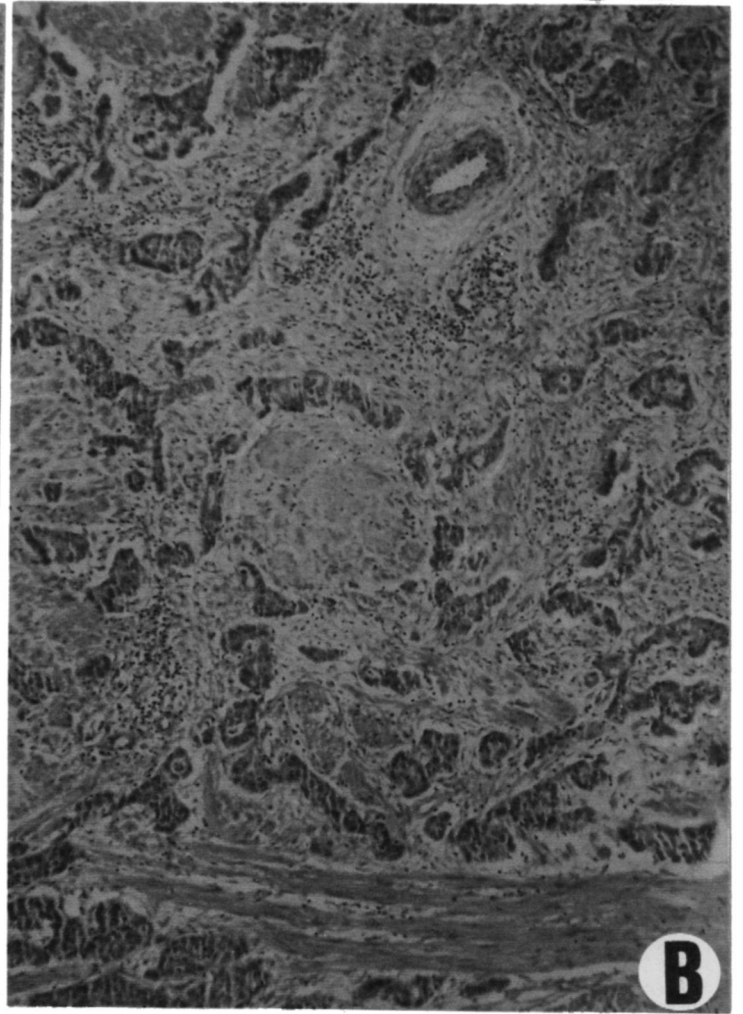
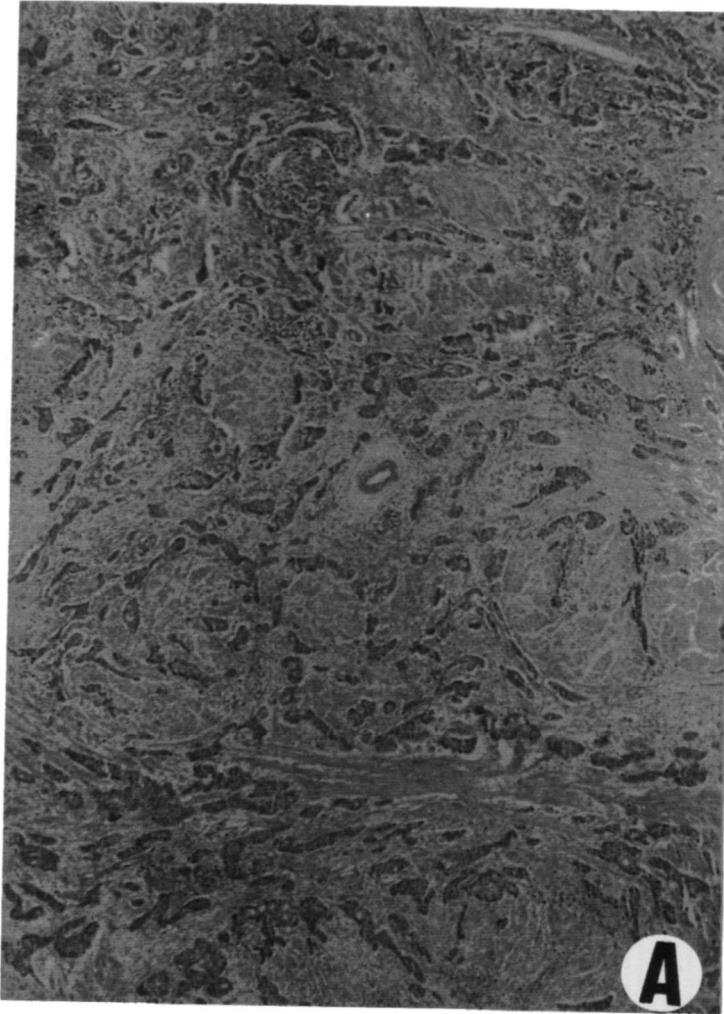
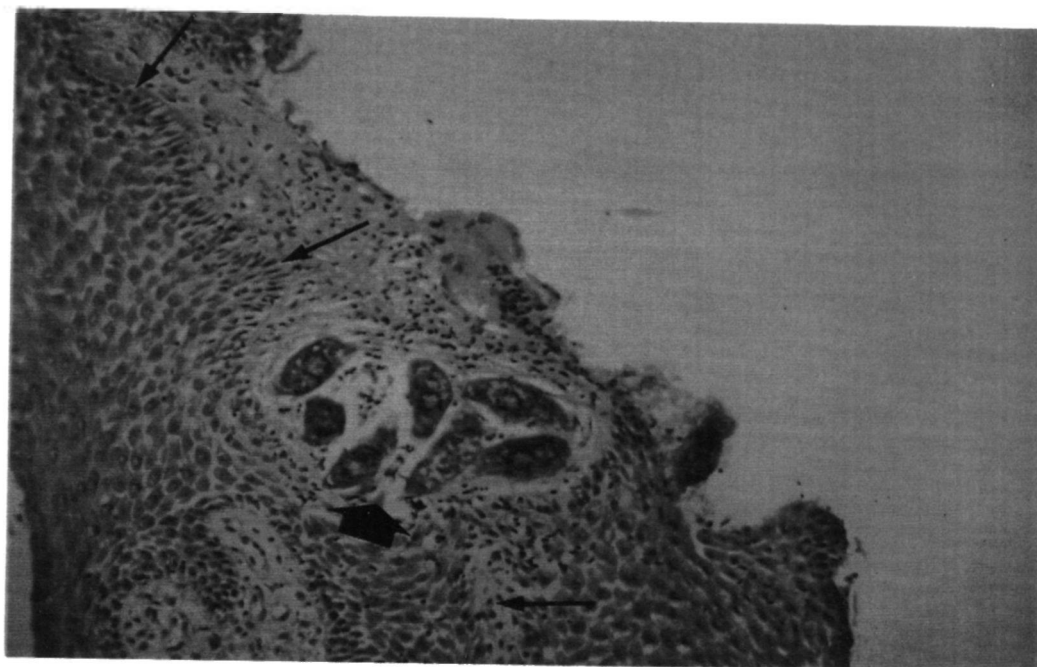


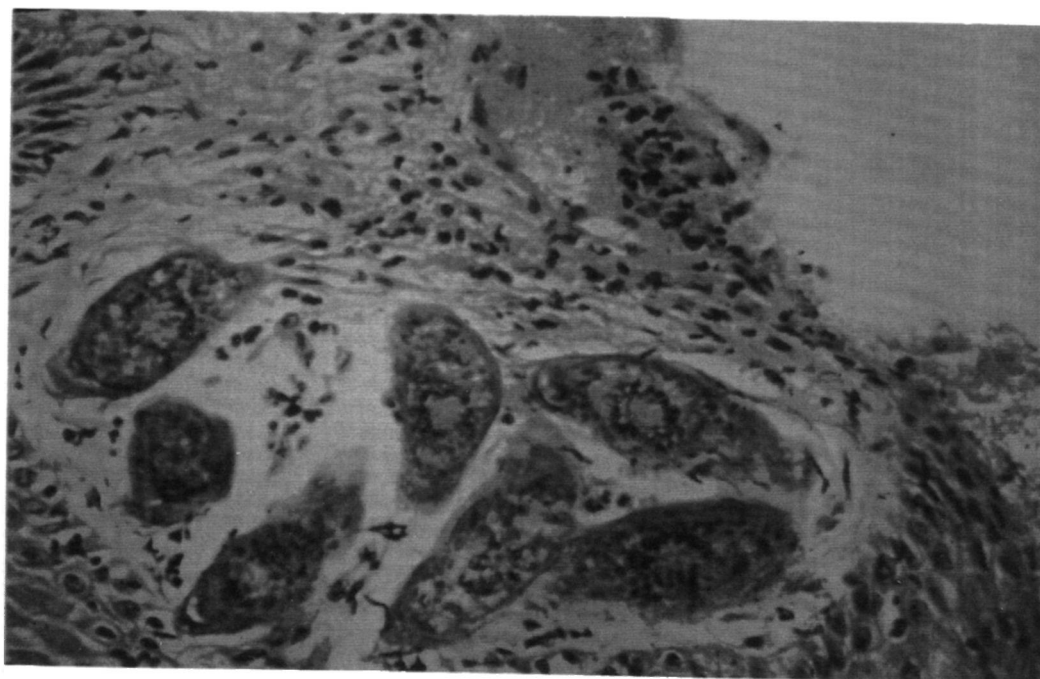
Fig. 63. Zona de biopsia de vejiga humana que muestra una metaplasia escamosa en un área parasitada.

A/ Las flechas delgadas indican los límites entre el epitelio y el corion.

B/ Detalle a gran aumento de huevos de *Schistosoma haematobium* sin calcificación.



A

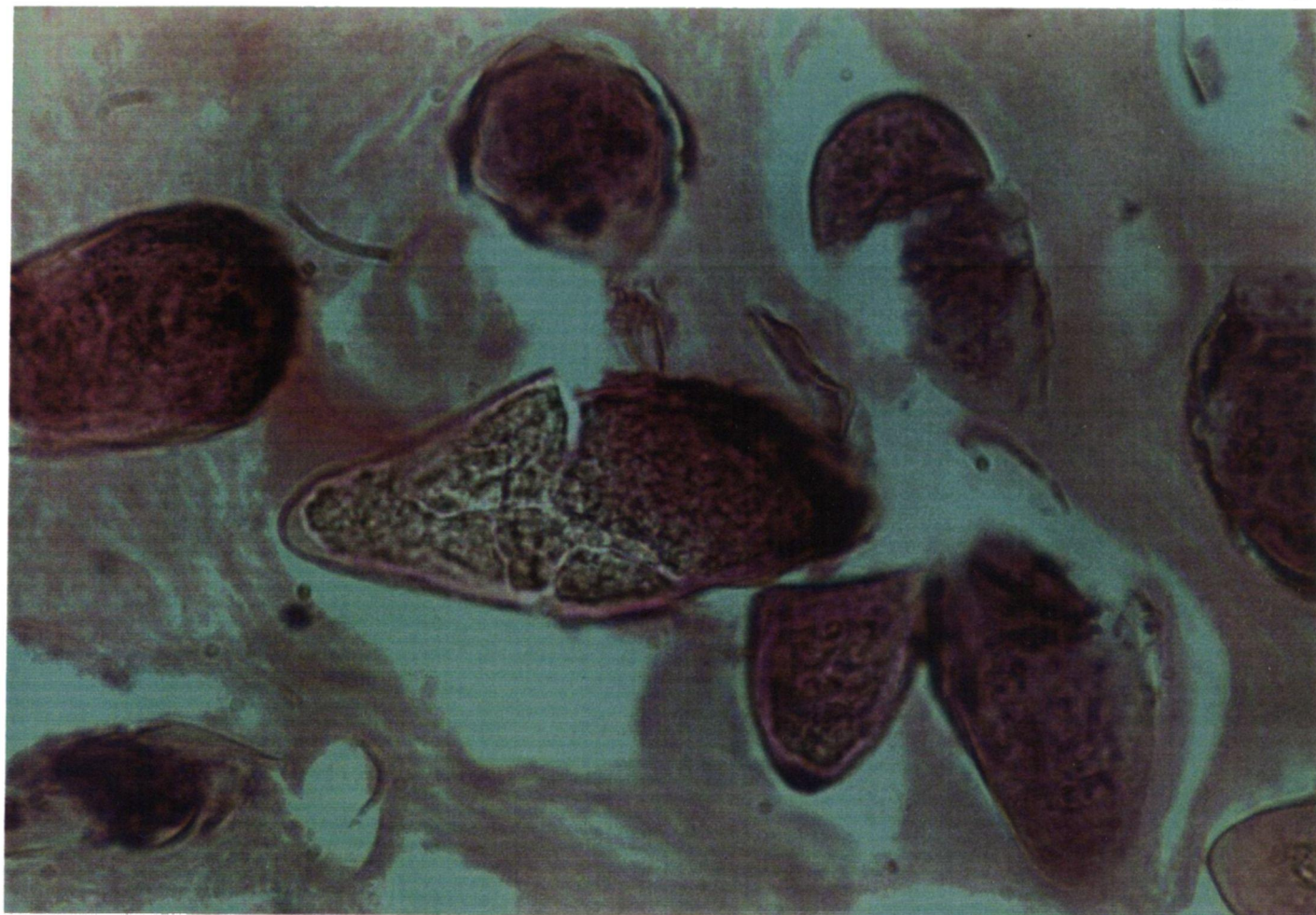


B

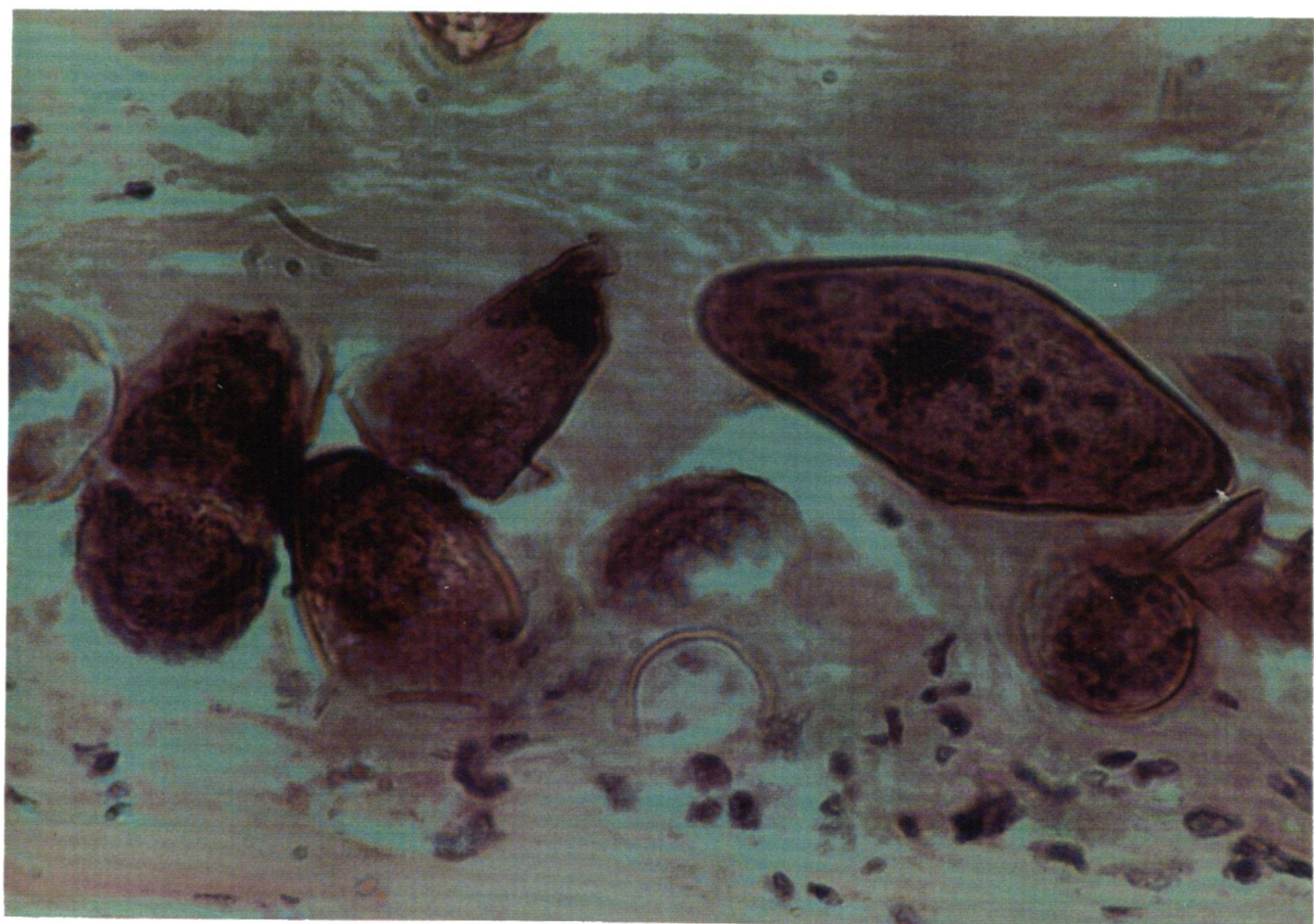
Fig.64. Características morfológicas de huevos de S.h.
en el espesor de la capa muscular.

A/ Huevos maduros a punto de perder su cubierta
externa.

B/ Restos de cubierta y zona de infiltrado.



A

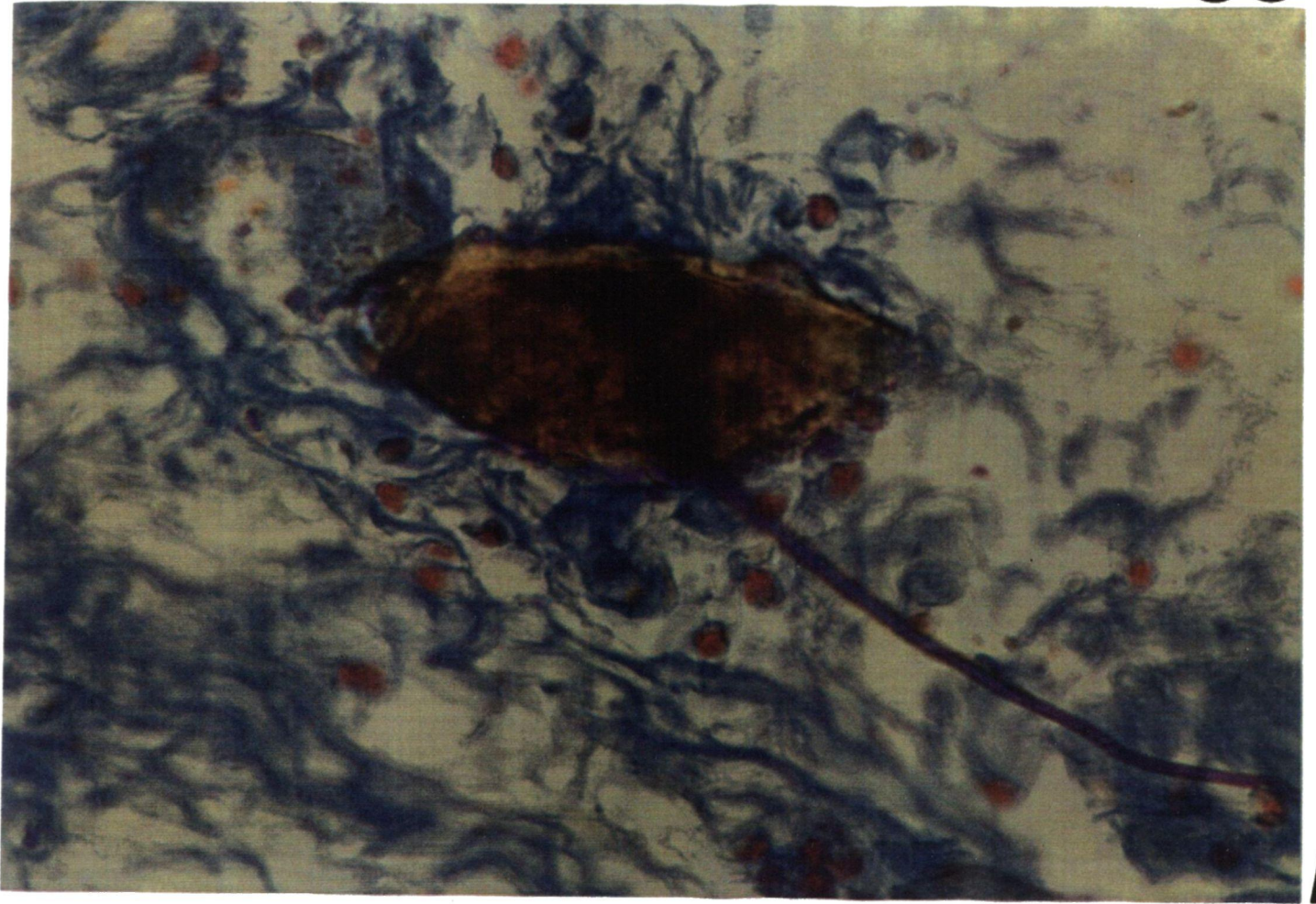


B

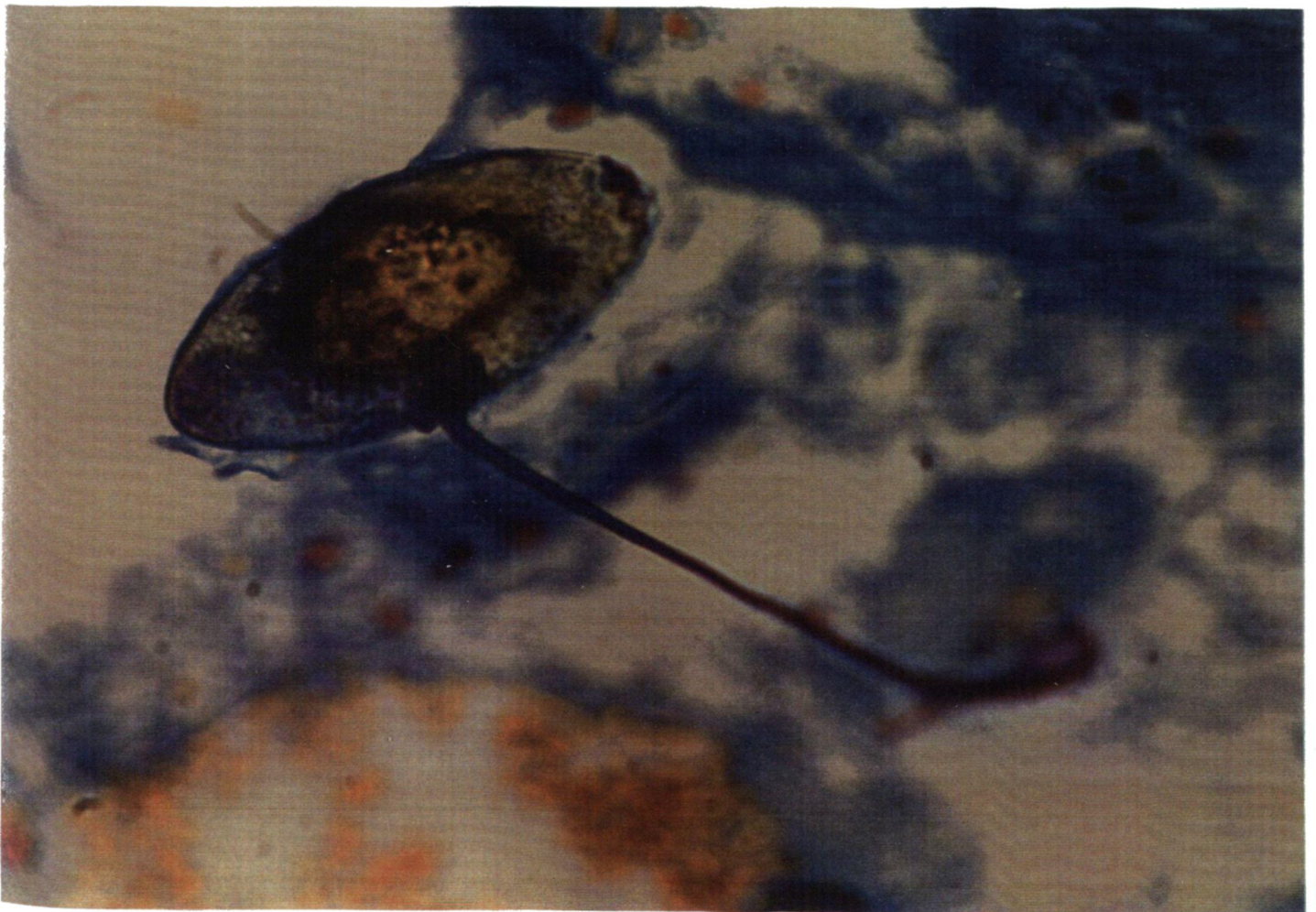
Fig. 65. Reacción conjuntiva en la zona que rodea a un huevo de *Schistosoma haematobium*.

A/ En algunas ocasiones se ha observado un apéndice alargado que parece emerger de la pared del huevo sin que pueda interpretarse como espolón terminal.

B/ Detalle magnificado de la estructura anterior.



A

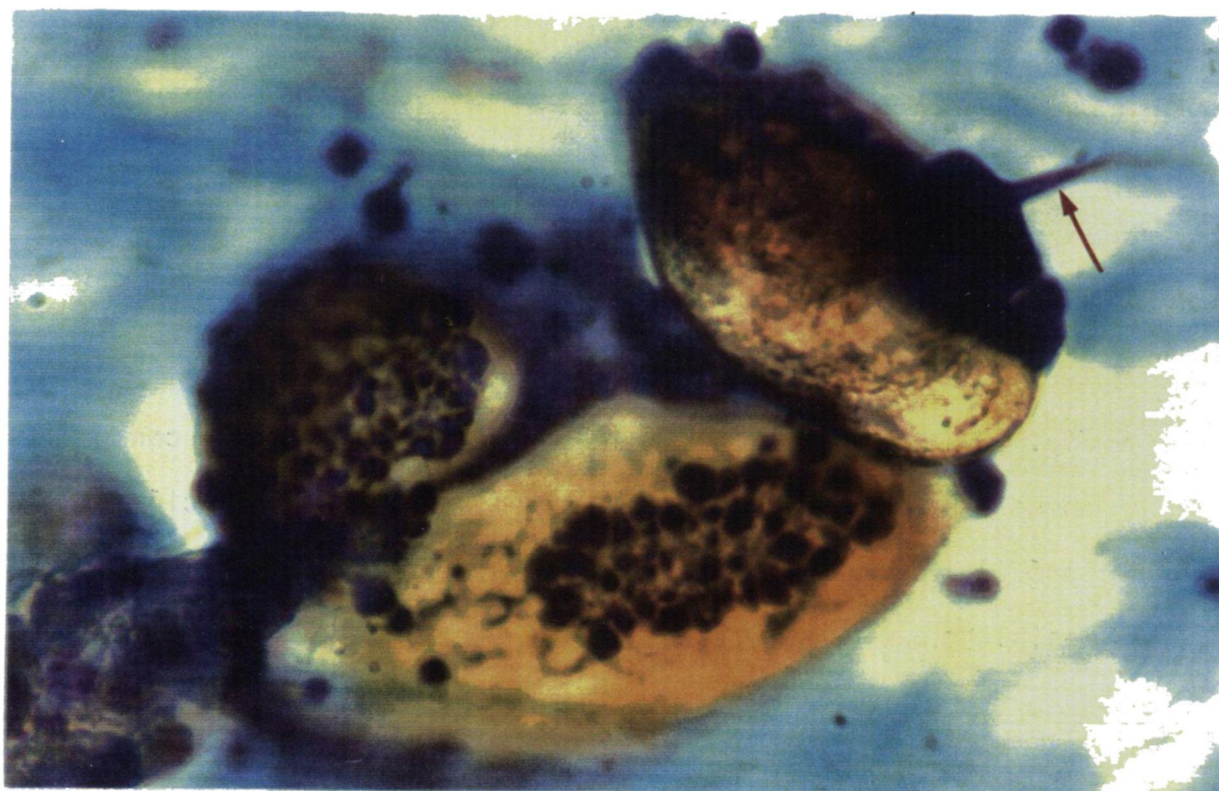


B

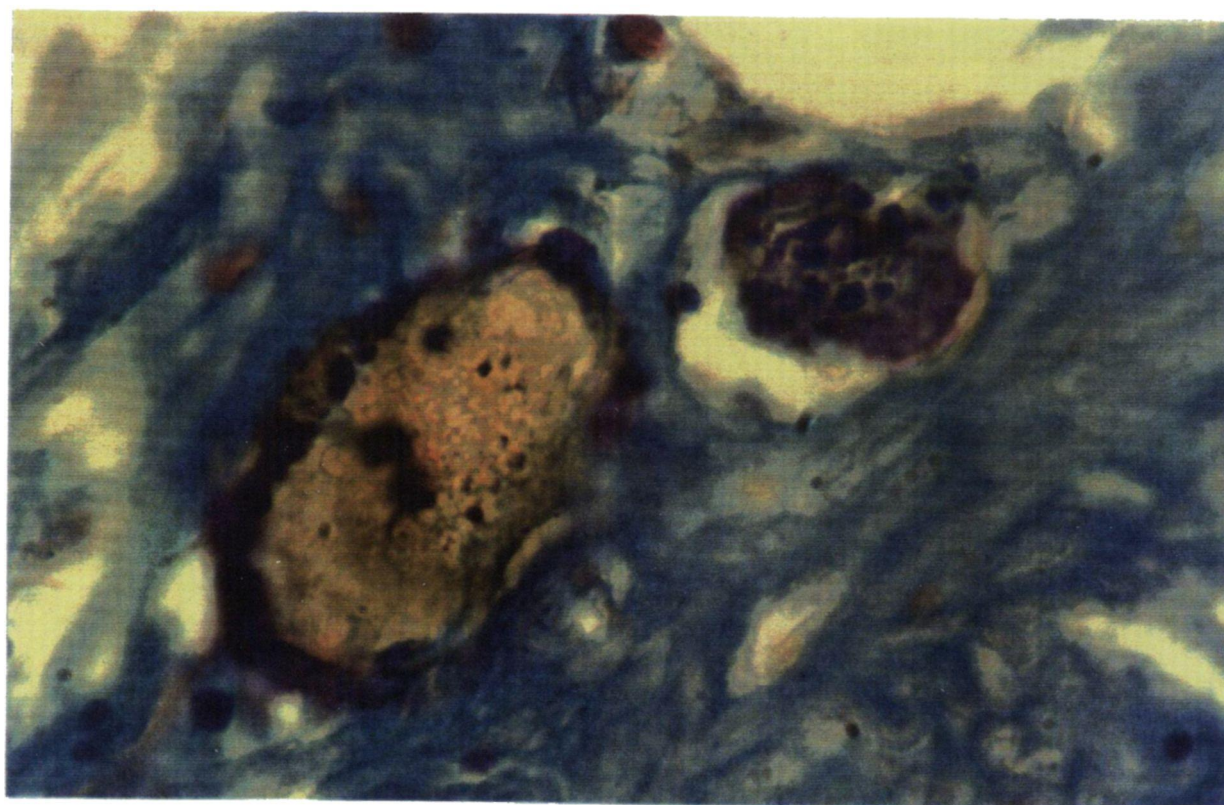
Fig. 66. Características de los huevos de S.h. en el espesor de la pared vesical.

A/ Espolón que no ocupa la típica disposición terminal.

B/ Huevos de *Schistosoma haematobium*.

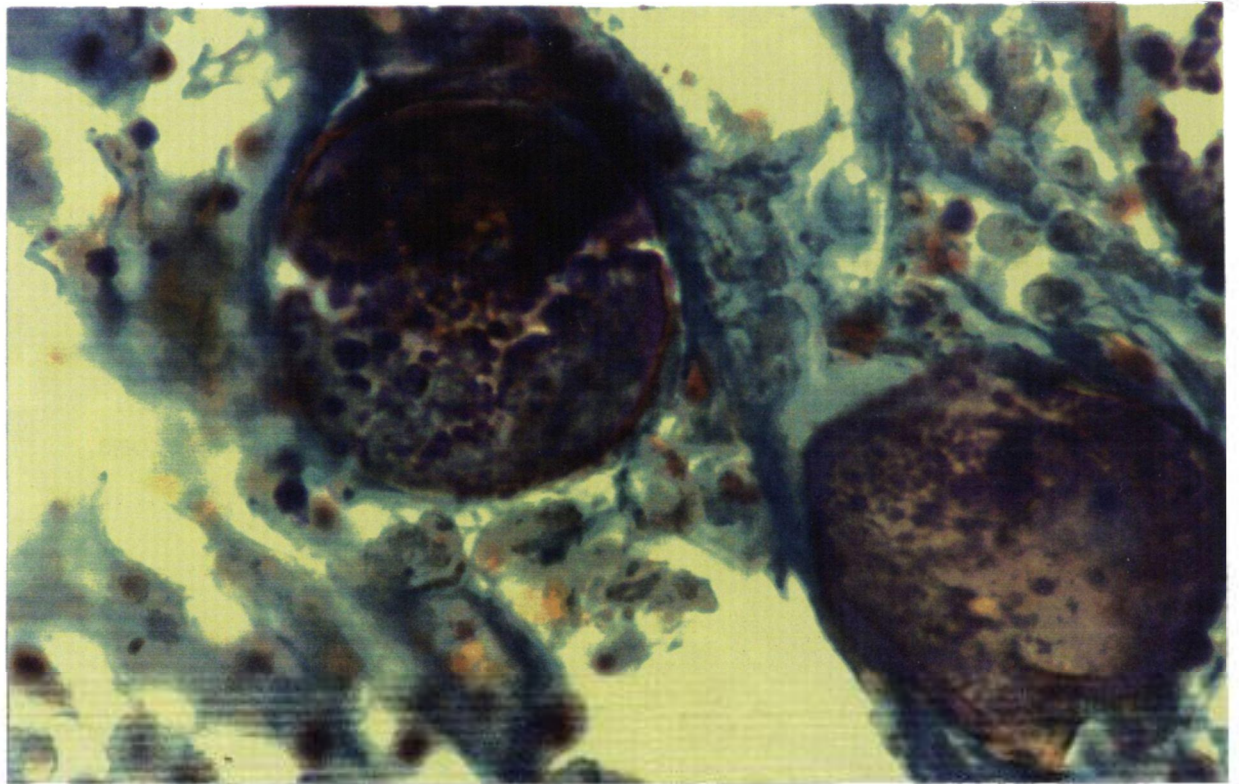


A

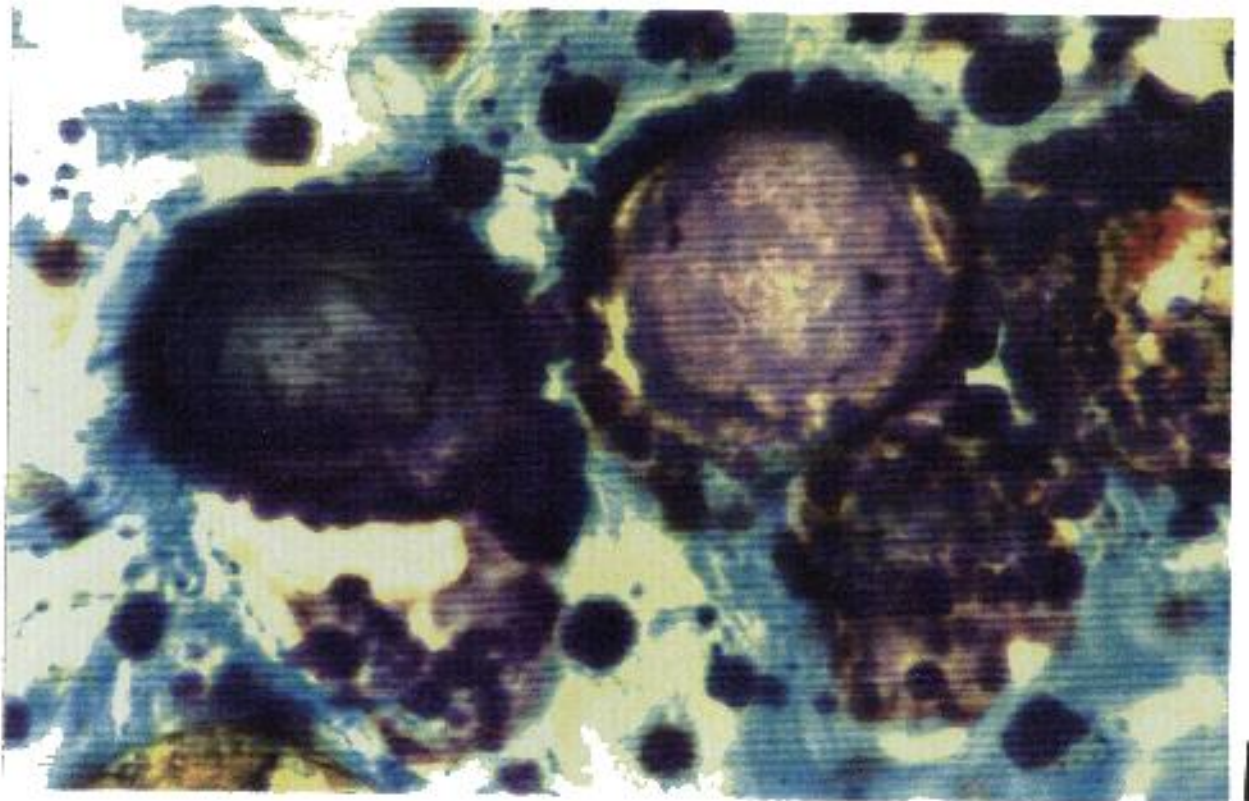


B

Fig. 67. Importante reacción conjuntiva en zonas con abundantes huevos de S.h. en los que la reacción basófila señala la degeneración de los mismos, posiblemente por calcificación.

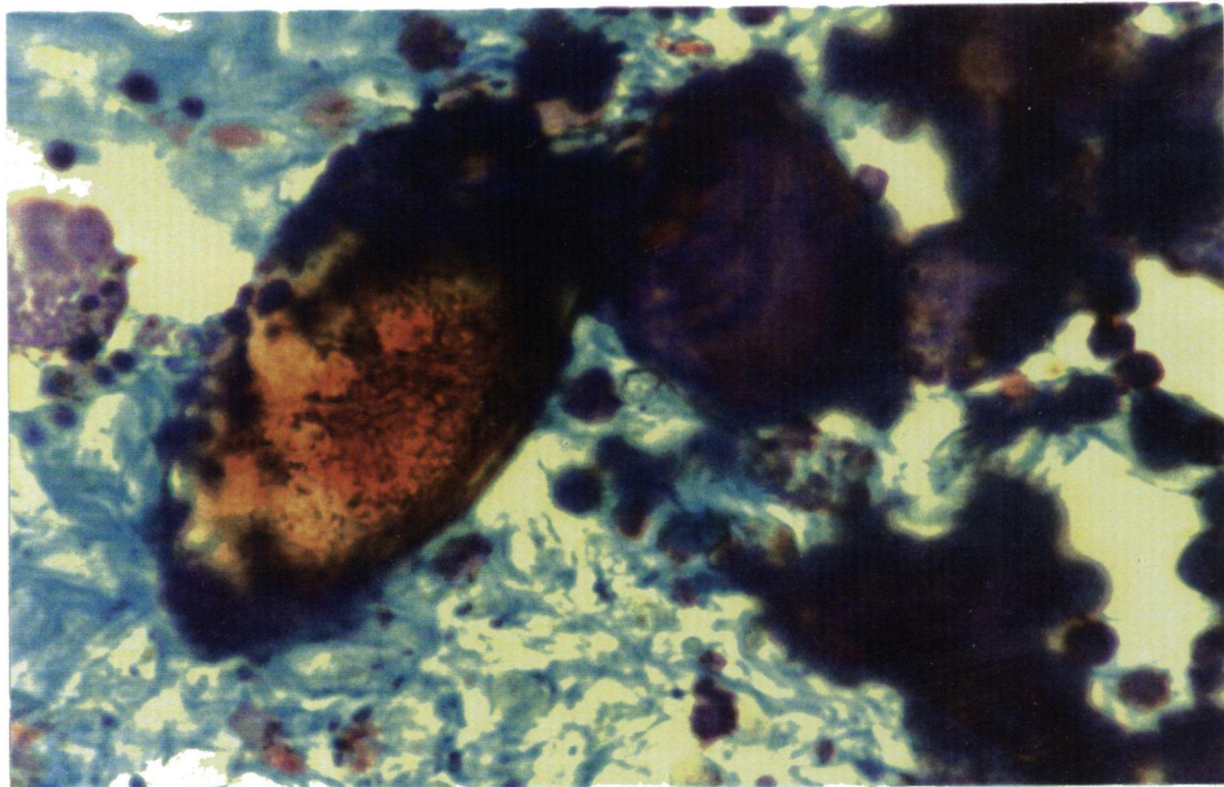


A

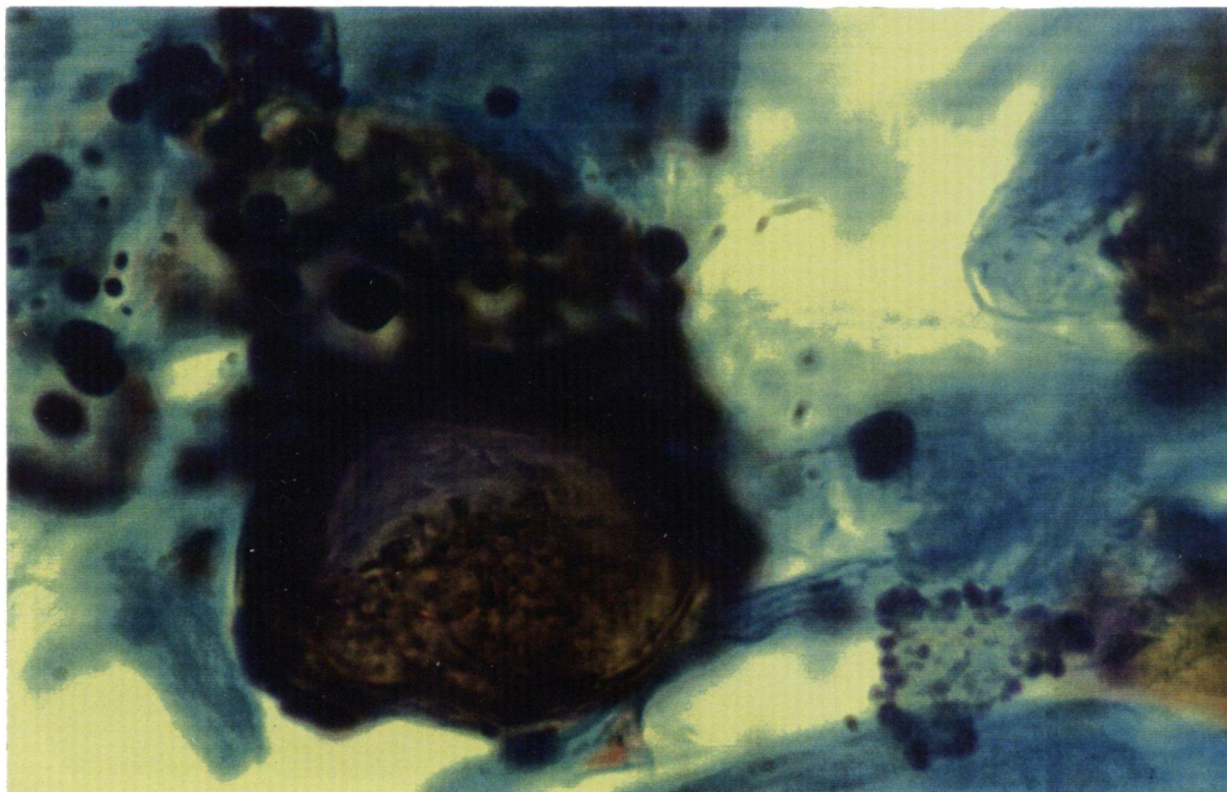


B

Fig. 68. Aspecto general de huevos de *Schistosoma haematobium* en diferentes fases.

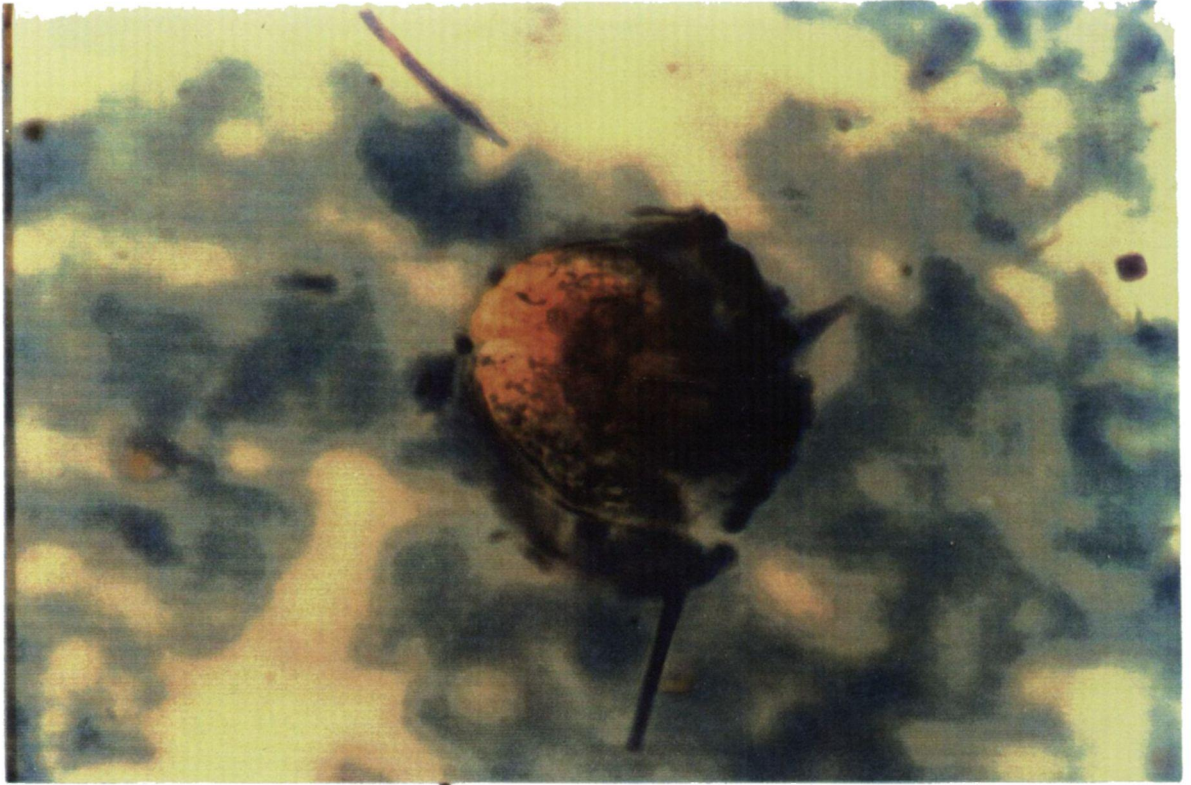


A

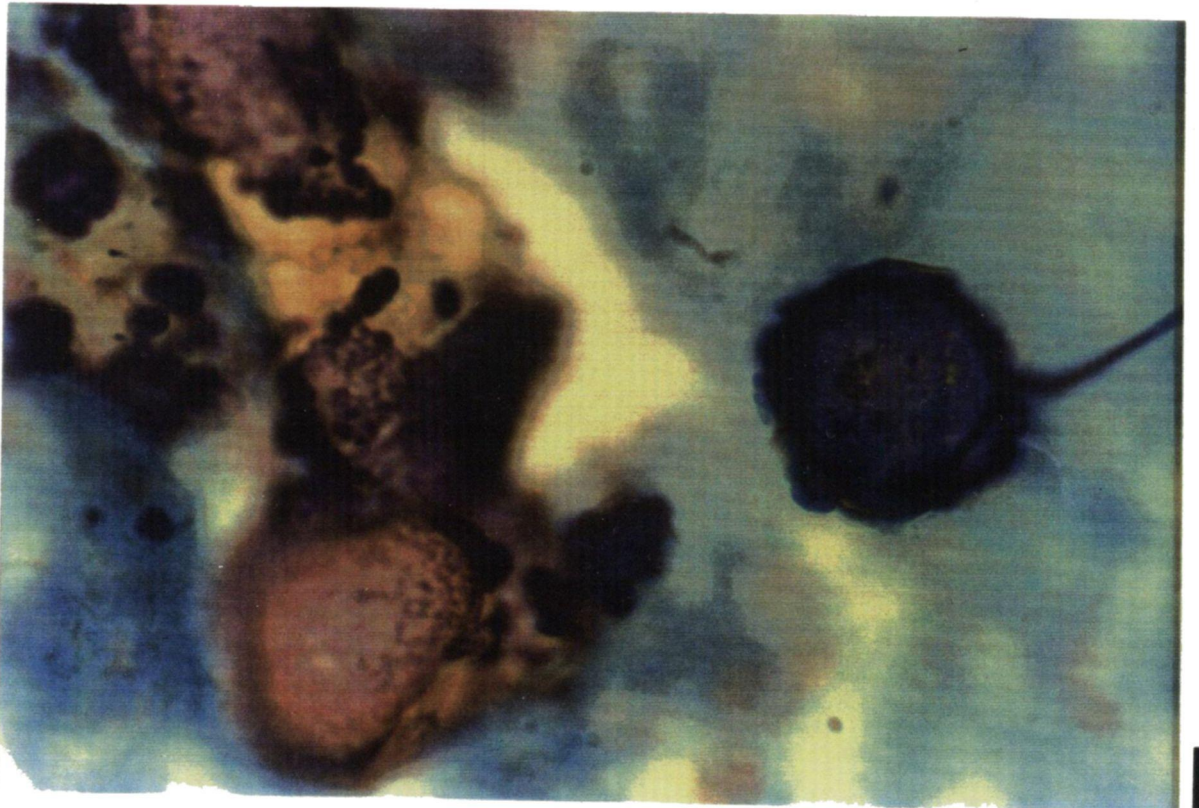


B

Fig.69. Disposición atípica del espolón terminal en huevos de Schistosoma haematobium.



A



B