

**ARTÍCULO ORIGINAL**

## **Histopatología de las apendicitis agudas - necrosis versus apoptosis**

**Dimas Denis Contreras Villa<sup>1</sup>, Esteban Mosquera Morales<sup>2</sup>, Zoila Castañeda Murcia<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Profesor Asociado. Dpto. de Morfología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Patólogo ESE Hospital de Fusagasugá. ddcontrerasv@gmail.com <sup>2</sup> Patólogo ESE. Hospital de Fusagasugá. <sup>3</sup> Profesora Asociada. Dpto. de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

### **Histopatología de las apendicitis agudas - Necrosis versus apoptosis**

#### **Resumen**

El apéndice cecal es un órgano localizado al comienzo del intestino grueso, en el ciego, que forma parte importante del sistema inmune. Su inflamación y necrosis (apendicitis aguda) es una enfermedad muy común en todas las edades, en todo el mundo. Este es un trabajo en el que se pretende investigar acerca de la participación de los procesos de apoptosis en las apendicitis.

#### **Palabras claves**

Apendicitis, apoptosis, necrosis, radicales libres, mitocondrias.

#### **Introducción y Justificación Científica**

En nuestra práctica cotidiana vemos múltiples especímenes de apendicitis agudas; de manera curiosa pudimos observar en varios casos la presencia de abundantes células linfoides en apoptosis y, por lo tanto, de macrófagos con fragmentos fagocitados de estas células apoptóticas.

Al revisar la literatura médico-quirúrgica, no encontramos descrita la participación de la apoptosis en la apendicitis aguda; por ello decidimos estudiar la incidencia de este mecanismo en los casos de apendicitis agudas en la Empresa Social del Estado Hospital San Rafael de Fusagasugá, durante los años 2010 y 2011.

#### **Morfología del apéndice**

El apéndice cecal es un órgano tubular delgado que, paradójicamente, hace parte del intestino grueso; mediante una boca se comunica con el ciego y recibe parte el

contenido de éste. Tiene una gran cantidad de MALT (Tejido Linfoide Asociado con las Mucosas), lo que indica que es parte importante de la inmunidad

contra antígenos que viajan con los alimentos.

Su pared tiene 4 capas: mucosa, submucosa, muscular externa y serosa.

En la mucosa encontramos: epitelio, corion y muscular de la mucosa (muscularis mucosae). El epitelio es cilíndrico (también llamado columnar o prismático) simple con abundantes células caliciformes (productoras de moco), células neuro- endocrinas, células madres regenerativas y células M que captan péptidos desde la luz y los presentan a los linfocitos.

Debajo del epitelio se encuentra la lámina propia o corion con abundante MALT diseminado y formando folículos linfoides, en cuyos centros germinales se encuentran macrófagos, algunos de ellos

con cuerpos apoptóticos (fragmentos de linfocitos).

En la profundidad del corion está la muscular de la mucosa.

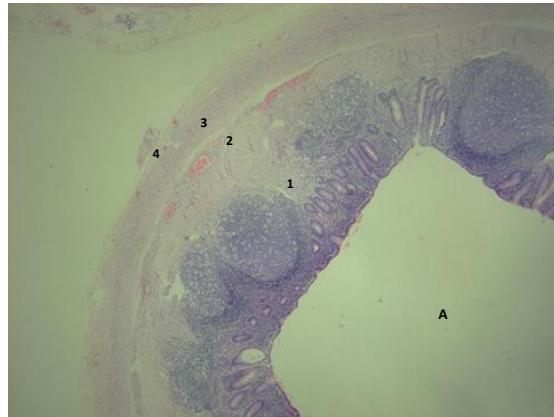
La submucosa está formada por tejido conjuntivo laxo muy vascularizado con pequeños ganglios de neuronas motrices parasimpáticas y delgados nervios mielínicos y amielínicos.

La muscular externa está formada por músculo liso unitario o visceral ricamente inervado; entre las capas musculares se encuentran pequeños ganglios parasimpáticos.

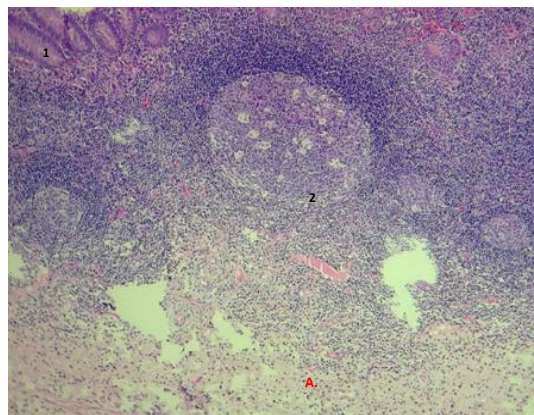
La adventicia está formada por una membrana serosa compuesta por epitelio escamoso simple que descansa sobre una delgada capa de tejido conectivo laxo. (Ver Figuras 1 a 4)



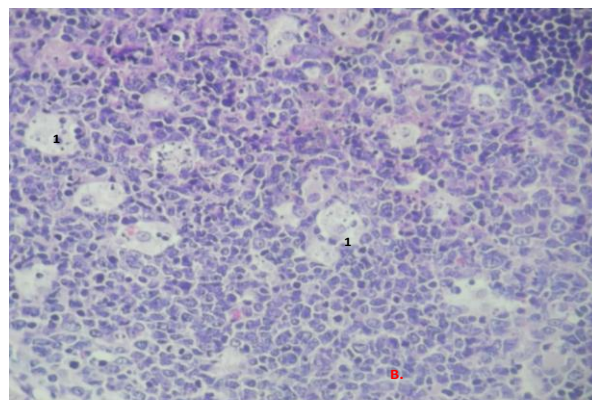
*Figura No.1. Apéndice normal*



*Figura No. 2. Apéndice normal. A: luz, 1: mucosa, 2: Submucosa, 3: Muscular, 4: Serosa*



*Figura No. 3. Apéndice normal. Mucosa. 1: Epitelio, 2: Folículo linfoide normal, obsérvense algunos macrófagos con cuerpos tangibles (apoptósicos).*



*Figura No. 4. Apéndice normal. Mayor aumento. 1: macrófagos con cuerpos apoptósicos.*

## **La apendicitis aguda**

La apendicitis aguda es una enfermedad frecuente en todos los grupos de edad en todo el mundo.

En la gran mayoría de los casos, el mecanismo por el cual se produce el daño de la pared es la necrosis, y casi siempre ésta es causada por oclusión de la luz por materia fecal impactada. En otros casos se debe a oclusiones con semillas, o a perforaciones con materiales punzantes como espinas y huesos.

Cuando se debe a oclusión de la luz se produce un aumento de la peristalsis que a la vez causa congestión, edema, aumento de las secreciones mucosas y por ende, de la presión intraluminal y erosiones de la mucosa, éstas causadas por el material extraño.

El aumento de la presión intraluminal lleva a oclusión parcial o total de la circulación sanguínea y de la linfática.

La oclusión sanguínea causa necrosis de coagulación que se complica con la ruptura de los vasos sanguíneos y, por ello, de hemorragia.

Las erosiones de la mucosa son causadas por la lesión mecánica del epitelio y posteriormente se complican por invasión bacteriana, especialmente de la flora anaeróbica. (Ver Figuras 5 a 8)

La hipoxia, la anoxia y la respuesta de las células inflamatorias inducen la liberación de gran cantidad de radicales libres y éstos llevan a la apoptosis.

En este trabajo decidimos investigar la participación de la apoptosis las apendicitis.



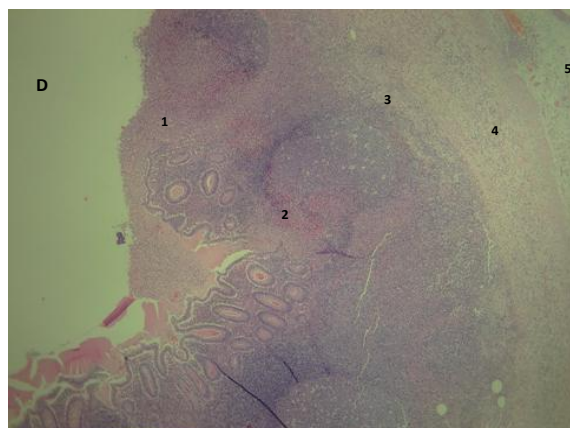
*Figura No. 5. Apendicitis aguda*



*Figura No. 6. Apendicitis aguda. Corte del órgano donde pueden verse las erosiones en la mucosa.*



*Figura No. 7. Apendicitis aguda. Obsérvese la necrosis y hemorragia de la mucosa.*



*Figura No. 8. Apendicitis aguda. Vista microscópica. 1: Mucosa necrótica con destrucción y abundantes neutrófilos, 2: Foliculo linfoide con necrosis, 3: Submucosa, 4: Muscular externa, 5: Serosa; las tres últimas capas con necrosis y abundantes neutrófilos.*

**Planteamiento del problema y pregunta de investigación:**

¿Participa la apoptosis en la patogenia de las lesiones en las apendicitis agudas?

**Propósito**

Estudiar la participación de la apoptosis en la patogenia de las apendicitis agudas.

**Objetivo General**

Demostrar la participación de la apoptosis en la patogenia de las apendicitis agudas.

**Objetivos específicos**

Describir la histopatología de las apendicitis agudas.

Encontrar el grado de participación de la apoptosis en las apendicitis agudas.

**¿Qué es la apoptosis?**

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular programada genéticamente, en el que una o múltiples células determinan morir (o son inducidas por las demás células vecinas a una especie de suicidio).

De lo anterior deducimos que la Apoptosis es una determinación tomada por la misma célula o inducida por otras células. En el primer caso la decisión parte de las mitocondrias; en el segundo, la decisión parte de otras células mediante mensajes (ligandos) que se unen a receptores de la superficie celular, o son introducidos directamente a la célula mediante orificios que una célula vecina practica en el plasmalema de la célula víctima (perforinas).

De esta manera hablamos de dos grandes vías de apoptosis: la vía intrínseca (mitocondrial) y la vía extrínseca, mediada por receptores o por las Perforinas- Granzimas.

Los receptores de la Apoptosis más conocidos son de la familia del Receptor del impropriamente denominado Factor Necrosis Tumoral (RFNT) -debería llamarse Factor de Apoptosis Tumoral- con un dominio externo (receptor propiamente dicho) y un dominio intracelular llamado Dominio de la Muerte (DD).

Cuando la porción extracelular del RFNT se une al FNT, aquél se trimeriza y el dominio interno (DD) se une a una proenzima llamada octava pro-caspasa (forma inactiva) convirtiéndola en una enzima llamada octava Caspasa (forma activa); ésta tiene la capacidad de convertir a otra pro- enzima, llamada tercera procaspasa en una enzima verdadera llamada tercera Caspasa.

La tercera caspasa convierte a otra proenzima llamada forma inactiva de DNAsa Activada por Caspasas en otra enzima activa (la DNAsa Activada por Caspasas) la cual penetra al núcleo y fragmenta al DNA produciendo la muerte de la célula.

La octava caspasa también toma a otra molécula del citoplasma, llamada Bid, y la fragmenta; uno de estos fragmentos de Bid abre poros en la membrana mitocondrial permitiendo la salida del Citocromo 3 dando inicio a la apoptosis por vía mitocondrial. La vía mitocondrial depende de un juego de factores pro apoptosis contra otro juego de factores anti apoptosis.

Una gran cantidad de proteínas, llamadas Bcl2, codificadas en el cromosoma 18, forma parte de este juego que mantiene la estabilidad de la membrana mitocondrial (garantiza la vida) o permite su ruptura (llevando a la apoptosis). El término Bcl2 deriva de una clase de linfoma de células

B (cáncer de linfocitos) donde se descubrieron.

Se conocen múltiples miembros de la familia Bcl2 y se clasifican como proapoptósicos y antiapoptósicos, los más estudiados son:

**Proapoptósicos:** Bax, Bak, Bok, Bad, Bid, Bik, Blk, Biml, PUMA, NOXA, BMF, HRK.

**Antiapoptósicos:** Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bcl2-A1, Bcl-B, MCL-1, Bcl.

El predominio de los factores proapoptósicos lleva a la muerte celular; el predominio de los factores antiapoptósicos lleva a la inmortalidad celular.

Entre los factores que llevan al predominio de la apoptosis están: la presencia de radicales oxidantes, varias sustancias químicas, deficiencias de hormonas y de factores de crecimiento y ciertas sustancias usadas para combatir a los cánceres.

### **Materiales y métodos.**

Se analizaron los especímenes de 788 apéndices cecales obtenidos en cirugía en la ESE Hospital San Rafael de Fusagasugá, Cundinamarca, entre el 1 enero del 2010 y el 30 de Junio del 2011.

Se examinaron las láminas histológicas de dichas apéndices y se evaluó el aspecto histológico de todo el órgano, con énfasis en el la histopatología de los folículos linfoides.

Se tabularon los resultados así:

- Presencia de lesión del epitelio.
- Presencia de infiltrado neutrofilico en la mucosa.
- Cantidad de histiocitos, en los centros germinales, con cuerpos apoptósicos.

- Destrucción por necrosis de los folículos linfoides.

### **Resultados**

Los resultados obtenidos mostraron, como hallazgos importantes, entre otros los siguientes:

- Apéndices cecales sin lesión: 77 (9.9 %).
- Apéndices con lesión sólo de la mucosa: 42 (5.4 %).
- Apéndices cecales con necrosis de la mucosa, la submucosa y las capas musculares externas, o sea cuadro anatomopatológico de apendicitis aguda: 669 (84.7 %)
- De estos 669 apéndices se encontró compromiso de los folículos linfoides por necrosis, en 610 de ellas; y necrosis más apoptosis masiva de los folículos linfoides, en 114. En 55 casos había apoptosis masiva folicular con necrosis de la pared, pero sin necrosis de los folículos.
- En los casos en los cuales no había lesión (apéndice sana), o que sólo había inflamación de la mucosa, sin participación de la submucosa ni de las capas musculares (119), se observó apoptosis masiva de los folículos en 63 (8 % de todos los casos y 53 % de los casos en los cuales no se sustentó el diagnóstico de apendicitis aguda).

### **Discusión (Figuras 9, 10 y 11)**

La imagen histopatológica de la apoptosis consiste en la presencia de gran cantidad de células fragmentadas (en este caso de células linfoides en diversos estadios de maduración) y de macrófagos con

fragmentos fagocitados de dichas células linfoides apoptóticas.

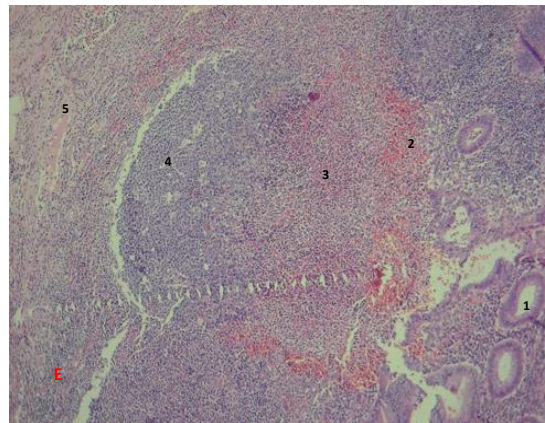
El cuadro histopatológico de la apendicitis aguda se caracteriza por la destrucción de la mucosa, submucosa y capas musculares externas, ruptura de las células y de los vasos sanguíneos, a veces con presencia de bacterias; a veces también hay lesión de la serosa y ruptura de la pared apendicular.

No se hace diagnóstico de apendicitis aguda si sólo hay lesión de la mucosa y/o de la submucosa.

En estado normal se encuentran algunos macrófagos con cuerpos apoptóticos (llamados cuerpos tingibles) en los

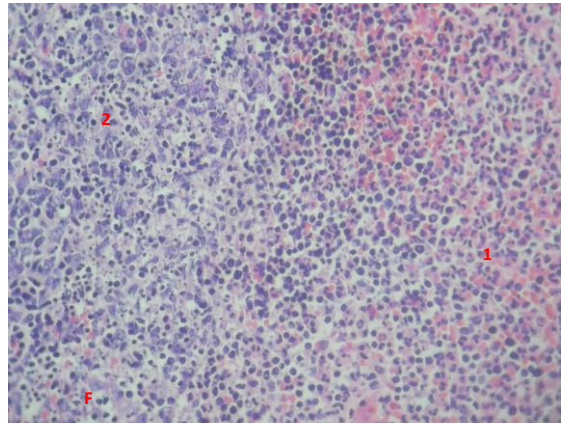
centros germinales foliculares; en los casos de apoptosis masiva se observa destrucción masiva y colapso de los folículos linfoides sin presencia neutrófilos.

El significado y la importancia de estos hallazgos en casos de apendicitis no los conocemos; quizá se deba a difusión paracrina del grupo de los ligandos para los receptores de FNT y/ FAS producidos por las células moribundas o por los macrófagos. Se sabe que éstos responden a las endotoxinas de muchas bacterias gramnegativas produciendo grandes cantidades de FNT.

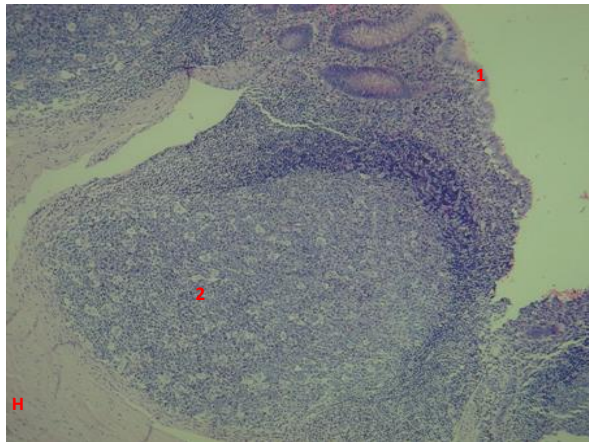


**Figura No. 9.** *Apendicitis. Necrosis y apoptosis de un folículo linfoide. 1: Glándula normal. 2: Zona de hemorragia en la periferia del folículo linfoide. 3: Zona de necrosis del folículo. 4: Zona de apoptosis en el mismo folículo.*

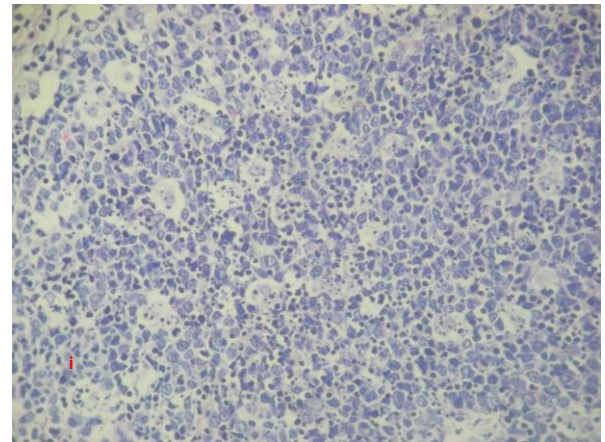




**Figura No. 10.** *Apendicitis. Mayor aumento. 1: Zona de necrosis del folículo. 2: Zona de apoptosis.*



**A**



**B**

**Figura No. 11.** *A. Apéndice, zona sin necrosis. 1: Epitelio sano. 2: Folículo con apoptosis masiva. B. El mismo folículo con apoptosis masiva.*

También se sabe que los neutrófilos y los macrófagos, como parte de su actividad antimicrobiana, producen abundantes radicales oxigenados tales como hipoclorito, peróxido de hidrógeno, subperóxidos, oxígeno atómico, etc., y estas sustancias activan a las vías

mitocondriales de la apoptosis de manera que los factores proapoptóticos predominan sobre los antiapoptóticos y permitiendo así que el citocromo C y otros factores escapen de las mitocondrias y activen la apoptosis por vía de las caspasas, o que de las mismas

mitocondrias se escape el AIF (factor activador de la apoptosis) que penetra al núcleo y fragmenta al ADN.

La importancia clínica de este hallazgo tampoco la conocemos, pero puede abrir otros caminos para el estudio y el tratamiento de las apendicitis agudas en casos en los cuales no sea conveniente la práctica inmediata de la apendicectomía por razones de mal estado general del paciente, como sucede con ancianos,

pacientes emaciados o muy anémicos, etc., en los cuales sea mejor posponer la cirugía mientras se mejoran las condiciones del paciente.

También puede brindar una alternativa no quirúrgica para el tratamiento de las apendicitis agudas así como también mostrar a muchos investigadores la importancia del apéndice cecal como un órgano adecuado para el estudio de la apoptosis.

### **Referencias**

Wyllie AH, Arends MJ, Morris RG, Walker SW, Evan G: The apoptosis endonuclease and its regulation. *Seminars immunol* 4:389-398, 1992.

Rytömaa M, Martins LM, Downward J: Involvement of FADD and caspase-8 signalling in detachment-induced apoptosis. *Curr Biol* 9:1043-1046, 1999

Deveraux QL, Takahashi R, Salvensen GS, Reed JC. X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. *Nature* 388:300-304, 1997

Rich T, Allen RL, Wyllie AH. Defying death after DNA damage. *Nature* 407:777-783, 2000.

Telomere replication. CD-ROM de Lodish et al, 2000, Focus Animation 12-13

Silverberg et al. *surgical Pathology and Cytopathology*. Churchill-L Livingstone- Elsevier second Edition 2006.

Stasis Zeuner et al. *J Clinical Immunology* 2001; 19: 21.

Welsch Ulrich. *Sobota Histología*. 2º edición. Editorial Médica Panamericana. 2009. 2.8.2.

Kierszenbaum Abraham. *Histología y Biología Celular*. Segunda Edición, 2008. Editorial Elsevier. 1-91.

### **Agradecimientos**

Servicio de cirugía del hospital ESE San Rafael de Fusagasugá.

Dr. Rodrigo Cubillos. Gerente Hospital ESE San Rafael de Fusagasugá.  
Dr. Fernando Triana Subgerente Científico. Hospital ESE San Rafael, Fusagasugá.  
Sra. Nini Johana Barahona, cito- histotecnóloga Hospital, San Rafael Fusagasugá.  
Sra. Luz Marina Acosta, Secretaria Hospital San Rafael, Fusagasugá.

---