



ARTÍCULO ORIGINAL

Hallazgos clínicos e histopatológicos en pacientes con adenomiosomatosis vesicular



Ana María Burgos^{a,*}, Attila Csendes^a, María Villanueva^b, Galo Cárdenas^a, Sergio Narbona^c, Maglio Caballero^c y Ariel Figueroa^c

^a Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Alumno Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 1 de febrero de 2016; aceptado el 31 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 30 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Vesícula biliar;
Colecistectomía;
Adenomiosomatosis;
Senos
Rokitansky-Aschoff

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio es describir la presentación clínica e histopatológica de la adenomiosomatosis vesicular en una serie de pacientes colecistectomizados.

Material y método: Entre el 1 de enero del 2010 y el 30 abril del 2015 se realizaron 6.957 colecistectomías, diagnosticándose adenomiosomatosis en 95 de las vesículas extirpadas (1,4%). Se describen los hallazgos clínicos e histopatológicos en estos pacientes.

Resultados: En 53 pacientes (55,8%) se presentó dolor abdominal. Alteraciones histológicas concomitantes se presentaron en la mucosa vesicular de 34 pacientes (35,8%), siendo la metaplasia pilórica la más frecuente (21%); y en 8 pacientes (8,4%) se presentó displasia de alto y bajo grado. Las patologías asociadas más frecuentes fueron coledocistitis 82,1% y coledocistitis crónica 85,3%.

Conclusiones: En la serie estudiada se observaron diversas alteraciones histológicas, incluyendo la displasia de alto grado. La coledocistitis se presentó con una frecuencia elevada.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Gallbladder;
Cholecystectomy;
Adenomyomatosis;
Rokitansky-Aschoff
sinuses

Clinical and histopathological findings in patients with gallbladder adenomyomatosis

Abstract

Aim: The aim of the study was to describe the clinical and histopathologic presentation of adenomyomatosis (ADM) of the gallbladder in a series of patients.

Material and method: Between January 1, 2010 to April 30, 2015, 6957 patients underwent cholecystectomy. Among them, ADM was diagnosed in 95 of cholecystectomy specimens (1.4%). Clinical and pathological findings in these patients are described.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamburgos@yahoo.com.mx (A.M. Burgos).

Results: In 53 patients (55.8%) presented abdominal pain. Concomitant histological changes occurred in the gallbladder mucosa of 34 patients (35.8%), being the most frequent pyloric metaplasia (21%); and in 8 patients (8.4%) high-grade dysplasia and low-grade dysplasia was presented. The most frequent associated pathologies were cholelithiasis in 82.1%, and chronic cholecystitis in 85.3%.

Conclusions: In this serie, various histological changes were observed, including high-grade dysplasia. Cholelithiasis was presented with high frequency.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La adenomiomatosis (ADM) vesicular es una lesión benigna, adquirida y de etiología desconocida, sugiriéndose que puede ser una condición degenerativa secundaria a presiones intraluminales elevadas en la vesícula biliar. Esta lesión se caracteriza por una invaginación de la mucosa que se extiende a través del tejido fibromuscular subepitelial, los llamados senos de Rokitansky-Aschoff (SRA), y acompañándose también de hiperplasia del músculo liso^{1,2} (fig. 1). Los SRA pueden contener bilis espesa, moco o cálculos, pudiendo presentarse cambios inflamatorios, fibróticos y metaplásicos (metaplasia intestinal, de glándulas pilóricas). Los SRA por sí mismos no se consideran anormales, pero generalmente están asociados a ADM y colecistitis³.

El objetivo del presente estudio es describir la presentación clínica e histopatológica de la ADM vesicular en una serie de pacientes colecistectomizados.

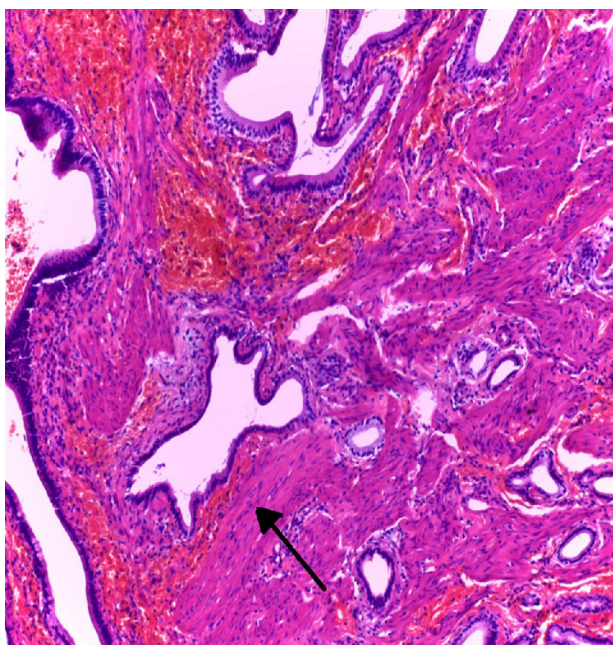


Figura 1 Microfotografía de adenomiomatosis en vesícula biliar (flecha). Tinción hematoxilina eosina, 10X.

Material y método

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el Departamento de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH). Entre el 1 de enero del 2010 y el 30 de abril del 2015 se realizaron consecutivamente 6.957 colecistectomías, diagnosticándose ADM en 95 pacientes (1,4%), mediante el estudio anatomopatológico de la vesícula extirpada.

Este estudio incluye la serie de 95 pacientes con ADM vesicular. No hubo ninguna exclusión.

El estudio histopatológico fue realizado por patólogos del HCUCH. Las vesículas resecadas fueron colocadas en solución de formalina al 10%, procediéndose a estudio anatomopatológico de rutina, con cortes de bacinete, cuerpo, fondo y cualquier área sospechosa. Los cortes histológicos fueron teñidos con hematoxilina-eosina.

En esta serie de pacientes se describe la presentación clínica y hallazgos histopatológicos de la vesícula biliar.

Análisis estadístico

El registro de datos y análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 19,0 (Chicago, EE. UU.). Los datos se expresaron como promedios, desviación estándar y rango.

Resultados

En el estudio histopatológico de las 6.957 vesículas extirpadas se diagnosticó ADM en 95 de ellas (1,4%).

En la serie estudiada, la edad promedio fue $50,3 \pm 15,5$ años (rango 13 y 88 años). En relación con el género, fueron 76 mujeres (80%) y 19 hombres (20%), con relación mujer/hombre 4:1.

El cuadro clínico evidenció dolor abdominal en el hipocondrio derecho o epigastrio en 53 pacientes (55,8%), siendo asintomáticos 42 pacientes (44,2%).

La ADM se presentó con mayor frecuencia en el fondo vesicular 71,6% (68 casos). En 13 casos fue de tipo segmentaria, localizándose en el bacinete en 8 casos y en el cuerpo en 5 casos (tabla 1).

De los 95 pacientes, se observaron en 34 (35,8%) otras alteraciones histológicas en la mucosa vesicular, siendo la más frecuente la metaplasia pilórica (21,0%). En 8 casos

Tabla 1 Tipos de adenomiosomatosis según su localización en la vesícula

Tipos según localización	Pacientes (n = 95)	Frecuencia (%)
Localizada (fondo)	68	71,6
Segmentaria	13	13,7
Difusa	14	14,7

Tabla 2 Cambios histológicos en la mucosa vesicular de 95 pacientes con adenomiosomatosis vesicular

Histología mucosa vesicular	Pacientes (n = 95)	Frecuencia (%)
<i>Epitelio normal</i>	61	64,2
<i>Epitelio con alteraciones</i>	34	35,8
Metaplasia pilórica	20	21,0
Metaplasia intestinal	3	3,2
Metaplasia pilórica e intestinal	3	3,2
Displasia bajo grado	6	6,3
Displasia alto grado	2	2,1

Tabla 3 Patología asociada a adenomiosomatosis vesicular en una serie de 95 pacientes

Patología asociada ^a	Pacientes (n = 95)	Frecuencia (%)
Colelitiasis	78	82,1
Colesterosis	42	44,2
Pólipo colesterol	8	8,4
Pólipo hiperplásico	1	1,1
Adenoma pilórico con displasia bajo grado	1	1,1
Colecistitis crónica	81	85,3
Colecistitis aguda	7	7,4
Colecistitis xantogranulomatosa	5	5,3

^a Pacientes que presentaron una o más patologías.

(8,4%) se presentó displasia, 6 casos (6,3%) de bajo grado y 2 casos (2,1%) de alto grado, en un paciente la displasia de alto grado se ubicaba en el epitelio de la ADM localizada en el fondo de la vesícula biliar (tabla 2).

Respecto a patología vesicular asociada, 78 pacientes tuvieron colelitiasis (82,1%); entre las lesiones elevadas, un paciente presentó adenoma pilórico con displasia de bajo grado. La colecistitis crónica se diagnosticó en el 85,3% de los pacientes (tabla 3).

Discusión

La prevalencia de ADM en series de colecistectomías se reporta entre el 1,7 y el 34%^{1,4-7} (tabla 4).

La ADM vesicular ocurre frecuentemente en la cuarta a quinta década de la vida^{8,9}, lo que está acorde con la edad promedio de nuestros pacientes, de 50,3 años. En nuestra serie tuvimos un paciente de 13 años de edad; al respecto la

literatura reporta algunos casos de ADM en niños e incluso en un infante de 4 meses de edad con diagnóstico de síndrome de Beckwith-Wiedemann¹⁰. Respecto al género, es más común en mujeres que en hombres, con una relación 3:1^{11,12}, similar a nuestra serie.

Aunque la patogénesis de la ADM no es bien conocida, existen varias hipótesis para explicar la formación de los SRA, siendo una de ellas el aumento de la presión intraluminal vesicular, a causa de una obstrucción periódica intermitente del conducto cístico por impactación de cálculos preexistentes en el cuello vesicular, y particularmente si está asociada con inflamación crónica. Se han sugerido otras causas probables de presión intraluminal aumentada, como la presencia de factores anatómicos congénitos: un conducto cístico largo, estrecho, tortuoso o alteración de la confluencia biliopancreática, lo cual facilitaría la obstrucción periódica del flujo externo por formación intermitente de barro, tapones o moco por irritación crónica de la mucosa vesicular. En las fases iniciales de la litogénesis, por ejemplo, en jóvenes, ocurre la llamada hiperplasia papilar primaria, que se asocia con la formación de SRA pequeños con células productoras de moco⁷. También se ha postulado que la disfunción neurogénica primaria de la vesícula puede llevar a una hipertrofia muscular de la pared vesicular y formación de los SRA presentes en la ADM¹³.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de ADM se realiza en forma incidental por una ecotomografía abdominal realizada para detectar litiasis vesicular o durante el estudio anatomopatológico de vesículas extirpadas quirúrgicamente. En la ecotomografía abdominal, la ADM se describe como: a) un engrosamiento focal o difuso de la pared vesicular; b) divertículos pequeños intramurales (SRA) que al estar llenos con bilis aparecen como espacios quísticos pequeños, múltiples y anecoicos; c) focos ecogénicos intramurales, cuando contienen cálculos diminutos de colesterol o barro biliar, asociándose o no a sombra acústica, o artefactos de reverberación (comet-tail), y d) artefacto de centelleo en la ecografía Doppler color^{14,15}. En la resonancia magnética los SRA producen el signo del «collar de perlas», espacios redondeados múltiples, que son imágenes hiperintensas en secuencia T2, un hallazgo que ha sido reportado y que tiene un 92% de especificidad para ADM¹⁶.

La mayoría de los pacientes con ADM son asintomáticos¹⁷. Pero, posiblemente por la coexistencia de litiasis vesicular, reportada hasta en el 90%, puede presentarse dolor en el cuadrante superior derecho¹⁸. La importancia de hacer un correcto diagnóstico es predominantemente para evitar una mala interpretación de otras patologías, tales como el cáncer vesicular. En nuestra serie, el 55,8% de los pacientes presentaron dolor abdominal.

Morfológicamente, la ADM puede ser de 3 tipos: difusa, segmentaria o localizada. La ADM difusa presenta un engrosamiento generalizado de la pared vesicular. La forma segmentaria típicamente afecta el cuerpo con un engrosamiento circunferencial de la pared que da la apariencia de reloj de arena. La forma localizada es la más prevalente y el fondo vesicular el sitio más frecuente, correspondiendo al llamado adenomioma, que se presenta como un nódulo umbilicado en el fondo vesicular¹⁹. Difiere la serie de Nishimura et al., quienes encontraron de 156 pacientes colecistectomizados en el 63,5% ADM segmentaria, el 34,5% localizada en el fondo y el 2% del tipo difusa⁶. En nuestro

Tabla 4 Prevalencia de adenomiosomatosis en series de colecistectomías

Autor	Año	N.º colecistectomías	Adenomiosomatosis n (%)
Astete et al. ⁴	1999	600	10 (1,7)
Meirelles-Costa et al. ⁵	2010	1.689	40 (2,4)
Nishimura et al. ⁶	2004	1.099	156 (14,2)
Jutras et al. ¹	1960	2.490	829 (33,3)
Cariati y Cetta ⁷	2003	179	64 (34,0)
Presente estudio	2015	6.957	95 (1,4)

estudio, en el mayor porcentaje de casos (71,6%) la ADM estuvo localizada en el fondo vesicular.

Concomitantemente con la ADM, en el epitelio se pueden presentar cambios metaplásicos (metaplasia intestinal, pilórica), inflamatorios y fibrosis. La ADM no es considerada una lesión premaligna, pero la displasia y carcinoma *in situ* o invasivo pueden desarrollarse en el epitelio de la ADM, postulándose que el desarrollo del carcinoma estaría relacionado con la presencia de litiasis, inflamación crónica y cambios metaplásicos más que a la ADM²⁰, siendo bien conocida la asociación entre litiasis y cáncer vesicular^{21,22}. En el estudio chileno de Roa et al. se reporta de 21.194 vesículas operadas por coledocitis, en el 3,3% cáncer vesicular en distintos estadios²³. Albores-Saavedra et al. reportan la incidencia de carcinoma vesicular en ADM entre el 1 y el 6,4%, siendo la mayoría carcinomas *in situ*¹², y en otro estudio, de 49 pacientes con adenocarcinoma vesicular reportan 6 carcinomas *in situ* procedentes de los SRA de la ADM²⁴. Se menciona una fuerte asociación entre el cáncer vesicular y la ADM de tipo segmentaria²⁵. En nuestra serie no hubo ningún caso con carcinoma vesicular, pero sí se presentaron 8 casos de displasia epitelial, que correspondieron al 8,4% del total de casos con ADM vesicular. El estudio chileno de Muñoz et al. informa una prevalencia del 2,5% de displasia vesicular en 1.237 biopsias de colecistectomías²⁶.

En nuestro estudio la coledocitis estuvo presente en un gran porcentaje de casos 82,1% (78 casos). Los SRA son un factor de riesgo para la formación de cálculos de pigmento negro. Cariati y Cetta reportaron, de 64 pacientes con ADM, cálculos de pigmento negro en 38 pacientes, 16 de estos asociados también a cálculos de colesterol. Los cálculos de pigmento negro pueden formarse en ausencia de factores de riesgo típicos para la supersaturación de bilirrubina de la bilis (hemólisis, cirrosis, hepatitis crónica, gastrectomía)⁷. Un factor importante en la formación de microcálculos negros es la estasis biliar, concentrándose la bilis y las células mucosas secretando mucina después de un incremento del araquidonato biliar. La unión de los hidrogeniones por la mucina puede aumentar localmente el pH biliar y concomitantemente la bilirrubina conjugada puede ser desconjugada por la betaglucuronidasa endógena de las células mucosas biliares; bajo estas condiciones puede ocurrir una acidificación defectuosa de la bilis y precipitar el bilirrubinato y el fosfato cálcico formando los microcálculos de pigmento negro dentro de los SRA, y posterior migración a la luz vesicular²⁷⁻³⁰. En relación con el colesterol, la acumulación de este en la ADM es intraluminal, ya que los

cristales de colesterol precipitan en la bilis atrapada en los SRA⁷.

Existen publicaciones que mencionan una estrecha asociación entre la ADM, la coledocitis y la neuromatosis. La coledocitis es una anomalía adquirida del epitelio de la vesícula biliar caracterizada por una hiperplasia mucosa vellosa con excesiva acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos dentro de los macrófagos epiteliales, pudiéndose manifestarse como coledocitis difusa, focal y pólipos³¹. Según Jutras et al.¹, la coledocitis se encuentra en el 7 al 10% de los casos de ADM. En nuestra serie se presentó en el 44,2% de los pacientes.

La coledocitis xantogranulomatosa es una variante poco frecuente de coledocitis crónica, postulándose que se desarrolla como secuela de la rotura de los SRA con extravasación intramural subsecuente de bilis espesa y mucina dentro de la pared vesicular. La bilis extravasada causa una reacción inflamatoria con formación de nódulos xantogranulomatosos intramurales característicos³². Esta patología estuvo asociada en el 5,3% de nuestros casos.

El diagnóstico diferencial para ADM vesicular incluye el adenocarcinoma. Kai et al., reportaron de 26 pacientes con cáncer vesicular y ADM asociada, en el 40% de los pacientes, estadios avanzados de cáncer a pesar de haber estado en seguimiento periódico, concluyendo la dificultad del diagnóstico temprano de un cáncer vesicular primario en presencia de una ADM concurrente³³. Hay controversia en relación con el tratamiento de la ADM vesicular en un paciente sintomático; la colecistectomía está indicada; en casos asintomáticos, el seguimiento cuidadoso o una colecistectomía también pueden estar indicados si el carcinoma no puede ser descartado o si el diagnóstico es dudoso, siendo la extirpación y el examen histopatológico de la vesícula biliar los únicos medios que nos darán el diagnóstico definitivo.

Conclusiones

Los pacientes con ADM vesicular, posiblemente por la coexistencia de cálculos, pueden manifestar dolor abdominal. En la serie estudiada se observaron diversas alteraciones histológicas, incluyendo la displasia de alto grado. La coledocitis se presentó con una frecuencia elevada.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Jutras J, Longtin J, Levesque H. Hiperplastic cholecystoses. *Amer J Roentgenol.* 1960;83:795-827.
2. Jutras J, Levesque H. Adenomyoma and adenomyomatosis of the gallbladder. *Radiol Clin North Am.* 1966;4:483-500.
3. Colquhoun J. Adenomyomatosis of the gallbladder (intramural diverticulosis). *Br J Radiol.* 1961;34:101-2.
4. Astete G, Lynch O, Madariaga J, Kawaguchi F, Bufadel M, Martínez L, et al. Lesiones elevadas de la vesícula biliar. *Rev Chil Cir.* 1999;51:159-63.
5. Meirelles-Costa A, Caldas C, Oliva R, Helou B, Siqueira S, Ceconello I. Are histological alterations observed in the gallbladder precancerous lesions? *Clinics.* 2010;65:143-50.
6. Nishimura A, Shirai Y, Hatakeyama K. Segmental adenomyomatosis of the gallbladder predisposes to cholecystolithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:342-7.
7. Cariati A, Cetta F. Rokitansky-Aschoff sinuses of the gallbladder are associated with black pigment gallstone formation: A scanning electron microscopy study. *Ultrastruct Pathol.* 2003;27:265-70.
8. Meguid MM, Aun F, Bradford ML. Adenomyomatosis of the gallbladder. *Am J Surg.* 1984;147:260-2.
9. Ram MD, Midha D. Adenomyomatosis of the gallbladder. *Surgery.* 1975;78:224-9.
10. Zarate Y, Bosanko K, Jarasvaraparn C, Vengoechea J, McDonough E. Description of the first case of adenomyomatosis of the gallbladder in an infant. *Case Rep Pediatr.* 2014;2014:248369.
11. Nguyen MS, Voci S. Adenomyomatosis. *Ultrasound Q.* 2013;29:215-7.
12. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts and ampulla of Vater. En: *Atlas of tumor pathology, 3rd series.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000.
13. Beilby JO. Diverticulosis of the gallbladder: The fundal adenoma. *Br J Exp Pathol.* 1967;48:455-61.
14. Yu MI, Lee JY, Yoon JH, Baek JH, Han JK, Choi BI. Color doppler twinkling artifacts from gallbladder adenomyomatosis with 1.8 MHz and 4.0 MHz color doppler frequencies. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:1188-94.
15. Hirsch M, Palavecino T, León B. Artefacto de centelleo en ultrasonido Doppler color: más que un incomprendido, un signo de utilidad. *Rev Chil Radiol.* 2011;17:82-4.
16. Haradome H, Ichikawa T, Sou H, Yoshikawa T, Nakamura A, Araki T, et al. The pearl necklace sign: an imaging sign of adenomyomatosis of the gallbladder at MR cholangiopancreatography. *Radiology.* 2003;227:80-8.
17. Sermon A, Himpens J, Leman G. Symptomatic adenomyomatosis of the gallbladder-report of a case. *Acta Chir Belg.* 2003;103:225-9.
18. Yoon J, Cha S, Han S, Lee S, Kang M. Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings. *Abdom Imaging.* 2006;31:555-63.
19. Stunell H, Buckley O, Geoghegan T, O'Brien J, Ward E, Torreggiani W. Imaging of adenomyomatosis of the gallbladder. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52:109-17.
20. Di Carlo I, Toro A, Pulvirenti E, Zisa M, Galia A. An unusual association of diffuse adenomyomatosis with dysplastic adenoma in chronic calculous cholecystitis: Case presentation. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:41.
21. Lam CM, Yuen AW, Wai AC, Leung RM, Lee AY, Ng KK, et al. Gallbladder cancer presenting with acute cholecystitis. A population-based study. *Surg Endosc.* 2005;19:697-701.
22. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder. 1989-1995. *Cancer.* 1998;83:2618-28.
23. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Villaseca M, Roa J, Guzmán P. Carcinoma incipiente de la vesícula biliar. Estudio clínico, patológico y pronóstico en 196 casos. *Rev Méd Chile.* 2001;129:1113-20.
24. Albores-Saavedra J, Shukla D, Carrick K, Henson DE. In situ and invasive adenocarcinomas of the gallbladder extending into or arising from Rokitansky-Aschoff sinuses. A clinicopathologic study of 49 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:621-8.
25. Ootani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T. Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder. *Cancer.* 1992;69:2645-52.
26. Muñoz C, Davanzo C, Cárdenas J, Naranjo B, Luengas R, Lanzarini E, et al. Prevalencia de displasia de vesícula biliar. *Rev Chil Cir.* 2008;60:198-201.
27. Messing B, Borres C, Kuntslinger F, Bernier JJ. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis. *Gastroenterology.* 1983;84:1012-9.
28. Marks JW, Bonorris GG, Alberr G, Shoenfield LJ. The sequence of biliary events preceding the formation of gallstones in man. *Gastroenterology.* 1992;103:566-70.
29. Ho KJ. Human B-glucuronidase: Studies of the effect of pH and bile acid in regard to its role in the pathogenesis of cholelithiasis. *Biochim Biophys Acta.* 1985;827:197-206.
30. Smith BF. Human gallbladder mucin binds biliary lipids and promotes cholesterol crystal nucleation in model bile. *J Lipid Res.* 1987;28:1088-97.
31. Weedon D. Cholesterosis. *Pathology of the Gallbladder.* New York: Masson; 1984. p. 161-5.
32. Revzin MV, Scoutt L, Smitaman E, Israel GM. The gallbladder: Uncommon gallbladder conditions and unusual presentations of the common gallbladder pathological processes. *Abdom Imaging.* 2015;40:385-99.
33. Kai K, Irie H, Ide T, Masuda M, Kitahara K, Miyoshi A, et al. Actual status of clinical diagnosis in patients with primary gallbladder cancer associated with adenomyomatosis. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32:386-91.