

## Coristoma pancreático en la vesícula biliar. Reporte de dos casos

Marcelo A Beltrán<sup>1,2</sup>, Carlos Barría<sup>3</sup>, Cecilia Naquira<sup>3</sup>,  
Jorge Almonacid<sup>2</sup>, Karina S Cruces<sup>2a</sup>.

### *Pancreatic choristoma in the gallbladder. Report of two cases*

*Pancreatic choristoma is the occurrence of normal pancreatic tissue in an abnormal location without any anatomic continuity with the main body of the gland. Although heterotopia is uncommon in the gallbladder and biliary tract, anecdotic cases of gastric mucosa, liver, adrenal gland and pancreas among other tissues have been described. We report an eight year-old male and a 22 year-old female, electively operated for symptomatic cholelithiasis. On pathology, a nodule identified as a pancreatic endocrine and exocrine choristoma, was found in the gallbladder wall of both patients. We employed immunohistochemistry to characterize this choristoma. Tubular and epithelial structures were immunoreactive to cytokeratins 7, 8, 18, 19 and 20 and to CA19-9. Exocrine activity was documented by immunoreactivity to  $\alpha$ 1-antitrypsin and  $\alpha$ 1-chemotrypsin. Other immunohistochemical markers such as insulin and somatostatin were positive identifying endocrine activity (Rev Méd Chile 2007; 135: 1318-22).*

**(Key words:** Choristoma, Gallbladder, Heterotopic pancreas).

Recibido el 13 de noviembre, 2006. Aceptado el 16 de enero, 2007.

Estudio sin conflicto de intereses. Financiado por los autores.

<sup>1</sup>Unidad de Emergencia, Hospital de La Serena. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía, Hospital de Ovalle.

<sup>3</sup>Histomed, Anatomía Patológica, La Serena.

<sup>a</sup>Enfermera.

El páncreas heterotópico, también conocido como coristoma pancreático, es la presencia de tejido pancreático normal en una localización anormal sin relación anatómica con la glándula principal<sup>1</sup>. La presencia de tejido heterotópico es infrecuente en la vesícula biliar. Se han reportado casos de mucosa gástrica, hígado, glándula suprarrenal y páncreas<sup>2-4</sup>. La heterotopia pancreática ha

sido descrita en pacientes adultos y pediátricos, con un rango de edad que varía entre 6 y 77 años<sup>5,6</sup>. Las localizaciones más frecuentes fueron: estómago, duodeno, yeyuno y divertículo de Meckel. En la vesícula biliar han sido reportados 31 casos<sup>4,7-10</sup>, los síntomas que desarrollan estos pacientes se presentan típicamente cuando el coristoma en la vesícula es de tejido gástrico, llevando a hemobilia o colecistitis aguda y a colecistitis aguda o pancreatitis aguda cuando es pancreático<sup>6,10</sup>. Todos los casos publicados de coristomas pancreáticos vesiculares fueron encontrados incidentalmente durante el examen histológico de vesículas operadas electivamente o de

*Correspondencia a:* Dr. Marcelo A. Beltrán. Plazuela Baquedano 240. Casilla 308. Ovalle, IV Región, Chile. Teléfono 056 53 637 055. E mail: beltran\_01@yahoo.com

urgencia por colecistitis crónica o aguda<sup>2-4,9,10</sup>. Comunicamos los casos de 2 pacientes operados en forma electiva por colelitiasis. En el estudio histológico se identificó en las vesículas de estos pacientes, un nódulo caracterizado como un coristoma pancreático con función endocrina y exocrina.

*Caso 1.* Paciente masculino de 8 años de edad sin antecedentes patológicos importantes, con historia de cólico biliar de 5 años de evolución, durante los cuales se realizó 2 ecografías abdominales a los 4 y 8 años de edad, las que mostraron una vesícula biliar distendida de paredes delgadas y cálculos en su interior. Se operó mediante colecistectomía laparoscópica y colangiografía intraoperatoria que demostró anatomía biliar normal. La vesícula contenía 2 cálculos de 5 y 7 mm de diámetro. Al estudio anatomopatológico se encontró una mucosa granular, con tejido epitelial bien diferenciado e infiltrado linfocitario difuso del corion, sin lesiones macroscópicamente visibles. En la unión del *infundibulum* con el cuerpo vesicular se identificó entre las fibras de la *muscularis propria* de la pared vesicular un nódulo de 4 x 2 x 3 mm bien circunscrito, constituido por acinos pancreáticos y conductos excretores hacia el lumen vesicular. Los acinos

pancreáticos se componían de células poligonales con núcleo basal y citoplasma apical granular rodeando un pequeño lumen. El análisis inmunohistoquímico fue negativo para vimentina y antígeno carcinoembrionario (CEA). El parénquima pancreático, acinos e islotes endocrinos fueron inmunorreactivos para  $\alpha$ 1-antitripsina,  $\alpha$ 1-quimotripsina, insulina, villina, somatostatina (Figura 1), sinaptofisina y cromogranina A. El epitelio vesicular y de los conductos pancreáticos fue inmunorreactivo para citokeratinas 7, 8, 18, 19, 20; y CA19-9.

*Caso 2.* Paciente femenino de 22 años de edad, que presentaba dolor cólico subcostal derecho durante los últimos 9 años. Se estudió con ecografía abdominal que informó la presencia de cálculos en una vesícula biliar distendida y de paredes delgadas. La paciente no tenía antecedentes patológicos, no se encontraba embarazada, no tuvo embarazos previos y no utilizaba anticonceptivos orales. Se realizó una colecistectomía laparoscópica y colangiografía intraoperatoria que demostró anatomía biliar normal. La vesícula contenía barro biliar y 6 cálculos de 0,3 mm a 0,8 mm de diámetro. La arquitectura vellosa de la mucosa vesicular estaba conservada, con epitelio mucosecretor bien diferenciado y leve infiltrado

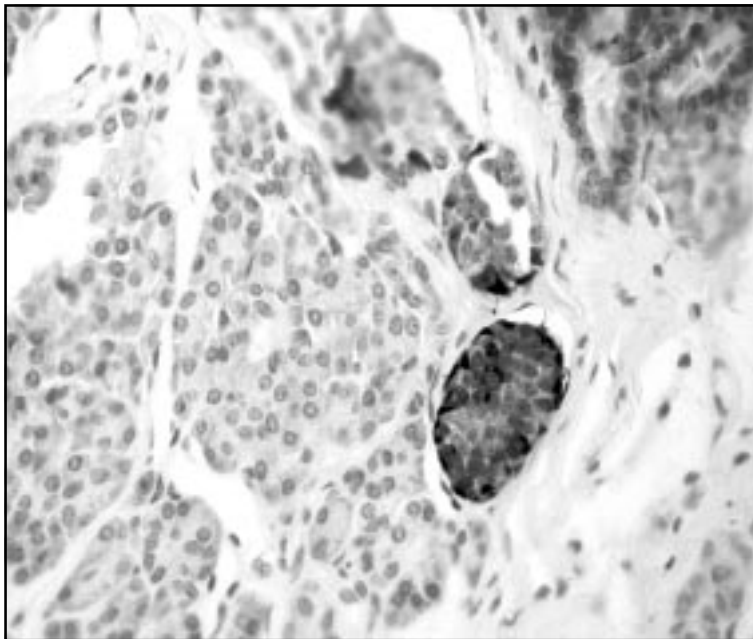


Figura 1. Inmunohistoquímica en paciente de 8 años de edad. Islotes endocrinos reactivos a somatostatina en el parénquima del coristoma pancreático (Somatostatina 10x).

linfocitario difuso del corion. En la unión del conducto cístico con el *infundibulum* vesicular se identificó un nódulo submucoso de 5 x 4 x 2 mm (Figura 2) constituido por tejido pancreático endocrino y exocrino. La reacción inmunohistoquímica fue negativa para vimentina, sinaptofisina y cromogranina A. El epitelio vesicular y de los conductos pancreáticos fue reactivo a villina, CEA, CA19-9 y citokeratinas 7, 8, 18, 19 y 20. El parénquima pancreático y los acinos fueron reactivos a villina y CA19-9, los islotes endocrinos reaccionaron a insulina y somatostatina. La secreción exocrina fue identificada mediante inmunoreactividad a  $\alpha$ 1-antitripsina y  $\alpha$ 1-quitotripsina.

#### DISCUSIÓN

La primera descripción de páncreas heterotópico se debe a Schultz (1727), la primera confirmación histológica fue publicada por Klob en 1859<sup>1</sup>. Mutschmann<sup>11</sup>, en 1946, comunicó el primer caso de páncreas heterotópico en la vesícula biliar. La presencia de páncreas heterotópico vesicular es infrecuente, las series publicadas mencionan que las localizaciones más frecuentes son el estómago, duodeno, ámpula de Vater, yeyuno, divertículo de Meckel, ileón, apéndice, cicatriz umbilical, medias-

tino, bazo y omento mayor<sup>1,7,9,10,12</sup>. No existen síntomas específicos de heterotopia pancreática localizada en la vesícula biliar, todos los casos publicados ocurrieron en pacientes operados por colecistitis aguda o crónica litiásica y alitiásica<sup>2-4,7-14</sup>. En algunos pacientes, la causa de los síntomas agudos fue la inflamación del tejido pancreático o pancreatitis aguda del coristoma<sup>10</sup>.

El diagnóstico de coristoma pancreático vesicular es incidental<sup>1</sup>, todos los casos comunicados fueron hallazgos histológicos. Se han descrito algunas características radiológicas que son válidas sólo cuando el tejido heterotópico protruye hacia el lumen vesicular simulando un pólipo y no discriminan entre un pólipo y tejido heterotópico. En estos casos el coristoma aparece sonográficamente como una masa polipoide ecogénica protruyente hacia el lumen de la vesícula biliar. En la tomografía abdominal computarizada, el coristoma aparece como una masa polipoide solitaria en el lumen vesicular que aumenta de intensidad con la administración de contraste endovenoso. La endosonografía podría cumplir un rol en el diagnóstico de tumores vesiculares inespecíficos, sin embargo no es capaz de distinguir entre un coristoma pancreático y otros tumores o pólipos<sup>3,4,6</sup>. Consecuentemente, los coristomas pancreáticos pequeños y submucosos no son

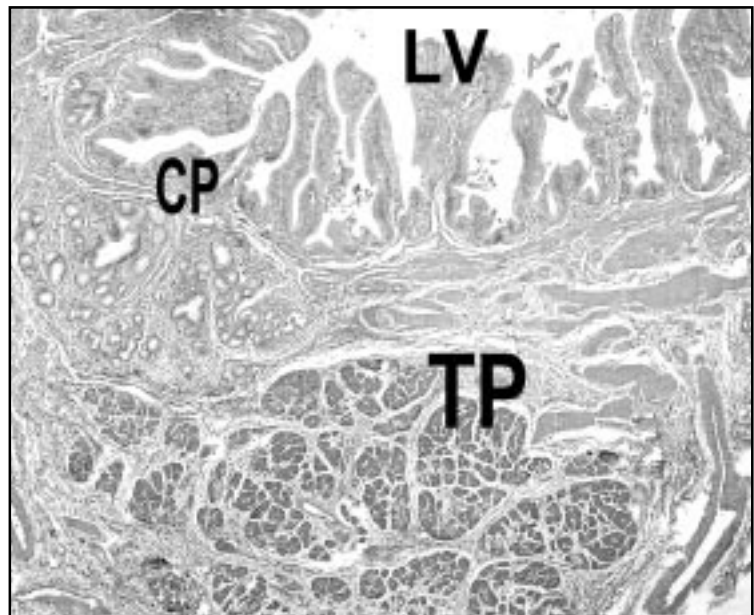


Figura 2. Coristoma pancreático en paciente de 22 años de edad. El nódulo submucoso bien delimitado está constituido por tejido pancreático (TP) y conductos pancreáticos (CP) que drenan en el lumen vesicular (LV) (Hematoxilina y eosina 4x).

identificados o diagnosticados mediante la clínica o por medios radiológicos. Nuestros pacientes presentaban sintomatología desde una edad muy temprana, fueron estudiados con ecografía abdominal y la presencia de tejido heterotópico u otros tumores en sus vesículas no se sospechó en ningún momento.

La patología primaria, que podría potencialmente constituir la causa de la colelitiasis en estos pacientes no fue identificada; ellos no tenían enfermedades hemolíticas, malformaciones vesiculares, no fueron sometidos a nutrición parenteral total o a resección subtotal del ileón, condiciones consideradas factores de riesgo para el desarrollo de colelitiasis en la infancia<sup>15</sup>, además los síntomas de la paciente se iniciaron a los 13 años de edad, nunca estuvo embarazada y no utiliza anticonceptivos orales. Según Schweizer et al<sup>15</sup>, la patología primaria en pacientes pediátricos con colelitiasis y sin enfermedades hemolíticas no es detectable en 31% de los niños entre 1 y 5 años de edad y en 52% de los pacientes entre 11 y 15 años de edad, estas cifras son relevantes debido a que este estudio constituye la serie más importante publicada a la fecha sobre colelitiasis en pacientes pediátricos. En la misma serie, no se encontraron coristomas pancreáticos en las vesículas de 109 pacientes operados por colelitiasis, este hecho remarca la rareza del páncreas heterotópico en la vesícula biliar. Consecuentemente, nuestros pacientes se encuentran entre 31% y 52% de pacientes pediátricos sin patología primaria identificable asociada al desarrollo de colelitiasis.

Encontramos un solo estudio inmunohistoquímico sobre un coristoma pancreático localizado en la vesícula biliar<sup>9</sup>, nosotros utilizamos varios marcadores inmunohistoquímicos con la intención de identificar las estructuras y caracterizar adecuadamente este coristoma. Se ha reportado que la vimentina es un marcador de células proliferativas en los conductos pancreáticos<sup>16</sup>, sin embargo otros estudios reportaron inmunorreactividad negativa para vimentina en células de los conductos pancreáticos<sup>9</sup>, este hecho se confirma en nuestros casos, en los que ninguna estructura tubular

pancreática fue reactiva a vimentina. Las estructuras tubulares y epiteliales fueron inmunorreactivas a citokeratinas 7, 8, 18, 19, 20 y a CA19-9; las estructuras epiteliales fueron reactivas a villina y CEA. La actividad exocrina fue documentada mediante inmunorreactividad a  $\alpha$ 1-antitripsina y  $\alpha$ 1-quimotripsina. Estos hallazgos constituyen la evidencia de actividad exocrina en estos coristomas. La reactividad a otros marcadores inmunohistoquímicos (insulina y somatostatina) identificó actividad endocrina. La actividad neural fue confirmada mediante inmunorreactividad a sinaptofisina y cromogranina A.

El desarrollo de síntomas y las características inflamatorias encontradas en las vesículas de ambos pacientes pueden tener su origen en la pequeña glándula pancreática localizada en la pared vesicular, en ella se identificaron estructuras endocrinas y exocrinas y un sistema tubular capaz de transportar secreción pancreática exocrina hacia el lumen vesicular. Se ha descrito que el reflujo de enzimas pancreáticas hacia la vía y vesícula biliar, puede llevar al desarrollo de síntomas biliares en pacientes sin cálculos con lesiones polipoideas<sup>17</sup> y a colecistitis aguda en pacientes con cálculos<sup>18,19</sup>. La amilasa eventualmente lesionaría la mucosa de la vía y vesícula biliar desarrollando hiperplasia y displasia de la mucosa<sup>20-22</sup> y eventualmente cáncer de vesícula biliar<sup>23</sup>. Consecuentemente, sugerimos que la secreción continua de enzimas pancreáticas, principalmente amilasa, directamente en el lumen vesicular llevó a lesión inflamatoria del epitelio y síntomas asociados. Eventualmente la secreción pancreática podría haber llevado al desarrollo de cáncer vesicular a una edad más temprana a la habitualmente descrita para este cáncer. Debemos considerar también el potencial del páncreas heterotópico para desarrollar patología pancreática<sup>10</sup>, incluyendo degeneración maligna<sup>1</sup>.

En resumen, la presencia de tejido pancreático heterotópico en la vesícula biliar es infrecuente y se encuentra en forma incidental. Esta rara heterotopia puede tener el potencial de desarrollar cáncer de vesícula biliar o de páncreas.

REFERENCIAS

1. CHENG-YUAN H, CHEW-WUN W, WIN-YIU L. Heterotopic pancreas: A difficult diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 144-7.
2. BEN-BARUCH D, SANDBANK Y, WOLLOCK Y. Heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 557-8.
3. COLLARD P, MAZY V, JARDON-JEGHERS C, FOCAN C. Local tumefaction of the gallbladder wall due to pancreatic heterotopia. *J Belge Radiol* 1989; 72: 471-3.
4. KONDI-PAPHITI A, ANTONIOU AG, KOTSIS T, POLIMENEAS G. Aberrant pancreas in the gallbladder wall. *Eur Radiol* 1997; 7: 1064-6.
5. INOUE Y, SHIBATA T, NIINOBU T, ISHIDA T, SATO T, HANADA M. Heterotopic gastric mucosa in the gallbladder: Sonographic and CT findings. *Abdom Imaging* 2000; 25: 198-200.
6. LEVY AD, MURAKATA LA, ABBOTT RM, ROHRMANN CA. Benign tumors and tumorlike lesions of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: Radiologic-Pathologic correlation. *RadioGraphics* 2002; 22: 387-413.
7. BARBOSA H, DOCKERTY MB, WAUGH JM. Pancreatic heterotopia: review of the literature and report of 41 authenticated surgical cases of which 25 were clinically significant. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 527-42.
8. MONIG SP, SEZNER M, RAAB M, DOZ P, EIDT S. Heterotopic pancreas: A difficult diagnosis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1238-40.
9. PILLONI L, COIS A, UCCHEDDU A, AMBU R, CONI P, FAA G. Complete pancreatic heterotopia of gallbladder with hypertrophic duct simulating an adenomyoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1786-7.
10. QIZILBASH AH. Acute pancreatitis occurring in heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *Can J Surg* 1976; 19: 413-4.
11. MUTSCHMANN PN. Aberrant pancreatic tissue in the gallbladder wall. *Am J Surg* 1946; 72: 282-3.
12. LAI EC, TOMPKINS RK. Heterotopic pancreas: Review of a 26-year experience. *Am J Surg* 1986; 151: 697-700.
13. HADZI-NIKOLOV D, RESL M, HERZIG B, SVETLIK M. Heterotopic pancreatic tissue in the wall of the gallbladder. *Cesk Patol* 1997; 33: 146-8.
14. MURAKAMI M, TSUTSUMI Y. Aberrant pancreatic tissue accompanied by heterotopic gastric mucosa in the gallbladder. *Pathol Int* 1999; 49: 580-2.
15. SCHWEIZER P, LENZ MP, KIRSCHNER HJ. Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood. *Dig Surg* 2000; 17: 459-67.
16. KO SH, SU SH, KIM BJ, AHN YB, SONG KH, YOO SJ ET AL. Expression of the intermediate filament Vimentin in proliferating duct cells as a marker of pancreatic precursor cells. *Pancreas* 2004; 28: 121-8.
17. SAI JK, ARIYAMA J, SUYAMA M, KUBOKAWA Y, SATO N. Occult regurgitation of pancreatic juice into the biliary tract: Diagnosis with secretin injection magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 929-32.
18. VRACKO J, MARKOVIC S, WIECHEL KL. Conservative treatment versus endoscopic sphincterotomy in the management of acute cholecystitis in elderly patients at high surgical risk. *Endoscopy* 2006; 38: 773-8.
19. VRACKO J, WIECHEL KL. Increased gallbladder trypsin in acute cholecystitis indicates functional disorder in the sphincter of Oddi and could make EPT a logical procedure. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 308-13.
20. SAI JK, SUYAMA M, KUBOKAWA Y, TADOKORO H, SATO N, MAEHARA T ET AL. Occult pancreaticobiliary reflux in patients with normal pancreaticobiliary junction. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 364-8.
21. SAI JK, SUYAMA M, NOBUKAWA B, KUBOKAWA Y, YOKOMIZO K, SATO N. Precancerous mucosal changes in the gallbladder of patients with occult pancreaticobiliary reflux. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 264-8.
22. ITOKAWA F, ITOI T, NAKAMURA K, SOFUNI A, KAKIMI K, MORIYASU F ET AL. Assessment of occult pancreaticobiliary reflux in patients with pancreaticobiliary disease by ERCP. *J Gastroenterol* 2004; 39: 988-94.
23. ITOI T, TSUCHIDA A, ITOKAWA F, SOFUNI A, KURIHARA T, MORIYASU F ET AL. Histologic and genetic analysis of the gallbladder in patients with occult pancreaticobiliary reflux. *Int J Mol Med* 2005; 15: 425-30.