

## Colesterosis y cáncer de la vesícula biliar

IVÁN ROA E.<sup>1</sup>, XABIER DE ARETXABALA U.<sup>2</sup>,  
GILDA IBACACHE S.<sup>1</sup>, SERGIO MUÑOZ N.<sup>3</sup>

### Association between cholesterosis and gallbladder cancer

**Background:** Cholesterosis is frequently observed in cholecystectomies performed for lithiasis or chronic cholecystitis. **Aim:** To determine the degree of association between cholesterosis and gallbladder cancer. **Material and Methods:** In a prospective study of gallbladder cancer, all gallbladders obtained during cholecystectomies were processed for pathological study, following a special protocol. As part of this study, 23304 surgical samples obtained between 1993 and 2002 were studied, looking for a relationship between cholesterosis and chronic cholecystitis, adenomas, dysplasia and gallbladder cancer. **Results:** Seventy nine percent of patients were women. Cholesterosis was observed in 3,123 cases (13.4%). Cholesterosis was more common in women (14.2%) than in men (10.2%) ( $p < 0.001$ ). In the same period, 29 patients were diagnosed with adenomas (0.12%), 179 cases with dysplasia not associated with gallbladder cancer (0.8%) and 739 gallbladder cancer (3.2%). The frequency of cholesterosis was 13.8% in chronic cholecystitis, 13.7% in adenomas, 12.1% in dysplasias and 1.35% in patients with gallbladder cancer ( $p < 0.01$ ). Of the thirteen cases with gallbladder cancer and cholesterosis, 10 were early gallbladder carcinomas. Patients with cholesterosis were 9.2 times less likely to have cancer than those who did not have cholesterosis. **Conclusions:** Cholesterosis has a strong negative association with gallbladder cancer.

(Rev Med Chile 2010; 138: 804-808).

**Key words:** Cholelithiasis; Cholecystectomy; Gallbladder neoplasms.

<sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Alemana de Santiago. Facultad de Medicina

Universidad del Desarrollo.

<sup>2</sup>Departamento de Cirugía, Clínica Alemana de Santiago. Chile.

<sup>3</sup>Centro CIGES. Facultad de Medicina Universidad de La Frontera.

Trabajo financiado por Fondecyt, Proyecto 1060375.

Recibido el 8 de enero de 2010, aceptado el 15 de junio 2010.

Correspondencia a:

Dr. Iván Roa E.

Avenida Vitacura 5951

Vitacura, Santiago. Chile.

E-mail: iroa@alemana.cl

La coleserolosis de la vesícula biliar corresponde a la acumulación de lípidos en el citoplasma de histiocitos en el corion de la mucosa. De acuerdo al número y cantidad de estas células, es el aspecto macroscópico que adopta la superficie de la mucosa vesicular. Los acúmulos pueden ser focales llegando en algunos casos a constituir formaciones nodulares o poliposas o pólipos colesterínicos, o bien, adoptar un carácter difuso con patrones reticulares de color amarillo oro.

La coleserolosis es de frecuente observación en el material de colecistectomías realizadas por litiasis<sup>1</sup>, pólipos o por obesidad mórbida, especialmente en mujeres<sup>2-5</sup>. Se ha asociado a sintoma-

tología de tipo biliar, sin embargo, la indicación quirúrgica de esta condición es controversial<sup>6,7</sup>.

Respecto de su patogenia, a diferencia de lo que pudiese creerse, no existe gran información, especialmente de tipo morfo-funcional<sup>8-11</sup>. En el estudio histológico de la mucosa con coleserolosis se observa que el epitelio biliar corresponde a epitelio propio y que esta condición tiende a desaparecer en presencia de alteraciones de la mucosa vesicular como las metaplasias.

La incidencia de la coleserolosis es variable dependiendo de las series y de la indicación que haya tenido la colecistectomía, alcanzando hasta 30% en pacientes con litiasis y hasta 50% en pacientes obesos mórbidos en algunos países<sup>2,4,5,12</sup>. En

estos pacientes, otros autores no han demostrado diferencias respecto de vesículas extirpadas por litiasis<sup>3</sup>. Entre los factores predictores de colesterosis se encuentran: el índice masa corporal, la circunferencia abdominal y la proteína C reactiva<sup>5</sup>. También existen estudios que han asociado la presencia de colesterosis a hipercolesterolemia<sup>13,14</sup>. Otros la han asociado a la saturación de colesterol en la bilis o al contenido de ésteres de colesterol en la mucosa vesicular<sup>8,10,11,15-17</sup>.

Respecto de la relación que pudiese haber entre CVB y colesterosis, existe muy poca información: encontramos un solo trabajo publicado en japonés en 1993, que describe un caso de CVB asociado a colesterosis<sup>18</sup>. Sin embargo, de acuerdo a nuestras observaciones iniciales, la colesterosis es excepcional en vesículas biliares con cáncer, sin que haya evidencia estadísticamente válida para demostrarlo. El objetivo de este trabajo fue determinar el grado de asociación entre la colesterosis con el CVB en una población de alto riesgo de cáncer vesicular.

## Material y Método

**Tipo de estudio:** Es parte de un estudio de carácter prospectivo en CVB, iniciado hace dos décadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Temuco, en el cual se desarrolló un protocolo especial de procesamiento para las piezas de colecistectomías con patología tumoral y no tumoral<sup>19</sup>. La metodología y procesamiento se mantuvo uniforme durante todo el período de estudio.

**Examen macroscópico:** Todas las vesículas biliares fueron abiertas y estiradas en planchas de parafina sólida y fijadas por un período de al menos 24 horas. Posteriormente fueron fotografiadas (entre 1987 hasta 1995) o digitalizadas en el período posterior. El examen macroscópico fue enfocado a la búsqueda dirigida de lesiones sospechosas.

**Examen microscópico:** Se seleccionaron tres muestras representativas de cada uno de los segmentos los que fueron examinados histológicamente para el diagnóstico microscópico rutinario. En presencia de lesiones de preneoplásicas (displasias) o tumorales se procedió al mapeo seriado completo de la pieza quirúrgica.

**Casos:** Se incluyó el período comprendido entre

el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2002. En dicho período se procesaron 23.304 vesículas biliares. Se determinó la homogeneidad en el diagnóstico de colesterosis vesicular realizado entre los distintos patólogos, observándose diferencias no significativas en el diagnóstico de colesterosis en relación al número total de vesículas biliares examinadas por cada uno de ellos.

**Análisis estadístico:** Se realizó mediante prueba de chi cuadrado para tablas de contingencia, análisis de la varianza para los promedios y determinación de razones riesgo mediante modelos de regresión logística. Se consideró como significativo un  $p < 0,05$ .

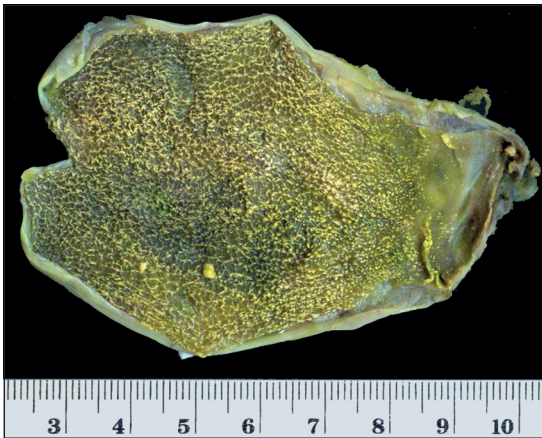
## Resultados

El grupo total estuvo constituido por 23.304 pacientes de los cuales 79 por ciento correspondía a mujeres (18.352) con un promedio de edad de 45,2 años (DE 15,8 años). Los casos restantes correspondieron a hombres (4.952), con un promedio de edad de 53,4 años (DE 16,3 años) ( $p = 0,019$ ).

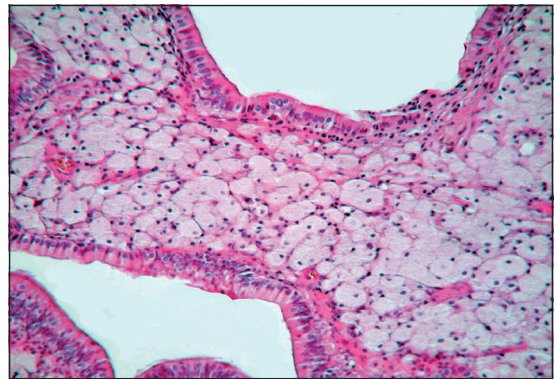
Se observó colesterosis (Figuras 1 y 2) en 3.123 casos (13,4%) del total de colecistectomías, siendo más frecuente entre la 3ª y 5ª década de la vida, disminuyendo hacia ambos extremos. La máxima frecuencia se observó en la tercera década con 26,2% de las vesículas biliares examinadas. La colesterosis fue más frecuente en mujeres (14,2%) que en hombres (10,2%) ( $p < 0,0001$ ). Los promedios de edad de las mujeres y hombres con colesterosis fueron menores que los pacientes sin esta condición ( $p < 0,0001$  y 0,008 respectivamente).

Durante el mismo período de tiempo, se diagnosticaron 29 casos con adenomas (0,12%), 179 casos con displasia de la mucosa vesicular no asociadas a cáncer (0,8%) y 739 pacientes con CVB (3,2%).

La frecuencia de colesterosis en relación a los distintos diagnósticos se resumen en la Tabla 1. En pacientes sin patología tumoral (colecistitis crónicas) se observó una frecuencia de colesterosis de 13,8%. Cifras similares fueron observadas en pacientes con el diagnóstico de adenomas (13,7%) y en displasias de la mucosa vesicular (12,3%). En los pacientes con CVB la colesterosis estuvo presente en sólo 13 casos (1,35%). La diferencias



**Figura 1.** Vesícula biliar extendida y fijada. Se observa colesterolesis difusa de la mucosa en un patrón reticular.



**Figura 2.** Mucosa vesicular con revestimiento epitelial normotípico, bajo el cual se observa en el corión de la mucosa, gran cantidad de acúmulos de histiocitos espumosos (HE x 200).

**Tabla 1. Frecuencia de colesterolesis de acuerdo al tipo de lesión**

Diagnóstico	Colesterosis		Total	%
	No	Sí		
C. crónica	19.273	3.084	22.357	13,8
Adenoma	25	4	29	13,8
Displasia	157	22	179	12,3
Cáncer	729	13	739	1,35

observadas en la frecuencia de colesterolesis entre los pacientes con CVB respecto de los otros grupos, incluyendo los pacientes con lesiones preneoplásicas y adenomas, fue significativa ( $p < 0,0001$ ). En el grupo de 244 pacientes con carcinomas incipientes (33,1%) la frecuencia de colesterolesis fue de 4,5%; en cambio, en los 495 pacientes con cánceres avanzados (66,9%) fue de 0,6% ( $p < 0,001$ ). De los 13 casos en que se observó concomitantemente cáncer vesicular y colesterolesis, 11 correspondieron a carcinomas incipientes (9 mucosos y 2 musculares) y tres avanzados (subserosos). Las pacientes con carcinomas subserosos y colesterolesis correspondieron a lesiones pequeñas y focalmente infiltrantes. Las tres pacientes tuvieron seguimiento de 54, 55 y 77 meses respectivamente, todas las pacientes vivas y sin evidencias de enfermedad tumoral residual al momento del último seguimiento clínico.

El modelo de regresión logística, ajustado por género y edad mostró una razón de riesgo de 0,887 de tener cáncer y colesterolesis en la misma vesícula biliar (Tabla 2). De esta manera, un paciente con colesterolesis tuvo 9,2 veces menos probabilidad de tener un CVB que aquellos pacientes colecistectomizados de esta serie y que no tenían la presencia de colesterolesis en la mucosa vesicular.

## Discusión

La colesterolesis de la mucosa vesicular es un hallazgo frecuente en el material de colecistectomías por litiasis sintomática. Se observa en alrededor de 15% de los casos, la mayor parte las veces asociada a cambios mínimos de la mucosa vesicular y escasa inflamación. A medida que aumenta la edad, disminuye su frecuencia. No existe una explicación del por qué de esta asociación negativa, sin embargo, podríamos especular lo siguiente: para que se produzca la colesterolesis, la mucosa debe estar revestida por células con capacidad de concentrar e incorporar el colesterol presente en la bilis a través de un complejo sistema de receptores de membrana<sup>10,15</sup>. La inflamación crónica y la litiasis vesicular producen cambios regenerativos y adaptativos, los que producen el reemplazo del epitelio propio por epitelio metaplásico<sup>20,21</sup> con la consiguiente pérdida de la capacidad de transportar colesterol. A medida que progresa la intensidad de la metaplasia y la inflamación en la

**Tabla 2. Estimación del riesgo de cáncer y colesterolosis (regresión logística)**

	Colesterolosis		
	Sí	No	Total
Cáncer	13	726	739
Colecistitis crónica	3110	19455	22565
Total	3123	20181	23304
Risk	,0032051	,0361177	,0317113
		Point estimate	[95% Conf. Interval]
Risk difference	,0329126	,0361621	,0296631
Risk ratio	,0887412	,0476	,1654411
Prev. frac. ex.	,9112588	,8345589	,9524
Prev. frac. Pop	,1220017		
		chi <sup>2</sup> (1) = 95,33	Pr > chi <sup>2</sup> = 0,0000

	Colesterolosis			Exposed
	Sí	No	Total	
Casos	13	726	739	0,0135
Controles	3110	19455	22565	0,1378
Total	3123	20181	23304	0,1339
Risk	,0032051	,0361177	,0317113	
		Point estimate	[95% Conf. Interval]	
Odds ratio	,0858111	,040932	,1589667	(exact)
Risk ratio		,8410333	,959068	(exact)
Prev. frac. ex.	,9141889			
Prev. frac. Pop	,1259972			
		chi <sup>2</sup> (1) = 95,33	Pr > chi <sup>2</sup> = 0,0000	

mucosa vesicular, se produciría la desaparición progresiva de la colesterolosis.

La mucosa vesicular no tumoral adyacente a un CVB, además de presentar inflamación crónica en la totalidad de los casos, presenta displasia, metaplasia, atrofia y excepcionalmente colesterolosis<sup>21,22</sup>. En los aislados casos en que observamos un cáncer de la vesícula biliar asociado a colesterolosis, 80% de ellos eran de carácter incipiente.

El análisis de regresión logística muestra que la razón de riesgo de tener concomitantemente un cáncer vesicular en presencia de colesterolosis en esta serie, refleja una asociación negativa entre ambas variables. De acuerdo a nuestros resultados, los pacientes cuyas vesículas biliares

fueron extirpadas por litiasis sintomática y tenían además colesterolosis en la mucosa vesicular tuvieron 9,2 veces menos probabilidad de tener un cáncer que los pacientes que no presentaban esta condición.

La asociación negativa CVB, también pudiese tener alguna importancia práctica para el cirujano, el cual sólo con la observación macroscópica de la mucosa y la detección de colesterolosis en ella, le permitiría en la gran mayoría los casos prácticamente descartar la presencia de un cáncer vesicular, y si excepcionalmente hubiese uno, en el peor de los escenarios estaría frente a una lesión tumoral incipiente o mínimamente avanzada, de buen pronóstico.

## Referencias

- Juvonen T, Niemela O, Makela J, Kairaluoma MI. Characteristics of symptomatic gallbladder disease in patients with either solitary or multiple cholesterol gallstones. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 263-6.
- Dittrick GW, Thompson JS, Campos D, Bremers D, Sudan D. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15: 238-42.
- Csendes A, Burdiles P, Smok G, Csendes P, Burgos A, Recio M. Histologic findings of gallbladder mucosa in 87 patients with morbid obesity without gallstones compared to 87 control subjects. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 547-51.
- Fobi M, Lee H, Igwe D, Felahy B, James E, Stanczyk M, et al. Prophylactic cholecystectomy with gastric bypass operation: incidence of gallbladder disease. *Obes Surg* 2002; 12: 350-3.
- Liew PL, Wang W, Lee YC, Huang MT, Lin YC, Lee WJ. Gallbladder disease among obese patients in Taiwan. *Obes Surg* 2007; 17: 383-90.
- Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 2004; 91: 734-8.
- Kmiot WA, Perry EP, Donovan IA, Lee MJ, Wolverson RF, Harding LK, et al. Cholesterosis in patients with chronic acalculous biliary pain. *Br J Surg* 1994; 81: 112-5.
- Stromsten A, von Bahr S, Bringman S, Saeki M, Sahlin S, Bjorkhem I, et al. Studies on the mechanism of accumulation of cholesterol in the gallbladder mucosa. Evidence that sterol 27-hydroxylase is not a pathogenetic factor. *J Hepatol* 2004; 40: 8-13.
- Contreras G, Glasinovic JC, González C, Duarte I, Mege RM, Villarroel L. [Association of cholesterosis and cholelithiasis: pathogenic implications and effects of the natural history of cholelithiasis]. *Rev Med Chile* 1994; 122: 1158-62.
- Sahlin S, Stahlberg D, Einarsson K. Cholesterol metabolism in liver and gallbladder mucosa of patients with cholesterosis. *Hepatology* 1995; 21: 1269-75.
- Tilvis RS, Aro J, Strandberg TE, Lempinen M, Miettinen TA. Lipid composition of bile and gallbladder mucosa in patients with acalculous cholesterosis. *Gastroenterology* 1982; 82: 607-15.
- Csendes A, Smok G, Burdiles P, Díaz JC, Maluenda F, Korn O. Histological findings of gallbladder mucosa in 95 control subjects and 80 patients with asymptomatic gallstones. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 931-4.
- Khairy GA, Guraya SY, Murshid KR. Cholesterosis. Incidence, correlation with serum cholesterol level and the role of laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J* 2004; 25: 1226-8.
- Ivanchenkova RA, Sharashkina NV. Heterogeneity of low-density lipoproteins in cholesterosis of the gallbladder and cholelithiasis. *Klin Med* 2004; 82: 46-9.
- Lee J, Choi HS. Reverse cholesterol transport in cultured gallbladder epithelial cells. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43: 145-52.
- Satoh H, Koga A. Fine structure of cholesterosis in the human gallbladder and the mechanism of lipid accumulation. *Microsc Res Tech* 1997; 39: 14-21.
- Braghetto I, Antezana C, Hurtado C, Csendes A. Triglyceride and cholesterol content in bile, blood, and gallbladder wall. *Am J Surg* 1988; 156: 26-8.
- Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Watanabe H, Suzuki Y, et al. A case of gallbladder cancer associated with cholesterosis within the cancer region. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1993; 90: 185-9.
- Roa I, Araya JC, de Aretxabala X, Salinas C, Wistuba I. [Gallbladder pathology in Temuco, IX Region]. *Rev Med Chile* 1989; 117: 889-94.
- Albores-Saavedra J, Nadjo M, Henson D, Ziegels-Weissman J, Mones J. Intestinal metaplasia of the gallbladder: A morphologic and immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1986; 17: 614-20.
- Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. *Cancer* 1993; 72: 1878-84.
- Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, de Aretxabala X, Busel D, et al. [Epithelial lesions associated with gallbladder carcinoma. A methodical study of 32 cases]. *Rev Med Chile* 1993; 121: 21-9.