

ALGUNAS REFLEXIONES SOBRE LESIONES PSEUDOMALIGNAS Y PSEUDOBENIGNAS AL COMIENZO DEL TERCER MILENIO. R. G. Schroh*

Dentro de mi actividad docente desarrollada en el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y como alumno de pregrado en el mismo lugar, tuve la oportunidad de escuchar al Prof. José Lorenzo Monserrat en varias ocasiones, clasificar los procesos mórbidos en: malformativos, de injuria celular, circulatorios, inflamatorios y tumorales. Pocos procesos patológicos escapan a esta clasificación. Dentro de los últimos la determinación de un tumor como maligno o benigno es una de las primeras exigencias que debe enfrentar el patólogo y una actividad diaria en la práctica asistencial.

La clásica tabla comparativa entre tumores benignos y malignos a través de sus características macro y microscópicas presente en todos los libros de texto de Anatomía Patológica es uno de los primeros conocimientos que adquieren los alumnos al encarar el capítulo de tumores. Estos criterios son de "grado" más que de "tipo". De cualquier manera la mayoría de las neoplasias benignas y malignas pueden ser diagnosticadas usando dichos criterios.

Existen grupos variables de lesiones que pueden tener un aspecto macro o microscópico maligno o benigno y comportarse biológicamente como su contrapartida. Tanto subdiagnosticar como sobrediagnosticarlas implica la posibilidad de perjudicar al paciente. Estas lesiones son llamadas genéricamente pseudomalignas o pseudobenignas. La clasificación de éstas varía con los años y con la experiencia del patólogo, pues incluye neoplasias no bien conocidas, de casuística pequeña, y que a través de los años sufren variaciones en su interpretación. Incluso algunas de ellas pueden dejar de considerarse neoplasias para interpretarse como procesos reactivos (por ejemplo fibrohistiocitoma aneurismático). Otras que se creyeron benignas o reactivas tuvieron que ser reevaluadas, por ejemplo fibroxantoma atípico, papulosis linfomatoide e histiocitosis atípica regresiva.

En los albores de la anatomía patológica como ciencia se intentó predecir macro, luego microscópicamente la conducta biológica de un tumor.

Las teorías humorales de la enfermedad surgen de los primeros registros de la historia y se articulan con más precisión cuando los griegos las adoptan, tomándolas de Egipto y de la India, para llegar a dominar el mundo médico occidental hasta comienzos del Renacimiento, siendo las ideas que se mantuvieron durante más tiempo. La teoría del "equilibrio de los humores" implica que la enfermedad no afecta todo el organismo sino los líquidos indicados por la enfermedad específica existente: "sangre", "flema", "bilis amarilla" y "bilis negra". Así los cuatro humores del hombre se convierten en el comienzo de nuestra historia.

Casi todos los historiadores de la medicina consideran a Antonio Benivieni (1440-1502) como el padre de la anatomía patológica. El libro de Benivieni parece ser el primero que trata acerca de los cambios anatómicos en los diferentes órganos, en relación con los síntomas clínicos. Miembro de una aristocrática familia y estudiante interesado en arquitectura y en los clásicos, vivió en Florencia dedicado a la práctica de la cirugía en la misma época de Lorenzo de Medici, Machiavello y Leonardo. Es muy importante en nuestra historia, no sólo por sus detallados aportes, sino principalmente porque es el primero que describe un método para el estudio de la

*Médico Dermatólogo y Patólogo. Docente Autorizado de Patología. UBA. Jefe de Patología. Departamento de Medicina. Orientación Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Argentina. Hospital José María Ramos Mejía.

enfermedad, es decir, fue el primero en utilizar la "correlación clinicopatológica" que hasta la actualidad, cinco siglos más tarde, nos proporcionan información útil y cuyo fin aún no se avizora.

El siguiente paso en la búsqueda del asiento de la enfermedad fue dado por el famoso Rudolf Virchow (1821-1902) considerado el padre de la patología moderna. A través de su trabajo quedó definitivamente establecida la patología como ciencia y todo el campo de la medicina fue impusado en esa dirección. La anatomía patológica alcanzó una supremacía que no había conocido antes y que parece haber perdido en los últimos años y en este caso, su final podría estar cerca. Con un criterio misterioso, Virchow predijo que técnicas más refinadas y sofisticadas ampliarían el estrecho campo de la anatomía patológica y harían avanzar considerablemente nuestro conocimiento analítico de la enfermedad. En 1858 aparece su libro: "Die Cellularpathologie" convirtiéndose en uno de los libros más importantes que se hayan escrito en medicina, y sin duda, la contribución más sobresaliente al progreso del arte de curar en el siglo XIX. Virchow tomó el concepto recién surgido de la célula como componente unitario de todos los sistemas vivientes conocidos (propuesto por Schwann y Schönlein, en 1848) y la colocó en el centro de la medicina, junto con su concepto de la patología celular. En resumen, consideró a las células como unidades estructurales de la vida y de la enfermedad siendo los organismos estados celulares y la enfermedad una alteración básicamente celular. Volviendo a nuestro tema, Virchow estableció criterios macro y microscópicos para considerar un tumor benigno o maligno y definió las características microscópicas nucleares como los elementos a tener en cuenta para definir benignidad o malignidad. Estos criterios son los mismos que se utilizan en la actualidad y se circunscriben a la observación de los núcleos celulares, es decir se asocia atipia citológica con malignidad biológica. Otros autores contemporáneos prefieren considerar el aspecto panorámico, arquitectural o "silueta" como de mayor valor para la caracterización de una neoplasia como benigna o maligna.

A partir de 1970 se fue incorporando a la patología los estudios inmunohistoquímicos que provocaron gran expectativa. Fueron apareciendo con el correr de los años innumerables antisueros que permitieron poner de manifiesto componentes celulares que aportaron datos sobre histogénesis y diferenciación celular. Por ejemplo, los filamentos intermedios son marcadores estructurales que forman parte del citoesqueleto indicándonos si una célula es epitelial (queratina), mesenquimática (vimentina), muscular (desmina), etc. El gran valor de estas técnicas es que pueden aplicarse a estudios de rutina, ya que la mayoría de los antisueros pueden utilizarse sobre los tacos en parafina de los estudios anatomopatológicos convencionales. Es decir, nos aportan datos valiosos sobre la diferenciación de una célula, tejido, tumor, etc., pero no nos dicen si los mismos son benignos o malignos. Y ¿qué sucede con los marcadores de proliferación celular? Tanto el Ki-67 (anticuerpo monoclonal que marca células proliferantes durante todas las fases del ciclo celular, excepto G₀) como el PCNA (proliferating cell nuclear antigen) conocido también como ciclina, han mostrado resultados contradictorios. Lo mismo ocurre con el estudio de las oncoproteínas (p53, factor de crecimiento epidérmico y su receptor, c-erbB-2) que se encuentran en pleno desarrollo, contándose con sólo algunos anticuerpos monoclonales que reconocen productos oncogénicos mutantes, amplificados o anormales. La proteína bcl-2 es inhibidora de la apoptosis y su sobreexpresión en células linfoides malignas demuestra translocación cromosómica. Su utilidad es estudiada en la actualidad en gran cantidad de neoplasias, pero donde ha dado resultados confiables es en los linfomas foliculares.

La segunda mitad del siglo XIX es comparable al siglo de Pericles, es decir de tremendo avance para las ciencias y artes, no sólo por la contribución de Virchow. En 1859 se publicó el Origen de las especies de Darwin, libro que estaba destinado a revolucionar la concepción del

hombre sobre el hombre. Antes de Darwin el hombre se separaba a sí mismo del resto del reino animal por poseer alma. La doctrina evolucionista convirtió al hombre en parte de la naturaleza, en un animal más entre los animales. La aceptación de esa opinión radical significó que podía enfocarse el estudio del hombre según planteos naturalistas. El hombre se convirtió en objeto de estudio científico, no diferente, salvo por su complejidad, de las demás formas de vida. Al año siguiente de la publicación del Origen de las especies, Gustav Fechner fundó la ciencia de la psicología. Este gran hombre de ciencia y filósofo alemán demostró en 1860 que la mente podía estudiarse científicamente y medirse cuantitativamente. A partir de entonces la psicología ocupó su lugar entre las ciencias naturales. Louis Pasteur y Robert Koch, en virtud de sus obras sobre la teoría microbiana de las enfermedades, establecieron la ciencia de la bacteriología, y Gregor Mendel con sus investigaciones en cultivos de porotos, fundó la genética moderna. En esa misma época el físico alemán Hermann von Helmholtz formuló el principio de la conservación de la energía. Este principio afirmaba que, al igual que la masa, también la energía es cantidad, y que puede transformarse pero no ser destruida. Cuando la energía desaparece de una parte de un sistema tiene que aparecer en otra parte del mismo. Por ejemplo, cuando un objeto se enfría otro objeto adyacente se calienta. El estudio de los cambios de energía en un sistema físico llevaron de un trascendental descubrimiento a otro en el campo de la dinámica. Los cincuenta años transcurridos entre la afirmación de Helmholtz sobre la conservación de la energía y la teoría de la relatividad de Einstein marcaron un hito en el conocimiento de la energía. La termodinámica, el campo electromagnético, la radioactividad, el electrón, la teoría de los "cuantos", son algunos de los resultados de ese vital medio siglo. Hombres como James Maxwell, Heinrich Hertz, Max Planck, Sir Joseph Thomson, Marie y Pierre Curie, James Joule, Lord Kelvin, Josiah Gibbs, Rudolph Clausius, Dimitri Mendeleev, estaban literalmente cambiando el mundo con sus descubrimientos de los secretos de la energía. La mayoría de las invenciones que ahorran trabajo y hacen nuestras vidas mucho más fáciles hoy, surgieron del gran cuerno de la abundancia de la física decimonónica. Todavía estamos cosechando los beneficios de esa edad de oro, como lo atestigua la era atómica. Pero la edad de la energía y la dinámica hizo algo más que proporcionar al hombre artefactos eléctricos, televisión, automóviles, aviones y bombas atómicas; también le suministró una nueva concepción del hombre. Darwin concibió al hombre como animal. Fechner demostró que la mente humana no escapaba a la ciencia sino que podía ser llevada al laboratorio para que se la midiera con precisión. La nueva física empero, posibilitó una visión aún más radical del hombre: pudo concebirse que el hombre es un sistema de energía y que obedece a las mismas leyes físicas que regulan la burbuja de jabón y el movimiento de los planetas.

En realidad hubo tres revoluciones que hicieron tambalear el lugar central del ser humano en el mundo: Copérnico demostró que la Tierra no ocupaba el centro del sistema solar y que los demás cuerpos celestes no giraban a su alrededor. Darwin nos reveló que no éramos el eje de lo viviente, sino que como todas las otras criaturas, habíamos evolucionado a partir de otras formas de vida. Y Freud postuló que ni siquiera somos amos de nuestra propia casa, que buena parte de nuestro comportamiento obedece a fuerzas ajenas a nuestra conciencia.

En las tres o cuatro últimas décadas la patología dio un giro muy saludable y fascinante. Con el arsenal de nuevas técnicas bioquímicas y biofísicas, los investigadores han podido estudiar los organoides subcelulares y las estructuras moleculares en la enfermedad. Como resultado de esta actividad los cambios que hace 30 o 40 años únicamente se describían en términos morfológicos y a nivel del microscopio óptico, se interpretan ahora en sus dimensiones bioquímicas, metabólicas y ultraestructurales. La citología permite la correlación de la

estructura con la composición química de los componentes intracelulares e intramembranosos. Se estudia la acción tóxica de muchas sustancias a nivel molecular y ultraestructural, y se ha aprendido mucho acerca de sus efectos sobre las membranas celulares, las mitocondrias, el retículo endoplásmico y otros orgánoides subcelulares que afectan tanto su estructura química como sus funciones metabólicas.

¿Significa esto que nuevamente se ha desplazado el asiento de la enfermedad, esta vez de la célula a los orgánoides subcelulares o a las moléculas? ¿Debemos entonces contemplar una patología "anatómica" y seguir a los físicos en la carrera de búsqueda de partículas elementales que pudieran enfermar, es decir, patología de "electrones", "positrones" y aun de "neutrones"? Sin duda sería fascinante, pero lamentablemente no creemos que pueda ser así. Los dos obstáculos que detienen el avance de la patología más allá de los límites de las macromoléculas son la complejidad de su organización y la dependencia del tiempo. Por definición, la enfermedad sólo puede observarse en seres vivos; en una forma de vida. Los orgánoides subcelulares sólo muestran algunas y las macromoléculas aun menos, del conjunto total de propiedades esenciales de los seres vivientes, de los cuales la célula es la estructura más pequeña totalmente dotada de esas propiedades. Dichas propiedades son: alta complejidad estructural, variedad fenotípica, metabolismo energético, recambio metabólico, autoduplicación y autocuración. Un organismo subcelular como la mitocondria es el que más se aproxima al total de esas propiedades, pero no del todo; el retículo endoplásmico rugoso sólo tiene dos, quizás tres durante períodos muy breves y en circunstancias altamente artificiales; una molécula de colágeno es tan sólo una estructura tridimensional muy complicada. En la medida en que los orgánoides subcelulares y las macromoléculas compartan las propiedades de los seres vivos, también pueden considerarse que participan de la enfermedad. Se puede aceptar una molécula de hemoglobina enferma, pero no una de agua anormal.

Otro de los obstáculos mencionados que impedirían pasar de moléculas complejas a nuestro enfoque "simplificador" de la patología es la dependencia del tiempo. Es decir, que la vida necesita la dimensión temporal para surgir y expresar sus poderes, para desarrollar su variedad casi infinita y, a través de esta estrategia, participar en la evolución. Los objetos inanimados son también cosas atemporales, en el sentido que no requieren el paso del tiempo para completar su existencia; no está en su esencia. Por supuesto que las membranas celulares y las mitocondrias son elementos biológicos y llevan el tiempo grabado sobre su estructura y su función; de manera más sutil, pero aun así fundamental. Las macromoléculas biológicas dependen del tiempo. El agua, los átomos de carbono y los electrones existen fuera del tiempo y son independientes de éste. Por eso no pueden "enfermarse".

¿Podrá el hombre del tercer milenio derrotar la enfermedad, la muerte y la prisión de máxima seguridad que han sido desde siempre el espacio y el tiempo? Mientras pienso esto, por suerte me avisan que el té está servido.

ACLARACIÓN: Este artículo ha sido publicado parcialmente en la revista Dermatología Argentina, en el año 2005.-

REFERENCIAS:

- Fauvet J.: Historia de la Medicina, Eudeba. 5ª. Edición. Buenos Aires, 1968, pag. 37.
Pérez Tamayo R.: Principios de Patología, Editorial Panamericana. 3ª. Edición. Buenos Aires, 1989, pag. 20.

Revista del Hospital J. M. Ramos Mejía
Edición Electrónica - Volumen XII - Nº 2 - 2007
<http://www.ramosmejia.org.ar>

Pap D. y Estrella J.: Breve Historia de las Ciencias. Editorial Claridad. 1ª Edición, Buenos Aires, 1996, pag. 181.