

Urotelio y parasitación vesical. Estudio morfológico de la carcinogénesis por *Schistosoma haematobium*

J. Ricardo Álvarez-Vijande García

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

UROTELIO Y PARASITACION VESICAL:
ESTUDIO MORFOLOGICO DE LA CARCINOGENESIS POR
SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM

José Ricardo Alvarez-Vijande Garcia

Tesis presentada para aspirar al grado
de DOCTOR en Medicina y Cirugía.

Barcelona
1989

RESULTADOS

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Las características de parasitación endémica del *Trichosomoides crassicauda* en la rata nos ha permitido disponer de una secuencia de imágenes sobre el ciclo del parásito en este animal (Fig.9).

El estudio histológico de muestras de vejigas de animales parasitados pone de manifiesto que el gusano (helminto) acaba localizándose definitivamente en el espesor de la mucosa vesical, desde donde efectúa la puesta de huevos hacia la luz vesical.

Hemos tenido ocasión de poner de manifiesto las características morfológicas de ambos sexos (Fig.11). El trayecto intramucoso del helminto tiene un recorrido estrictamente epitelial pudiendo en algunos casos aflorar la porción cefálica en la luz vesical (Fig.11-1).

La característica disposición del macho en el interior de la hembra durante la fase de apareamiento se ha puesto de relieve (Fig.11-2).

En general la anatomía del nemátodo se ha podido estudiar con todo detalle, aportando datos morfológicos de su tracto digestivo (Fig.11-3), así como de su tracto genital (Fig.11-2).

La cubierta externa del parásito está formada por unas bandas anulares, de disposición periódica a lo largo de toda la longitud del animal, excepto en su porción posterior (Fig.12 A-B; 28 A; 29 A).

La perfecta adaptación del epitelio al trayecto del nemátodo, permite observar la impronta de dichas bandas anulares en zonas en las que se ha producido el vaciado (Fig. 28 B). Esto sugiere que el nemátodo se provee de un mecanismo de avance en el espesor de la mucosa. Así queda de manifiesto por el aspecto serpenteante de alguna de las muestras observadas por SEM (Fig. 24 A y 27 A).

La relación que se establece entre el trayecto intraepitelial del gusano y la mucosa de la vejiga desaparece en el momento en que el parásito aflora a la luz (Fig 26 A y 30 A), quedando la zona de mucosa desvitalizada.

Desde el punto de vista histológico, las observaciones realizadas en material incluido en parafina, muestran las relaciones que se establecen entre el urotelio y el ciclo del parásito. De esta manera, una visión general de cortes de vejiga entera muestra la disposición de las diferentes capas y la exclusiva localización de la parasitación a nivel epitelial (Fig 14 A-B). Es un detalle a tener en cuenta dado que en ningún caso hemos podido demostrar la presencia del parásito en otra capa que no sea el epitelio. Este hecho nos ha llevado a plantear cual es la vía de acceso por la que se produce la diseminación parasitaria desde su absorción en el estómago hasta su implantación definitiva en la mucosa vesical.

En cualquier caso lo que se ha podido detectar independientemente del nemátodo, han sido las diferentes fases del ciclo evolutivo de los huevos y la reacción del urotelio. Hemos

observado zonas del parásito donde se evidencia la formación de huevos (Fig 18 A-D), los cuales madurarán hasta desarrollar el huevo embrionado y completar el ciclo (Fig. 9; 15 C; 17 C-D; 18 C) siendo posteriormente eliminados al exterior (Fig 22 A-B).

Estos huevos presentan una cubierta quitinosa, birrefringente (Fig 18 A-B) con dos opérculos en sus extremos, reforzados por un engrosamiento anular de la cubierta (Fig 22 B). Algunos de estos huevos ya presentan en su interior la formación de una larva embrionada, con lo cual el ciclo de la parasitación se puede reanudar inmediatamente una vez evacuados.

En estas fases se observa que el epitelio aumenta el número de capas en la base de la formación quística (Fig. 15 C), que reacciona produciendo abundantes formaciones papilomatosas (Fig 17 A-C) llegando incluso a desarrollar una cubierta anhísta más o menos engrosada que deja una cavidad pseudoquística (Fig 17 A-B). La porción más apical se adelgaza extremadamente llegando a tener una disposición en monocapa (Fig 18 A-C) que por el desarrollo de la formación quística puede llegar a romperse (Fig 16 C) favoreciendo así la salida hacia la luz del contenido.

Desde el punto de vista histopatológico en ninguna de estas fases se aprecia una atipia celular, ni variaciones de la relación cariocitoplasmática, que puedan hacer pensar en lesiones preneoplásicas. Salvo en el aumento en el número de capas, las alteraciones del urotelio son muy escasas, no destacando en ningún caso la presencia de núcleos hipercromáticos.

Tan sólo destaca como reacción puramente inflamatoria la neovascularización a nivel del corion con algunos núcleos de infiltrado celular, pero conservándose siempre el límite corioepitelial marcado por la lámina basal (Fig 13).

El estudio de las imágenes histológicas por SEM pone de manifiesto detalles tridimensionales que completan el estudio estructural. En este sentido la correlación morfoestructural es perfecta (Fig. 7).

Los estudios por SEM pusieron de manifiesto que la superficie celular tampoco presentaba signos de atipia, tales como microvellosidades.

ICONOGRAFIA

Fig. 11: Estudio morfológico de la larva adulta de *Trichosomoides crassicauda*:

Mediante microscopía interferencial se muestran distintos segmentos de la larva adulta. A nivel del extremo anterior (1) se observa el conducto esofágico y las glándulas esofágicas. A nivel del ovario se aprecian múltiples huevos en su interior y la parasitación del macho (2). La región vulvar y el final del conducto esofágico se visualizan en la micrografía 3. El extremo posterior del parásito se visualiza en la 4.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) nos permite conocer las características de la superficie externa del parásito, y en cortes afortunados como el inferior puede visualizarse el contenido interno de la larva, que muestra las glándulas esofágicas, el conducto digestivo y el ovario con múltiples huevos en su interior señalados con (*).

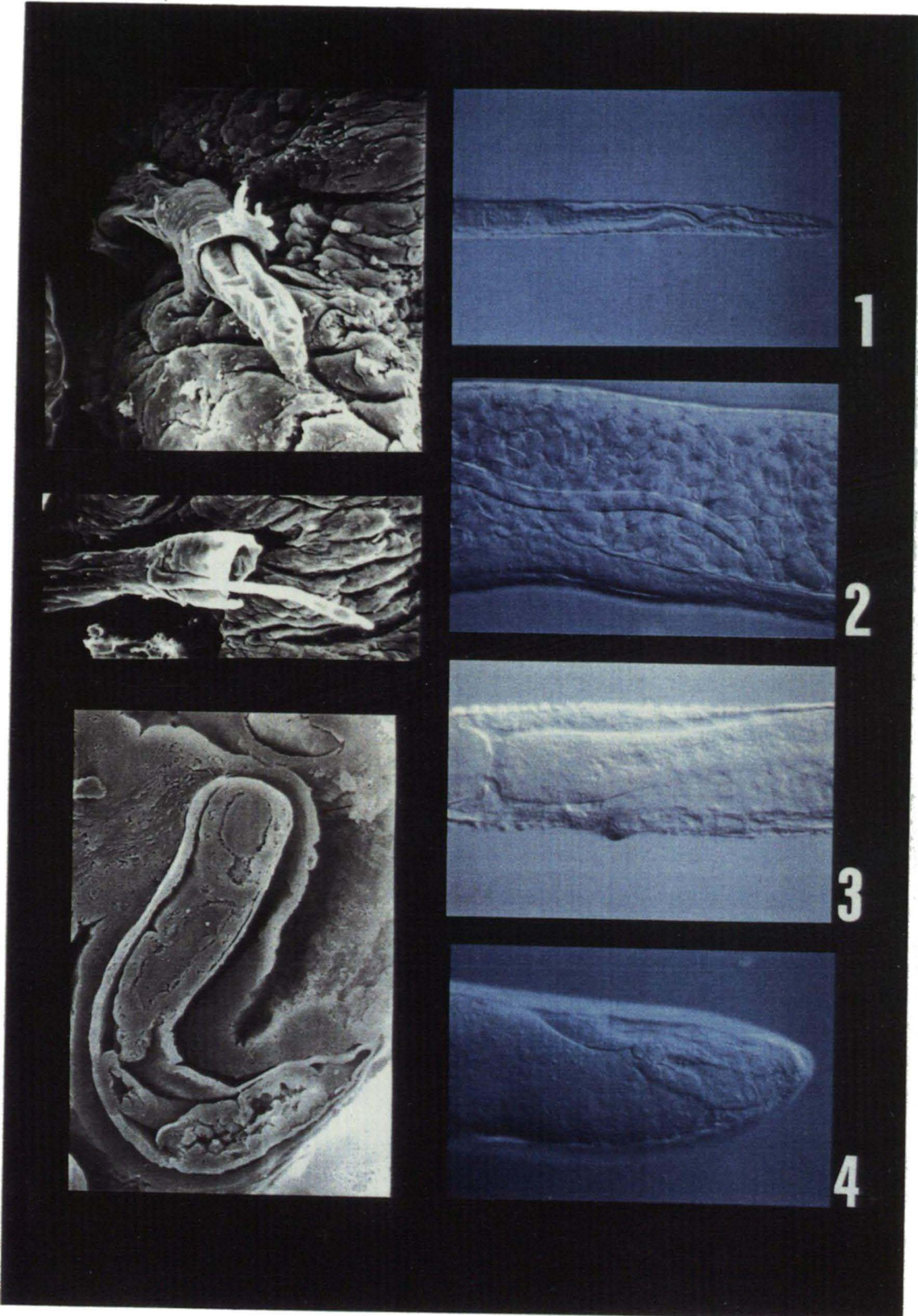


Fig. 12: Superficie externa del parásito *Trichosomoides crassicauda*:

En ambas microfotografías obtenidas mediante microscopía interferencial, puede evidenciarse la existencia de una cubierta cutánea formada por las "bandas anulares" de O. von Linston (A).

En la microfotografía B pueden visualizarse dichas bandas anulares y el contenido interno del parásito.

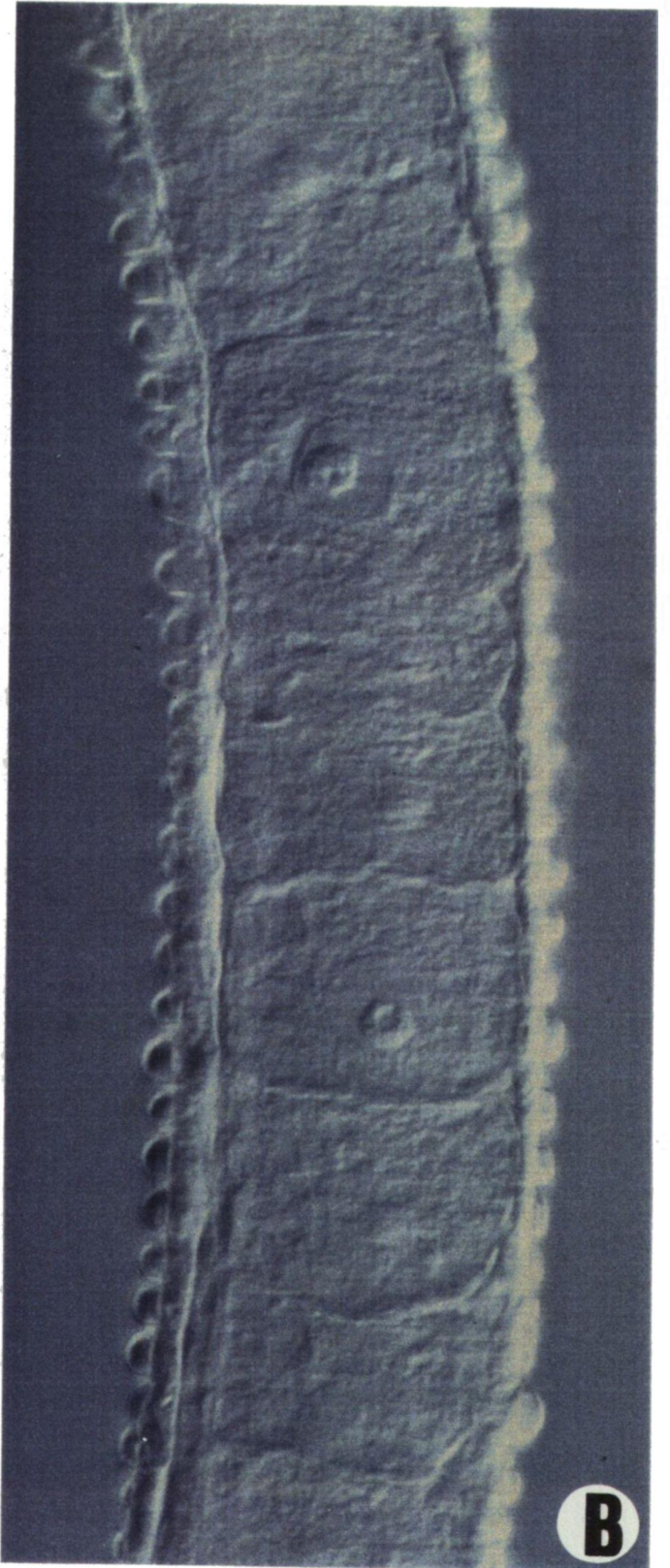
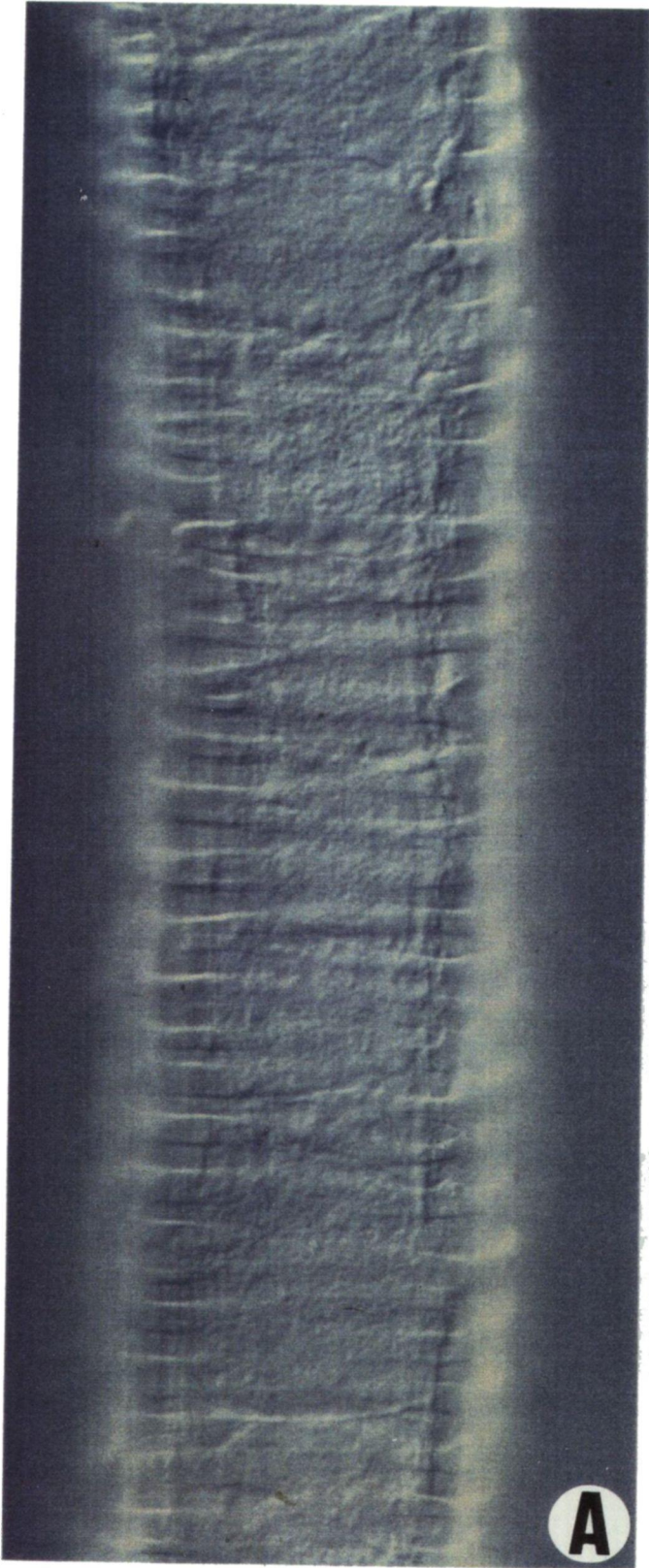


Fig.13. Visión topográfica de un corte histológico de vejiga de rata parasitada por *Trichosomoides crassicauda*.

1. Sección de la larva en la luz vesical
2. Mucosa vesical (urotelio)
3. Capa muscular.

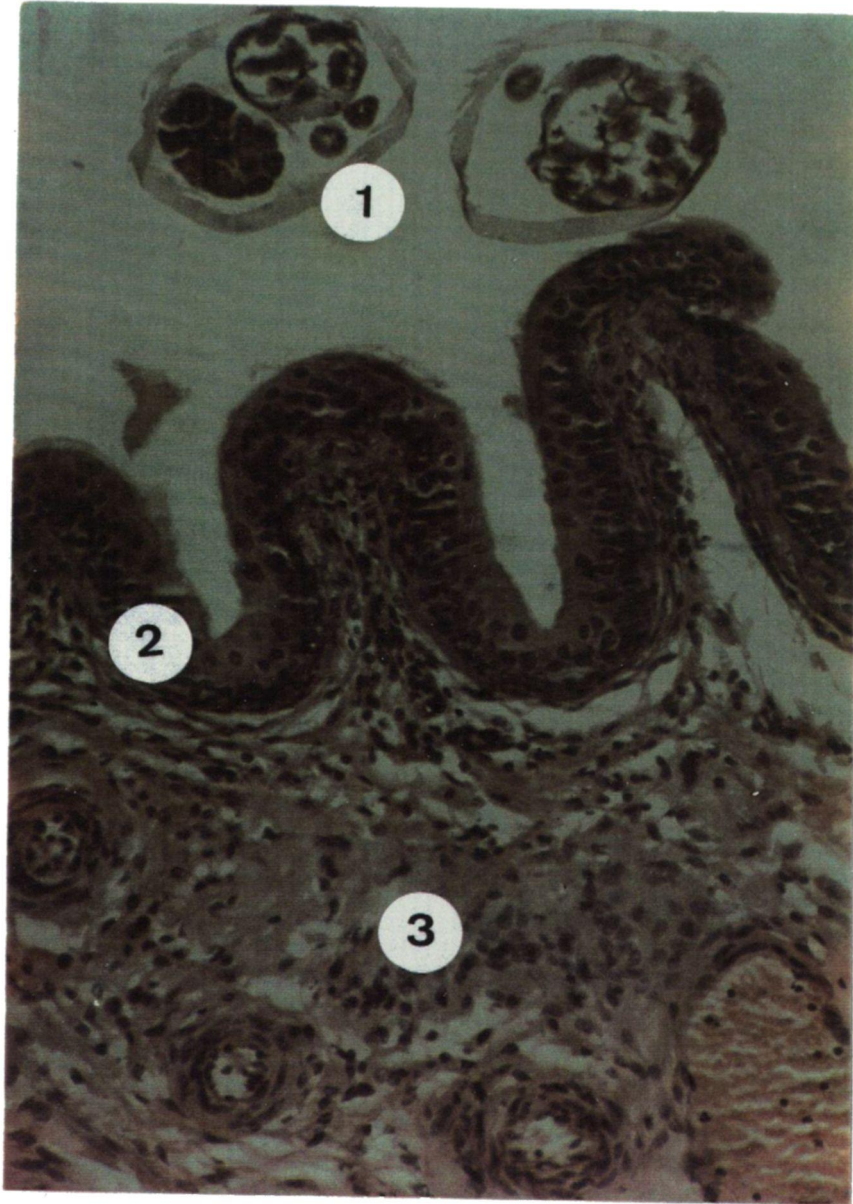


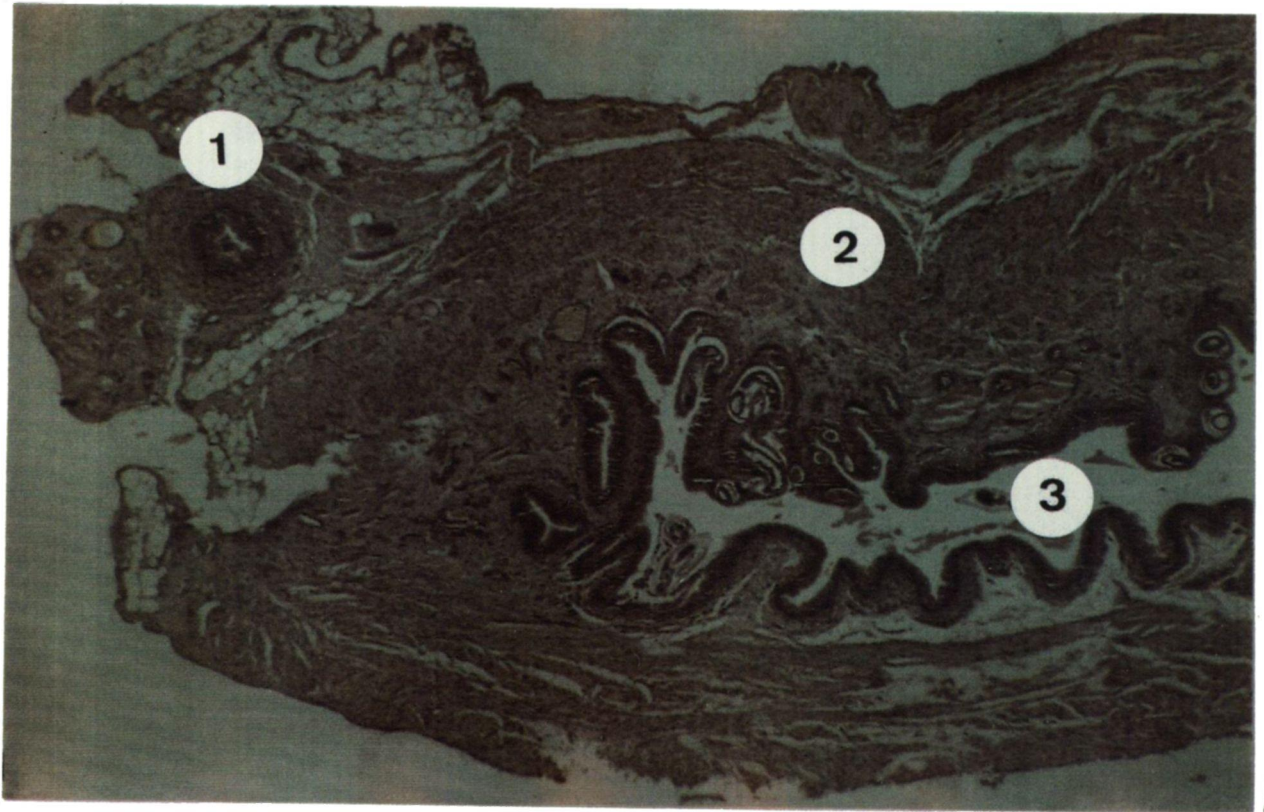
Fig. 14. A/ Corte sagital de la vejiga urinaria de rata (VR-16) para ver la distribución de las distintas capas histológicas.

1. Sección transversal del uréter.

2. Espesor de la capa muscular.

3. Luz vesical, alrededor de la que se observa la capa mucosa. En la porción superior se puede observar la parasitación.

B/ Detalle de la anterior. Con (*) se señala la sección de una larva de T.c. en el espesor del epitelio.



A



B

Fig.15. Distintos aspectos de la parasitación por *Trichosomoides crassicauda*.

A/ Visión general de la porción intraluminal. Con flechas se señalan los acúmulos de huevos.

B/ Detalle del anterior. Obsérvese la membrana parasitaria que recubre los acúmulos de huevos.

C/ Sección de una larva intraepitelial con presencia de huevos. Con (*) se señala un huevo embrionado.

D/ Sección de una zona del parásito a nivel del ovario con presencia de huevos embrionados con cubierta de quitina.

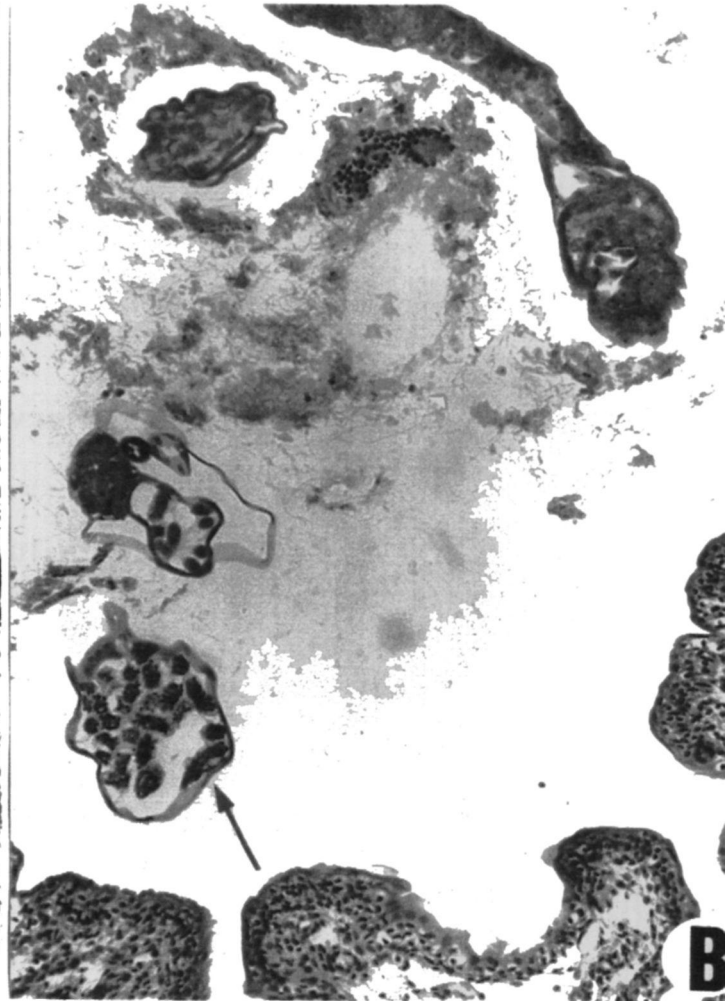


Fig. 16. Secciones larvarias del *Trichosomoides crassicauda*.

A/ Se observan en la luz del parásito acúmulos de huevos embrionados.

B/ Obsérvese el aspecto granular que tiene cada una de dichas formaciones (*).

C/ En determinados cortes se aprecia como la delgada cubierta epitelial se rompe para dar salida hacia la luz al contenido del parásito.

D/ Obsérvese el grosor de la cubierta del parásito.

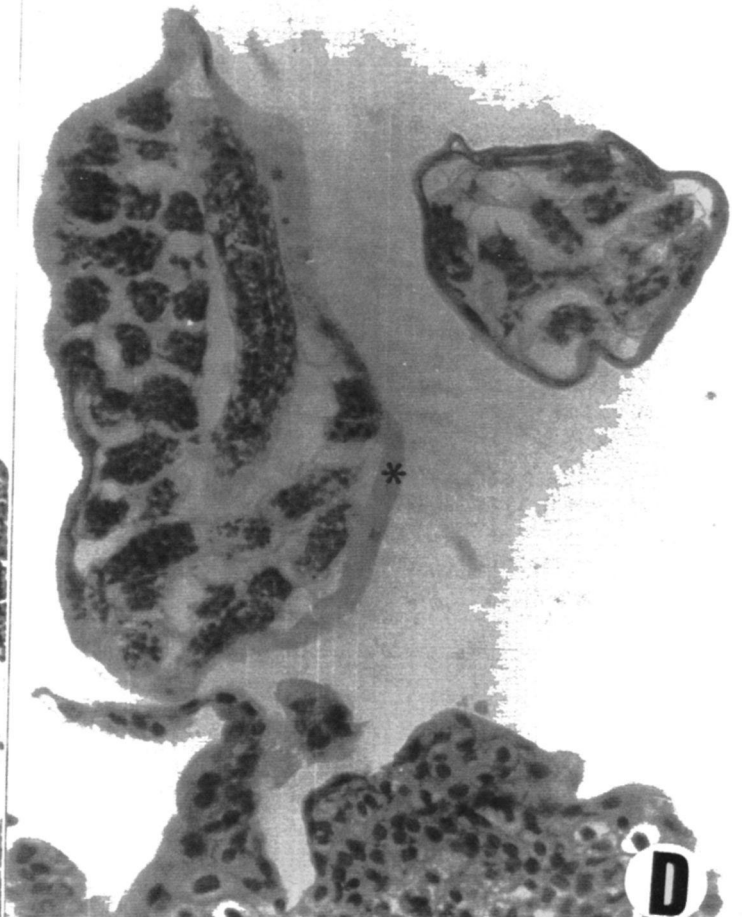
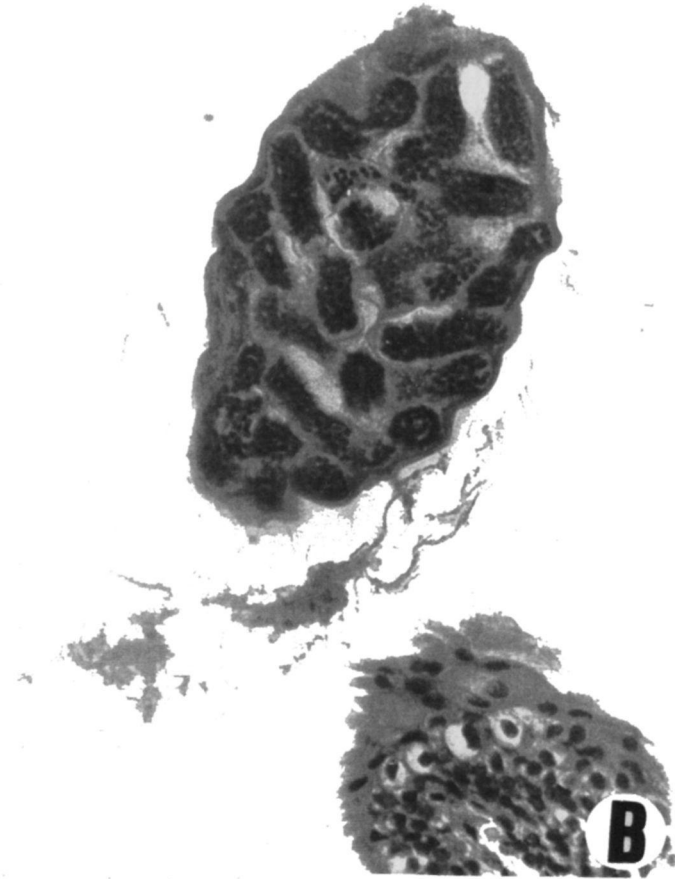
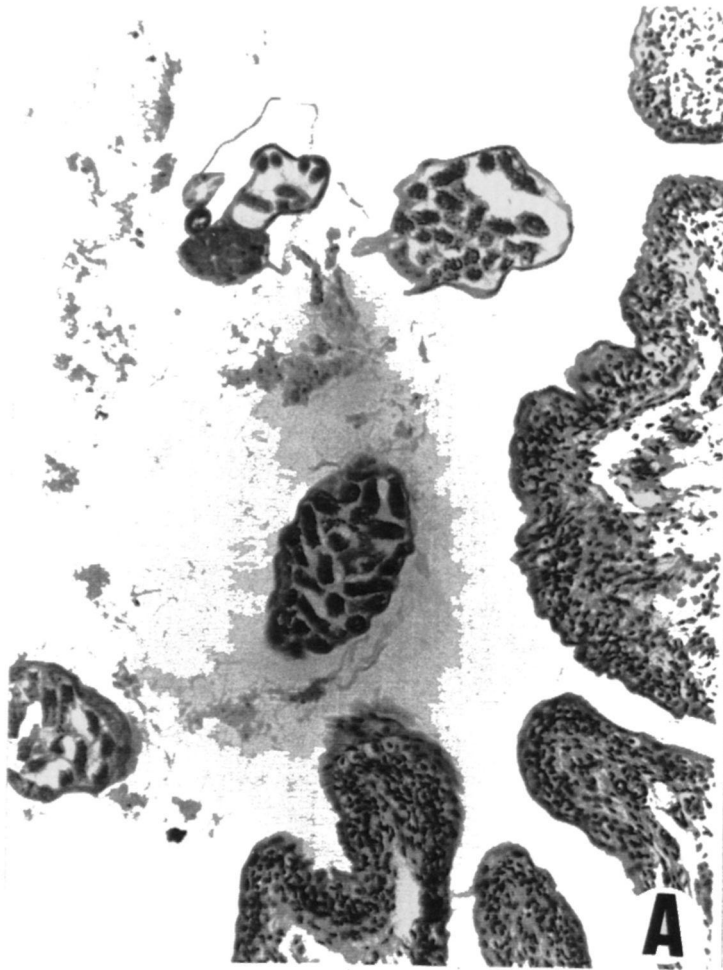


Fig. 17. Secciones histológicas del epitelio vesical infestado. En estos cortes destaca el considerable grosor de la cubierta del parásito.

A/ Formación papilomatosa del urotelio en cuya porción apical aparece la larva conteniendo en su interior huevos embrionados.

B/ Detalle de la larva donde destaca el grosor de la cubierta que aumenta durante la fase de maduración del huevo.

C/ Cubiertas de quitina fragmentadas que permiten la expulsión de la forma embrionada.

D/ Detalle de la anterior.

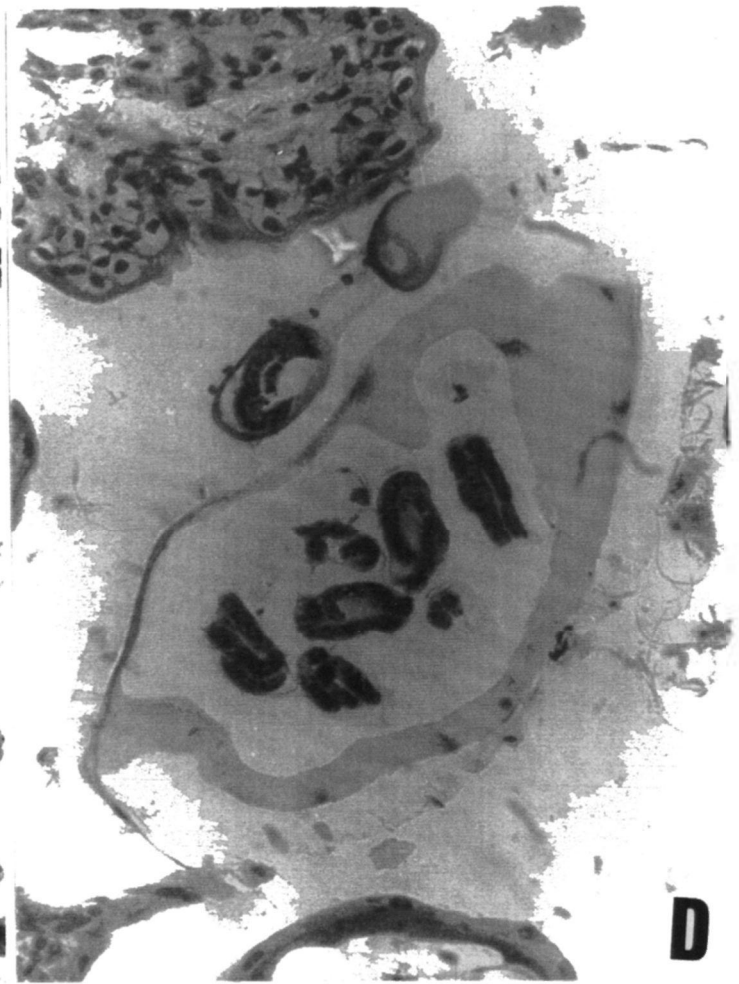
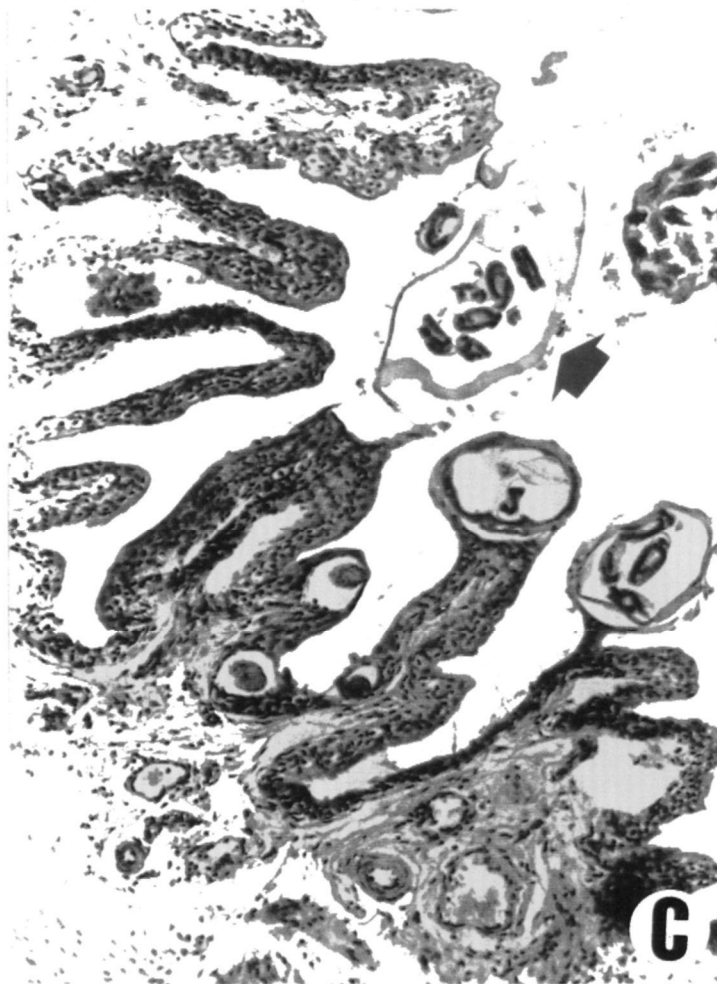


Fig.18. Diferentes aspectos de la morfología de huevos de Trichosomoides en el interior del parásito, observados a través de sus secciones.

A/ Se aprecia su forma ovoidea con los extremos aplanados, que contienen los opérculos (*).

B/ Se distingue claramente el contenido del huevo (*), cuyas paredes son birrefringentes.

C/ En una fase más avanzada, la cubierta de quitina desaparece y quedan libres las formas embrionadas.

D/ Cavidad intraepitelial con una larva en su interior conteniendo huevos.

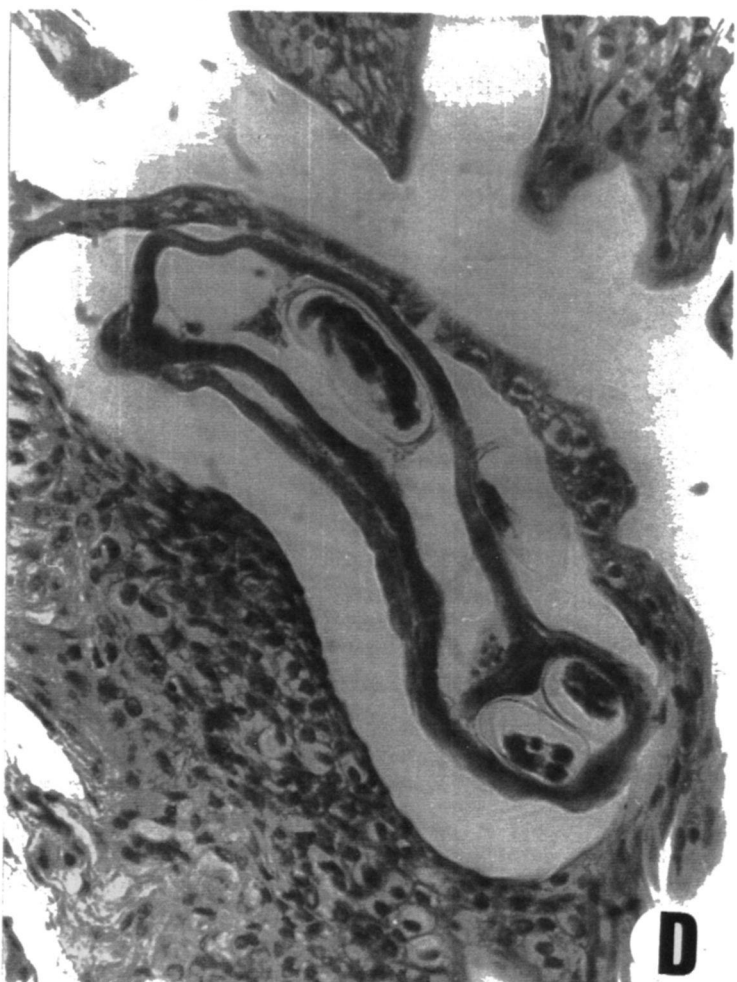
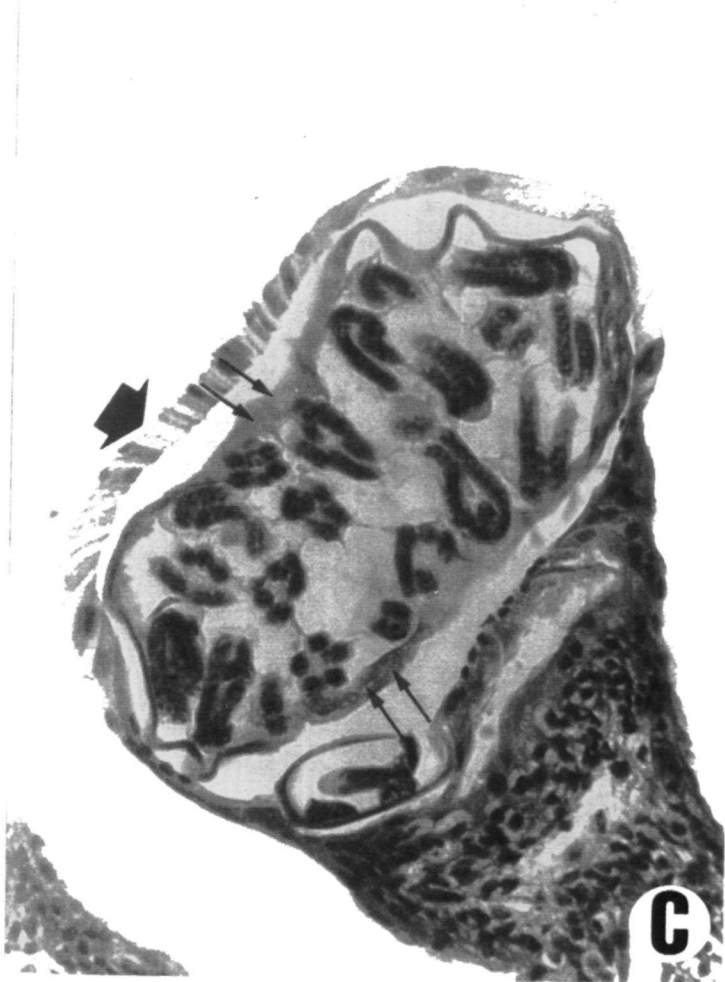
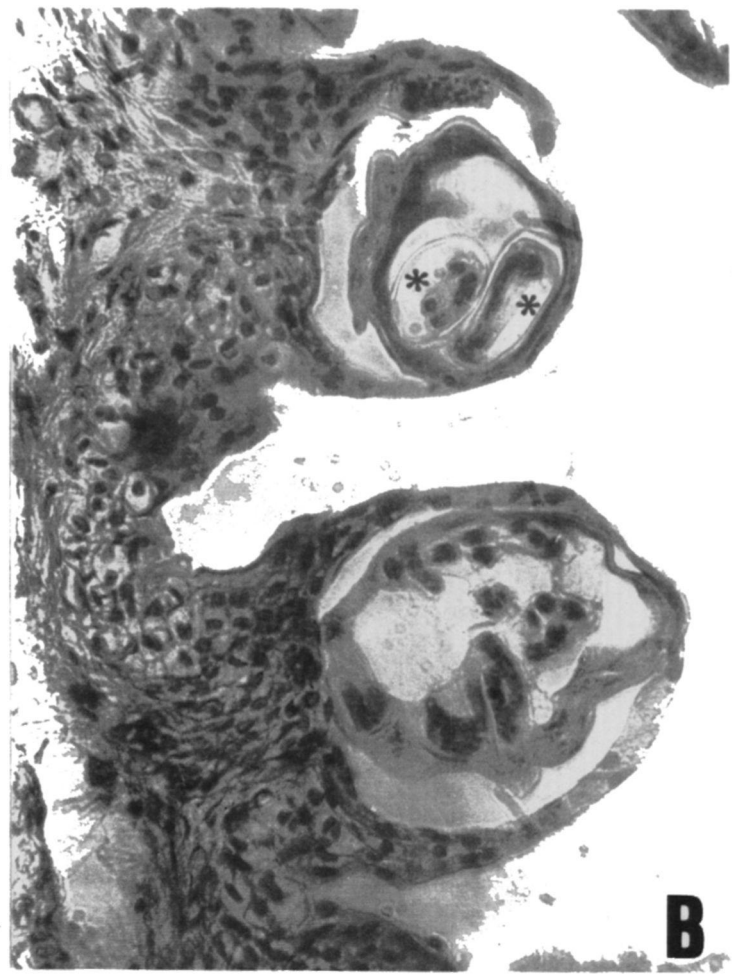
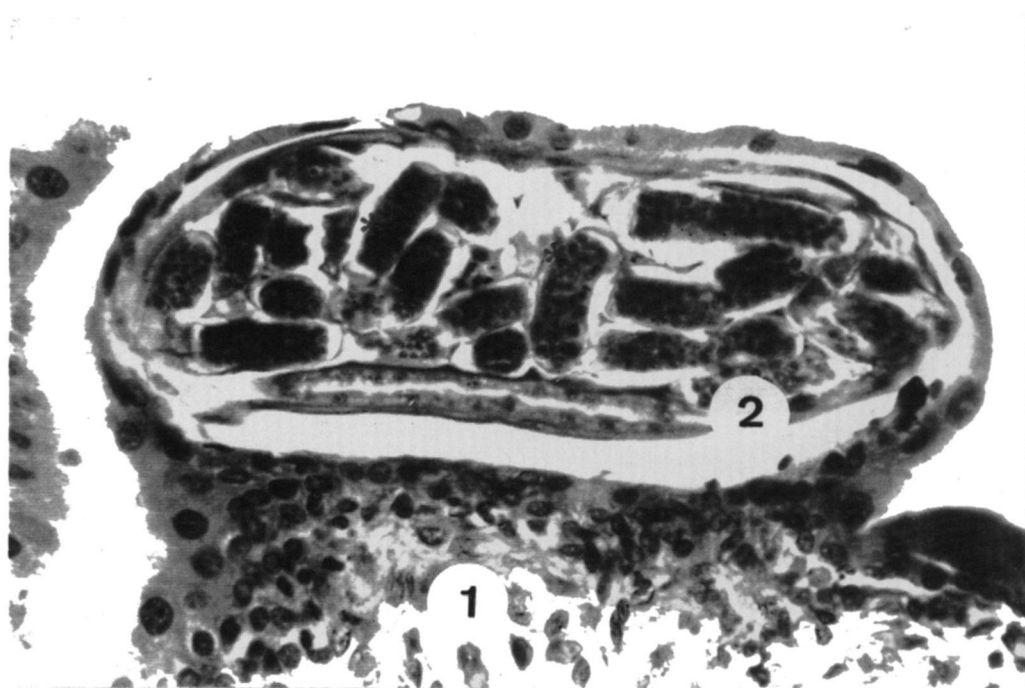


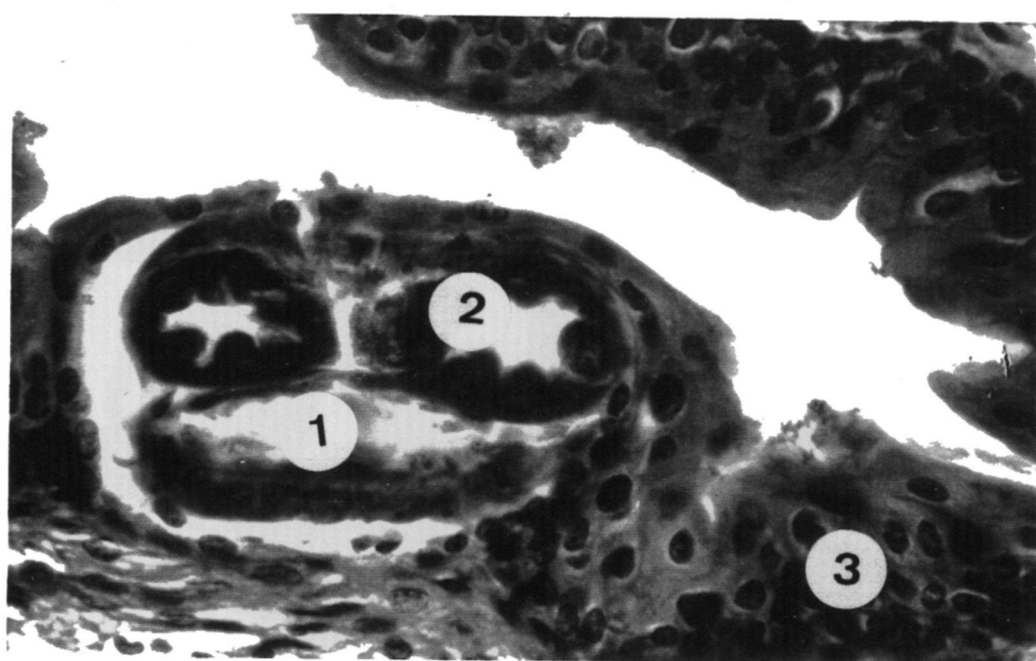
Fig.19. A/ Trayecto (2) en el espesor del urotelio de rata que muestra una monocapa alrededor de la larva (*).

(1) En la base del trayecto se puede evidenciar la disposición de la celularidad urotelial. Se ha perdido la estratificación y aparece un cierto pleomorfismo celular, si bien no se observan atípicas.

B/ Sección transversal de una larva de *Trichosomoides* (1,2). En la base del trayecto se observa la celularidad del urotelio (3).



A

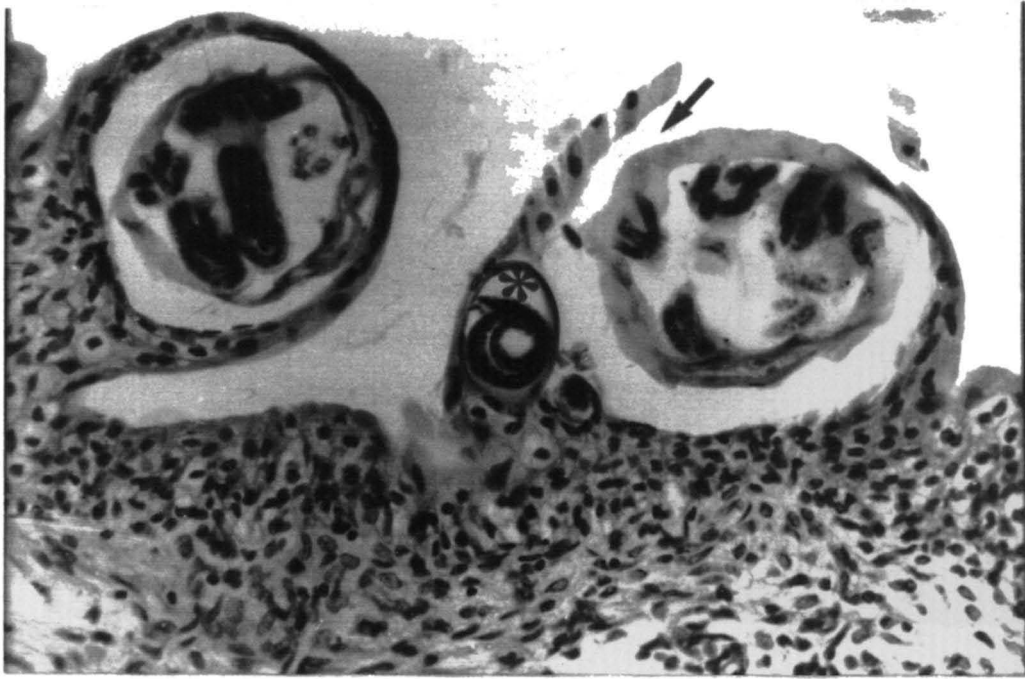


B

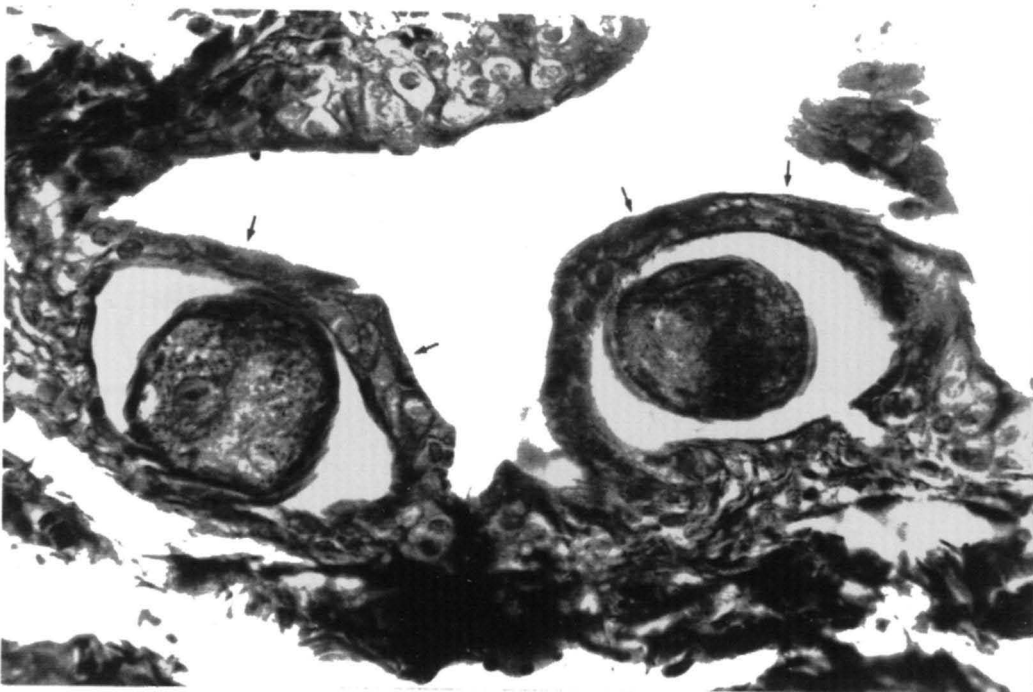
Fig. 20. A/ Parásito intraepitelial en distintas fases.

Las flechas señalan la rotura de la fina capa urotelial. Por fuera del ovario se observa un huevo con una larva en su interior (*).

B/ Surco intraepitelial de una larva con huevos inmaduros en su interior.



A

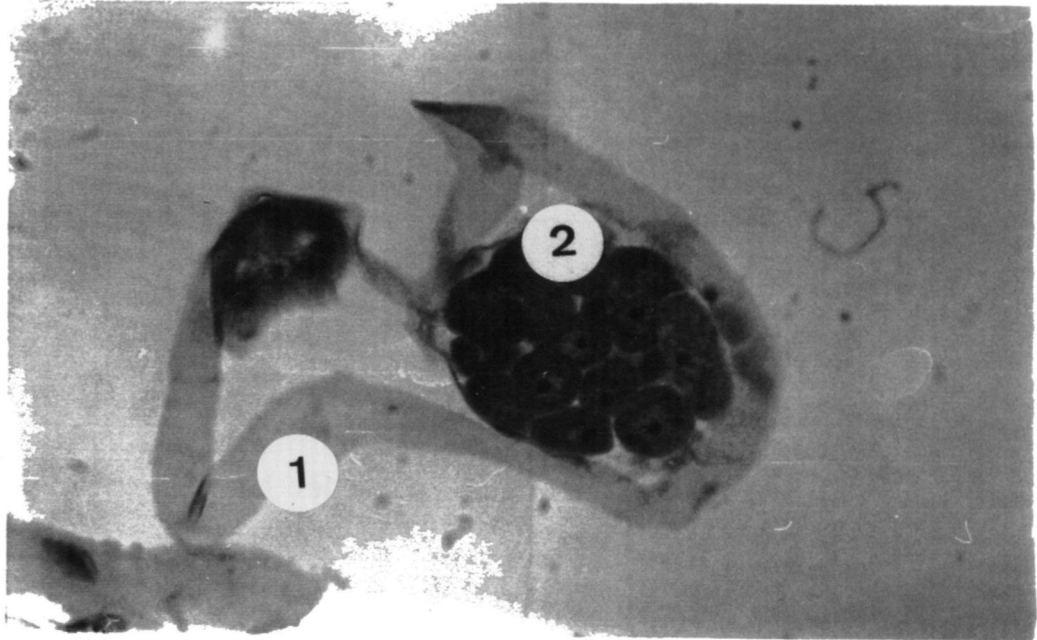


B

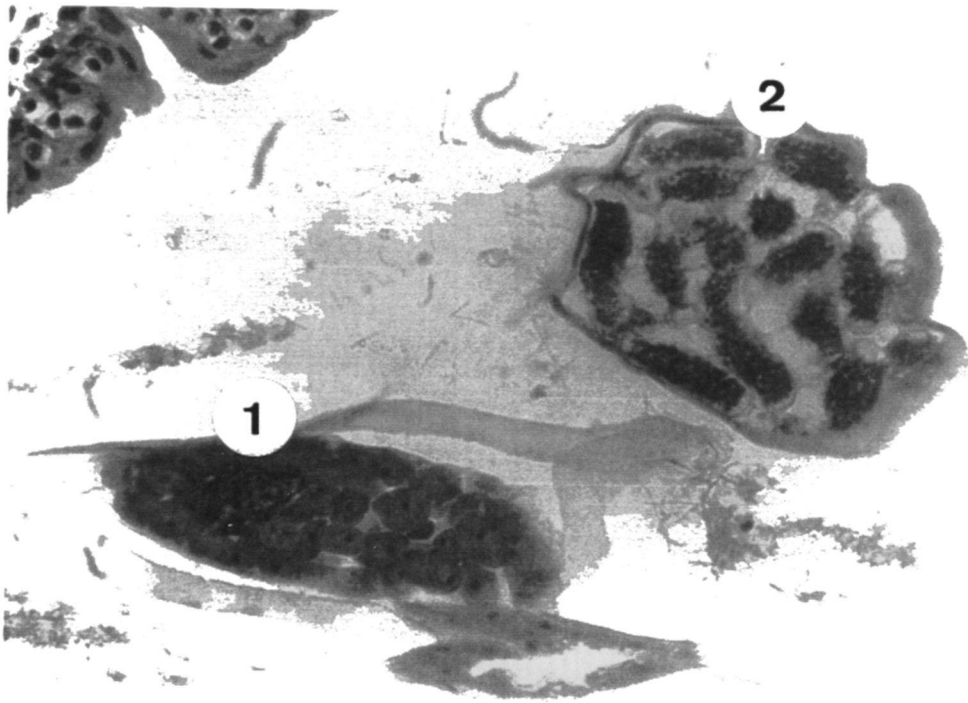
Fig. 21. Sección transversal del parásito (T.c.).

A/ Ovario que contiene huevos inmaduros.

B/ Ovario que contiene huevos maduros.



A

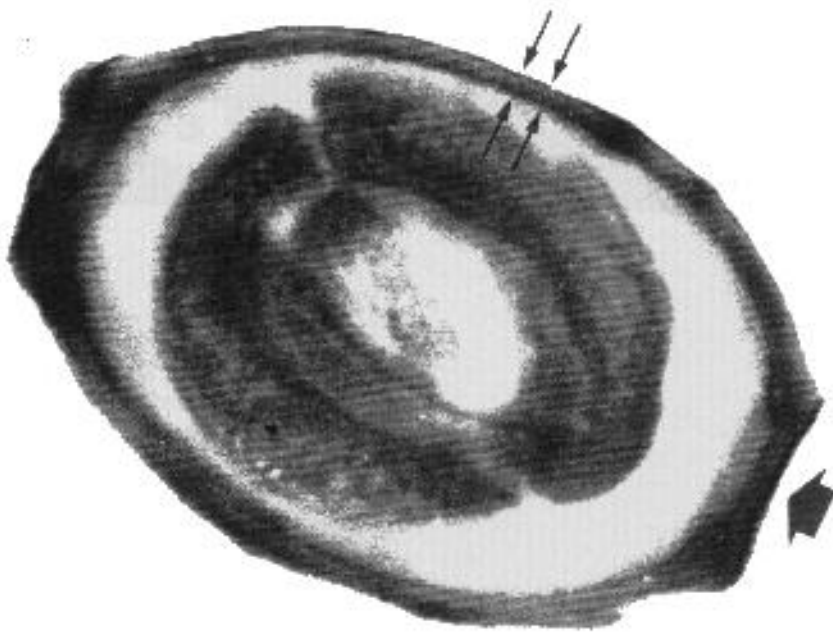
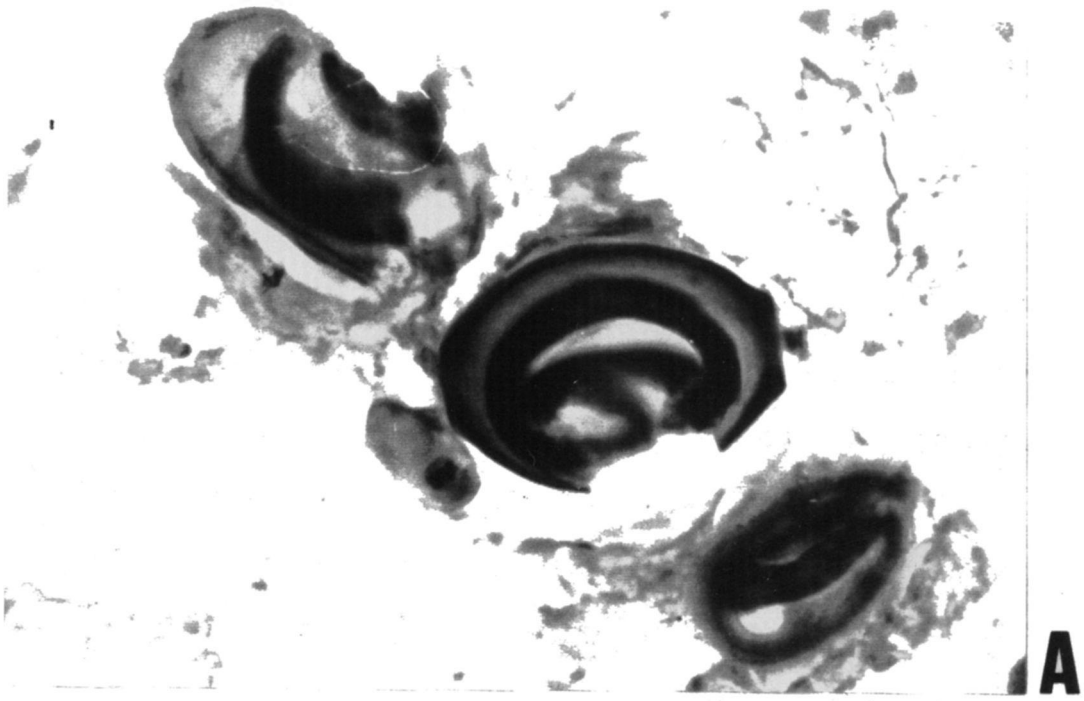


B

Fig.22. Huevos de *Trichosomoides crassicauda*.

A/ Aspecto general de huevos en un sedimento urinario.

B/ características morfológicas del huevo y su contenido. Las flechas finas indican el grosor de la pared. Con (*) se señalan los refuerzos del opérculo, cuya entrada se indica con la flecha gruesa.



B

Fig. 23. Aspecto que muestra mediante SEM la superficie de corte de una muestra de vejiga de rata infestada por *Trichosomoides crassicauda*.

1. Lumen; 2. Mucosa; 3. Corion. Con (*) zonas de parasitación.

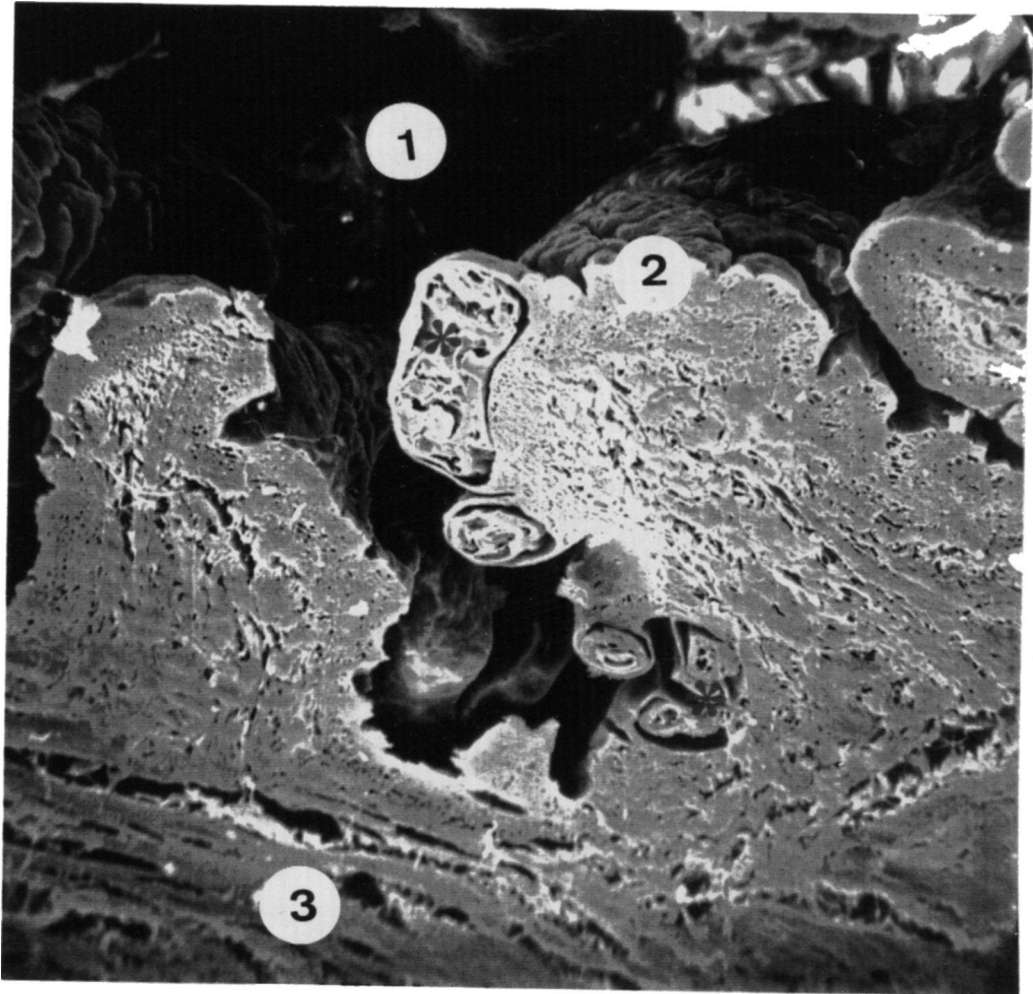
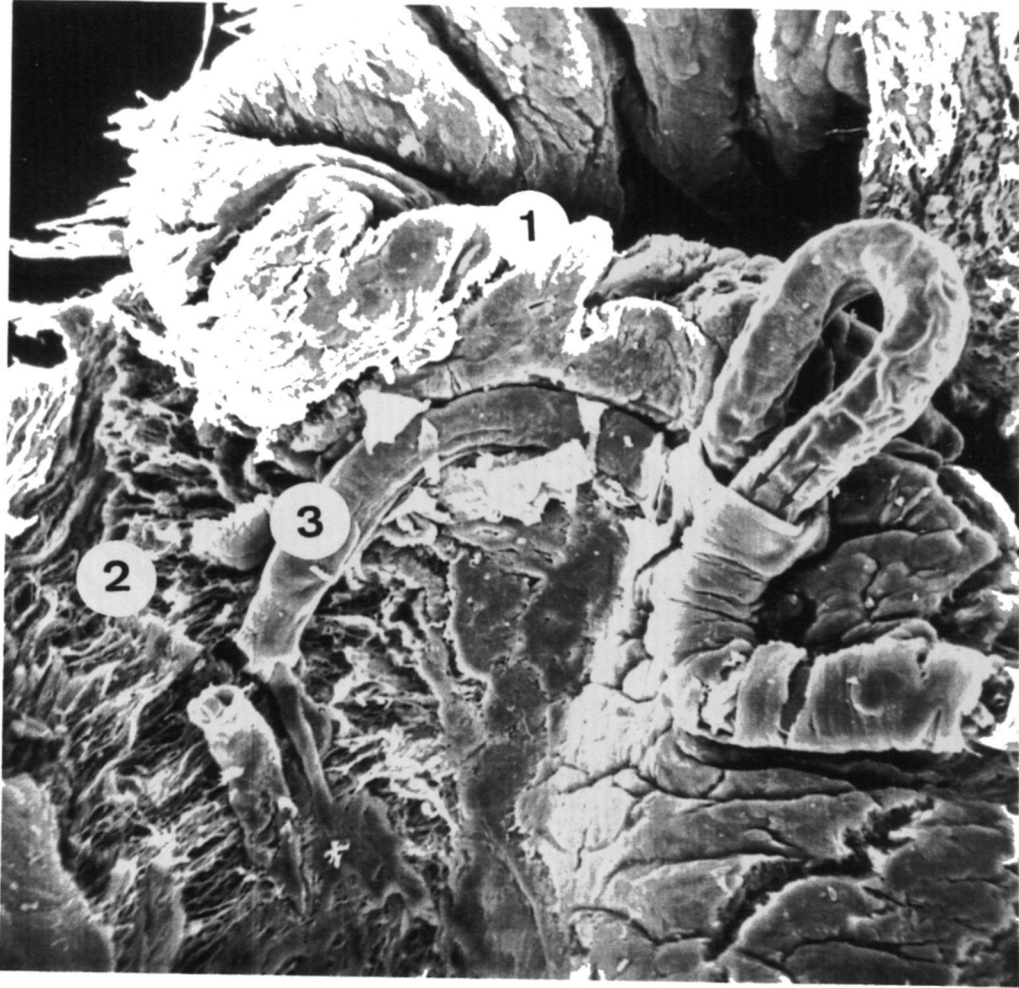


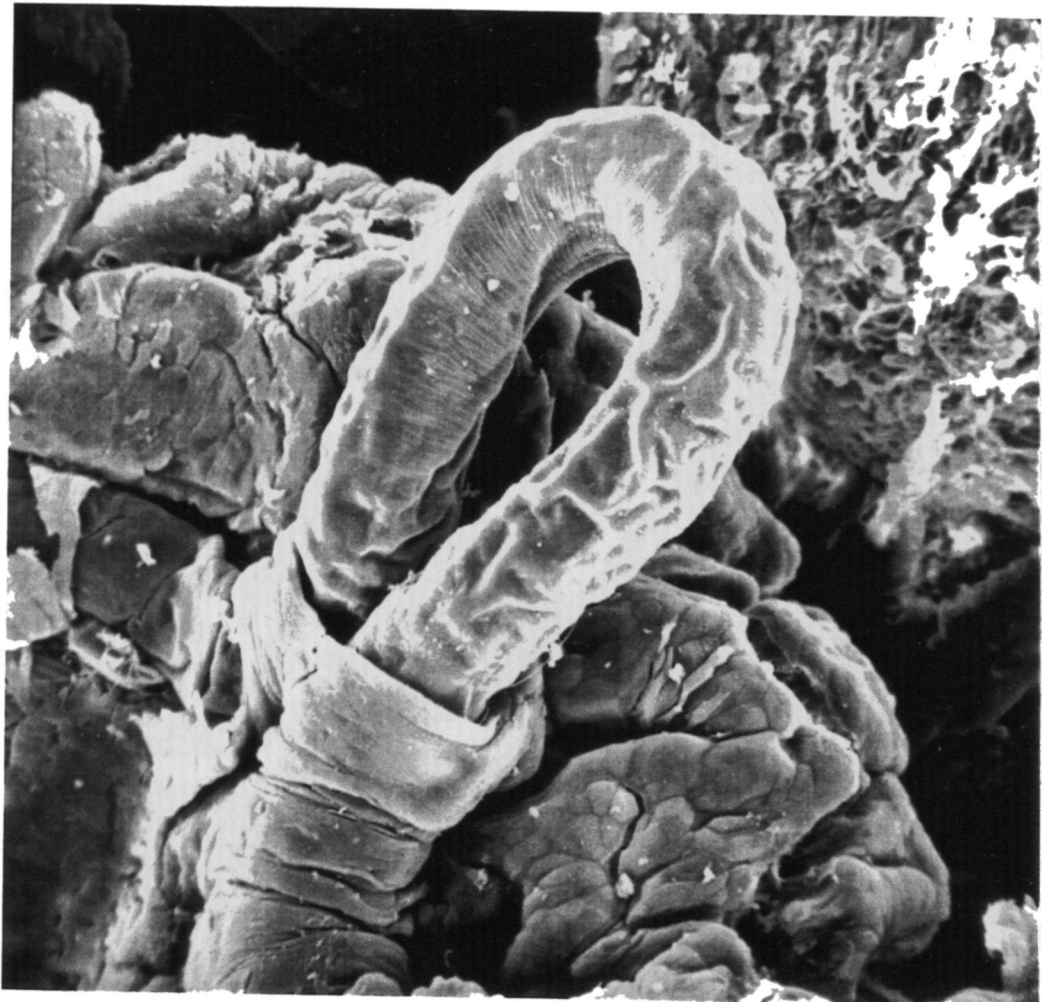
Fig. 24. Recorrido intraepitelial de un nemátodo de *Trichosomoides crassicauda*.

A. Vista panorámica que muestra: 1. Superficie mucosa; 2. Zona de corte que evidencia la disposición del tejido conjuntivo; 3. Porción intraluminal libre del parásito, que se introduce por debajo del tejido epitelial después de un trayecto sinuoso (flechas).

B. Detalle a gran aumento del asa que muestra una íntima relación con el epitelio.



A

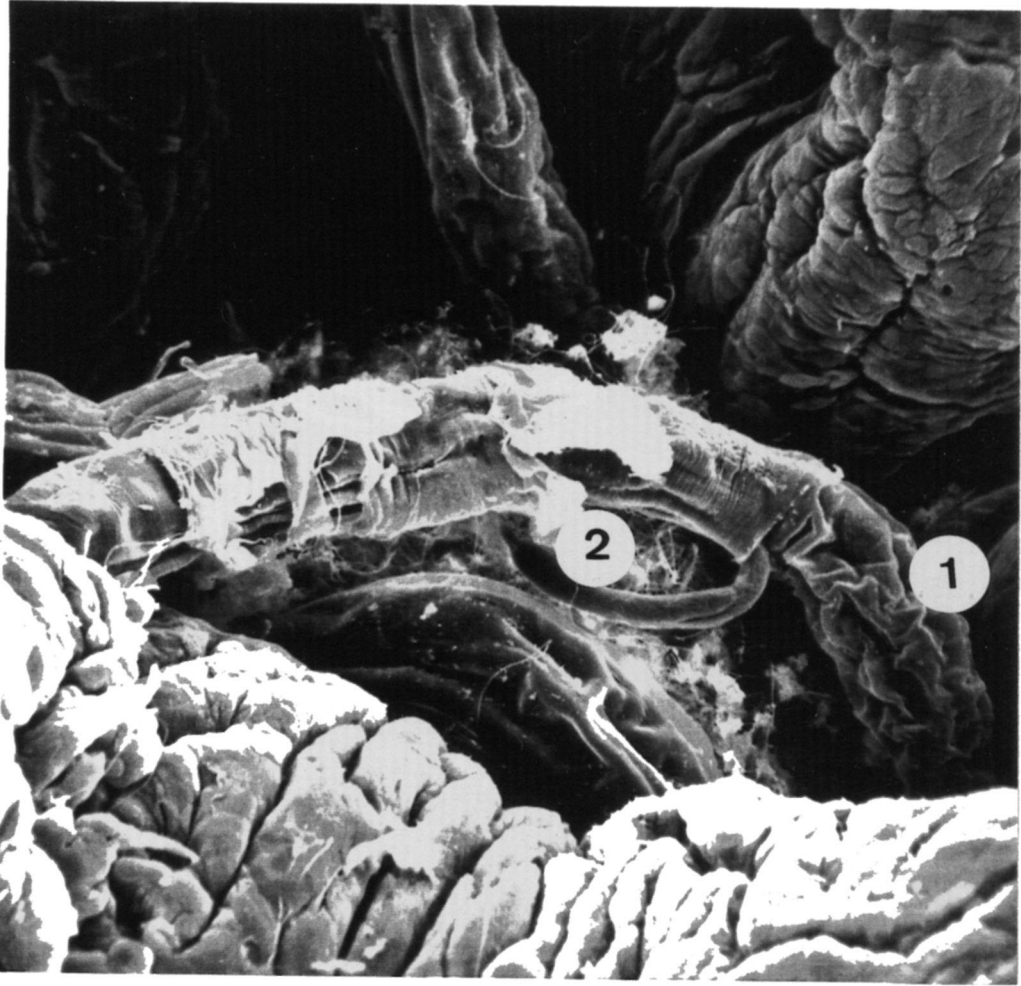


B

Fig.25. Larvas de *Trichosomoides crassicauda*.

A: Disposición de una pareja de nemátodos en su recorrido intraepitelial. 1. Hembra; 2. Macho.

B: Detalle magnificado de la figura anterior.



A



B

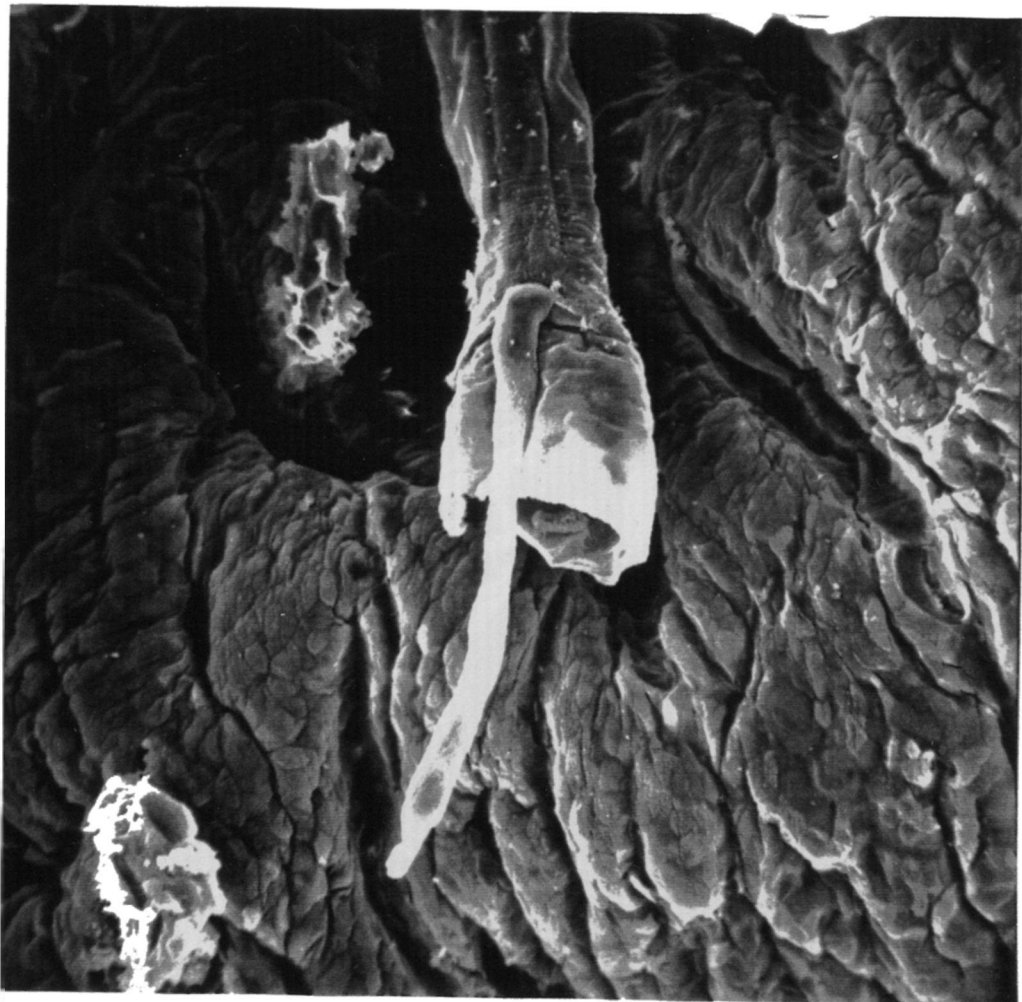
Fig.26. Aspecto de la porción luminal de una vejiga de rata infestada por parásitos.

A. Disposición de una pareja de nemátodos (*) señala la íntima relación entre macho y hembra.

B. Detalle.



A

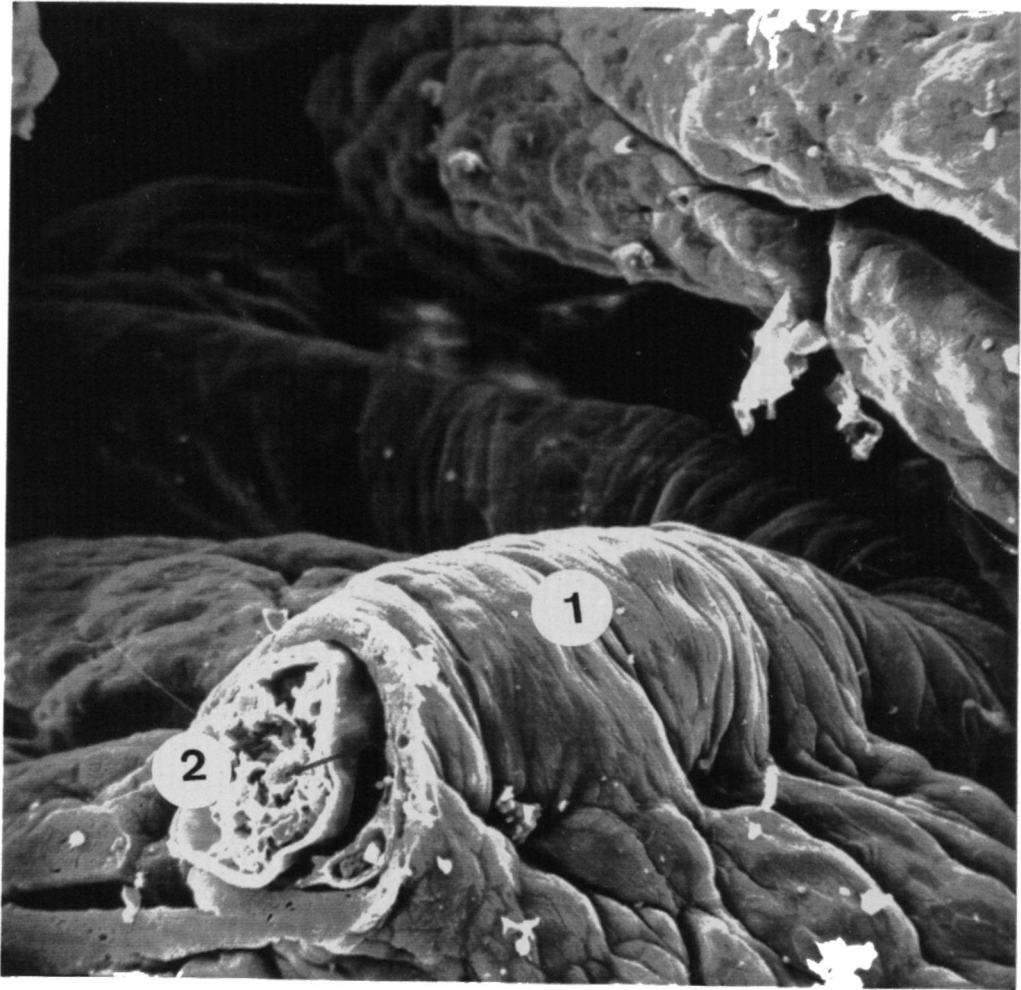


B

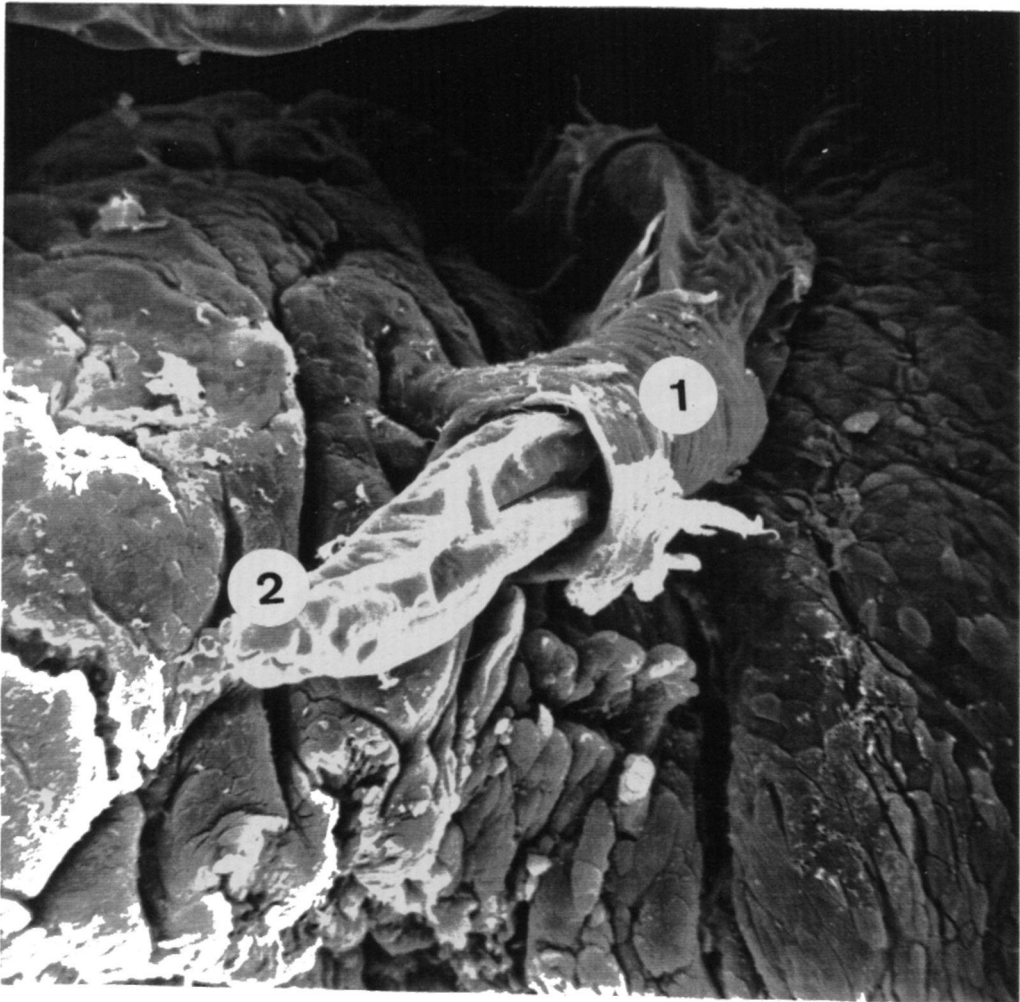
Fig.27. Visión panorámica de un trayecto de mucosa vesical recorrido por un nemátodo.

A. Parásito intraepitelial. 1. Tunel intraepitelial; 2. Corte del parásito que muestra ovario y conducto digestivo. Con flecha roja se señala la separación entre el ovario y la cubierta del parásito. Obsérvese que no hay reacción inflamatoria entre la superficie del parásito y la fina capa mucosa que lo recubre.

B. Parásito intraepitelial. 1. Tunel intraepitelial; 2. Extremo terminal de un nemátodo; la flecha indica la disección que produce el parásito en la mucosa.



A



B

Fig. 28. Corte parasagital del recorrido intraepitelial de un nemátodo *Trichosomoides crassicauda*.

A. 1. Corion; 2. Epitelio; 3. Nemátodo. Con (*) se señalan las típicas "bandas anulares transversales" descritas por VON LINSTON en su cubierta externa. Por la disposición de las bandas y el contenido del parásito nos encontramos en la porción anterior.

B. Impronta que deja el nemátodo en la superficie de contacto con el epitelio después de extraído. Nótese la impronta de las bandas anulares.

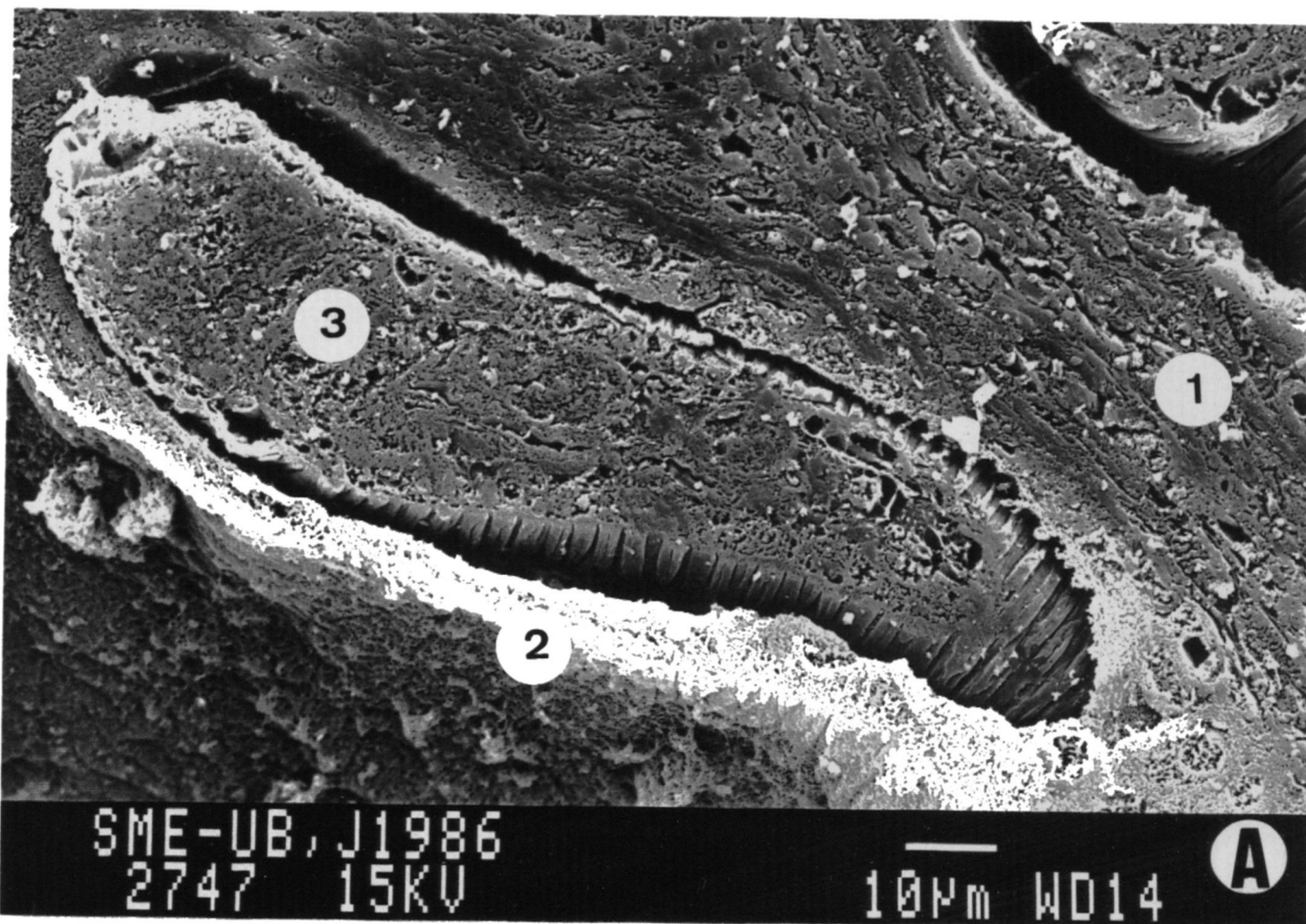
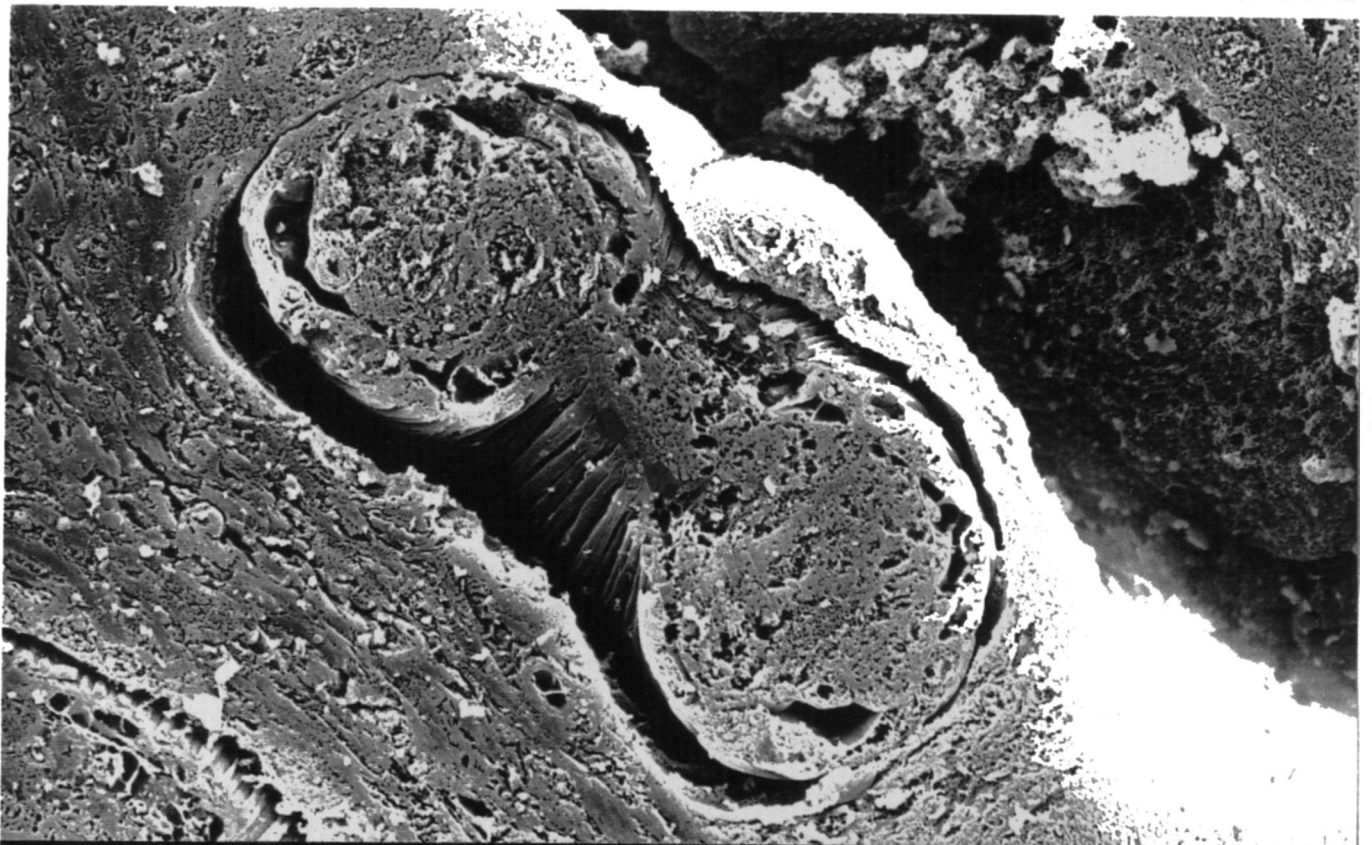


Fig.29. Superficie de corte de una zona de mucosa vesical ocupada por el trayecto intraepitelial de un nemátodo.

A. Segmento del cuerpo de una hembra de *T. crassicauda* en el que se aprecian las "bandas anulares transversales" (flecha).

B. Repliegue mucoso que muestra la sección transversal de dos porciones del cuerpo del nemátodo. En su extremo anterior se puede evidenciar el tubo digestivo (arriba) y la cavidad uterina ocupando casi la totalidad de la luz del parásito. Se observa la presencia dentro de la cavidad uterina del parásito masculino, condición que caracteriza a este tipo de parásito.



SME-UB, J1986
2746 15KV

—
10µm WD14

A



SME-UB, J1986
2745 15KV

—
10µm WD14

B

Fig. 30. Imágen de un nematodo que muestra un amplio segmento en posición intraluminal.

A. 1. Lumen; 2. Tejido muscular; 3. Epitelio; 4. Nemátodo; Con (*) la fina cubierta epitelial que se lacera por acción del corte.

B. Corte sagital de un nemátodo hembra en los que se aprecian los diferentes elementos de su constitución interna.

Nótese la perfecta adaptación de la mucosa vesical a lo largo del trayecto del parásito.

1. Tubo digestivo; 2. Ovario, con (*) huevos dentro del ovario; 3. Epitelio, en cuya porción anterior se evidencia la cavidad uterina.

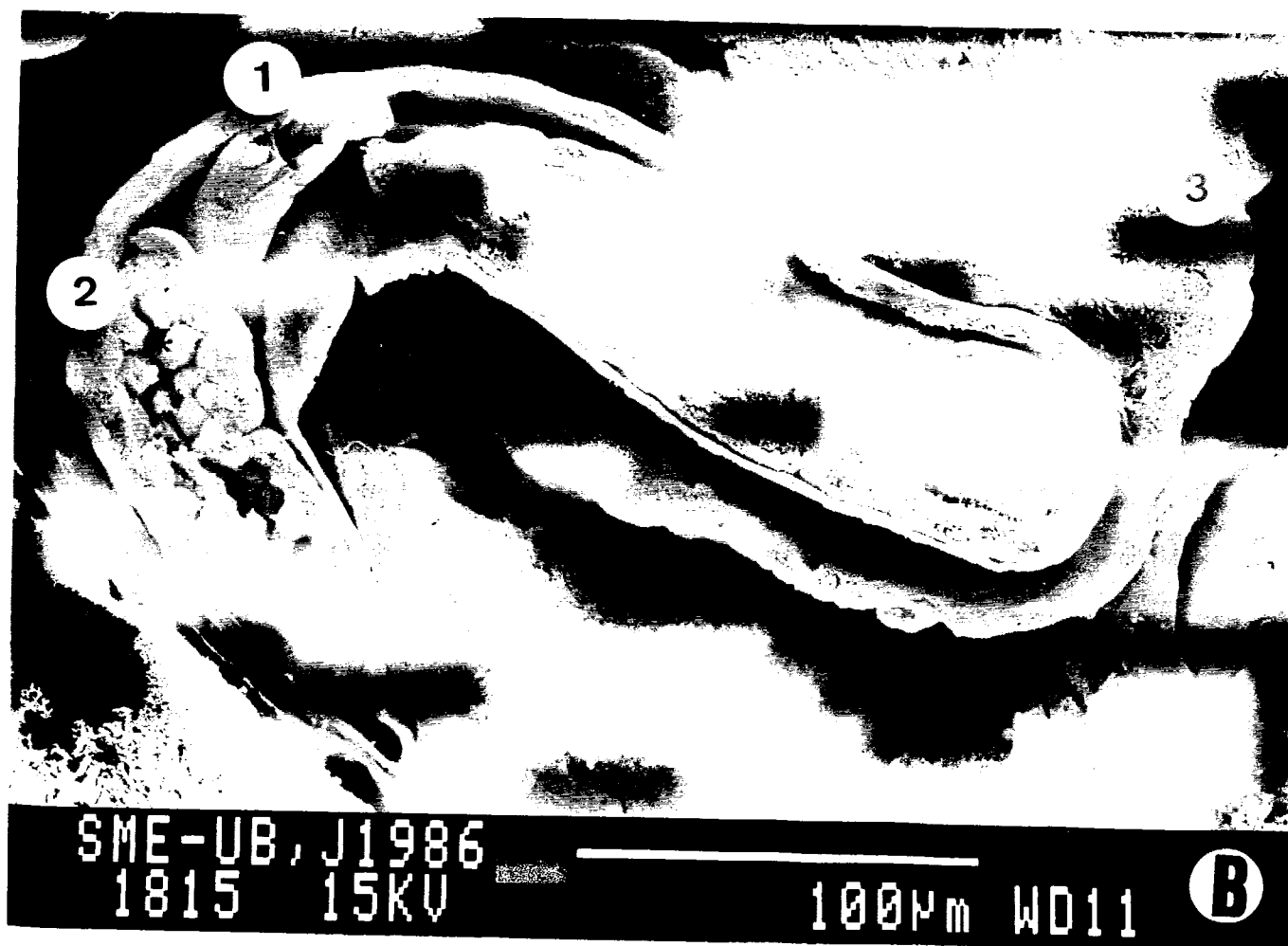
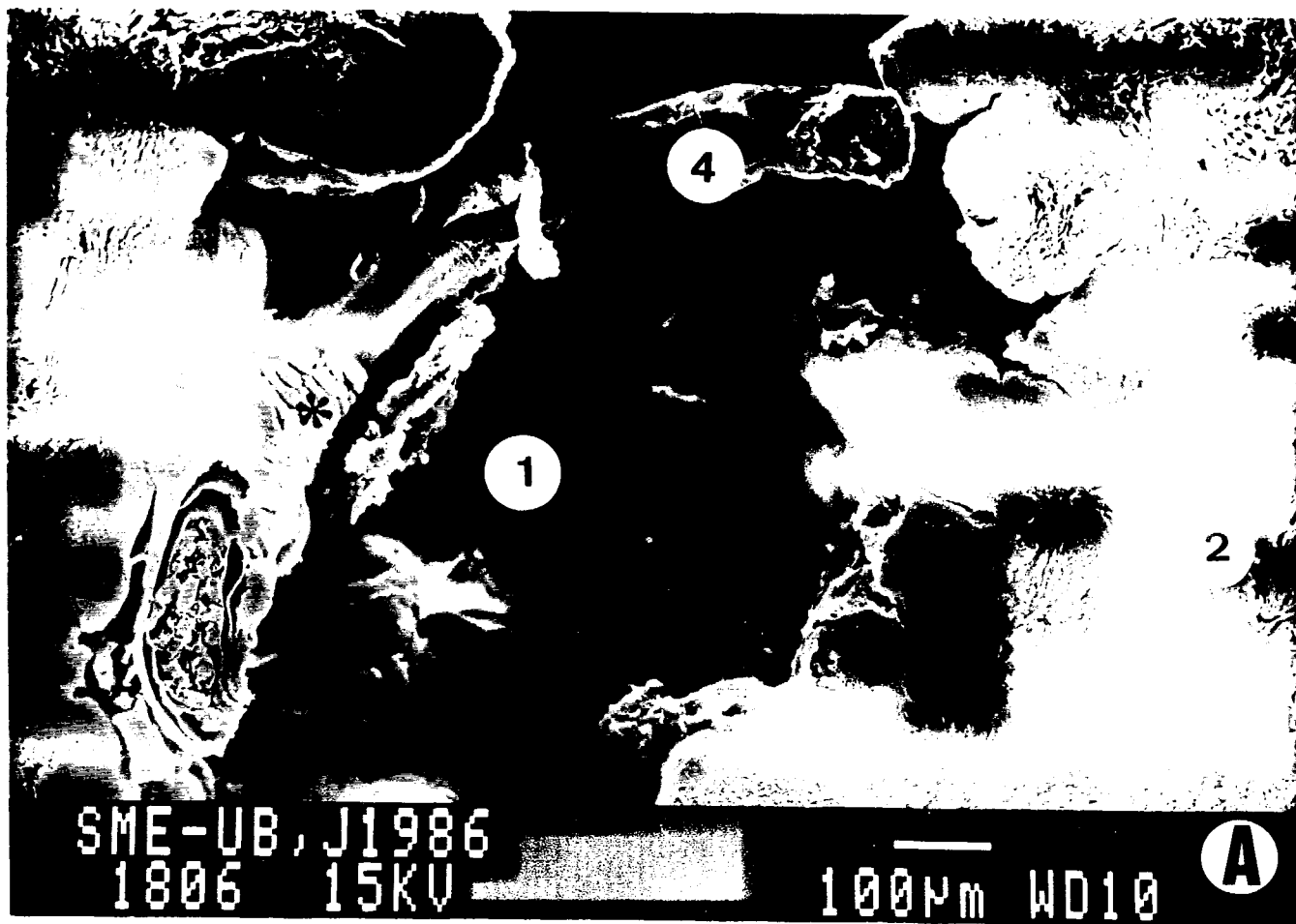


Fig. 31. Cortes transversales del recorrido intraepitelial de un nemátodo hembra.

A. 1. Conducto digestivo; 2. Fibras musculares; 3. Epitelio

B. 1. Conducto digestivo; 2. Fibras musculares; 3. Epitelio; 4. Corte a nivel de vagina o extremidad anterior uterina mostrando el parásito macho en su interior; 5. Con (*) se señalan las bandas anulares.



Fig. 32. Cortes transversales del recorrido intraepitelial de un nemátodo T.c.

A. 1. Epitelio; 2. Porción epitelial monocapa de la cavidad labrada intraepitelial. Con (*) el aspecto de diferentes formas larvarias, en algunos de los cuales se ven los garfios del esticosoma.

B. 1. Tubo digestivo; 2. Cavidad uterina tabicada de hembra joven infértil. (Con la flecha se indica un elemento sanguíneo de la serie blanca, probablemente un linfocito, junto a unas cintas arrosariadas de posibles gérmenes.

