La presente carpeta-archivador es un complemento al Libro de Comunicaciones. En ella se contempla toda la documentación de los Clubs, Seminarios, Cursos Cortos y Mesa Redonda.

La primera entrega incluye los resúmenes de las historias clínicas y conferencias. Al final de cada jornada de trabajo cada Congresista podrá recoger en Secretaría la discusión de los casos previamente presentandos en los diversos Clubs, Seminarios y Cursos Cortos.

Para facilitar el sistema de archivo, se recomienda que se fije atentamente en el sistema de numeración de cada documento:

1º.- Parte superior izquierda, número de actividad (véase -- índice-codificador).

2º.- Parte superior derecha, número de Ponente(s) en orden cronológico (véase cada subíndice).

3º.- Pie de página, número de página de cada Ponente(s).

EL COMITE ORGANIZADOR

# CLUB DE PATOLOGIA PEDIATRICA

**Moderadora:** Dra. N. Torán.
*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*

**1** Dres. J. Vila y J. Colomer.
*Hospital San Juan de Dios, Barcelona.*

**2** Dres. A. Capdevilla y E. Guitián.
*Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera, La Coruña.*

**3** Dres. X. Tarroch y N. Torán.
*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*

**4** Dres. J. Majó y N. Torán.
*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*

**5** Dr. A. Llombart.
*Facultad de Medicina, Valencia.*

**6** Dres. I. González y P. Colomar.
*Hospital Nacional Infantil Niño Jesús, Madrid.*

**7** Dres. M. García-Bonafé y P. Huguet.
*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*

**8** Dres. A. García-Jiménez y N. Torán.
*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*

Santander, 28-31 de Mayo, 1989

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## CLUB DE PATOLOGIA PEDIATRICA

CASO 1. **J Vila Torres, J Colomer Oferil**. Hospital San Juan de Dios. Barcelona.

Recien nacido hembra de 5 meses con hipotonía congénita, desde las dos semanas de vida que es diagnosticada en otro centro de desproporción congénita de tipos, mediante biopsia. A los 5 meses ingresa en nuestro centro para estudio de su problema neuromuscular. Clínicamente se aprecia una importante hipotonía además de arreflexia y fasciculación lingual. Se practica una biopsia con aguja uno de cuyos campos significativos, corresponde a la diapositiva que se envía (ATPasa a pH 9,4).

CASO 2. **A Capdevila Puerta y E Guitian Barreiro**. Hospital Materno Infantil "Teresa Herrera". La Coruña.

Tumor renal en una niña de 5 meses.

CASO 3. **X Tarroch y N Torán**. Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.

Se presenta el caso de una niña, con S. de Down y cardiopatía congénita del tipo defecto completo de los cojinetes endocárdicos. A los 8 meses de edad, el estudio hemodinámico demostró la existencia de hipertensión pulmonar severa, con unas resistencias vasculares pulmonares de 8,7 U, una relación con las sistémicas de 1,04/1, y un flujo pulmonar inferior al sistémico (Qp/Qs = 0,94/1); con un Ductus permeable asociado. A los 9 meses de edad se practicó biopsia pulmonar.

CASO 4. **J Majo y N Torán**. Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.

Tratamos el caso de un recién nacido varón sin antecedentes de interés, que nace a las 34 semanas de gestación tras inducción del parto al objetivarse polihidramnios e hidrotórax y sufrimiento fetal. Al nacer pesó 3080 gr. (peso elevado para la edad gestacional) y a la exploración física mostró, con un apgar 2/4. anasarca, distress respiratorio importante y signos ICC. Se inicia tratamiento antibiótico tónico-diurético, y se practica una toracocentesis evacuadora cuya analítica al igual que la del líquido ascítico mostró unos triglicéridos de más de 700 mgrs/100 ml., por lo que se instauró alimentación parenteral con triglicéridos de cadena media. En la radiografía de tórax se observó un patrón pulmonar compatible con linfangiectasia, mientras que los cultivos y la serología fueron negativos. La ecocardiografía fue normal. El curso clínico se caracterizó por una curva ponderal progresivamente ascendente, manteniendo una diuresis correcta a pesar de lo cual inicia una insuficiencia renal siendo exitus a los 34 días de vida por bradicardia con posterior paro cardiorespiratorio irrecuperable.

CASO 5. **A Llombart Bosch**. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Niña de 17 meses con antecedentes de varicela. Cuadro clínico febril asociado a ictericia, anemia y leucopenia. Urinocultivo con colis. Moderada aplasia medular. Ictericia progresiva. Hepatomegalia y esplenomegalia, sin ascitis ni edemas. Pruebas de sensibilidad retardadas a cándidas, tuberculina, estreptoquinasa-estreptodornasa negativas. Argentivaciones tífico-paratíficas y melitensis negativas. En base a los hallazgos clínicos se diagnosticó hepatitis asociada a aplasia medular. Antígeno Australia negativo. FA 232 mu/ml, Br conjugada 2,2 mgr %, Br no conjugada 0,7 mgr %. Evolución progresiva de deterioro clínico y tendencia a las hemorragias. La niña murió a los 11 días de ingreso con cuadro de insuficiencia hepática y sepsis.

CASO 6. **I González Mediero y P Colomar Palmer**. Hospital Nacional Infantil "Niño Jesús". Madrid.

Niño varón de 4 años de edad con síntomas de estravismo, ataxia y síndrome de hipertensión intracraneal progresivos desde el nacimiento. Se extirpa un tumor de 4 cms de diámetro máximo, de consistencia firme en hemisferio cerebeloso izquierdo.

CASO 7. **M García Bonafé y P Huguet**. Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron. Barcelona.

Lactante de 5 meses que 12 horas antes de su ingreso presentó vómitos e irritabilidad. Exploración: peso 6650 grs, normocoloreado, abdomen blando y depresible, no esplenomegalia y palpación ligeramente abollonada en hipocondrio derecho. R.X.: Falta de neumatización en hipocondrio derecho. ECO: Tumoración de bordes bien definidos que afecta a lóbulo hepático derecho. Analítica: 11500 leucocitos, GOT 29, GPT 12, Gamma GT 10, LDH 677, alfa-fetoproteinas 160. Se realizó punción aspiración de la masa bajo control de TAC.

CASO 8. **A García Jiménez y N Torán Fuentes**. Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron. Barcelona.

Recien nacido hembra de 24 horas de vida que ingresa por cuadro de hipoglicemia neonatal. No antecedentes patológicos de interés. Embarazo tolerado. Parto eutócico y amniorrexis intraparto. APGAR 6/9. Bruscamente inicia distress respiratorio, cianosis, hipotonía y contracturas con glicemia de 0 mgs %. Una vez corregido el cuadro no se observan alteraciones cardiorespiratorias siendo normal el metabolismo hidroelectrolítico y equilibrio ácido/base. Sólo destacó una hiperbilirrubinemia de 9,3 %, tratada con fototerapia, y discreta leucocitosis con 29 % de eritroblastos. Cultivos negativos. Buena evolución. Fue dada de alta reingresando a los 14 días tras un cuadro de rechazo a los alimentos, alteración del sensorio, cianosis y exitus. Los estudios hormonales realizados en la fase preagónica fueron unos niveles indosables de cortisolemia y tiroxina y hormona de crecimiento dentro de los límites de la normalidad.

# REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES OSEOS (R.E.T.O.)

**Moderador:** Dr. F. J. Martínez-Tello.
*Hospital 12 de Octubre, Madrid.*

1 Dr. J. M. Loizaga.
*Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.*

2 Dr. F. López-Barea.
*Hospital La Paz, Madrid.*

3 Dr. M. Calvo.
*Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

4 Dr. F. J. Martínez-Tello.
*Hospital 12 de Octubre, Madrid.*

Santander, 28-31 de Mayo. 1989

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES OSEOS

**CASO 1**. **JM Loizaga Iriondo. Hospital Virgen del Rocio. Sevilla.**

Varón de 43 años de edad, con tumoración en epífisis inferior de radio. Se practicó resección en bloque, tras biopsia.

**CASO 2**. **JM Loizaga Iriondo. Hospital Virgen del Rocio. Sevilla.**

Varón de 9 años de edad, con tumor en partes blandas de antepie. Se practicó desarticulación del antepie, tras biopsia.

**CASO 3**. **JM Loizaga Iriondo. Hospital Virgen del Rocio. Sevilla.**

Varón de 47 años de edad, con gran tumor en fosa iliaca que afecta a partes blandas y pala iliaca. Resección del iliaco tras biopsia intraoperatoria. Diagnóstico clínico: osteosarcoma.

**CASO 4**. **F López Barea. Hospital La Paz. Madrid.**

Varón de 22 años de edad, con molestias sobre la tibia y que muestra una lesión osteocondensante en la región diafisaria.

**CASO 5**. **F López Barea. Hospital La Paz. Madrid.**

Mujer de 65 años de edad, que desde hace dos meses presenta dolor de tipo mixto (mecánico e inflamatorio) en el tobillo derecho. Muestra una zona de osteolisis en el tercio inferior de la tibia derecha, en la zona antero-interna.

**CASO 6**. **F López Barea. Hospital La Paz. Madrid.**

Hembra de 16 años de edad, con dolor en la cadera derecha. Presenta una gran zona de osteolisis en el iliaco derecho, en la región supraacetabular.

**CASO 7**. **M Calvo Asensio. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.**

Paciente varón que a los 16 años de edad (1978), y debido a un déficit en la flexoextensión de rodilla izquierda, fue biopsiado y diagnosticado en otro Centro de fibroma condromixoide en metáfisis distal de fémur, tratándole con legrado y relleno con cresta iliaca. permanece asintomático hasta 1984 en que nota molestias de tipo inflamatorio-mecánico. Fue tratado quirúrgicamente de nuevo sin realizarse relleno con injerto extirpado. Desde entonces ha permanecido asintomático y con funcionalidad aceptable. En octubre de 1988 tras un accidente de tráfico presenta una fractura patológica supracondilea de fémur izquierdo, por lo que es trasladado a nuestro Hospital. Radiológicamente presenta imágenes quísticas osteolíticas en metáfisis y epífisis distal de fémur izquierdo con fractura patológica. En enero de 1989 se procede a tratamiento quirúrgico realizándose resección de la zona tumoral completa y Juvara.

**CASO 8**. **M Calvo Asensio**. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Mujer de 30 años de edad, que tras una caida sufre fractura de fémur derecho, encontrándose en estadío muy avanzado de gestación. Al pedir estudio radiológico completo para tratamiento quirúrgico, se aprecia una tumoración ósea a nivel de zona intercondilea en cara postero-externa. Se practica biopsia en otro Centro, que es informada de displasia fibrosa ósea. Se realiza tratamiento ortotédico, para esperar al quirúrgico, una vez ocurra el parto, observándose después de éste un acortamiento del miembro de 3 cms, por lo que es trasladada a nuestro Hospital para tratamiento posterior. Radiológicamente se observa una tumoración lítica intercondilea femoral con fractura patológica.

**CASO 9**. **M Calvo Asensio**. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Varón de 40 años de edad, que presenta dolor en rodilla izquierda con impotencia funcional. Radiológicamente se observa una lesión lítica en región epifiso-metafisaria externa de tibia, que respeta la cortical y muestra bordes bien delimitados con ligera insuflación. La analítica y el estado general del paciente son buenos.

**CASO 10**. **FJ Martínez Tello**. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Mujer de 20 años de edad, que ingresa en el Hospital en nov. de 1975 con un cuadro de insuficiencia renal avanzada. Fue tratada primeramente con diálisis y en 1984 se le practicó un trasplante renal. Sin embargo, sufrió un rechazo por lo que se tuvo que extirpar el riñón trasplantado. La paciente ha seguido siendo tratada con diálisis. En 1987 se descubre una tumoración en maxilar superior derecho, que es biopsiada. Las fotografías de Scanner y preparación histológica corresponden a dicha lesión.

**CASO 11**. **FJ Martínez Tello**. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Paciente de 74 años de edad, con historia de hipertensión arterial y bronquitis crónica. Hace 30 años tuvo un traumatismo torácico en el metro y desde entonces tiene un pequeño bulto en el tercer cartílago costal que ha ido aumentando en los últimos 6 años. Fue estudiado en julio de 1985 en el Hospital Clínico de Madrid y diagnosticado de probable condrosarcoma costal. El paciente presenta historia de tos y disnea de grandes esfuerzos cuando es visto en enero de 1987, los últimos meses, pero su estado general es bueno y no presenta síndrome general constitucional. Presenta una masa dura de 4 x 4 cm en hemitórax derecho adherido a planos profundos. El paciente no da su conformidad para estudio biópsico y/o cirugía. Acude a nuestro Hospital en el que se practica biopsia y posteriormente resección amplia del tumor.

CASO 12. FJ Martínez Tello. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Varón de 24 años de edad, que tras un traumatismo en cara interna de pie derecho con valgo forzado de rodilla ha presentado hinchazón y dolor de dicha rodilla, que no ha llegado a ceder completamente, entre otras cosas por haber continuado practicando intenso deporte (fútbol, bicicleta). Actualmente presenta una tumoración en región de la pata de ganso, sólida, de 6 cm de diámetro. Las preparaciones corresponden a dicha tumoración.

# CLUB DE PATOLOGIA GINECOLOGICA

**Moderador:** Dr. L. F. Capote de Armas.
*Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

## I. Revisión crítica de conceptos y nomenclatura en la patología no tumoral del endometrio.

1 «Los patrones monofásicos».
Dr. M. Márquez. *Hospital Clínico y Provincial, Barcelona.*

2 «Anomalías de la fase lútea y de la descamación».
Dr. L. F. Capote de Armas. *Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

3 «Cambios fisiológicos y patológicos en el endometrio de gestación».
Dra. A. Pelayo. *Hospital Clínico de San Carlos, Madrid.*

4 «Los cambios benignos orgánicos del endometrio».
Dr. M. Claver. *Hospital del Insalud, Burgos.*

Pausa - Café.

5 **II. Seminario de preparaciones de Patología Ginecológica**

- Dr. J. Palacios. *Hospital La Paz, Madrid.*
- Dr. A. Ruiz. *Hospital del Insalud, Alcalá de Henares (Madrid).*
- Dra. A. Suárez. *Hospital La Paz, Madrid.*

Santander, 28-31 de Mayo. 1989

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## CLUB DE PATOLOGIA GINECOLOGICA

**CASO 1.** **M Claver Criado.** Hospital General Yagüe. Burgos.

Paciente de 42 años de edad. Tuvo la menarquia a los 13 años y desde entonces ciclos de 8/28. La última regla fue hace 39 días. Está casada, no ha tenido embarazos. En los últimos años hipermenorrea y desde hace 10 meses bache amenorreico. Se indica legrado uterino, obteniendo material rosado y blando, en cantidad de 2 x 1 cms.

**CASO 2.** **M Claver Criado.** Hospital General Yagüe. Burgos.

Paciente que tiene 71 años. Tuvo la menarquia a los 14 años; desde entonces ciclos de 4/28. Ha tenido 3 embarazos y partos normales. Ultima regla a los 45 años. En el último año pequeñas pérdidas hemáticas ocasionales. Histerometría 5 cms. Indicación de legrado uterino, extrayéndose material rosado amarillento irregular, en cantidad de 2 x 2 cms.

**CASO 3.** **M Claver Criado.** Hospital General Yagüe. Burgos.

Paciente de 41 años. Menarquia 12; tipo de ciclo 4-5/30. Dos embarazos y partos normales. Desde hace 6 meses presenta metrorragias. Ciclos irregulares en este tiempo, con reglas abundantes. Ultima regla hace 26 días. Se indica legrado uterino, recogiendo material rosado y blando, en cantidad de 3 x 2 cms.

**CASO 4.** **M Claver Criado.** Hospital General Yagüe. Burgos.

Paciente de 50 años. Menarquia a los 13 años, tipo del ciclo 5/24-30. Ultima regla hace 35 días. Ultimamente metrorragias; no ha tomado tratamiento hormonal. Es obesa y moderadamente hipertensa. Ha tenido dos embarazos y partos normales. Se indica legrado, por útero agrandado, posiblemente miomatoso e hiperpolimenorrea en el último año, obteniéndose múltiples fragmentos de tejido que miden reunidos 4 x 2 x 1 cms.

**CASO 5.** **J Palacios Calvo, A Ruiz Villaespesa y A Suarez Manrique.** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz y Hospital de Alcalá de Henares. Madrid.

Mujer de 43 años que es diagnosticada de CIN III en un frotis de VCE de rutina. Se realiza biopsia de cervix que confirma el diagnóstico y se indica la conización.

**CASO 6.** **J Palacios Calvo, A Suarez Manrique y A Ruiz Villaespesa.**
Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz y Hospital de Alcalá de Henares. Madrid.

Mujer de 30 años que desarrolla un cuadro de virilización progresiva a partir de las 25 semanas de su tercera gestación. El estudio analítico demuestra un aumento muy marcado de la testosterona plasmática y la ecografía descubre un tumor sólido de aproximadamente 7 cm. en el ovario izquierdo. Se realiza cesarea en la semana 35 y se practica ovariectomía izquierda. Macroscópicamente, se observa un tumor ovárico de 7 cm. de diámetro máximo, bien delimitado, no encapsulado, de color marrón-anaranjado, de consistencia elástica, sin áreas de necrosis ni hemorragias.

**CASO 7.** **A Ruiz Villaespesa, A Suarez Manrique y J Palacios Calvo.**
Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz y Hospital de Alcalá de Henares. Madrid.

Mujer de 39 años con dismenorrea discreta. Acude a consulta donde se descubre una tumoración ovárica bilateral. Se realiza laparotomía en la que se encuentran dos tumoraciones quísticas en ambos ovarios, que se extirpan. La tumoración del lado derecho corresponde a un quiste de contenido pilosebáceo. pared fina con una zona más prominente y calcificada. La del lado izquierdo es parcialmente quística, de igual contenido pilosebáceo y parcialmente sólida, formada por un tejido de aspecto necrótico hemorrágico. La preparación corresponde al tumor del ovario izquierdo.

**CASO 8.** **A Ruiz Villaespesa, J Palacios Calvo y A Suarez Manrique.**
Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz y Hospital de Alcalá de Henares. Madrid.

Mujer de 22 años, secundípara y secundigesta. Feto muerto anteparto con hidrops no inmunológico en 1987. Embarazo actual: hidrops fetal detectado a las 22 semanas de gestación. Parto a las 34 semanas con feto hidrópico y con distrés respiratorio. Placenta de 540 gr. y de 12x15 cm. de diámetro y 6 cm. de espesor. Cotiledones de aspecto esponjoso.

# REVISION CRITICA DE CONCEPTOS Y NOMENCLATURA EN LA PATOLOGIA NO TUMORAL DEL ENDOMETRIO. ALTERACIONES ENDOMETRIALES EN CICLOS OVULATORIOS.

Luis F. Capote de Armas

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

En presencia de ovulación, las alteraciones objetivas en el endometrio son las llamadas maduraciones irregulares, disociadas o sobreañadidas, que no son categorías diagnósticas, sino términos descriptivos, que pueden obedecer a distintas causas, funcionales u orgánicas.

Por otra parte, la plantea la cuestión de si hay o no una definición morfológica y hormonal de la "fase lútea inadecuada", y cual es la traducción clínica de una maduración incompleta. Exploramos las posibles alteraciones de la mucosa secretora determinando en el tejido las hormonas (estrógenos, progesterona y prolactina) y sus receptores.

Finalmente revisamos la morfología de la descamación menstrual patológica (masiva o irregular y prolongada), estableciendo el diagnóstico diferencial con procesos orgánicos y el mecanismo fisiopatológico.

# CLUB DE PATOLOGIA DIGESTIVA

**Moderador:** Dr. J. Ortego.
*Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.*

| | |
|---|---|
| **1** | Dra. C. Benasco.<br>*Hospital de Bellvitge, Barcelona.* |
| **2** | Dra. C. Benasco.<br>*Hospital de Bellvitge, Barcelona.* |
| **3** | Dra. M. J. Coma.<br>*Hospital General Yagüe, Burgos.* |
| **4** | Dra. M. J. Coma.<br>*Hospital General Yagüe, Burgos.* |
| **5** | Dr. J. M. Martínez-Peñuela.<br>*Hospital de Navarra, Pamplona.* |
| **6** | Dr. J. M. Martínez-Peñuela.<br>*Hospital de Navarra, Pamplona.* |
| | Pausa - Café. |
| **7** | Dr. F. Colina.<br>*Hospital 12 de Octubre, Madrid.* |
| **8** | Dr. A. Salas.<br>*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.* |
| **9** | Dr. A. Salas.<br>*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.* |
| **10** | Dra. M. J. Coma.<br>*Hospital General Yagüe, Burgos.* |
| **11** | Dr. J. Sanz.<br>*Hospital San Carlos, Madrid.* |

# METODOS CUANTITATIVOS EN PATOLOGIA

**Moderador:** Dr. H. Galera.
*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

**Conferencias y participantes:**

1 «Introducción sobre las necesidades de los métodos cuantimétricos y sus aplicaciones».
Dr. H. Galera. *Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

2 «Cuantificación de texturas microscópicas».
Dr. A. Moragas. *Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*

3 «Histomorfometría en patología ósea metabólica».
Dr. S. Serrano. *Hospital del Mar, Barcelona.*

4 «Citometría de flujo en patología».
Dr. J. M. Vera. *Hospital General, Castellón.*

5 «La citometría interactiva en patología».
Dr. H. Galera. *Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

6 «El sistema experto en el diagnóstico citológico».
Dr. J. de Azúa. *Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.*

7 «Aproximación de la inteligencia artificial al diagnóstico anatomopatológico».
Dra. O. Ferrer. *Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Tenerife.*

# INTRODUCCION SOBRE LAS NECESIDADES DE LOS METODOS CUANTIMETRICOS Y SUS APLICACIONES

**H. GALERA DAVIDSON**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN MACARENA". SEVILLA.**

El término "Patología cuantitativa" incluye diversas técnicas y métodos para obtener datos numéricos en los estudios anatomopatológicos, siendo, por consiguiente, más amplio que el término "morfometría", que sólo se refiere a la medida de la forma. El tamaño de un órgano es un parámetro morfométrico utilizado por los patólogos desde hace tiempo. Actualmente, la patología cuantitativa se suele restringir a nivel microscópico, bien sea medición planimétrica o estereológica de estructuras, contaje de elementos, densitometría, procesado de imagen o incluso la misma citometría de flujo.

En Anatomía Patológica se observan células y tejidos con el microscopio y se toman decisiones diagnósticas sobre la estimación de determinados cambios. El examen microscópico es una actividad cualitativa, subjetiva y pobremente reproducible. Sobre este últi-

mo extremo existen conocidos experimentos que reflejan naturales desacuerdos intra e interobservador. Sin embargo, conviene resaltar que en la práctica clínica, los índices de falsos negativos y positivos son menores que en los experimentos porque el patólogo suele disponer de información clínica (edad, síntomas, enfermedad previa, etc.). Las imágenes microscópicas han sido durante estos últimos 30 años una de las más importantes aplicaciones de los computadores (reconocimiento de patrones). El objetivo es acortar el tiempo de trabajo observacional del microscopista y aportar una mayor fiabilidad diagnóstica y pronóstica a las decisiones que se toman. Los microscopios asistidos por computadora no han penetrado aún en la rutina del patólogo, si bien forman parte de su equipo de trabajo en tareas de investigación más o menos ambiciosas; al mismo tiempo, su aplicación diagnóstica comienza a ser una realidad.

Los sistemas de patología microscópica cuantitativa y sus metodologías aplicables son capaces de extraer muchas clases de medidas distintas y de evaluar su significación estadística. La decisión diagnostica microscópica se basa en la acumulación

del conocimiento que toma la forma de "experiencia" en el patólogo y de "referencia estadística" en la máquina. Esta última es cuantitativa, objetiva y perfectamente reproducible. Por mucho tiempo la estimación cuantitativa de las imágenes ha estado subordinada a la descripción cualitativa, probablemente porque resulta tedioso recoger y computarizar la información y porque la mente humana tiene especial facilidad y afinidad por el reconocimiento de patrones.

La falta de objetividad del juicio del patólogo está estrechamente relacionada con la pérdida de reproducibilidad intra e interobservador; pero no ocurre siempre así, pues en el supuesto de un cuadro tumoral con cordones epiteliales escamosos y globos córneos el juicio diagnóstico será siempre reproducible. En este caso estamos ante lo que se llama un diagnóstico "recortado" con un patrón concreto, y como hemos dicho los humanos somos expertos en el reconocimiento de estos patrones. Sin embargo, muchos cuadros patológicos no corresponden a un diagnóstico recortado, pues son cuadros de transición o gradualmente progresivos, por lo que corresponden al denominado

diagnóstico "continuo". La mayoría de los defectos de reproducibilidad responden a estos diagnósticos continuos. Un buen ejemplo de ello son los sistemas de grados, aplicados a tumores y a lesiones diversas, en patología experimental y diagnóstica. Los desacuerdos entre patólogos en algunos campos de la gradación tumoral pueden llegar hasta el 80%, a pesar de que por su naturaleza misma los grados tratan de mejorar la simple aproximación subjetiva.

El razonamiento subjetivo del diagnóstico está influenciado por varias fuentes de error: el análisis mental de la imagen, la clasificación y la expresión verbal; pero, además, la información clínica puede también influenciar en sentido negativo el proceso diagnóstico. Los sistemas cuantitativos, por su naturaleza objetiva, pueden desde ahora hacia un futuro no muy lejano, ir eliminando una gran mayoría de los errores diagnósticos, al mismo tiempo que pueden ser una notable ayuda en patología académica. Es cierto que con frecuencia encontramos solapamientos cuando valoramos un solo parámetro en dos o más grupos, y que con la aplicación de métodos estadísticos solo logramos minimizar los falsos positivos

y los falsos negativos. No obstante, cuando se aplican estudios multiparamétricos la discriminación es mucho más refinada.

Por último, es conveniente tener presente que los métodos cuantitativos son sólo una ayuda para el patólogo, pues cualquier resultado de análisis cuantitativo tiene que ser interpretado por él. Además, la selección de los campos tisulares, las células o los núcleos a medir es siempre una misión del patólogo. En el momento actual se puede estimar que es susceptible de ser sometido a métodos cuantitativos, aproximadamente el 6% del material que entra en un departamento o servicio medio de Anatomía Patológica. Entendemos que el significado de estos métodos cuantitativos aumentará en los próximos años, y que pueden llegar a ser esenciales para el patólogo, tanto en la práctica diaria como en la investigación. Esperamos que este curso elemental y discretamente ambicioso cumpla un importante cometido: aproximar los patólogos españoles a la realidad actual y proyectos futuros de la metodología cuantitativa en el estudio de la imagen microscópica.

## Bibliografía

BAAK, J.P.A., LINDEMAN, J., OVERDIEP, S.H. y LANGLEY, F.A.: Disagreement of histopathological diagnosis of different pathologists in ovarian tumors with - some theoretical considerations. Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol., 13: 51-55, 1982.

BRUGAL, G.: Action concertée européenne: cytologie automatique et analytique. Innov. Tech. Biol. Med., 7: 115-123, 1986.

COPPLESON, L.W., FACTOR, R.M., STRUM, S.B., GRAFF, P.W. y RAPPAPORT, H.: Observer disagreement in the classification and histology of Hodgkin's disease. J. Natl. Cancer Inst., 45: 731-740, 1970.

CHASSERY, J.M., BOURREL, G.: An image package software: IPS design and abilities. Proc. 8th Int. Conf. Pattern Recognition. Paris, 1: 913-916, 1986. IEEE Computer Society Press

EDITORIAL. Objectivity in pathology. Lancet, 1: 288-289, 1976.

FEINSTEIN, A.R., GELFMAN, N.A. y YESNER, R.A.: Observer variability in the histopathologic diagnosis of lung cancer. Am. Rev. Respir. Dis., 101: 671-684, 1970.

GARLAND, L.H.: Studies on the accuracy of diagnostic procedures. Am. J. Roentgenol., 82: 25-38, 1959.

GAY, D., DANOS, L.M. y GOELLNER, J.R.: Analysis of false negative cervical cytology at the Mayo Clinic during a four-year period. Acta Cytol., 28: 652-655, 1984.

GILCHRIST, K.W., GOULD, V.E., HIRSCHL, S. y cols.: Interobserver variation on the identification of breast carcinoma in intramammary lymphatics. Hum. Pathol., 13: 170-172, 1982.

GIROUD, F.: Cell nucleus pattern analysis: geometric and densitometric featuring, automatic cell phase identification. Biol. Cell., 44: 177-188, 1982.

JAVEY, H., BORAZJANI, G., BEHNARD, S. y LANGLEY, F.A.: Discrepancies in the diagnosis of hydatiform mole. Br. J. Obstet. Gynaecol., 86: 480-483, 1979.

KOMITOWSKI, D. y ZINSER, G.: Quantitative description of chromatin structure during neoplasia by the method of image processing. Analyt. Quant. Cytol. Histol., 7: 178-182, 1985.

LARSEN, T.E., LITTLE, J.H., ORELL, S.R. y PRADE, M.: International pathologists congruence survey on quantitation of malignant melanoma. Pathology, 12: 245-253, 1980.

SISSONS, H.A.: Agreement and disagreement between pathologists in histological diagnosis. Postgrad. Med. J., 51: 685-689, 1975.

STENKVIST, B., WESTMAN-NAESER, S., VERGELIUS, J. y cols.: Analysis of reproducibility of subjective grading systems for breast carcinoma. J. Clin. Pathol., 32: 979-985, 1979.

WEIBEL, E.R. y ELIAS, H.: Quantitative methods in morphology. Springer, Berlin, p. 11, 1967.

# CUANTIFICACION DE TEXTURAS MICROSCOPICAS

A. Moragas

Departamento de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón y Facultad de Medicina Autónoma de Barcelona

En el terreno de la cuantificación en histopatología, frente a la valoración de las modificaciones del tamaño, de la forma o del número de determinado elemento, merece especial atención la estimación de las modificaciones de la **textura**, entendiendo como tal la peculiar organización o disposición espacial de ciertos componentes histicos o citológicos ('elementos estructurantes') de la imagen microscópica. Según ello el **análisis textural** pretende cuantificar o definir una estructura en valores numéricos que permitan, mediante el adecuado estudio estadístico, determinar en que medida la lesión se aparta del patrón normal (grado progresivo de lesión o de atipia), o bien establecer una correlación entre los cambios cuantitativos de la estructura y datos morfogenéticos, fisiopatológicos o evolutivos.

El análisis textural plantea dos problemas fundamentales. Por una parte, seleccionar de la imagen microscópica lo que realmente se pretende cuantificar (la denominada **segmentación de la escena**). Por otra, diseñar o recurrir a un procedimiento idóneo para cuantificar la estructura en cuestión. Sobre el primer punto, una dificultad inherente a las imágenes histopatológicas es su extrema complejidad, debida a la yuxtaposición en un mismo campo de diversos órdenes jerárquicos de texturas. Considérese, por ejemplo en el higado, la yuxtaposición de

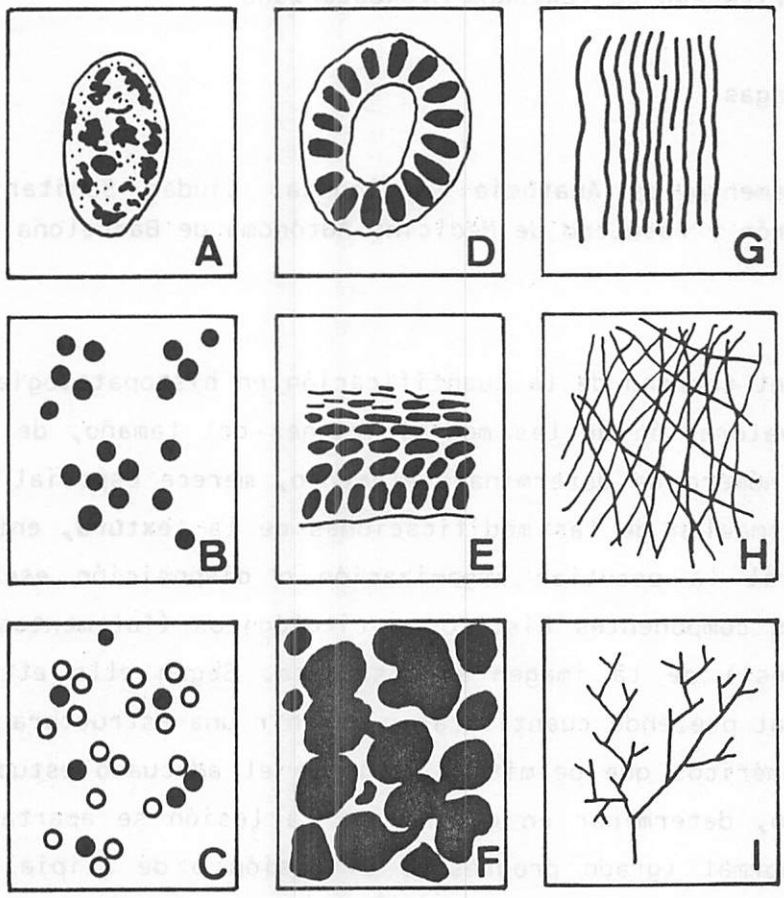



**Figura 1. Catálogo de texturas.**

las texturas correspondientes a los hepatocitos, la trama colágena y reticulínica, o las tramas vascular y ductal, cada una de ellas con diversos niveles jerárquicos o de estructuración. Para obtener una imagen 'segmentada' de lo que se pretende estudiar hay que recurrir por un lado a una técnica de tinción conveniente; por otro, y en caso necesario, a diversos procedimientos de tratamiento de la imagen, con objeto de realzarla.

En cuanto al análisis textural propiamente dicho, es conveniente traducir mentalmente la imagen microscópica a tenor de un catálogo de patrones texturales básicos para decidir

la estrategia de cuantificación más idónea. Para ello, y de forma esquemática, consideraremos el sucinto catálogo de patrones representado en la Figura 1.

La Figura 1A corresponde obviamente a la **textura nuclear**, cuyo estudio, en diversos contextos, es el que ha suscitado mayor número de publicaciones. Una detallada exposición reciente de la metodología aplicable se puede hallar en de Torres (1988). Básicamente cabe estudiar el grado de 'desorden' de la cromatina (función de entropía), su grado de centralización o marginación (distribución radial en coronas elípticas concéntricas), así como su homogeneidad o heterogeneidad global.

La Figura 1B muestra una situación clásica de **análisis espacial**, es decir hasta que punto el agrupamiento de las partículas (ej. núcleos infectados por virus delta; receptores estrogénicos, etc) es significativo, o por el contrario es aleatorio. Un proceder clásico es cuadricular la imagen y tras el recuento del número de partículas en cada casilla, establecer si su distribución se ajusta a un modelo aleatorio poissoniano o difiere del mismo en grado significativo. Otra posibilidad es 'dilatar' paso a paso las partículas, con lo que confluirán entre si progresivamente, calculando a la vez la variación en el número inicial de las mismas. Su proximidad o agrupación vendrá dada por las características de la función de disminución del número de partículas.

La Figura 1C corresponde de nuevo a una **distribución espacial**, pero más compleja que la anterior, pudiendo interesar en este caso el grado de relación, atracción o repulsión de dos tipos distintos de partículas (p. ej. linfocitos T y macrófagos). Cabe recurrir aquí también a una cuadriculación de la imagen como en el caso anterior, aplicando diversos modelos de distribución, ampliamente descritos en Upton y Fingleton

(1985). Otra posibilidad es disponer de dos imágenes superpuestas, una para cada tipo de particula (en este caso circulos blancos y negros), para 'dilatar' paso a paso las particulas de uno de los tipos, calculando a la vez el incremento progresivo del área de intersección con el otro tipo.

Las Figs. 1D y 1E corresponden a organizaciones celulares en glándulas o estructuras estratificadas. La estimación de las anomalías de la disposición de las células glandulares, o de las células basales en el segundo caso, puede obtenerse a partir de las variaciones del ángulo subtendido entre el eje del núcleo y la lámina basal. También pueden 'codificarse' las células en tipos, según se hallen más o menos inclinadas o alejadas de la basal, para estudiar luego las probabilidades markovianas de transición de un tipo o estado a otro. Cabe estudiar asimismo la tasa de variación para cada caso de la distancia que media desde el centro del núcleo hasta la basal. Por último, existen procedimientos de morfología matemática, más sofisticados, basados en transformaciones de la imagen. El estudio de la desorganización de una estructura estratificada puede plantearse a partir de la orientación espacial de los ejes mayores de los núcleos, como se señala más adelante para el caso 1H.

La Figura 1F muestra una imagen bifásica constituida por nódulos u oquedades más o menos separados o relacionados entre sí, sobre un fondo que constituye la fase complementaria. Ello puede corresponder, p.ej., a alvéolos pulmonares con sus septos, o a nódulos cirróticos y bandas de fibrosis. Una estrategia es recurrir a filtros morfológicos mediante transformación de la imagen a través de erosiones y dilataciones sucesivas, que actúan como una suerte de cribado de la estructura y nos permite su clasificación por tamaños.

La Figura 1G muestra una tipica **estructura periódica**, p. ej. pared de la aorta, prismas del esmalte o bandas concéntricas en una osteona. La periodicidad de la estructura puede estudiarse mediante análisis de armónicos de Fourier, a partir de las distancias interlaminares. La distancia media interlaminar y a la vez el grosor medio de las láminas puede determinarse mediante una función de covarianza morfológica, con duplicación de la imagen, desplazamiento progresivo de una de ellas sobre la otra, y cálculo a cada paso de desplazamiento del área de superposición entre ambas.

La Figura 1H plantea, por una parte, un problema de **análisis direccional**. Puede tratarse aquí de tramas de reticulina, o de tramas colágenas en tejidos conjuntivos modelados. Una posibilidad es separar los elementos de la red por los puntos de intersección, y tratar cada elemento resultante como un vector, para determinar su orientación angular y la correspondiente rosa direccional (histograma angular). Si lo que interesa es el grado de separación entre los elementos de la trama, puede recurrirse a análoga técnica de morfología matemática como en el caso 1F. El grado de iso o anisotropía puede valorarse mediante una función de covarianza en direcciones ortogonales.

La Figura 1I, por último, corresponde a un **árbol**, es decir un tipo peculiar de grafo, p.ej. un penacho dendrítico o, a nivel macroscópico las ramificaciones del árbol bronquial o un árbol vascular. Existen distintos criterios y técnicas para cuantificar los órdenes progresivos de ramificación a lo largo de las ramas. Mediante técnicas de morfología matemática cabe, tras esqueletizar la imagen, determinar los puntos de bifurcación, así como el número de puntos terminales o el número y distribución en función de su longitud de los segmentos internodales.

## REFERENCIAS GENERALES

Coster M, Chermant JL: Prècis d'Analyse d'Images. Editions du CNRC. Paris, 1985.

Davies JC: Statistics and Data Analysis in Geology. 2ª ed. J. Wiley, Nueva York, 1986.

de Torres, IM: Aplicación de técnicas de análisis de imagen en la valoración del grado de malignidad de los tumores vesicales. Tesis Doctoral. Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1988.

MacDonald N: Trees and Networks in Biological Models. J. Wiley, Chichester, 1983.

Mardia, KV: Statistics of Directional Data. Academic Press, Londres, 1972.

Serra, J: Image Analysis and Mathematical Morphology. Academic Press, Londres, 1982.

Upton G, Fingleton B: Spatial Data Analysis by Example. Vol I. Point Pattern and Quantitative Data. J. Wiley, Chichester, 1985.

(Trabajo correspondiente en parte al Proyecto de Investigación PB86-0376, financiado por la Dirección General de Investigación Cientifica y Técnica)

# ESTUDIO HISTOMORFOMETRICO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

SERGIO SERRANO FIGUERAS

HOSPITAL DEL MAR. BARCELONA.

## Histofisiología ósea en la insuficiencia renal

La osteodistrofia renal resulta de la combinación en proporción variable de las lesiones óseas propias del hiperparatiroidismo y de la osteomalacia, en el contexto de una masa ósea reducida, normal o aumentada.

### Hiperparatiroidismo

La hiperfunción de las glándulas paratiroides sería secundaria a un estado de hipocalcemia. Esta hipocalcemia se produciría por:

a.- Hiperfosfatemia: La reducción del número de nefronas activas disminuye el aclaramiento renal de fosfatos. La hiperfosfatemia resultante induciría una hipocalcemia con el fin de estabilizar el producto calcio/fósforo. Este mecanismo es hipotético y algunos autores opinan que la acción de la hiperfosfatemia es mediada por la Vitamina D (Ver el apartado b.).

b.- Déficit de Vit. D: La destrucción del parénquima renal produce un déficit progresivo de la síntesis de 1,25-(OH)2-VitD3. Este déficit es agravado por la acción inhibidora de la hiperfosfatemia sobre la C1-alfa-hidroxilasa renal (actividad enzimática no substrato dependiente).

En estos enfermos existiría además un déficit en la síntesis extrarrenal de 1,25-(OH)2-VitD3. Este déficit se produciría al disminuir la actividad de la C1-alfa-hidroxilasa extrarrenal (actividad enzimática substrato dependiente) por deplección de los depósitos de 25-(OH)-VitD3.

Los depósitos de 25-(OH)-VitD3 podrían disminuir por:

1) Déficit de Vit. D3: nutrición deficiente, insuficiente exposición solar o melanosis cutis.

2) Inactivación hepática inducida por fármacos.

3) Proteinuria severa: pérdida renal de las proteínas transportadoras de la Vit. D.

El déficit absoluto de los metabolitos activos de la Vitamina D, se asocia a un déficit relativo. Este déficit sería el resultado de una resistencia intestinal a la acción de la Vitamina D sobre la absorción de calcio.

c.- Resistencia del esqueleto a la acción de la parathormona (hipoparatiroidismo relativo).

Osteomalacia

En la insuficiencia renal se puede producir un déficit en la mineralización ósea como consecuencia de:

a.- Hipocalcemia: Puede ser secundaria a:

a.1) Hiperfosfatemia.

a.2) Resistencia esquelética a la acción de la PTH (hipoparatiroidismo relativo).

a.3) Déficit absoluto y/o relativo de Vitamina D.

b.- Aluminio: En los enfermos urémicos, la osteomalacia puede no responder al tratamiento con metabolitos activos de la Vitamina D. Esta observación hizo sospechar que en la patogenia de este tipo de osteomalacia podrían intervenir factores etiológicos no relacionados con el déficit de Vitamina D. La asociación, en alguno de estos enfermos de osteomalacia con turnover disminuido y de encefalopatía por aluminio, hizo considerar la posibilidad de que este metal

tuviera también un papel etiológico en el proceso óseo. El hallazgo de depósitos de aluminio, en las biopsias óseas de enfermos urémicos con osteomalacia, dió credibilidad a esta teoría.

En estos enfermos, el aluminio puede proceder de:

1) Tratamiento con quelantes de los fosfatos.

2) Altas concentraciones de aluminio en el líquido de diálisis.

3) Altas concentraciones de aluminio en el agua de bebida y/o en otras bebidas y alimentos.

El aluminio podría actuar mediante los mecanismos siguientes:

1) Inhibición de la maduración del mineral amorfo. Se ha propuesto este mecanismo debido a la frecuente asociación entre osteomalacia y depósitos de aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado.

   Se supone que en esta localización el aluminio bloquea el avance de la mineralización primaria al unirse al mineral amorfo del frente de mineralización.

2) Inhibición de la actividad de los osteoblastos y/o la diferenciación de sus precursores.

3) Inhibición de la liberación de PTH por acción directa sobre los gránulos de secreción de las células principales de las paratiroides. Este fenómeno podría agravar, en algunos enfermos, el estado de hipoparatiroidismo relativo.

4) Inhibición de la actividad de la C1-alfa-hidroxilasa renal y extrarrenal.

En el momento actual, no se conoce con certeza si la acción del aluminio sobre el hueso es

directa y/o indirecta (metabolismo PTH y/o Vitamina D). Incluso se ha especulado que, en las osteomalacias con turnover disminuido, el aluminio se acumula pasivamente en la interfase hueso mineralizado/osteoide, sin que tenga un papel etiológico directo en el desarrollo del proceso, y de hecho se sabe que la presencia de aluminio en el frente de mineralización está en relación inversa con los niveles de PTH y de 1,25-(OH)2-VitD3.

c.- Otros factores: La presencia de hierro en la interfase hueso mineralizado/osteoide hizo pensar que este metal, al igual que el aluminio, podría interferir en el proceso de mineralización. Sin embargo, no existe una buena correlación entre los depósitos de hierro y la aparición de una osteomalacia. Además hay que tener en cuenta que el hierro difunde con facilidad desde los macrófagos medulares hacia el osteoide y su interfase con el hueso. Por consiguiente, estos depósitos no siempre son el resultado de un proceso que haya tenido lugar in vivo, sino que corresponden a la difusión que puede producirse después de introducir la biopsia en el líquido fijador.

## Hallazgos histológicos en la osteodistrofia renal

De manera esquemática podríamos clasificar las biopsias de estos enfermos en cuatro grandes grupos:

1.- **Biopsias en las que predominan los cambios que sugieren hiperparatiroidismo** (Figura 1). En estas biopsias es frecuente hallar un aumento del volumen trabecular y de la porosidad cortical, puesto que la hipersecreción de HPT puede dar lugar a un incremento de tejido óseo esponjoso y a una pérdida de tejido óseo compacto (las superficies óseas corticales y trabeculares pueden responder de manera diferente frente a un mismo estímulo).

En los enfermos urémicos con "osteitis fibrosa", la extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides determina la regresión de las manifestaciones óseas del hiperparatiroidismo pero pone de manifiesto un trastorno de mineraliza-

ción. Este trastorno no se detectaría en las biopsias óseas previas al estar enmascarado por el exceso de PTH. Por consiguiente, es dudoso que los enfermos con insuficiencia renal presenten formas puras de osteitis fibrosa.

2.- **Biopsias en las que predominan los cambios que sugieren osteomalacia con turnover disminuido** (Figura 1). En estas biopsias el volumen trabecular es variable.

3.- **Biopsias que presentan a la vez cambios de hiperparatiroidismo y de osteomalacia** (Figura 1). En estos casos el volumen trabecular suele estar aumentado (la PTH puede producir una intensa estimulación de la formación ósea).

Los cambios que se observan en estas biopsias son superponibles a los descritos en las osteomalacias con aumento del turnover.

4.- **Biopsias con cambios que sugieren una marcada reducción del turnover y en las que el volumen y espesor del osteoide son normales o están disminuidos** (enfermedad ósea urémica de tipo adinámico, síndrome del hueso muerto, enfermedad ósea urémica de tipo aplásico). En estos casos el volumen trabecular suele estar disminuido. Esta disminución de la masa ósea puede dar lugar a una grave insuficiencia mecánica del hueso.

En las biopsias de tipo adinámico (Figura 1), las superficies trabeculares revestidas por ribetes de osteoide pueden estar aumentadas. Estos ribetes son delgados y corresponden a BRU (Bone Remodelling Unit) en las que se ha producido una interrupción prolongada de la formación ósea (resting seams). Al estudiar estos ribetes con luz UV se pueden observar marcajes únicos finos del tipo inespecífico.

No se conoce de manera precisa la patogenia de estas lesiones óseas. Se ha postulado que estos enfermos habrían sido dometidos a una gran sobrecarga de aluminio (toxicidad sobre las células óseas) con anterioridad a la aparición

del hiperparatiroidismo secundario. Argumentos en favor de esta hipótesis serían el menor tiempo de evolución de la insuficiencia renal y los depósitos óseos de aluminio que suelen presentar estos enfermos.

Al correlacionar los cuatro tipos de osteodistrofia renal con los niveles sanguíneos de PTH, se observa que en el primer y tercer tipo existe un aumento de la concentración sanguínea de esta hormona (hiperparatiroidismo) mientras que en el segundo y cuarto, los niveles sanguineos de PTH suelen estar dentro de los límites de la normalidad (hipoparatiroidismo relativo).

La clasificación estricta de los enfermos con osteodistrofia renal en los cuatro grupos mencionados exige utilizar criterios diagnósticos basados en el cálculo de parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos. Las dificultades técnicas que suponen los estudios dinámicos han dado lugar a clasificaciones basadas, de manera exclusiva, en los parámetros estáticos. Estas clasificaciones, a pesar de ser metodológicamente insatisfactorias, tienen en general una correlación clínica aceptable.

Una de las clasificaciones más extendidas entre los investigadores estadounidenses subdivide a las biopsias de los enfermos urémicos en 4 grupos:

1.- **Leve**: Volumen relativo de osteoide inferior al 15% y volumen relativo de fibrosis medular inferior al 0,5% (27% de los casos).

2.- **Fibrótico** (osteitis fibrosa): Volumen relativo de osteoide inferior al 15% y volumen relativo de fibrosis superior al 0,5% (20% de los casos).

3.- **Osteomalácico**: Volumen relativo de osteoide superior al 15% y volumen relativo de fibrosis inferior al 0,5% (39% de los casos).

4.- **Mixto**: Volumen relativo de osteoide superior al 15% y volumen relativo de fibrosis superior al 0,5% (12% de los casos).

Algunos de los inconvenientes de esta clasificación serían:

a) Clasificar, como formas leves, las biopsias correspondientes a la grave enfermedad ósea urémica adinámica.

b) Clasificar en el grupo mixto a biopsias en las que existe un predominio marcado de cambios propios de hiperparatiroidismo.

En algunos países europeos, se utiliza una clasificación que subdivide a las biopsias de los enfermos urémicos en tres grandes grupos: tipo I (fibroosteoclasia sin osteoidosis), tipo II (osteoidosis sin fibrosis ni osteoclasia) y tipo III (fibroosteoclasia y osteoidosis). En esta clasificación se emplea el término osteoidosis cuando existe un aumento de uno o varios de los parámetros (volumen, superficie y espesor) que valoran el osteoide. Este término no lleva implícita la causa que ha provocado el aumento de esteoide (aumento de la síntesis de matriz y/o mineralización defectuosa).

Cada uno de los tres tipos principales (I, II y III) se subdivide en tres subtipos en función de la valoración del remodelaje: subtipo a (remodelaje disminuido), subtipo b (remodelaje normal o ligeramente aumentado) y subtipo c (remodelaje muy aumentado). En esta clasificación, el remodelaje se valora mediante el cálculo del porcentaje de la superficie de osteoide que está recubierta por osteoblastos cúbicos (OB/OS). En el subtipo a, el OB/OS está disminuido; en el subtipo b, es normal o está ligeramente aumentado; y en el subtipo c, está muy aumentado.

Si la masa ósea está disminuida (osteopenia) se situa el signo "-" precediendo al tipo y subtipo (ejemplo: -IIa), si por el contrario está aumentada (osteosclerosis) se emplea el signo "+" (ejemplo: +IIIc).

**Tipo I.-** Fibroosteoclasia sin osteoidosis. Es un tipo muy infrecuente (<5%).

**Subtipo** Ia: Se caracteriza por la presencia de reabsorción inactiva y por la ausencia de

osteoide y de osteoblastos activos. En estas biopsias, el volumen trabecular suele estar disminuido. El subtipo Ia se halla en la insuficiencia renal aguda y subaguda, así como en las glomerulonefritis tratadas con corticosteroides. Se interpreta que los enfermos con este subtipo presentan una supresión de la función osteoblástica y no han tenido tiempo de desarrollar un trastorno de la mineralización.

Una fracción de los casos de enfermedad ósea urémica adinámica se podría clasificar dentro de este subtipo.

**Subtipo Ib**: Se observa un cierto grado de reabsorción activa y de fibrosis paratrabecular sin que exista aumento del osteoide ni de los osteoblastos activos. Este subtipo puede interpretarse como una fase inicial de la afectación ósea por hiperparatiroidismo secundario.

**Subtipo Ic**: Es probable que este subtipo no existe, puesto que un aumento de los osteoblastos activos suele provocar una aumento del osteoide (osteoidosis).

**Tipo II.-** Osteoidosis sin fibrosis endosteal ni osteoclasia. El 35% de los enfermos con osteodistrofia renal puede clasificarse dentro de este tipo. El 80% de estos casos presenta depósitos de aluminio.

**Subtipo IIa**: Es el subtipo más frecuente del tipo II. Se puede subdividir a su vez en dos variedades:

- Variedad con ribetes finos (osteoidosis de superficie: Sería el resultado de una interrupción prolongada de la fase final de la formación de las BSU (Bone structural unit). La traducción histológica de esta interrupción sería la aparición de resting seams. Se asocia con frecuencia a una disminución del volumen trabecular. Una fracción de los casos de enfermedad ósea urémica de tipo adinámico se podría clasificar dentro de esta variedad.

- Variedad con ribetes gruesos: Sería consecuencia de un marcado retardo en el inicio de la mineralización. Por consiguiente, es frecuente que el límite entre el osteoide y el hueso mineralizado se situe en la línea de cemento. Esta variedad se correspondería con el tipo osteomalácico.

**Subtipo IIb**: No existe.

**Subtipo IIc**: No existe.

**Tipo III.-** Fibroosteoclasia con osteoidosis. El 60% de los enfermos con osteodistrofia renal corresponde a este tipo. El 50% de estos casos presenta depósitos de aluminio.

**Subtipo IIIa**: El aumento de osteoide se acompaña de osteoblastos inactivos así como de reabsorción inactiva y escasa fibrosis paratrabecular.

**Subtipo IIIb**: Es el subtipo de osteodistrofia renal más frecuente. El aumento de osteoide se asocia a osteoblastos activos, reabsorción activa y fibrosis paratrabecular.

**Subtipo IIIc**: Presenta los mismos cambios que el anterior pero con mayor intensidad.

Según sus autores, la ventaja de esta clasificación consiste en permitir un abordaje terapeútico racional de la osteodistrofia de los enfermos urémicos:

En el subtipo IIIb recomiendan la abstención terapeútica. En el subtipo IIIc, si el hiperparatiroidismo no responde al tratamiento con vit. D, sugieren la paratiroidectomía parcial.

En el subtipo IIb, con aluminio tingible en el hueso, proponen el tratamiento con desferroxiamina (eliminación del aluminio del hueso y de las paratiroides). En este subtipo puede ser útil, además, reducir la concentración de calcio del líquido de diálisis, con el fin de estimular la secreción de PTH. La finalidad de esta pauta terapeútica sería

transformar el subtipo IIa primero en IIIa y después en IIIb (IIa –> IIIa –> IIIb).

El tratamiento de los tipos I y II sin aluminio, así como del subtipo IIIa sería mas problemático. Se ha especulado que en alguno de estos casos podría ser útil la estimulación de las paratiroides. Los autores hacen énfasis en la necesidad de una cantidad mínima de células óseas para que sea efectivo cualquier tipo de tratamiento (los subtipos a serían los más refractarios). Asimismo, llaman la atención sobre los riesgos de un tratamiento excesivo. Por ejemplo, un exceso de Vit. D (reducción de la actividad de las paratiroides) o de quelantes de los fosfatos (intoxicación por aluminio) pueden transformar formas IIIb en formas IIIa y IIa (IIIb –> IIIa –> IIa).

Un pequeño inconveniente de esta clasificación es su falta de simetría, puesto que algunos de los subtipos no existen (Ic, IIb y IIc). Otro inconveniente, de carácter más teórico que práctico, sería que no permite separar con nitidez, dentro del grupo III, las formas mixtas de las formas en las que predominan los cambios de hiperparatiroidismo secundario.

En resumen, y dada la rareza del tipo I, esta clasificación quedaría reducida a dos tipos (II y III). El tipo II incluiría las formas osteomalácicas y una fracción de los casos de enfermedad ósea urémica adinámica, mientras que el tipo III reuniría las formas con predominio del hiperparatiroidismo y las formas mixtas. Así pues, los autores no tratan de realizar una interpretación patogénica estricta de los hallazgos morfológicos que proporciona el estudio de la biopsia.

## Detección de aluminio y hierro en las biopsias de los enfermos urémicos

**Al:**

El aluminio se puede localizar mediante técnicas histoquímicas (técnica del ácido aurin-tricarboxílico) en: la interfase osteoide/hueso mineralizado, el osteoide superficies de cemento recubiertas por osteoide o por hueso mineralizado, superficies

de parada, superficie de las lagunas osteocitarias, osteoclastos, y en macrófagos medulares próximos a zonas de reabsorción (el aluminio procedería del hueso adyacente). En ocasiones, también se observa aluminio tingible en los macrófagos de biopsias que no presentan depósitos en el hueso. En estos casos, se ha especulado que los macrófagos, al retener este metal, dificultarían su difusión al tejido óseo.

Las técnicas histoquímicas utilizadas para localizar el aluminio ofrecen muy escasa información acerca de la histología del tejido óseo. Por consiguiente, cuando el osteoide es muy delgado, el aluminio parece estar situado en la superficie trabecular. En estos casos, el estudio con luz ultravioleta puede revelar la existencia de una finísima capa de matriz ósea no mineralizada en relación con los depósitos de este metal.

Cuando los depósitos de aluminio se dan en el contexto de una afectación ósea por hiperparatiroidismo con intensos fenómenos de disección trabecular por los osteoclastos, estos depósitos pueden quedar en una situación peculiar. Los osteoclastos parecen tener dificultades para reabsorber los depósitos de este metal y por consiguiente, excavan túneles en el interior de las trabéculas hasta vaciar el centro de las mismas dejendo únicamente un ribete periférico con aluminio. Por este motivo, en estos casos, los depósitos quedan situados alrededor de orificios que, mediante la técnica del ácido aurin-tricarboxílico, parecen vacios (biopsias óseas con apariencia de "filigrana").

La presencia de aluminio tingible en el espesor del hueso mineralizado (superficies de parada y de cemento) demuestra que al menos, en determinadas condiciones, este metal no impide la aposición de mineral. En estos casos, la mineralización se inicia alrededor de los osteocitos situados en el espesor del osteoide y desde allí se va extendiendo al resto de la matriz. Así, los depósitos de aluminio quedan, al final del proceso, sepultados bajo una capa de mineral.

El análisis cuantitativo de los elementos metálicos contenidos en las cenizas de las biopsias y las técnicas de microanálisis (EDAX, SIMS, LAMMA,

etc.) han permitido demostrar que, en el hueso de los enfermos renales, existe más aluminio que el detectable mediante métodos histoquímicos (aluminio tingible). Las técnicas microanalíticas han demostrado, además, la presencia de este metal en la matriz ósea mineralizada y en el interior de osteoblastos y osteocitos.

En histomorfometría ósea, el parámetro que se suele utilizar para investigar el pepel del aluminio en los distintos subtipos de osteodistrofia renal, es la superficie trabecular relativa con depósitos de aluminio (SAL). Este parámetro corresponde al porcentaje de la superficie trabecular con depósitos de aluminio localizados en la interfase osteoide/hueso mineralizado o situados aparentemente en la misma superficie trabecular. Si valoramos la presencia de aluminio mediante este parámetro, la mayor parte de las biopsias en las que predominan los cambios de hiperparatiroidismo no presentan depósitos de este metal, mientras que la mayoría de las biopsias con osteomalacia o con enfermedad ósea urémica adinámica si los presentan. Las biopsias con lesiones mixtas ocupan también en este aspecto una posición intermedia.

La correlación entre el aluminio tingible y el contenido en las cenizas de las biopsias es buena en todos los subtipos de osteodistrofia renal, excepto en los casos en los que predominan los cambios de hiperparatiroidismo. Las cenizas de estas biopsias tienen mayor contenido en aluminio que el que cabría esperar por el resultado de las técnicas histoquímicas. Estos hallazgos parecen indicar que los niveles altos de hormona paratiroidea favorecen la incorporación de aluminio a la matriz ósea mineralizada. Se ha sugerido que en una primera fase, la PTH estimularía la captación de aluminio por los osteoblastos, los cuales incorporarían este metal a la matriz ósea mineralizada. En una segunda fase, los osteoblastos, debido al efecto tóxico del aluminio, sufrirían una disminución de su actividad. Como consecuencia de este fenómeno, el metal dejaría de incorporarse a la matriz ósea y se acumularía en la interfase entre el osteoide y el hueso mineralizado. El efecto tóxico del aluminio sobre el osteoblasto se manifestaría a través de una inhibición de la mineralización primaria que se podría acompañar o no de una inhibición

de la síntesis de proteínas (matriz ósea). En el caso de que sólo se afectase la mineralización, aparecería una osteomalacia, si además se inhibiese la síntesis de matriz ósea, se desarrollaría la enfermedad ósea urémica adinámica. Sin embargo, como ya hemos mencionado, no existe, en este momento, una teoría capaz de despejar todas las incógnitas que se plantean acerca del papel del aluminio en la osteodistrofia renal.

**Fe:**

El hierro depositado en el hueso, se puede evidenciar mediante diversas técnicas histoquímicas. Las técnicas de Perls y de Turnbull son poco específicas y pierden intensidad con el tiempo. La técnica de elección es la de Gomori (mezcla a partes iguales de ácido clorhídrico al 20% y ferrocianuro potásico al 10%).

Los depósitos de este metal pueden presentar idéntica localización que los depósitos de aluminio y, en ocasiones, es posible demostrar la presencia simultanea de hierro y de aluminio en una misma estructura (por ej.: interfase osteoide/hueso mineralizado). Además, a diferencia del aluminio, el hierro puede acumularse en la interfase entre el osteoide y la médula ósea (¿difusión artefactual?).

No se ha hallado correlación entre la acumulación ósea de hierro y la aparición de osteomalacia. Sin embargo, en algunos procesos, como la hemosiderosis bantú, se ha tratado de relacionar la osteopenia con el incremento del hierro óseo. No obstante, hay que tener en cuenta que, en estos enfermos, el hierro causa cirrosis y diabetes, por lo que no se puede descartar que, los posibles efectos de este metal sobre el hueso, sean de tipo indirecto.

## Curso natural de la osteodistrofia renal

En la mayoría de los enfermos con insuficiencia renal inicial, se observa una osteodistrofia de tipo mixto y de intensidad leve. Este hallazgo sugiere que, con frecuencia, la fase inicial de la osteodistrofia renal es de tipo mixto y que, con posterioridad, esta osteodistrofia puede evolucionar hacia un predominio del hiperparatiroidismo o de la

osteomalacia. No obstante, el número de enfermos biopsiados en la fase inicial de la insuficiencia renal es todavía limitado y, por consiguiente, no podemos descartar que los principales tipos de osteodistrofia renal aparezcan ya desde un principio, o bien que el proceso se inicie mediante una afectación por hiperparatiroidismo, evolucione hacia un tipo mixto y termine en forma de osteomalacia.

Se ha comprobado también que el tratamiento puede convertir un tipo de osteodistrofia renal en otro. Por consiguiente, es lógico pensar que no existe un solo patrón evolutivo y que la historia natural del proceso puede variar en función de las características de cada paciente.

## Otros hallazgos histológicos

Amiloide: En los enfermos con amiloidosis e insuficiencia renal, las biopsias óseas, realizadas para estudiar la osteodistrofia, pueden demostrar la presencia de amiloide en las paredes de los vasos situados en la médula ósea.

En algunos enfermos sometidos a hemodiálisis periódica se produce un depósito de beta microglobulinas, en diversos tejidos, en forma de material amiloide. Este fenómeno sería el resultado de la disminución del aclaramiento renal de estas proteinas y de un aumento de su síntesis inducido por el contacto de las células sanguíneas con la membrana de diálisis (problemas de biocompatibilidad de las membranas de diálisis). En estos enfermos los acúmulos masivos de amiloide (amiloidomas) en la médula ósea, pueden dar lugar a una atrofia del tejido óseo adyacente (imágenes radiológicas de carácter lítico) y a la aparición de fracturas (por ej.: fracturas de cuello de fémur).

Silicona: La silicona, que forma parte del material utilizado para fabricar las líneas de algunos sistemas de hemodiálisis, se puede desprender en forma de pequeñas partículas muy refringentes. Estas partículas se pueden depositar en la médula ósea y provocar una reacción granulomatosa.

Cristales de oxalato cálcico: Se localizan en la médula ósea y en el hueso de enfermos con oxalosis primaria o secundaria. Estos cristales birrefringentes pueden tener forma acicular y orientación radial o disponerse en forma de pequeñas escamas apiladas. En la oxalosis primaria, la formación masiva de cristales de oxalato càlcico puede dar lugar a una gran destrucción de hueso trabecular y/o cortical. En estas condiciones, la hipersecreción de PTH inducida por la insuficiencia renal, que presentan estos enfermos, favorece la incorporación de oxalato al tejido óseo. Por consiguiente, en esta situación, podría ser útil realizar una paratiroidectomía.

**La osteodistrofia del enfermo urémico después del trasplante renal**

El trasplante renal, si tiene resultados funcionales satisfactorios, determina una rápida regresión de la osteodistrofia del enfermo urémico. Por el contrario, si después del trasplante, el filtrado glomerular obtenido es bajo, la osteodistrofia persistirá en mayor o menor grado.

En los enfermos trasplantados con éxito, es frecuente hallar un ligero aumento del volumen y del porcentaje de las superficies trabeculares revestidas por osteoide. Estos hallazgos podrían estar o no relacionados con alteraciones en el metabolismo de la Vitamina D. Además, en estos enfermos, el tratamiento con corticosteroides e inmunosupresores suele inducir una disminución de la masa ósea trabecular.

En nuestra experiencia, los depósitos residuales de aluminio no parecen afectar la recuperación de la osteodistrofia renal. Sin embargo, la ingestión excesiva de antiácidos que contienen aluminio (tratamiento de las complicaciones gástricas provocadas por los corticosteroides) podría mantener a estos enfermos expuestos a niveles potencialmente tóxicos de este metal.

## Bibliografía


Aubia, J., Masramon, J., Serrano, S. y cols. Influence of Cyclosporyn-A on the repair process of renal osteodistrophy after transplantation. The Lancet, Vol. 1, 1988, 1048-1049.

Aubia, J., Serrano, S., Mariñoso, Ll. y cols. Osteodistrophy of diabetics in chronic dialysis: A histomorphometric study. Calcified Tissue International, Vol. 42, 1988, 297-301.

Coburn, J.W., Salusky, I.B., Sherrard, D.J. y Goodman, W.A. The renal osteodystrophies: Lessons learned (and to be learned) about the pathophysiology of structural changes of bone. En: Proceedings of the 5th International Workshop on Bone Morphometry. Niigata, Nishimura Co., Tld. En prensa.

Cournot-Witmer, G., Zingraff, J., Plachot, J.J., Escaig, F., Lefevre, R., Boumati, P., Bourdeau, A., Garabedian, M., Galle, P., Bourdon, R., Drueke, T. y Balsan, S. Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: Relationship to matriz mineralization. Kidney International, Vol. 20, 1981, 375-385.

Cournot-Witmer, G., Plachot, J.J., Bourdeau, A., Lieberherr, M., Jorgetti, V., Mendes, V., Halpern, S., Hemmerle, J., Drueke, T. y Balsan, S. Effect of aluminum on bone cell localization. Kidney International, Vol. 29, Suppl. 18, 1986, S-37-S-40.

Delling, G., Luhmann, H., Bulla, M., Fuchs, C., Henning, H.V., Jansen, J.L.J., Kohle, W. y Schulz, W. The action of 1,25 (OH) 2D3 on turnover kinetic, remodelling surfaces and structure of trabecular bone in chronic renal failure. Contr. Nephrol., 18, 1980, 105-121.

Ellis, H.A., McCarthy, J.H., Herrington, J. Bone aluminum in hemodialysed patients and in rats injected with aluminum chloride: relationship to impaired bone mineralisation. J. Clin. Pathol., 32, 1979, 832-844.

González-Posada, J.M., Torres, A., Lorenzo, V., Losada, M., Maceira, B., Hernández Nieto, L. y Díaz-Flores, L. Valor de los métodos no cruentos en el estudio de la osteodistrofia renal: comparación con la histomorfometría ósea. Medicina Clínica, Vol. 88, Nº 7, 1987, 268-273.

Hodsman, A.B., Sherrard, D.J., Alfrey, A.C., Ott, S., Brickman, A.S., Miller, N.L., Maloney, N.A. y Coburn, J.W. Bone aluminium and histomorphometric features of renal osteodystrophy. J. Clin. Endocr. Metabolism., Vol. 54, Nº 3, 1982, 539-545.

Malluche, H.H. y Faugere, M.C. Atlas of mineralized bone histology. Basilea, Karger AG, 1986, 70-103.

Ott, S.M., Maloney, N.A., Coburn, J.W., Alfrey, A.C., Sherrard, D.J. The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodysthrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. N. Engl. J. Med., Vol., 307, Nº 12, 1982, 709-713.

Schmidt, P.F., Zumkley, H., Barckhaus, R., Winterberg, B. Localization of aluminum in bone cells from patients with dialysis osteomalacia. Trace Elements in Medicine 1, 1984, 167-171.

Sherrard, D.J., Baylink, D.J., Wergedal, J.E. y Maloney, N.A. Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 39, 1974, 119-135.

Teitelbaum, S.L. Renal osteodystrophy. Human Pathology, Vol. 15, Nº 4, 1984, 306-323.

Teitelbaum, S.L. Metabolic and other nontumorous disorders of bone. En: Anderson's Pathology, Kissane J.M. ed., St. Louis, CV Mosby Co., 1985, 1732-1735.

**FIGURA 1**

| ODR | OSTEOIDE | | FIBROSIS | RETARDO DE LA MINERALIZACION (MLT) | VELOCIDAD DE APOSICION DE MINERAL (M) |
|---|---|---|---|---|---|
| | VOLUMEN | ESPESOR | | | |
| HIPERPARA. | ↑ | N | ↑ | N | N |
| MIXTA | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ |
| OSTEOMALACIA | ↑ | ↑ | --- | ↑ | ↓ |
| ADINAMICA | ↓ N | ↓ N | --- | ? | ↓ |

# "CITOMETRIA DE FLUJO EN PATOLOGIA"

**Jose Mª Vera Román**

**Hospital General. Castellón.**

Los citómetros de flujo operan básicamente mediante un principio fotoelectrónico. Células en suspensión en una finísima columna acuosa foto-inexcitable, pasan una a una a través de un haz de luz láser (otra forma de energía óptica puede usarse). La señal *transmitida* y *reflejada* por cada una de ellas es recogida por fotosensores desde donde se van transmitiendo las señales para ser almacenadas en un ordenador. Las señales integradas en un histograma pueden visualizarse en un monitor a medida que se van acumulando; y, posteriormente, se pueden analizar los histogramas almacenados en discos.

La señal emitida en sentido anterior es proporcional al tamaño celular (teóricamente consideradas las células como esferas); y, la de en ángulo de 90º es proporcional a la densidad de partículas citoplásmicas ("granularidad"). Estas señales pueden recogerse simultáneamente a las emitidas por marcadores fotosensibles de otro constituyente celular, con lo que pueden conseguirse histogramas tridimensionales. La señal emitida debe ser proporcional a la cantidad de tal constituyente, si previamente se ha conseguido un marcaje estoquiométrico entre marcador y constituyente a estudio.

Para aislar y conseguir una suspensión celular homogénea, el tejido ha de ser tratado mecánica y enzimáticamente para liberar las células de forma individual. Es fundamental conseguir suspensiones celulares homogéneas, sin agregados de las mismas ni los residuos ("debris") fibrilares de la matriz tisular; ni, en la medida de lo posible, células fragmentadas que se producen en el proceso de la disgregación. Una vez conseguida la suspensión el componente celular a estudio puede marcarse con la sustancia fotosensible *ad hoc*.

Otra posibilidad de los Citómetros es la separación de células previamente seleccionadas en base a las diferencias recogidas a su paso por el haz luminoso.

# LA CITOMETRIA INTERACTIVA EN PATOLOGIA

**H. GALERA DAVIDSON**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN MACARENA". SEVILLA.**

Durante estos últimos años, hemos asistido a una eclosión de estudios cuantitativos que han pretendido ilustrarnos la utilidad clínica y académica de la medición de parámetros microscópicos. La citometría de flujo ha llamado la atención de numerosos patólogos por su rapidez y precisión de medida, si bien se basa en una instrumentación costosa, cuya capacidad y calidad de selección no son muy elevadas. Por el contrario, la citometría interactiva es un método cuantitativo muy específico del patólogo, en el que su capacidad de reconocimiento y selección es habitualmente aplicada; en ella se mide con despreciable índice de error lo que se observa y selecciona en el complicado proceso del estudio microscópico. A continuación vamos a exponer algunas de las capacidades clínicas de un sistema de citometría interactiva, destinado principalmente a la medida del DNA y basado en un microcomputador de bajo coste.

Estudios de valoración del pronóstico.- El patrón ploide provee una información importante para el tratamiento de pacientes con tumores de diferentes localizaciones. Durante muchos años ha sido factible la determinación del contenido de DNA de células y tejidos, pero el proceso era complicado. El interés de la evaluación del DNA en muchos tipos de lesiones ha resurgido últimamente como un esfuerzo para relacionar el diagnóstico y el pronóstico con la ploidía del DNA. Los avances tecnológicos han permitido lograr la valoración del DNA de una forma muy rápida.

Control de calidad.- Uno de los mayores potenciales de la citometría interactiva de alta resolución se encuentra en el área del control de calidad de los diagnósticos citológicos e histológicos. La comparacion de los resultados obtenidos de las muestras histológicas y citológicas permite determinar si el sitio biopsiado es el correcto.

Respuesta al tratamiento.- La evaluación de la ploidía, permite advertir elementos aneuploides recurrentes, indicativos de respuesta pobre, como ejemplo de seguimiento monitorizado de tratamientos con radiacio

nes, quimioterapia, laserterapia o cirugía. En este sentido también es útil monitorizar otros cambios orientativos de características o perfiles celulares durante el tratamiento.

Heterogeneidad tumoral.- Este fenómeno de la heterogeneidad de clonas celulares en un mismo tumor, ha adquirido extraordinario interés por sus importantes implicaciones en el comportamiento clínico; en particular, está estrechamente relacionado con las propiedades metastatizantes y con la respuesta terapeútica. El tratamiento de los tumores heterogeneos debe ir dirigido contra las distintas clonas celulares que coexisten y que pueden ser demostradas por evaluación del DNA célular.

Valoración de tinciones inmunológicas.- En el cáncer de mama el estudio de los niveles de receptores de hormonas provee un medio de predecir la respuesta de los tumores a la hormonoterapia. En este sentido es factible medir los niveles de tinción inmunológica por medio de análisis de imagen de alta resolución. Nosotros hemos aplicado el análisis de imagen computerizado para determinar el contenido en receptores de

estrógenos en cortes tisulares de carcinomas de mama. Los cortes fueron teñidos con anticuerpos monoclonales para receptores de estrógenos por medio de una técnica inmunoperoxidásica indirecta. La densidad óptica de cada núcleo teñido para receptores de estrógenos y contrateñido con verde metilo la consideramos representativa de su contenido en receptores de estrógenos, una vez efectuada la sustracción de la densidad óptica media de los controles negativos teñidos solamente con verde metilo. La densidad óptica media de 100 a 150 núcleos por caso la comparamos con el valor del contenido de receptores de estrógenos de cada tumor determinado por métodos bioquímicos, encontrando un coeficiente de correlación de 0.83. Estos resultados apoyan el valor de la aplicación del análisis de imagen para la estimación cuantitativa de los receptores de estrógenos teñidos inmunohistoquímicamente.

Indice de proliferación celular.- El anticuerpo monoclonal Ki-67 reconoce un antígeno nuclear que se expresa en células proliferantes ($G_1$, S, $G_2$ y M) pero que no se expresa en células en reposo ($G_0$). La inmunotinción ha sido utilizada para valorar los

índices de proliferación celular en diversas lesiones patológicas benignas y malignas; la interpretación de los resultados requiere contar grandes cantidades de células proliferantes, lo cual es un procedimiento tedioso que exige mucho tiempo y que no siempre es objetivo. Nosotros hemos aplicado un programa especial de citometría interactiva para evaluar los índices de proliferación celular en varios tejidos. En unos pocos segundos unas mil células pueden ser analizadas para detectar el contenido en Ki-67, con un apropiado ajuste del contraste de la imagen. El sistema puede ser utilizado con sustratos standard de inmunoperoxidasa y contratinción con hematoxilina, pero, sin embargo, se están actualmente desarrollando combinaciones óptimas de contratinción y colores del sustrato inmunoenzimático.

Histometría.- Con citometría interactiva se pueden obtener importantes datos cariométricos e histométricos, mediante un programa especial diseñado para medir conjuntamente diversas propiedades relevantes desde el punto de vista diagnóstico. Estos parámetros cariométricos e histométricos incluyen la medida del contenido de DNA (densidad óptica), tamaño, redondez, textura, forma y distancia nuclear en proximidad. No

sotros estudiamos estas propiedades y sus derivadas estadísticas en los carcinomas renales, como una función del grado tumoral, clasificación histopatológica y supervivencia de los pacientes. Los resultados preliminares permitieron advertir que existía una correlación entre el grado histopatológico y diversas variables histométricas, tales como elongación nuclear y densidad mitótica. El análisis estadístico también demostró una relación muy significativa entre la supervivencia (y metástasis) y el grado de elongación nuclear y el grado tumoral. Los pacientes que murieron en nuestro estudio tendían hacia un elevado número de mitosis, núcleos elongados y alto grado tumoral.

También es posible disponer de un programa de citometría interactiva para el análisis cuantitativo de cortes de tejidos estratificados. Se pueden medir objetivamente algunas propiedades útiles para el diagnóstico en estos tejidos; para ello se estudian los resultados del análisis de imagen de los detalles nucleares en el amplio contexto de la posición relativa de los núcleos dentro del corte de tejido y sus relaciones con estructuras histológicas y entre si mismos.

## Bibliografía

AMERIGO, J., GONZALEZ-CAMPORA, R., MUÑOZ, M.D., FERNANDEZ-SANZ, J. Y GALERA, H.: Estudio morfométrico y funcional de la regeneración tiroidea tras tiroidectomía subtotal. Patología, 20: 132-136, 1987.

AUER, G. y ZETTERBERG, A.: The prognostic significance of nuclear DNA content in malignant tumors of breast, prostate, and cartilage. En: Advances in Clinical Cytology. 2º vol. Ed. L.G. Koss, D.V. Coleman. Nueva York, Masson Publishing USA, pp. 123-134, 1984.

BIBBO, M., BARTELS, P.H., DYTCH, H.E. y WIED, G.L.: Ploidy measurements by high-resolution cytometry. Analyt. Quant. Cytol. Histol., 7: 81-88, 1985.

BIBBO, M., GALERA, H., DYTCH, H.E., GONZALEZ DE CHAVES, J., LOPEZ-GARRIDO, J., BARTELS, P.H. y WIED, G.L.: Karyometry and histometry of renal cell carcinoma. Analyt. Quant. Cytol. Histol., 9: 182-187, 1987.

BUR, M., BIBBO, M., DYTCH, H.E., PRESS, M.F., HOLT, J.A., GREENE, G.L. y WIED, G.L.: Estrogen receptor quantitation in FNA of breast cancer by cell image analysis: Preliminary report (en preparación).

FRIEDLANDER, M.L., HEDLEY, D.W. y TAYLOR, I.W.: Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumors. J. Clin. Pathol., 37: 961-974, 1984.

FRIEDLANDER, M.L., TAYLOR, I.W., RUSSEL, P., MUSGROVE, E.A., HEDLEY, D.H. y TATTERSALL, M.H.N.: Ploidy as a prognostic factor in ovarian cancer. Int. J. Gynecol. Pathol., 2: 55-63, 1983.

GALERA, H., BIBBO, M., BARTELS, P.H., DYTCH, H.E., PULS, J.H. y WIED, G.L.: Correlation between automated DNA ploidy measurements of Hürthle cell tumors and their histopathologic and clinical features. Analyt. Quant. Cytol. Histol., 8: 158-167, 1986.

GALERA, H., BIBBO, M., BARTELS, P.H., DYTCH, H.E., GONZALEZ-CAMPORA, R., SANCHEZ-GALLEGO, F. y WIED, G.L.: Differential diagnosis between follicular

adenoma and follicular carcinoma of the thyroid by marker features. Analyt. Quant. Cytol. Histol., 8: 195-200, 1986.

GALERA, H., BIBBO, M., DYTCH, H.E., GONZALEZ-CAMPORA, R., FERNANDEZ, A. y WIED, G.L.: Nuclear DNA in anaplastic thyroid carcinoma with a differentiated component. Histopathology, 11: 715-722, 1987.

GONZALEZ-CAMPORA, R., HERRERO, A., LERMA, E., SANCHEZ-GALLEGO, F. y GALERA, H.: Hürthle cell and mitochondrion-rich cell tumors. Cancer, 57: 1154-1163, 1986.

HART, J.R. y FIDLER, I.J.: The implications of tumor heterogeneity studies on the biology and therapy of cancer metastasis. Biochem. Biophys. Acta, 651: 37-50, 1981.

LERMA, E., GONZALEZ-CAMPORA, R., AMERIGO, J., RUBI, J. y GALERA, H.: Morphometric study of bone marrow in chronic lymphocytic leukemia. Analyt. Quant. Cytol. Histol., 10: 28-32, 1988.

LJUNGBERG, B., STENLING, R. y ROOS, G.:DNA content in renal cell carcinoma with reference to tumor heterogeneity. Cancer, 56: 503-508, 1985.

PRESS, M.F., HOLT, J.A., HERBST, A.L. y GREENE, G.L.: Immunocytochemical identification of estrogen receptor in ovarian carcinomas: Localization with monoclonal estrophilin antibodies compared with biochemical assays. Lab. Invest., 53: 349-361, 1985.

PULS, J.H., BIBBO, M., DYTCH, H.E., BARTELS, P.H. y WIED, G.L.: Micro-TICAS: The design of an inexpensive video-based microphotometer/computer system for DNA ploidy studies. Analyt. Quant. Cytol. Histol., 8: 1-7, 1986.

VOLM, M., DRINGS, P., MATTERN, J., SONKA, J., VOGT-MOYKOPF, I. y WAYSS, K.: Prognostic significance of DNA patterns and resistance-predictive tests in non-small cell lung carcinoma. Cancer, 56: 1396-1403, 1985.

WIED, G.L., BARTELS, P.H., DYTCH, H.E., PISHOTTA, F.T. y BIBBO, M.: Rapid high-resolution cytometry. Analyt. Quant. Cytol., 4: 257-262, 1982.

# EL SISTEMA EXPERTO EN EL DIAGNOSTICO CITOLOGICO

**JAVIER DE AZUA BLANCO**

**HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO. ZARAGOZA.**

Se entiende por "sistemas expertos" aquellos sistemas informáticos que debido a la gran cantidad de conocimientos que tienen y a su peculiar comportamiento se aproximen al de un ser humano experto en el tema de que se trate. Son, en definitiva, un conjunto de programas con su base de datos y de conocimientos que hacen que el ordenador esté dotado de un saber y de una capacidad tales que le permiten actuar a nivel de un especialista.

El sistema experto que ahora presentamos corresponde a un sistema de diagnóstico citológico, aplicado a la punción aspiración con aguja fina de la patología mamaria.

Como en todos estos sistemas cuenta con una "base de datos", una "base de conocimientos" y un motor inferencial que relaciona una con otra.

La base de conocimientos contiene todo lo que está relacionado con la aplicación. La amplitud de los conocimientos contenidos es lo fundamental para su rendimiento. Este conocimiento puede ser de dos tipos: por una parte, los conocimientos compartidos por todos, en los que todos los especialistas están de acuerdo y corresponden a los que encontramos en la bibliografía especializada, por otra, el llamado "saber heurístico", que es el saber de la práctica, de la experiencia. Este conocimiento heurístico, al que lo podríamos llamar también "sentimiento", "impresión", "olfato", etc... es, obviamente, el más difícil de volcar de una forma objetiva y lógica en un programa, pero es también el que diferencia al verdadero experto del conocimiento enciclopédico.

Para la confección de nuestra base de conocimientos hemos partido de un estudio lógico de los parámetros que integran un diagnóstico citológico, diferenciando dichos parámetros en: substancia de fondo, cantidad celular, tipo celular, agrupaciones celulares, modificaciones.

A cada uno de estos parámetros corresponde un conjunto de posibilidades que se combinarán entre si para dar lugar a los distintos diagnósticos. Cada uno de estos conjuntos lleva asignado un código de seis dígitos, en los que los tres primeros identificarán el parámetro y los tres restantes las diferentes posibilidades del conjunto. Por ejemplo, a la substancia de fondo serosa se le asigna el código 020001, ésto quiere decir que el 020 corresponde a substancia de fondo, y el 001 a la de tipo seroso.

Para poder efectuar esta codificación ha sido necesario el desglosar todas las posibilidades existentes en los diferentes parámetros y por tanto considerar aisladamente todos los factores, con sus diferentes matices, que pueden integrar un diagnóstico citológico. En este sistema hemos considerado una capacidad de 8.000 factores que pueden combinarse entre si para llegar a una posibilidad de 57 diagnósticos diferentes, siempre referidos a la mama. No obstante, el sistema queda abierto ante la posibilidad de nuevos diagnósticos diferenciales ya que la misma naturaleza dinámica de la citología y su constante evolución impide o contraindica un sistema cerrado.

Una vez desglosados estos factores es necesario agruparlos convenientemente para constituir los diagnósticos; es en esta fase en la que el experto humano vuelca "todos" sus conocimientos para valorar adecuadamente la importancia de cada uno de estos factores, asignando a cada uno de ellos un valor determinado que en algunas ocasiones podrán ser patognomónicos, en otras reafirmantes y en otras excluyentes. Por ejemplo: el aumento de tamaño y actividad nuclear, la existencia de nucleolos prominentes y la distribución irregular de cromatina no son, por sí solos, factores determinantes de malignidad, pero si lo son reafirmantes cuando van agrupados. La existencia de células con transformación apocrina o hidrosadenoide será factor determinande para cualquier tipo de diagnóstico de los que denominamos de "tipo Reclus", pero a su vez son excluyentes de cualquier otro tipo de diagnóstico.

Con la valoración de cada uno de estos factores, que puede y de hecho es diferente para cada diagnóstico, podemos asignar unos valores probabilísticos para cada uno en dependencia de los datos que el "usuario" aporte.

El usuario es la persona que está ya utilizando el sistema para aprender, es la que confecciona la base de datos. Estos datos son los que observa al microscopio y después traduce en el sistema de codificación para poder introducir en el ordenador.

El motor inferencial ha sido ya prácticamente explicado al hablar de la base de conocimientos. Relaciona la base de conocimientos con los datos aportados y nos ofrece los posibles diagnósticos de acuerdo con ellos.

Veamos a continuación un ejemplo práctico de funcionamiento:

Al seleccionar el programa nos aparecen en pantalla tres posibilidades: finalizar tareas, ayuda y codificación-diagnosis.

El usuario o estudiante comienza a ver al microscopio sus preparaciones y apunta los parámetros observados: substancia de fondo de tal tipo, cantidad de células, modificaciones, etc... En un momento de-

terminado puede necesitar una ayuda en cuanto a como describir, por ejemplo, una agrupación celular, ya que ésta puede ser simplemente placa o acúmulo, o placa monomorfa en monocapa, o en multicapa, o etc...

Es evidente que el estudiante, por el mero hecho de serlo, no va a tener un concepto claro y fluido, digamos "on line", de todas estas posibilidades, que, como hemos dicho, representan valores que se traducirán después a la hora de la confección del diagnóstico, por lo tanto es necesario que pueda consultar las ayudas correspondientes a cada parámetro para que sus observaciones microscópicas queden correctamente reflejadas y con la mayor amplitud posible. Por otra parte, en esta función de ayuda viene expresado también el código correspondiente a cada factor considerado, que será necesario introducir para que funcione el sistema.

Una vez introducidos todos los códigos de los factores observados, es decir, al introducir todos los datos, el motor inferencial los relacionará con la base de conocimientos y nos ofrecerá por

pantalla las posibilidades diagnósticas expresadas en términos probabilísticos, pudiendo ocurrir que nos ofrezca una posibilidad por encima del 95%, es decir, un solo diagnóstico que podemos considerar patognomónico. Otras veces podemos obtener también un solo diagnóstico, pero con una probabilidad del 80 al 95 por ciento. Esto quiere decir que, con los datos aportados, lo más probable es que se trate de ese tipo de diagnóstico, pero que no hayamos aportado la totalidad de datos que nos permitan afirmar que es ese el único diagnóstico posible. En otras ocasiones obtendremos con la misma probabilidad un conjunto de posibilidades diagnósticas indicándonos entonces que debemos "afinar" más en los datos para llegar a excluir los que no fueran correctos. Esta opción es importante ya que hemos comprobado como con una cierta frecuencia aparecen posibilidades de diagnóstico en las que el estudiante no había pensado y que constituían el verdadero diagnóstico objeto de estudio. Finalmente nos podemos encontrar con la posibilidad de que los datos aportados no permitan ningún tipo de diagnóstico. Esta última posibilidad la encuentra el principiante con más frecuencia de la que le agrada-

ría, pero es fundamental para obligarle a reconocer sus propias limitaciones y estimularle a estudiar con más detenimiento y método los frotis que tiene delante.

# APROXIMACION DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL AL DIAGNOSTICO EN ANATOMIA PATOLOGICA.

O.Ferrer-Roca

Catedra de Anatomia Patologica. Facultad de Medicina

Universidad de La Laguna. Tenerife 38071. Canarias

Segun Shortliffe y Buchanan (1975) en algunas areas y muy especialmente en medicina el analisis probabilistico de los hechos es en muchos casos imposible por tener pocos datos o por que el conocimiento en si mismo es muy imperfecto. Por ellos los SISTEMAS EXPERTOS que tienen como finalidad imitar el comportamiento humana, obligados a operar con situaciones del mundo real, deben razonar con informaciones inciertas, es decir de las que no se esta totalmente seguro, pero sobre las que tenemos razones para pensar que sean " probablemente " verdad; nos movemos por lo tanto entre la certidumbre de verdad ( valor 100 ) y la certidumbre de falsedad ( valor 0 ) utilizando un sistema que nos permita manejar estos FACTORES DE CERTEZA.

La utilizacion de la INCERTIDUMBRE para el razonamiento es un area compleja de la Inteligencia Artificial necesaria en dos ocasiones: a) Cuando no se tiene toda la informacion y b) Cuando el conocimiento en si mismo es impreciso.

Para llegar a un cierto grado de certeza, es decir para generar un sistema experto en el campo DIAGNOSTICO, PRONOSTICO o de VISION ARTIFICIAL para el escreening automatico, debemos determinar en primer lugar: A) Los factores de certeza de los hechos primarios, que en nuestro caso seran fundamentalmente parametros morfometricos, densitometricos, texturales, arquitecturales, de cuantificacion inmunohistoquimica ... junto a datos de la historia clinica; estos factores se obtienen generalmente de un estudio preliminar ( TRAINING SET ) suficientemente amplio. En segundo lugar: B) Combinar los factores de certeza extraidos en el apartado anterior para llegar a la certeza de un evento mas complejo del tipo diagnostico, pronostico, reconocimeinto... Estas reglas decisorias seran testadas posteriormente en casos problema ( TEST SET ).

Como el sistema no produce generalmente buenos resultados al primer intento se deben modificar los factores de certeza, cambiar las reglas decisorias o incluso la teoria usada en el apartado B, hasta conseguir la finalidad para la que fue diseñado.

Obviamente cuanto mas eficaces y reproducibles sean los parametros utilizados resultara mas sencillo y exacto el diagnostico y/o pronostico final, de ahi la importancia vital de seleccionar PARAMETROS POTENTES Y REPRODUCIBLES, es decir parametros que no se vean influenciados por factores aleatorios del tipo de tincion, preparacion de la muestra etc... La mayoria de los obtenidos en nuestro software TEXCAN por analisis textural lineal de la cromatina cumplen estos requisitos y son por ejemplo : las transiciones de niveles de gris interactivas o obtenidas atraves de filtros de contornos potentes como el cero-crossing, parametros granulometricos ... Asi mismo desde el punto de vista pronostico en aquellos tumores con receptores estrogenicos y de progesterona el numero de celulas positivas y el grado de positividad de las mismas juegan un importante papel pronostico y de indicacion terapeutica todavia inexplorado. Los parametros seleccionados deben ser porsupuesto ajustados para cada tipo de problema y aunque exista literatura previa,la experiencia diagnostica ( incluso subconsciente ) del patologo es el mejor aliado en la seleccion de parametros o en la manipulacion de los mismos intentando incrementar aquellas diferencias poco aparentes mediante tecnicas de analisis de imagen hoy en dia a nuestro alcance a bajo costo.

Muchos son los factores pronosticos recogidos en la literatura y pocos encambio los ensayos integrados para generar sistemas expertos con finalidad pronostica, diagnostica o de deteccion automatica en Anatomia Patologica. Asi por ejemplo, es bien sabido el valor pronostico de la morfometria en el carcinoma de mama o de la estereologia en los adenocarcinomas clasicos de endometrio, intestinales etc. hasta llegar a las tecnicas estructurales mas avanzadas de la Teoria de los Grafos aplicado a la distribucion estructural del tejido, ya sea de los nucleos celulares, de las estructuras glandulares o estructuras mas complejas.

Nuestra experiencia en el diagnostico automatico esta basada en la distincion de dos subtipos celulares en los carcinomas de tiroides en los que las celulas obtenidas segun la tecnica de Hedley (1983) de los bloques de parafina muestran el artefacto caracteristico que permite reconocer por analisis de imagen y con tan solo dos

parametros de nuestro software TEXCAN, qué celulas son de aspecto folicular y cuales de aspecto papilar, con una eficiencia global del 95% y del 100% para las celulas papilares, utilizando como primer parametro el numero de lineas de textura por area y como segundo parametro en area total celular sin textura.

# CITOLOGIA POR PUNCION ASPIRACION CON AGUJA FINA

**Moderador:** Dr. J. M. Rivera.
*Hospital de Cruces, Bilbao.*

**Participantes:**

1 – Dra. N. Tallada. *Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*
2 – Dr. F. Mazorra. *Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*
3 – Dra. A. de Cos. *Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*
4 – Dr. J. M. Viguer. *Hospital La Paz, Madrid.*
5 – Dra. M. Santamaría. *Hospital de Navarra, Pamplona.*
6 – Dr. J. Rodríguez-Costa. *Hospital Gregorio Marañón, Madrid.*
7 – Dr. L. López. *Clínica Dexeus, Barcelona.*
8 – Dr. C. Lacruz. *Hospital Gregorio Marañón, Madrid.*
9 – Dra. T. Miralles. *Hospital General de Asturias, Oviedo.*
10 – Dr. J. de Azúa. *Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.*

# CLUB DE NEUROPATOLOGIA

**Moderador:** Dr. J. Figols.
*Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*

**1** Dr. J. Figols.
*Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*

**2** Dr. S. Madero.
*Hospital 12 de Octubre, Madrid.*

**3** Dr. J. A. Giménez-Mas.
*Hospital Miguel Servet, Zaragoza.*

**4** Dr. C. Morales-Bastos.
*Hospital La Paz, Madrid.*

**5** Dra. C. Navarro.
*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*

**6** Dres. C. Sáez, E. Andrada e I. Chinchón.
*Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, y Hospital Manuel Lois, Huelva.*

Santander, 28-31 de Mayo, 1989

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## CLUB DE NEUROPATOLOGIA

**CASO 1**. J Figols. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander.

Paciente varón de 11 años de edad, que es remitido al Servicio de Neurocirugía del Hospital "Marqués de Valdecilla" con una historia de episodios de cefaleas y vómitos y, posteriormente, crisis en hemifacies izquierda. La exploración neurológica se encontraba dentro de límites normales. El EEG evidenció sufrimiento parieto-temporal derecho, acentuado por la hiperventilación. Tras estudios neurorradiológicos, que incluyen TAC y angiografías, se diagnosticó de tumor en región temporal derecha. Fue intervenido, extirpándosele una masa tumoral de 8 x 6 x 2,5 cm. de color blanquecino y consistencia firme elástica. Tras un postoperatorio sin complicaciones, es dado de alta 11 días después de la intervención. Un año y 4 meses después, vuelve a ingresar por recidiva tumoral en la misma localización. Realizada la craniectomía, se observó una masa blanquecina de aspecto poco vascularizado que parecía afectar a la pared del ventrículo. El diagnóstico histológico no varió desde la primera intervención. Las preparaciones histológicas del Seminario corresponden al tumor recidivado.

**CASO 2**. S Madero. Hospital "Doce de Octubre". Madrid.

Niño de 3 años de edad sin antecedentes familiares ni personales de interés que en los 3 meses anteriores a su ingreso en nuestro Centro presenta 4 episodios de crisis con desviación óculo-cefálica, pérdida de conocimiento y encajamiento mandibular. El examen muestra un paciente afebril, desinhibido, hiperquinético, que permanece alerta y orientado. La TAC muestra una masa bien delimitada en línea media, adherida a lámina cribosa, que afecta a la corteza, que capta contraste de forma ávida y uniforme, y que produce un importante edema periférico bifrontal. Se extirpa masa de 2,5 x 2 cms. remitida para estudio anatomopatológico.

**CASO 3**. JA Giménez-Mas. Hospital "Miguel Servet". Zaragoza.

Varón de 25 años. Antecedentes de etilismo crónico. Ingresa por vez primera en la Unidad de Infecciosos del Hospital, cuatro años ante-mortem, por fiebre y lesiones eczematosas en cuello y cuero cabelludo. En la analítica destaca leucopenia con linfocitos T-4 al 16 %, y cociente OKT4/OKT8 = 0.8. VIH +. Posteriormente reingresa en varias ocasiones con fiebre, bacteriemia por salmonella, lesiones cutáneas por Herpes simple, candidiasis, lesiones exudativas pulmonares y síndrome diarréico. Neurológicamente presentó afectación de funciones cerebrales superiores que fue agravándose con la evolución de la enfermedad. En el último ingreso presentó bradipsiquia, bradicinesia, ataxia, abasia y disminución del nivel de conciencia con somnolencia. El TAC cerebral demostró una atrofia córtico-subcortical. El paciente empeoró progresivamente, falleciendo por parada cardio-respiratoria.

**CASO 4**. **C Morales Bastos**. Hospital "La Paz". Madrid

Varón de 57 años, que ingresa por cefalea durante una semana. Antecedentes: Tuberculosis pulmonar residual con fibrotorax. Exploración: Obnubilado, estuporoso, agitado, sin focalidad, hipertérmico, equímosis, petequias y hematomas en m. inferiores; disminución del murmullo vesicular en lóbulo superior izquierdo, Acidosis metabólica, 13800 leucocitos (18 c, 60 s, 10 l). L.C.R.: 0,91 proteinas, 0,65 glucosa, 210 leucocitos (70 % linfos), aglutinaciones a toxoplasma, brucella y salmonella, baciloscopia y cultivo negativos. E.E.G.: Signos de trastorno cerebral generalizado. Evolución: Empeoramiento, entrando en coma al cuarto día. Se practica biopsia cerebral por sospecha de encefalitis herpética, no observándose signos inflamatorios. Se instaura tratamiento con Aciclovir sin obtener respuesta. Fallece a los 15 días del ingreso.

**CASO 5**. **C Navarro**. Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón. Barcelona.

Mujer de 22 años de edad, que acude a nuestro Hospital para exploración Neurofisiológica con el diagnóstico de "miopatía no filiada" a pesar de haber sido sometida a dos biopsias musculares. Refiere una historia de dificultad en la marcha desde la infancia, especialmente para subir escaleras, escasamente evolutiva. Abandonó el Colegio a los 14 años por no poder seguir los cursos y ayuda a su madre en casa. Es olvidadiza, obsesiva, rebelde y desinhibida. A la exploración destacan unos reflejos vivos, con una cierta espasticidad. El resto de la exploración neurológica, incluido pares craneales, es normal. No tiene alteraciones de la sensibilidad ni síndrome cerebeloso. La EMG revela un patrón de denervación, leve, y unas velocidades de conducción motoras y sensitivas muy disminuidas (ciático izquierdo 22,5 m/seg.; mediano derecho, 35,7; sural izquierdo, 23,3; etc.). Se aconseja biopsia de nervio sural, que es la que se presenta.

**CASO 6**. **C Sáez, E Andrada, I Chinchón**. Hospital Virgen del Rocio. Sevilla. Y Hospital Manuel Lois. Huelva.

Etilista inveterado de 56 años hallado en estado de coma.

# NEUROPATOLOGIA (AVANCES EN NEUROINMUNOPATOLOGIA TUMORAL Y VIRAL)

**Moderador:** Dr. J. Figols.
*Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*

**Participantes:**

1 – Dres. F. Cruz y G. V. Spaccesi. *Hospital Clínico Universitario, Barcelona.*

2 – Dr. J. Escalona. *Hospital Gregorio Marañón, Madrid.*

3 – Dr. G. Gosztonyi. *Instituto de Neuropatología de la Universidad Libre de Berlín (R.F.A.)* (en inglés).

# LA CONTRIBUCION DE LA INMUNOHISTOQUIMICA EN LA CARACTERIZACION BIOLOGICA DE LOS TUMORES NEURO-EPITELIALES EMBRIONARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

F.F. Cruz-Sánchez; G.V. Spaccesi.

Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico y Provincial, Barcelona.

Los tumores neuroepiteliales embrionarios del sistema nervioso central (TNEC), han sido objeto de debate en los últimos años debido a su identificación, interpretación y clasificación.

Consideramos como TNEC a aquellos tumores clásicamente descritos como: meduloepitelioma, meduloblastoma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, espongioblastoma polar primitivo, ependimoblastoma, pinealoblastoma y retinoblastoma.

Los estudios morfológicos estrictos, tanto la microscopia óptica como la microscopia electrónica, han aportado una visión estática que ha dado lugar a conceptos diferentes para explicar el origen y biología de estos tumores. Así por ej.: Bailey y Cushing (1) en 1925 llamaron meduloblastoma a un tumor cerebeloso, que consideraron una variedad de glioma. Posteriores opiniones basadas en conceptos histológicos, han aceptado o negado la existencia de este tumor.

La dificultad en la interpretación histológica de estos tumores, reside en la característica común de los TNEC de estar constituidos por un componente celular poco diferenciado, con un alto grado de malignidad y con la particularidad de que en la mayoría de los casos ocurren en épocas tempranas de la vida. Otro aspec

to de interés es la presencia de componentes celulares diferenciados de estirpe glio-astrocitario y/o neuronal. Así también ha complicado su interpretación la descripción de algunos casos en los que otros elementos extraneurales estaban presentes. Por ej.: células musculares (medulomioblastoma), células pigmentadas o cartílago.

En la reciente revisión de la clasificación de estos tumores (2) (3), utilizando un método operacional consistente en la descripción de lo que se observa y su definición en términos de lo observado, se agrupan todos los TNEC bajo la denominación de Tumores Neuroectodérmicos Primitivos.

Esta clasificación se basa exclusivamente en el hecho de estar compuestos por células pequeñas y medianas de apariencia indiferenciada, las cuales podrían derivar de una misma célula multipotencial con la capacidad de diferenciarse en una o más líneas celulares.

La clasificación de Lucy Rorke (1983) (2) no toma en cuenta otros aspectos tales como localización, configuración morfológica exhaustiva y comportamiento biológico dinámico de los TNEC.

Contribución de la inmunohistoquímica en la neuro-oncología.

El origen de la inmunohistoquímica y su posterior desarrollo en los últimos años, aparerece como un método sumamente apreciable en el diagnóstico neuro-oncológico. En sus comienzos las técnicas inmunohistoquímica fueron aplicadas para el conocimiento biológico de los tejidos, contribuyendo a la caracterización de los

componentes proteicos celulares. Con posterioridad, se pasó a identificar inmunohistológicamente los tumores y surgió el concepto de "marcador tumoral", como pruebas concluyentes de diagnóstico, olvidando los aspectos funcionales de estos componentes. Es decir, que aquello que debería ser un estudio dinámico, pasó a ser considerado exclusivamente estático.

En el tejido nervioso se han identificado un número de proteínas que forman parte de los componentes normales de las células neurales y otros que sin serlo, pueden presentarse en la transformación neoplásica. Muchas de estas proteínas con características bioquímicas diferentes, han sido relacionadas a estructuras subcelulares y por lo tanto con funciones diferentes (glial fibrilar, glicoproteína de membrana epitelial), otras tantas aunque siendo conocidas sus características bioquímicas, su función permanece aún indeterminada. Es así que se reconocen dos grupos fundamentales de proteínas de las células neurales que podemos denominar: estructurales y no estructurales. Las primeras en relación al citoesqueleto y las segundas relacionadas a enzimas (enolasa neuronal específica) y proteínas de función desconocida (PGP 9.5, S 100).

Para muchas de estas proteínas se han elaborado y se siguen elaborando innumerables anticuerpos. Para ello se han utilizado los diferentes métodos conocidos, que han dado como resultado anticuerpos monoclonales y policlonales que reconocerían las fracciones totales y/o parciales o epítopes de estas proteínas. Estos anticuerpos son utilizados habitualmente en el diagnóstico neuro-oncológico.

Anticuerpos monoclonales para tejido nervioso embrionario.

Estos anticuerpos se unen a proteínas específicas de membrana, aisladas de tejidos fetales normales, meduloblastomas y neuroblastomas. Estos anticuerpos no sólo reconocen tejido nervioso normal sino también los TNEC (4). Las glicoproteínas de membrana aisladas y caracterizadas en meduloblastomas y neuroblastomas pueden aparecer también en otros tumores extraneurales.
A pesar de las escasas publicaciones, la positividad en la reacción de anticuerpos contra proteínas de membrana neural, perfilaría una relación oncogénica entre los TNEC y el tejido cerebral embrionario normal.

Vimentina

Vimentina (Vim)es un filamento intermedio, que algunos autores proponen como el mayor componente de células gliales inmaduras en tejido nervioso de rata (5) (6) y ha sido demostrado como el primer filamento intermedio que aparece durante el desarrollo de las células neuroepiteliales (7). Así también se ha propuesto que Vim aumenta su expresión en tumores anaplásicos con extirpe glial (8), tales como ependimomas (9).
Los hallazgos obtenidos en meduloblastomas (10), no se corresponden con los de los tejidos embrionarios normales o tumores gliales.
En una serie de 50 casos (10), se demostró positividad para Vim en algunos meduloblastomas junto a otros filamentos intermedios, tales como proteína glial fibrilar (PGF) y neurofilamento, así también, expresión de estos últimos sin la presencia de Vim. Cruz-Sánchez y

cols. (1989a-b) (10-11), sugieren la presencia en meduloblastomas de un espectro de tipos o estadios de maduración de las células gliales y neuronales.
En otros TNEC con una sola línea de diferenciación, tales como ependimoblastomas y neuroblastomas, esta situación es diferente.
En ependimoblastomas Vim es expresada sólo por sus elementos más inmaduros (rosetas ependimoblásticas), no así PGF (12). De este modo Vim refleja el grado de diferenciación glial alcanzado por estos tumores.
En neuroblastomas y ganglioneuroblastomas, Vim es expresada y co-expresada junto a otros filamentos intermedios (11). Su expresión en estos tumores representa también un determinante de maduración celular ya que sólo aparece en las células pequeñas poco diferenciadas del neuroblastoma y ganglioneuroblastoma y no así en los grupos de células grandes y multinucleadas de este último. Este hecho es también confirmado por la ausencia de Vim en gangliocitomas y su presencia en retinoblastomas (11).

Proteína S 100

El valor diagnóstico de la proteína S 100 (S100) en los tumores del sistema nervioso es continuamente cuestionado, ya que numerosos tejidos tumorales o nó, de diferente extirpe pueden expresarla (13). Kahn y cols. (1983) (14) sostienen que los diferentes tipos de células positivas para S100 se originan de un ancestro común y migran a su localización final durante la embriogénesis. Cruz-Sánchez y cols. (1989c) (15), sostienen que la expresión de la proteína S100 es una carac-

terística de las células originarias tumorales, las cuales derivan de un progenitor normal y no se trataría de una capacidad adquirida por expansión clonal. Los TNEC muestran S100 en su composición citoplásmica, aunque no lo hacen de manera estricta. Para Cruz-Sánchez y cols. (1988b y 1989c) (9) (15), este hecho representaría estadios de maduración diferentes en estos tumores; no obstante la presencia de S100 determinaría la relación de los TNEC con el sistema nervioso.

Proteína glial fibrilar

Este filamento intermedio expresado por células maduras de estirpe glial en tejido normal, reactivo y tumoral (16), aparece también en los TNEC. Su expresión inmunohistoquímica puede estar relacionada (co-expresada) con otras proteínas afines a la glia. En medulo blastomas la presencia de PGF es un hecho frecuente (17) (18). Se han demostrado diferentes estadios de maduración de los elementos gliales (espongioblastos, glioblastos y diferenciación ependimoblástica) evidenciado histológica e inmunohistoquímicamente (11). Células tumorales positivas para PGF aparecen junto a otras positivas para proteínas específicas de células neuronales (4). Así también se ha demostrado co-expresión con Vim y S100.

En ependimoblastomas la PGF aparece en células aisladas y en algunos procesos celulares, sin formar parte de las rosetas ependimoblásticas, en co-expresión con Vim. El espongioblastoma polar primitivo muestra una diferenciación glial, representada por la co-expresión de Vim, S100 y PGF en bandas celulares, aunque en al-

gunos casos estas bandas sólo expresan Vim, confirmando que existen diferentes grados de maduración celular en el mismo tumor.

Proteínas neuronales no relacionadas al citoesqueleto

Han sido aisladas dos proteínas con las características enunciadas, enolasa neuronal específica que es una enzima glicolítica presente en el citoplasma neuronal (19) y en células de otros tejidos (20).
La segunda, denominada PGP 9.5 es una proteína de un peso molecular de 27.000, distinta de la enolasa y de función aún desconocida (21) (22) (23).
Estudios comparativos entre estas dos proteínas han dado como resultado que PGP 9.5 es consistentemente superior para la demostración de tejido de estirpe neuronal (24).
Los TNEC son positivos para PGP 9.5, con la excepción de ependimoblastomas y espongioblastomas.
La positividad es claramente somática, revelando que se trata de un componente del cuerpo celular, similar a lo que ocurre con la proteína S100 en otros tumores (9).
Un hecho importante es la presencia de PGP 9.5 en las áreas pálidas de los neduloblastomas desmoplásticos y en la luz de las rosetas neuroblásticas, en contraste con la ausencia de otro tipo de proteínas neuronales tales como los neurofilamentos (10) (11). Este hallazgo demostraría la aparición precoz de PGP 9.5 en células de estirpe neuronal. Así también, la presencia constante de esta proteína en tumores con células más diferenciadas tales como: ganglioneuroblastoma y gangliocito-

mas (11), demostraría su constante relación con la estirpe neuronal, tanto madura como inmadura.

Proteínas neuronales relacionadas al citoesqueleto

Se conocen diferentes subunidades de neurofilamentos agrupados según su peso molecular. Así pues los anticuerpos más comunes son para las subunidades de 68KD, 155KD y 210KD.
Los TNEC reaccionan con los anticuerpos para neurofilamentos, pero la expresión de los mismos puede variar según el tumor.
En meduloblastomas dos diferentes subunidades de neurofilamentos han sido demostrados (4) (10) (25), este hecho hace pensar en la existencia de diferentes grados de maduración de los elementos celulares tumorales que mantienen la capacidad de diferenciación neuronal. Lo mismo ocurre con neuroblastomas, pinealoblastomas, ganglioneuroblastomas y retinoblastomas (11) que expresan uno o más subunidades de neurofilamentos de acuerdo al grado de maduración del componente celular.

Proteínas presentes en células neuronales fotorreceptoras

Donoso y cols. (1985) (26) reconocieron un antígeno denominado: Antígeno-S fotorreceptor, presente en las células de la retina normal y en retinoblastomas. Luego fué encontrado en células de la glándula pineal normal, en sus tumores (27), así como en una pequeña serie de meduloblastomas (28) (29) (11). Básicamente se reconocen dos epítopes de este antígeno denominados: A9-A6 y C10.

Comentario

Del análisis de los resultados expuestos por diferentes autores, sobre los hallazgos inmunohistológicos en los TNEC, se desprende que estos tumores muestran exclusivamente diferenciación glial y/o neuronal. El grueso grupo de los TNEC, que corresponden a meduloblastomas, tienen una diferenciación bipolar hacia las dos líneas celulares mencionadas. El resto sólo lo hace hacia una de ellas. Así también se puede interpretar que los TNEC muestran distintos estadios de maduración, tanto en una misma entidad tumoral (meduloblastoma), como en los diferentes subgrupos. Estos hechos se ponen de manifiesto histológica e inmunohistológicamente.

Una característica general es que los TNEC reaccionan positivamente para los anticuerpos que reconocen tejido nervioso embrionario. Esto permite concluir definitivamente que los TNEC están relacionados con el neuroepitelio embrionario.

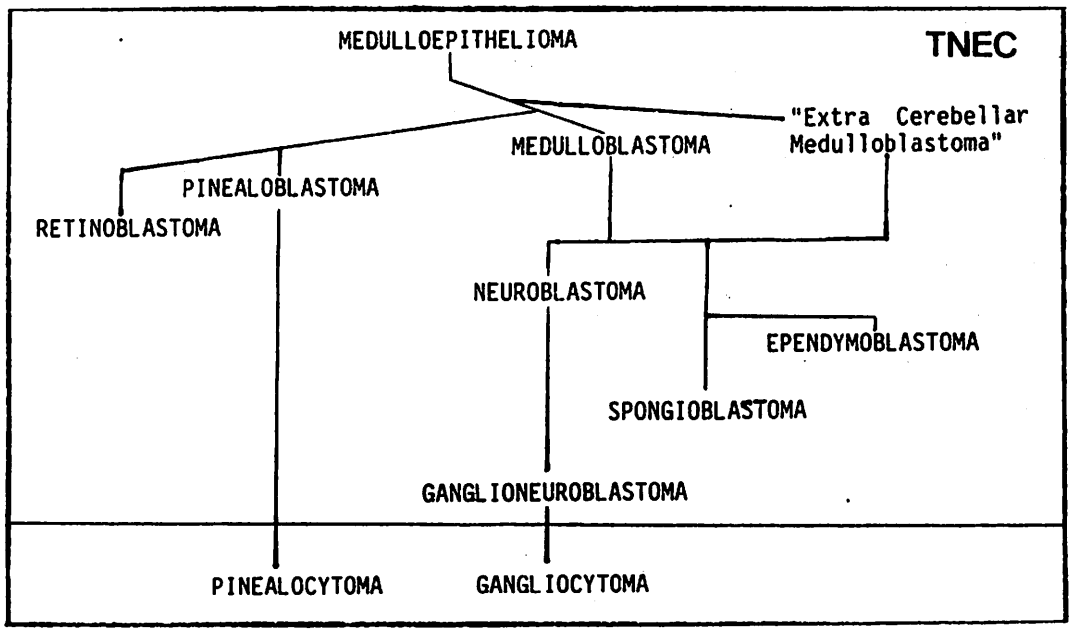
Otro aspecto importante es el grado de diferenciación en los TNEC. El neuroepitelio seudoestratificado del meduloepitelioma aparece como el más indiferenciado, y expresa sólo Vim en forma aislada y focal.

El meduloblastoma muestra diferentes grados de maduración de las células tumorales, en donde Vim, PGF y neurofilamentos pueden aparecer con o sin co-expresión. Así también existe en medulablastomas un elemento celular indiferenciado que no expresa ninguna de estas proteínas, y sólo reacciona con los anticuerpos monoclonales para tejido nervioso embrionario. Este elemento celular ha sido denominado clásicamente como "medu-

loblasto".
A partir del meduloblastoma los tumores restantes sólo expresan anticuerpos relacionados a una línea de diferenciación celular, con la excepción de Vim. Su expresión representaría un determinante de maduración celular, apareciendo sólo en las células más indiferenciadas co-expresada o nó con marcadores neuronales y gliales. Vim deja de expresarse en las células diferenciadas de los ganglioneuroblastomas y gangliocitomas; en cambio las células gliales más maduras co-expresan Vim con PGF y S100.
Pinealoblastomas y retinoblastomas reaccionan ante anticuerpos para subunidades de neurofilamentos, así también como con marcadores neuronales inespecíficos y con anticuerpos que reconocen al antígeno-S fotorreceptor. Unos pocos meduloblastomas también expresan el antígeno-S fotorreceptor, todo esto permite concluir que existiría una cercanía en el grado de diferenciación de estos tres tipos tumorales.
Por una parte están los meduloblastomas con su bipotencialidad glio/neuronal incluida la fotorreceptora, y por otra los retinoblastomas y pinealoblastomas con unipotencialidad neuronal. La expresión de una o más subunidades de neurofilamentos por estos tumores, estaría en relación al grado de maduración alcanzado.
Los neuroblastomas expresan sólo proteínas neuronales con o sin relación al citoesqueleto (PGP 9.5 y neurofilamentos), además de Vim en los elementos más indiferenciados.
La diferencia en la expresión de las subunidades de neurofilamentos se relacionaría también con el grado de maduración de los elementos celulares.

Hacia la línea de diferenciación glial, la interpretación de la diferenciación es menos complicada. El epen dimoblastoma y el espongioblastoma polar primitivo expresan Vim, S100 y PGF. La PGF sólo aparece aisladamente en los componentes más diferenciados.
El esquema I muestra el grado de diferenciación entre los TNEC. En este esquema se incluye a un grupo de tumores con características histológicas e inmunohistológicas similares a los meduloblastomas, aunque con una topografía distinta (cerebro o médula espinal). Este hecho cuestionaría la teoría de Rubinstein sobre el origen del meduloblastoma en la capa granular externa del cerebelo. También podría tratarse de entidades diferentes con un estadio de maduración comparable, pero con histogénesis y comportamiento biológico diferentes. Sin embargo este hecho es aún especulativo a causa del limitado número de casos reportados hasta la fecha. Nosotros denominamos meduloblastomas extracerebelosos a estos tumores.

En resumen, la inmunohistoquímica contribuye a caracterizar aún más a los TNEC. Permite agruparlos de acuerdo con un aspecto de su comportamiento, cual es su capacidad de diferenciación, siendo diferente en cada uno de los grupos, según se ha demostrado. Este hecho u




Esquema I: Grado de diferenciación entre los TNEC de acuerdo a su expresión inmunohistológica.

nido a otros aspectos biológicos tales como topografía, características histológicas, evidencias experimentales y factores genéticos significativos (como en el caso de los retinoblastomas), establece la distinción de los TNEC en diferentes entidades tumorales.
Aún queda por comprobar si estas diferencias biológicas se correlacionan con la evolución clínica.

BIBLIOGRAFIA

1 Bailey P., Cushing H. (1925) Medulloblastoma cerebelli. A common type of mid-cerebellar glioma of childhood.
Arch.Neurol. Psych. 14:192-208.

2 Rorke L.B. (1983) The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumours.
J. Nuropathol Exp. Neurol 42:1-15.

3 Rorke L.B., Gilles F.H., Davis R.L., Becker L.E. (1985). Revision of the Whorl Health Organization classification of brain tumours for childhood brain tumours.
Cancer 56:1869-1886. (1985)

4 Bourne S.P., Coakham H.B., Kemshead J.T., Brownell B., Allan P.M., Davies A.G. (1986). The role of monoclonal antibodies in the diagnosis and characterization of Medulloblastoma. In: Medulloblastoma in children. New concepts in tumour biology diagnosis and treatment. Zeltzer P.M. & Pochedly D. (eds).
Praeger, New York pp 87-103.

5 Dahl D., Rueger D.C., Bignami A., Weber K., Osborn M. (1981). Vimentin, the 57000 dalton protein of fibroblast filaments in the major cytoskeletal component in inmature glia. Eur. J. cell Biol. 24:191-196.

6 Bignami S., Trichur R., Dahl D. (1982). Localization of vimentin, the non specific intermediate filament protein, in embryonal glia and in early differentiating neurons. Dev. Biol. 91:286-295.

7 Roessmann U., Velasco M.E., Gambetti P., Autilio-Gambetti L. (1983). Neuronal and astrocytic differentiation in human neuroepithelial neoplasms. An immunohistochemical study. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 42:113-121.

8 Roessmann U., Ruch T., Autilio-Gambetti L., Gambetti P. Expression of vimentin in human gliomas. Abstracts. X International Congress of Neuropathology, Stockholm, (1986); 144.

9 Cruz-Sánchez F.F., Rossi M.L., Hughes J.T., Cervos-Navarro J. (1988b). Immunohistological study of 66 Ependymomas. Histopathology 13:443-454.

10 Cruz-Sánchez F.F., Rossi M.L., Hughes J.T. Esiri M.M., Coakman H.B. (1989a). Medulloblastoma: an immunohistologycal study of 50 cases. Acta Neuropathol.(Berl) (en prensa)

11 Cruz-Sánchez F.F., Rossi M.L., Hughes J.T., Moss T.H. (1989b). Differentiation in embryonal central neuroepithelial tumours. Cancer (en prensa)

12 Cruz-Sánchez F.F., Haustein J., Rossi M.L., Cervos-Navarro J., Hughes J.T. Ependymoblastoma: a histological, immunohistological and ultrastructural study of 5 cases. (1988a). Histopathology 12:17-27.

13 Bonnin J.M., Rubinstein L.J. Immunohistochemistry of central nervous sistem tumours. Its contributions to neurosurgical diagnosis. J. Neurosurg. (1984); 60;1121-1133.

14 Kahn H.J., Marks A., Thom H., Baumal R. Role of antibody to S-100 protein in diagnostic pathology. (1983). Am. J. Clin. Pathol., 79;341-7.

15 Cruz-Sánchez F.F., Rossi M.L., Hughes J.T., Coakham H.B., Figols J., Eynaud P.M. (1989c) Choroid plexus papillomas: An Immunohistological study of 16 cases. Histopathology (En prensa)

16 Duffy P.E., Graf L., Huang Y.Y., et.al.: Glial fibrillary acidic protein in ependymomas and other brein tumors: Distribution, diagnostic criteria, and relation to formation of processes. (1979) J. Neurol. Sci. 40:133-146

17 Velasco M.E., Roessmann U., Gametti P.G., (1980) Immunohistochemical localization of glial fibrillary acidic protein in human glial neoplasms. Cancer 45:484-494

18 Burger P.C., Graham F.C., Bliestle A., Kleihues (1987) Differentiation in the medulloblastoma. A histological and immunohistochemical study. Acta Neuropathol.(Berl) 73:115-123

19 Schmechel D., Marangos P.J., Brightman M. (1978) Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. Nature 276:834-836

20 Rubinstein L.J. Inmunohistochemical signpost-not markers- in neural tumour differentiation. (1986) Neuropathol.appl.Neurobiol.:12:523-537

21 Doran J.F., Jackson P.J., Kynoch P.A.M., Thompson R.J. (1983)
Isolation of PGP 9.5, a new human neurone specific protein detected by high resolution two dimensional electrophoresis.
J. Neurochem. 40:1542-1547

22 Thompson R.J., Doran J.F., Jackson P., Dhillon A. P., Rode J. (1983)
PGP 9.5 A new marker for vertebrate neurones and neuroendocrine cells.
Brain Res. 278:224-228

23 Jackson P., Thompson V.M., Thomson R.J. (1985)
A comparison of the evolutionary distribution of two neuroendocrine markers, neurone-specific enolase and protein gene product 9.5
J. Neurochem. 45:185-190

24 Rode J., Dhillon A.P., Doran J.F., Jackson P.J., Thompson R.J. (1985)
PGP 9.5, a new marker for human neuroendocrine tumours.
Histopathology 9:147-158

25 Friedman H.S., Burger P.C., Bigner S.H., Trojanowski J.Q., Halperin E.C., Bigner D.D. (1985) Establishment and characterization of the human medulloblastoma tumour cell line D283 MED. J. Neuropathol. Exp. neurol. 44:592-605

26 Donoso L.A., Feldberg N.T., Ausburger J.J., Shield J.A. (1985) Retinal S-antigen and retinoblastoma: a monoclonal antibody and flow cytometric study. Investigative Ophthalmol. and Visual Science 26:568-571

27 Parentes E., Rubinstein L.J., Herman M.M., Donoso L.A. (1986) S-antigen immunoreactivity in human pineal glands and pineal parenchymal tumours. A monoclonal antibody study. Acta Neuropathol. 71:224-227

28 Korf H.W., Czerwionka M., Reiner J., Schachenmayr W., Schalken J.J., de Gup W., Gery I. (1987) Immunocytochemical evidence of molecular photoreceptor markers in cerebellar medulloblastomas. Cancer 60:1763-1766

29 Bonnin J.M., Parentes E. (1988) Retinal S-antigen immunoreactivity in medulloblastomas. Acta Neuropathol.(Berl) 76:204-207

# INMUNOPATOLOGIA DE LOS TUMORES DIFERENCIADOS DEL SISTEMA NERVIOSO.

J. Escalona Zapata (Madrid)

HOSPITAL "GREGORIO MARAÑON". MADRID

La introducción de los métodos inmunohistoquímicos ha determinado una importante ampliación de la metódica de estudio de los tumores del sistema nervioso, que está entrando ya en la rutina diagnóstica.

En esta revisión, se intenta establecer :

a) Unos patrones inmunohistoquímicos de los distintos tumores del sistema nervioso.

b) La validez de los distintos antisueros.

c) Una crítica acerca de la interpretación de los resultados.

Para ello se han estudiado un total de 169 tumores divididos en los siguientes grupos : 55 meningiomas, 45 tumores astrocitarios, 20 glioblastomas, 9 oligodendrogliomas, 3 ependimomas, 5 meduloblastomas, 6 neurinomas, 1 hemangioblastoma, 19 metástasis y 7 tumores neuronales.

Se han utilizado los siguientes antisueros, todos ellos existentes en el mercado actual : proteína acídica gliofibrilar (GFAP), proteína básica de mielina (BMP), CAM 5, E.M.A., enolasa neunoespecífica (NSE), Neurofilamentos (NF), Proteína S-100, y Vimentina.

En base a ello se establecen :

a) Las prioridades de los distintos antisueros en relación con la mayor o menor especificidad y con la utilidad diagnóstica.

b) Los espectros de antisueros propios de cada tipo de tumor.

c) Un análisis crítico de los factores de error en la interpretación de los resultados.

# IN SITU HYBRIDIZATION IN THE DIAGNOSTICS OF VIRAL INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.

G. Gosztonyi
Institute of Neuropathology, Free University Berlin, D-1000 Berlin 45

Viruses are obligate intracellular parasites that contain either DNA or RNA as genetic material. They use the synthetic machinery of the host cell for the production of their specific proteins that are essential for their replication and assembly. Since the complete virion contains only one sort of nucleic acid, DNA viruses use RNA intermediates for the synthesis of their specific proteins. Retroviruses, a particular kind of agents, have RNA as genetic material, but once in a host cell, by the aid of their reverse transcriptase, they transcribe the information encoded in their RNA into DNA. The latter serves then as a template for their reproduction.

In the relationship of the virus and the host cell there are two extremes. In the case of an acute lytic infection the virus replicates unrestrained and this process ends in the decay of the host cell. In the case of a persistent infection the metabolic processes of the host cell are not or only in a slight degree disturbed by the presence of the virus. During a static or nonproductive latency the viral genome is in a dormant, non-replicating state. During a dynamic or productive latency the virus replicates, but at an almost undetectable rate.

The persistent infection has a particular importance in neurology and neuropathology, since latency is the basic strategy of several neurotropic viruses, first of all of those belonging to the herpes group. The central nervous system (CNS) is a favourable site for virus persistence since the blood-brain barrier protects the virus to a certain degree against immune defence mechanisms, so that the CNS is regarded as an "immune asylum" for viruses.

There are two basic methods by the aid of which the "footprints" of viruses can be detected in tissue sections: 1) Demonstration of the virus specific proteins, the products of viral genes, by the aid

of specific antibodies, produced against viral proteins as antigens. 2) Demonstration of viral DNA or RNA by the aid of in situ hybridization using labelled cDNA and cRNA probes.
The simultaneous application of both of these techniques is justified by the fact that production of viral nucleic acids and of viral proteins may be widely dissociated in time and space. In the case of latency, like the majority of the approx. 100.000 genes of an animal cell, viral genes are "shut off", they are not transcribed and translated into proteins.
In this condition, in situ hybridization is the only technique by which viral infection can be demonstrated.

The technique of in situ hybridization for the demonstration of viral genes is essentially identical with the application of this method in other fields of biology, anatomy and pathology. However, in pathology and neuropathology a major problem arises from the fact that the material of investigation is mainly at disposal in the form of formaldehyde-fixed, paraffin-embedded tissue. Formaldehyde, however, is a cross-linking fixative and cross-links between proteins and nucleic acids prevent base pairing with probe sequences. Therefore, pretreatment of sections with HCl and proteolytic enzymes is necessary to make target nucleic acids available for hybridization. Cytocentrifuge-preparations and cryostat sections that have been only slightly fixed (e.g. with acetone) are not affected by this problem so that their nucleic acids can be hybridized much easier to probe sequences. Therefore, when introducing a new technique or a new probe preparation, it is advisable to perform the hybridization first on cytocentrifuge-preparations of tissue culture cells or on cryostat sections. If the technique works on these preparations, hybridization can be extended onto formaldehyde-fixed, paraffin-embedded sections. In the processing of experimental material fixation and embedding can be optimized (perfusion fixation, short postfixation, short-term infiltration with paraffin wax). For the study of human postmortem material this optimization is often impossible, since for the review of certain problems or for the investigation of rare cases with this technique the old paraffin blocks of the

archives of pathology institutions have to be utilized. For such material the pretreatment with HCl and proteases has to be elaborated empirically in individual cases.

For labelling the probe an enzyme or a radioactive isotope can be used. The enzyme is bound to the complementary nucleic acid by a biotin-avidin bridge, when the nucleic acid will be biotinylated. Isotopes are built into the probe nucleic acid most frequently by nick-translation. Biotinylated probes are much less sensitive than isotope-labelled probes, therefore, they are used for the demonstration of viral nucleic acids only, if the viral genes are abundantly present. If only a small number of copies can be expected, as e.g. in the case of latent infections, the much more sensitive isotope-labelled probes must be recommended. The silver grains, however, which are produced by autoradiography, may densely cover the host cell and interfere with its morphological identification.

The demonstration of plus-strand or minus-strand RNA viruses can be performed by hybridization with either complementary RNA or DNA probes. DNA probes are double-stranded and both sense and antisense strands are labelled. They have to be dissociated ("denatured") to enable them to hybridize to the target viral nucleotide sequences. During the procedure care must be taken for potential contamination with RNase that can lead to false negative results.

For the demonstration of DNA viruses, both target and probe DNAs have to be denatured to make base pairing possible. During this procedure the viral mRNA will also hybridize with the antisense DNA strand. If we want to demonstrate the viral mRNA electively, the denaturation of the viral target DNA in the tissue has to be omitted. On the other hand, if we want to display viral DNA alone, viral mRNA must be eliminated by RNase treatment prior to hybridization.

The same procedures can be applied to retroviruses, in case we want to demonstrate electively the proviral DNA or the viral RNA.

Correlation of the results of these elective procedures is of crucial importance and possible in practice only by comparing subsequent sections.
Correlation with the localization of virus specific proteins, however, can also be achieved on the same section. During this procedure, immunocytochemistry has to be performed first with horseradish peroxidase as a marker. As end product the water-insoluble precipitate of diaminobenzidine remains and will not be removed during the subsequently performed in situ hybridization.
These correlative studies may give insight into the dynamics of viral pathogenesis and into the mechanisms of latency.

# RECEPTORES ESTROGENICOS EN EL CANCER DE MAMA

**Conferencias y participantes:**

1 – «El papel del receptor estrogénico en el diagnóstico del cáncer de mama. Estudio comparativo».
Dr. H. Battifora. *City of Hope National Medical Center, Duarte, California (U.S.A.).*

2 – «Nuevos kits supersensitivos. Estudio comparativo». (en inglés)
Dra. S. Roe. *Biogenex, San Ramón, California (U.S.A.).*

# TUTORIAL DE LINFOMAS

**Moderador:** Dr. H. Oliva.
*Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

**Conferencias y participantes:**

1 – «Biología molecular de los linfomas».
Dr. C. von Schilling. *Unidad de Hematopatología, Mainz.*

2 – «Mecanismo experimental de la hemopoyesis extramedular».
Dr. E. Barberá. *Universidad del País Vasco, Bilbao.*

3 – «Patología del trasplante de médula ósea».
Dr. A. Acevedo. *Hospital de la Princesa, Madrid.*

4 – «Afectación medular por procesos linfoproliferativos».
Dr. E. Feliú. *Hospital Clínico Universitario, Barcelona.*

5 – «Linfomas foliculares (nodular y del manto) y Ki1».
Dra. C. Rivas. *Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

6 – «Linfoma monocitoide, linfoma T y MALT».
Dr. M. A. Piris. *Hospital Virgen de la Salud, Toledo.*

7 – «Nuevos tipos y marcadores en la enfermedad de Hodgkin».
Dr. H. Oliva. *Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

# DIAGNOSTICO INMUNOHISTOQUIMICO DE PROCESOS NEOPLASICOS

Dr. H. Battifora.
*City of Hope National Medical Center, Duarte, California (U.S.A.).*

# XIV CONGRESO NACIONAL DE ANATOMIA PATOLOGICA

# SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANATOMIA PATOLOGICA

## SANTANDER, 28-31 / MAYO / 1.989

## SEMINARIO DE LAMINAS

## "DIAGNOSTICO INMUNOHISTOQUIMICO DE PROCESOS NEOPLASICOS"

**Hector Battifora**

## HISTORIAS CLINICAS

### Caso 1

Una mujer de 59 años de edad fue admitida a un hospital quejándose de disnea de varios días de duración. El exámen clínico confirmó la presencia de un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Una radiografía de tórax fué interpretada como indicativa de fibrosis intersticial difusa. La historia clínica previa no añadía información útil. Se practicó una biopsia pulmonar.

### Caso 2

Una mujer de 61 años de edad desarrolló un tumor en la piel de la superficie antecubital del brazo derecho. Una biopsia, practicada en el consultorio de un dermatólogo, fué interpretada como carcinoma basocellular. La lesión recidivó a los pocas semanas y fué tratada con inyecciones locales de corticosteroides. Seis meses mas tarde, la paciente se presentó con linfadenopatía ipsilateral. La lámina remitida muestra una sección de uno de los ganglios linfáticos axilares.

### Caso 3

Una mujer de 29 años de edad se presentó a un hospital con síntomas de obstrucción nasal. Radiografías de cráneo mostraron opacificación densa del seno maxillar derecho. Se practicó una biopsia, la que fue seguida de radioterapia que resultó en reducción efímera de la masa tumoral.

### Caso 4

Una lesión nodular, de un cm. de diámetro fue hallada en el lóbulo superior del pulmón izquierdo en una placa radiográfica de rutina en una mujer de 25 años de edad. Al corto tiempo se descubrió que la paciente estaba encinta. La lesión creció hasta que alcanzó los 6 cms. poco después del parto de un niño normal. Una lobectomía parcial reveló que la lesion era única, bien circunscrita, sin conexión aparente con bronquio o vasos sanguíneos, y de color castaño claro. La exploración intraoperatoria de los pulmones no demostró la presencia de otras lesiones.

### Caso 5

Una masa pélvica, del tamaño de una naranja fué encontrada por el ginecólogo en un exámen de rutina en una mujer de 62 años de edad. Se

practicó una laparatomía en la cual se halló una masa esférica, de 11 cms de diámetro, adherida a la pared pélvica retroperitoneal, sin conexión obvia con los genitales internos, los que, según el cirujano, aparecian normales. No se encontraron lesiones renales o suprarenales y el CAT scan del abdómen era normal. El tumor tenía una cápsula gruesa, fibrosa y con calcificación abundante. La superficie de corte reveló material amarillento, grisáceo, con aspecto focalmente necrótico y hemorrágico.

## Caso 6

Varón de 66 años de edad, que trabajó con asbesto por muchos años, se presentó con una historia de tos seca de un mes de duración. La radiografía de tórax demostró una opacificación del campo pulmonar derecho. Se practicó una decorticación de la pleura, la cual tenía un aspecto denso, fibroso semejando cuero.

## Caso 7

Una paciente de 47 años de edad se presentó a otro hospital con dolor en la pared izquierda del tórax. Una masa tumoral palpable se constató en el exámen clínico en la región posterior de la novena costilla izquierda. Radiografías de tórax demostraron una lesión lítica de tal costilla. Se practicó una resección parcial de la pared costal.

## Caso 8

Un varón de 60 años de edad se presentó a un hospital quejándose de dolor e hinchazón en la parte lateral derecha del cuello. El exámen clínico demostró tumoración firme envolviendo el ángulo de la mandíbula y el tercio superior lateral derecho del cuello. Tomografía de la región mostró una tumoración en forma de reloj de arena y lesión lítica del mastoides. Se sometió al paciente a una resección radical.

## Caso 9

Una mujer de 48 años de edad desarrolló una lesión ulcerada en la región dorsal de la falange media del dedo índice izquierdo. La resección quirúrgica de la lesión resultó en repetidas recidivas locales. Se amputó el dedo.

## Caso 10

Una mujer de 51 años de edad se presentó con una masa tumoral de 4 cms. de diámetro en la parte profunda del celular subcutáneo de la región anterior media de la pierna izquierda. Una masa bién circunscrita, ovoide, de color rosado pálido fué extirpada.

## Caso 11

Una mujer de 69 años de edad se presentó con una masa tumoral profunda en el abdómen. Laparatomía exploratoria resultó en el hallazgo de un tumor semi-quistico, marrón-rojizo de aproximadamente 200 gms. de peso y localizado en la vecindad del pancreas, según el cirujano. El tumor fué extirpado. Once años antes la paciente había sido sometida a una histerectomía por "cancer".

## Caso 12

Una mujer de 34 años de edad se presentó con distensión abdominal y masas palpables en el abdómen. La laparatomía exploratoria reveló numerosos "implantes" peritoneales y subdiafragmáticos. Los ovarios eran de tamaño y apariencia normal.

## HIBRIDACION IN SITU

**Moderador:** Dr. R. DeLellis.
*Tufts University, School of Medicine, Boston, Massachusetts (U.S.A.).*

**Conferencias y participantes:**

1 – «In situ hybridization techniques and their applications to diagnostic pathology».
Dr. R. DeLellis.
*Tufts University, School of Medicine, Boston, Massachusetts (U.S.A.).*

2 – «Immunohistochemical and molecular biological studies of the neu oncogene in breast carcinoma».
Dr. H. Battifora.
*City of Hope National Medical Center, Duarte, California (U.S.A.).*

XIV Congreso Nacional de
Anatomia Patologica, Sociedad
Espanola de Anatomia Patologica

Miercoles. 31 Mayo de 1989

CURSO CORTO

# MOLECULAR DIAGNOSTICS: BASIC PRINCIPLES AND APPLICATIONS, INCLUDING IN SITU HYBRIDIZATION METHODS

Ronald A. DeLellis, M.D.

Tufts University School of Medicine,
and the New England Medical Center Hospital,
Boston, Massachusetts

Ronald A. DeLellis, M.D.
Department of Pathology
Tufts University School of Medicine
and the New England Medical Center Hospital
136 Harrison Avenue
Boston, MA 02111
(617) 956-6728

## Introduction

The past several decades have witnessed the development of a remarkable series of conceptual and technological advances in cellular and molecular biology, genetics and immunology (1, 1a, 1b). Many of the new technologies, which developed as a result of basic advances in these disciplines, already have had a major impact in many areas of clinical medicine and will continue to provide critical investigative tools in the future (2). As summarized in Figure 1, these technologies have advanced to the point where gene products (3-8), as well as genomic DNAs and specific messenger RNAs can be demonstrated at the cellular and subcellular levels (9,10). These technologies, together with methods for the enzymatic amplification of gene sequences via the polymerase chain reaction (PCR), has the potential to permit analysis of many diseases at the molecular level. Because of its ability to detect specific genes in individual cells, in situ hybridization technology has become one of the most powerful tools in the armamentarium of both research and diagnostic pathology.

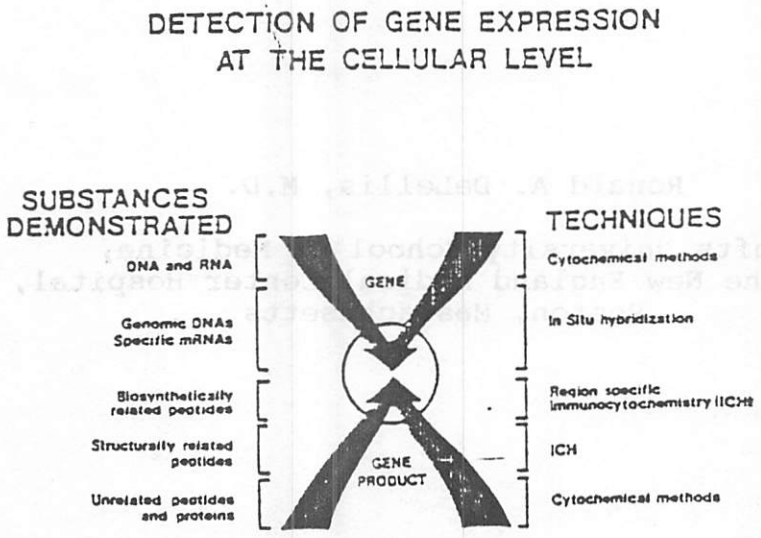



Figure 1: Development of methods for the localization of gene products (immunocytochemistry) and genomic DNAs/messenger RNAs (in situ hybridization or hybridocytochemistry).

R.A. DeLellis

## Theoretical Background

The methods of *in situ* hybridization developed as a result of advances in recombinant DNA technology (11). The phenomenon of molecular hybridization is based on the principle that complementary base sequences in nucleic acids will hydrogen bond to one another and will form stable complexes or hybrids (Figure 2). In the DNA molecule, adenine will form hydrogen bonds only with thymine while cytosine will bond only with guanine. In RNA thymine is replaced by uracil.

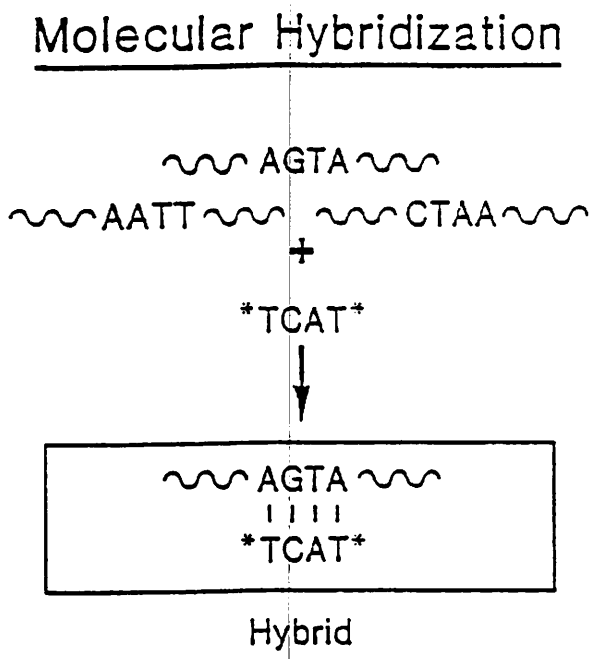



Figure 2: Principle of nucleic acid hybridization. In this diagram, the asterisk represents an isotopic or non-isotopic label.

The ability to clone genes was made possible by the development of a number of important molecular biologic techniques. First, the nucleic acid sequence of interest must be cut from the intact DNA. This is accomplished by the use of restriction endonucleases. More than 140 different endonucleases have now been isolated from different bacterial sources, and these enzymes cut DNA at specific nucleotide sequences of 4 to 6 bases in length. The fragments which are produced by any given endonuclease in a specific DNA are constant. The action of restriction endonucleases, are summarized in Figure 3.

DNA Digestion & Ligation

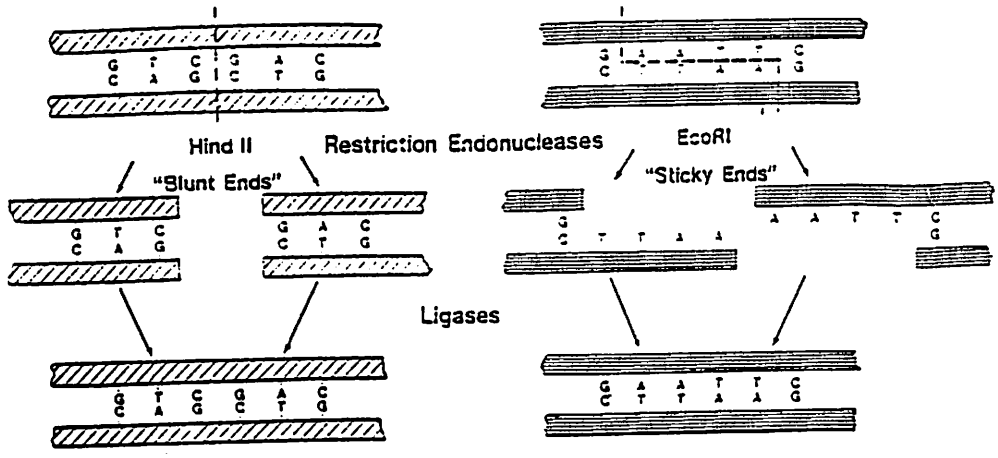



Figure 3: Endonuclease restriction enzymes either cut DNA at the center of recognition sites to form blunt ends (e.g. Hind II digestion illustrated on left) or cut DNA in staggered form to produce "sticky ends" (e.g. ECOR I digestion illustrated on right). In both instances annealing of DNA fragments is accomplished with DNA ligase.

DNA for cloning may be derived directly from the native DNA in the nuclei (genomic DNA). Alternatively, a complementary DNA (cDNA) (Figure 4) may be used for cloning.

R.A. DeLellis

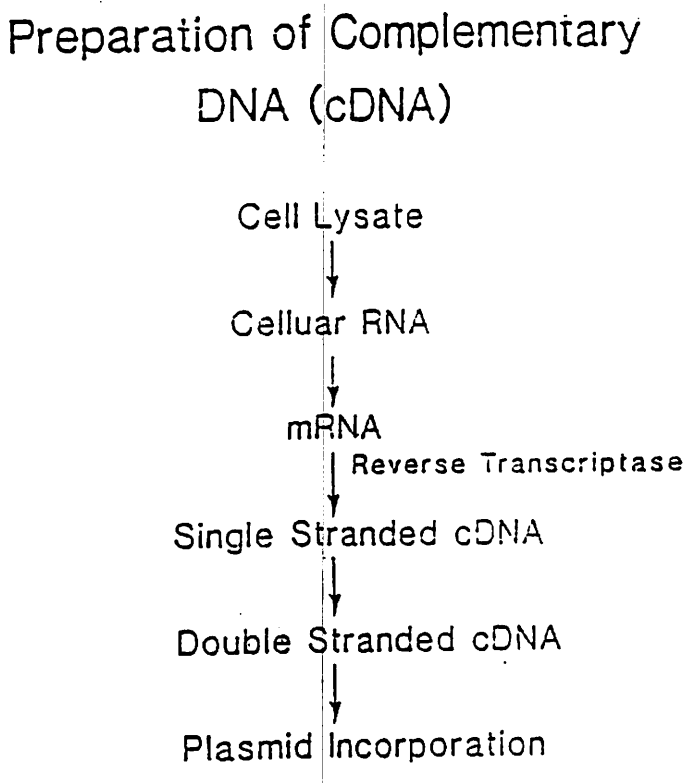



**Figure 4: Preparation of complementary DNAs (cDNAs)**

One technique for the cloning of genes is summarized in Figure 5. When plasmids with genes for antibiotic resistance are used with host bacterial cells that are plasmid free (antibiotic sensitive), the resistant plasmid carrying the recombinant DNA can be detected (11). The plasmid is first cut with a restriction enzyme and the DNA of interest is joined to the cut plasmid by the use of a DNA ligase.

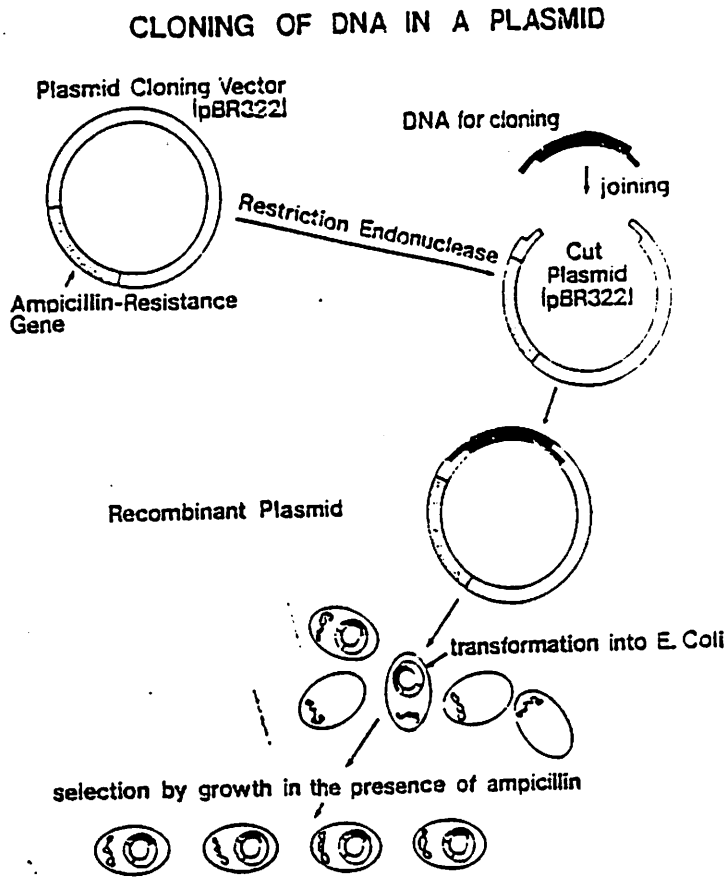



Figure 5: Technique for gene cloning

The detection of specific DNAs or RNAs in a tissue may be accomplished through the use of labeled probes (Figure 2). The strength of hybridization between nucleic acid strands is proportional to the degree of base homology and varies under conditions of temperature, ionic strength, and pH. These principles have been exploited for the detection of specific genes by dot blot and Southern blot analyses. The dot/slot blot procedure utilizes unrestricted DNA which has been denatured in high salt concentrations. The DNA is then spotted onto nitrocellulose filters which are baked and hybridized. This technique is rapid and can be used to screen multiple samples. This procedure has been used, for example, to determine levels of oncogene overexpression in neoplasms. Multiple RNA samples can also be rapidly analyzed by dot/blot hybridizations.

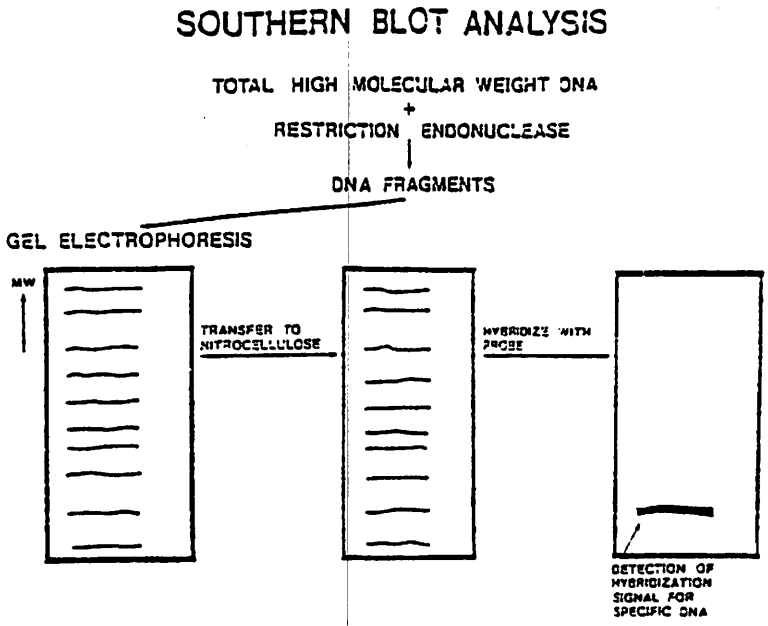



Figure 6: Principles of Southern blotting

In the Southern blot (transfer) procedure (Figure 6), electrophoretically separated fragments of DNA, prepared by endonuclease digests of nuclear DNA, are transferred to nitrocellulose and are then hybridized with labeled DNA or RNA probes (12). When radioactive probes are used, a positive autoradiographic signal is obtained by exposure of the gel to photographic film. Northern blot techniques, on the other hand, are used for the analysis of messenger RNAs which reflect transcription of specific genes. This technique involves the use of DNA and RNA probes in a manner similar to that for Southern blotting and is outlined for comparison in Figure 7.

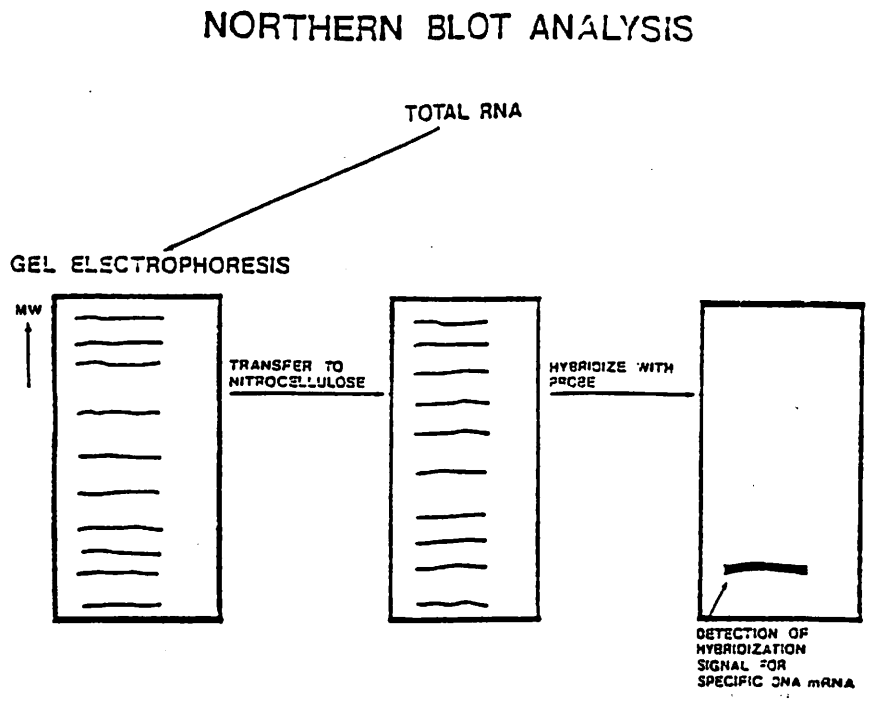



Figure 7: Northern Blot Analysis

## PCR

The polymerase chain reaction (PCR) represents a revolutionary technology for the amplification of genomic or cloned DNA (33a, 33b). This method permits *in vitro* enzymatic amplification of a defined DNA sequence by repeated rounds of heat denaturation, primer annealing and DNA polymerase mediated primer extension. Because of their high concentrations and greater mobility in solution, the primers bind more rapidly to the DNA than the relatively slow reannealing process of the complementary larger DNA strands. DNA polymerase recognizes the primer-DNA complex and in the presence of nucleotides, extends the bound primers in a DNA synthesis reaction. Each newly synthesized strand will be complementary to the template DNA and will acquire at its 3′ end the sequence recognizable by the other primer used in the PCR. On reheating, denaturation of the newly formed hybrids will occur and will provide two additional templates during the next primer annealing step. Each successive cycle of heating, primer annealing and primer extension will lead to an exponential increase in the targeted segment of DNA (Figure 7a). The uses of PCR are summarized in Table 3.

R.A. DeLellis

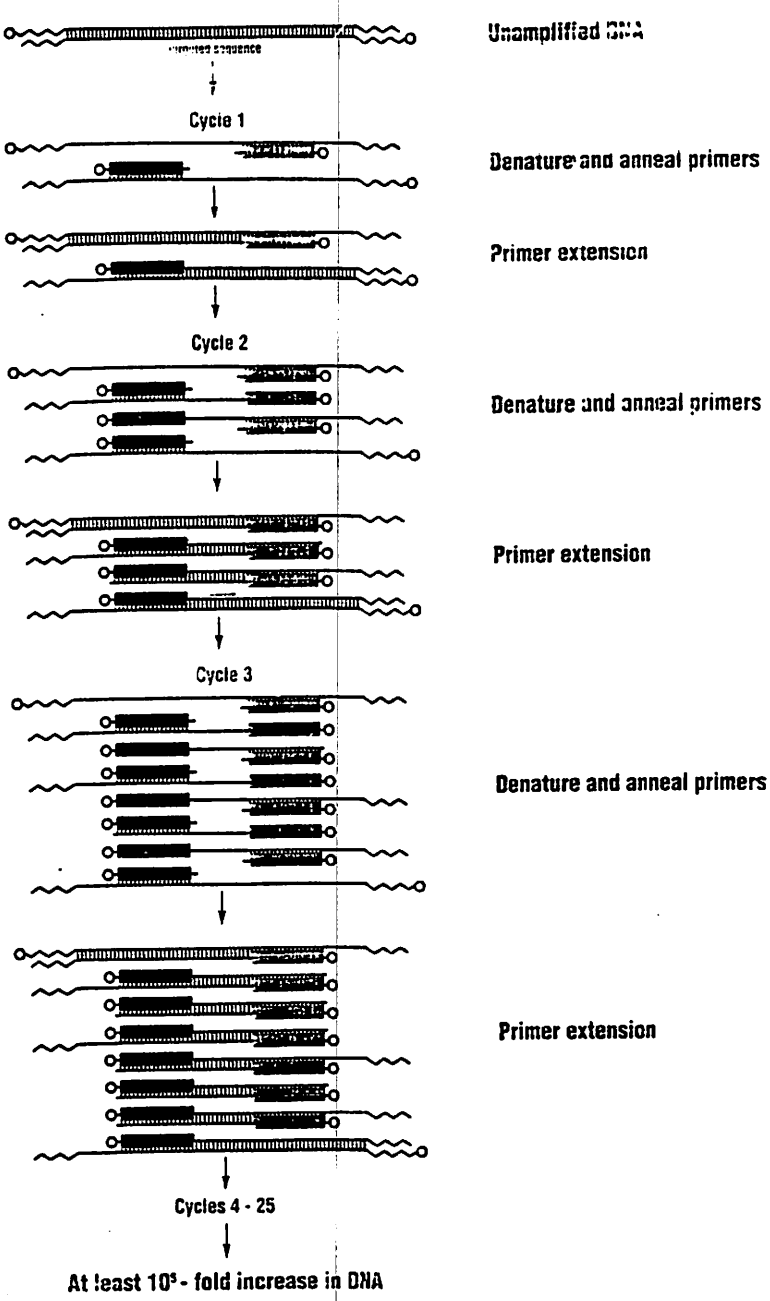



Figure 7a: PCR

## In Situ Hybridization

The methods of *in situ* hybridization are both derived from Southern and Northern blotting methods and are also complementary to these techniques. *In situ* hybridization, moreover, offers the unique advantage of detecting specific genomic DNA or messenger RNA sequences at the cellular levels in tissue sections, dispersed single cells or in chromosomal preparations (14). The pathologist is then able to correlate morphological charac-teristics with specific patterns of nucleic acid expression, on the one hand, and with patterns of gene product localization on the other (Figure 8). The efficacy of *in situ* hybridization depends on the numbers of copies of DNA or mRNA expressed in the tissue or cell of interest, as well as the extent to which tissue preparation preserves the nucleic acid and permits its accessibility to the molecular probe. Other important factors include the specific activity of the probe, the conditions of hybridization, and most importantly, the sensi-tivity of the detection or visualization system.

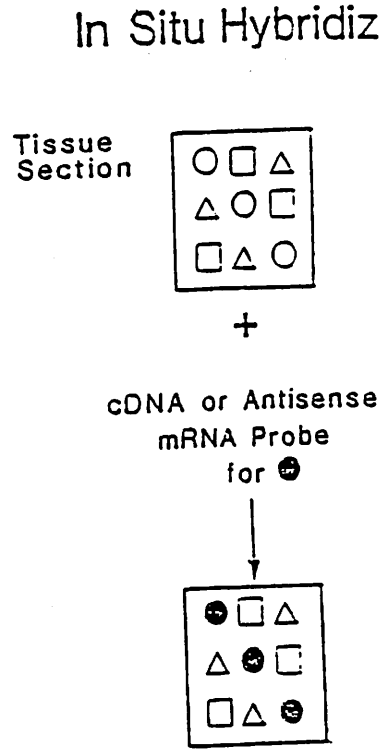



**Figure 8:** Principle of *in situ* hybridization labeled probes are used to visualize individual cells

Fixation and Processing

Numerous of fixatives have been employed for hybridization studies. Optimal fixation of cellular mRNA is ideally achieved by perfusion or immersion fixation with buffered 4% paraformaldehyde (15,16). Precipitating fixatives (Carnoy's, Bouin's) are generally not recommended for these studies. In order to inhibit endogenous ribonuclease activity, the tissues should be fixed as soon as possible for a period not longer than 2 hours. Tissue sections may be cut immediately or after storage in liquid nitrogen. When cell cultures or dispersed cells are used, cytocentrifugation offers the best method of preparation. Fixed non-frozen sections may be prepared with a Vibratome. In some instances, formalin fixed paraffin embedded samples may be used, particularly in the case of high copy numbers of specific mRNAs and DNAs. Treatment of sections with detergents (Triton X-100) and proteolytic enzymes (proteinase K) is employed in most protocols and facilitates the hybridization of the probe with cell bound messenger RNA. The methods for the preservation of DNA are discussed in detail by Pardue (10).

Probe Selection

A variety of different probes may be used for in situ hybridization studies (Table 1). Nick translated probes (Figure 9) are prepared by treating DNA with E. coli DNA polymerase I which adds nucleotide residues to the 3'-OH terminus created when double stranded DNA is nicked. This enzyme also functions as a 5'-3' exonuclease, and it can remove nucleotides from the 5' side of the nick. The removal of nucleotides from the 5' end and the addition of nucleotides to the 3' end results in movement of the nick along the DNA. Radioactively labeled or biotinylated nucleotides may be used for incorporation (17) (Table 1).

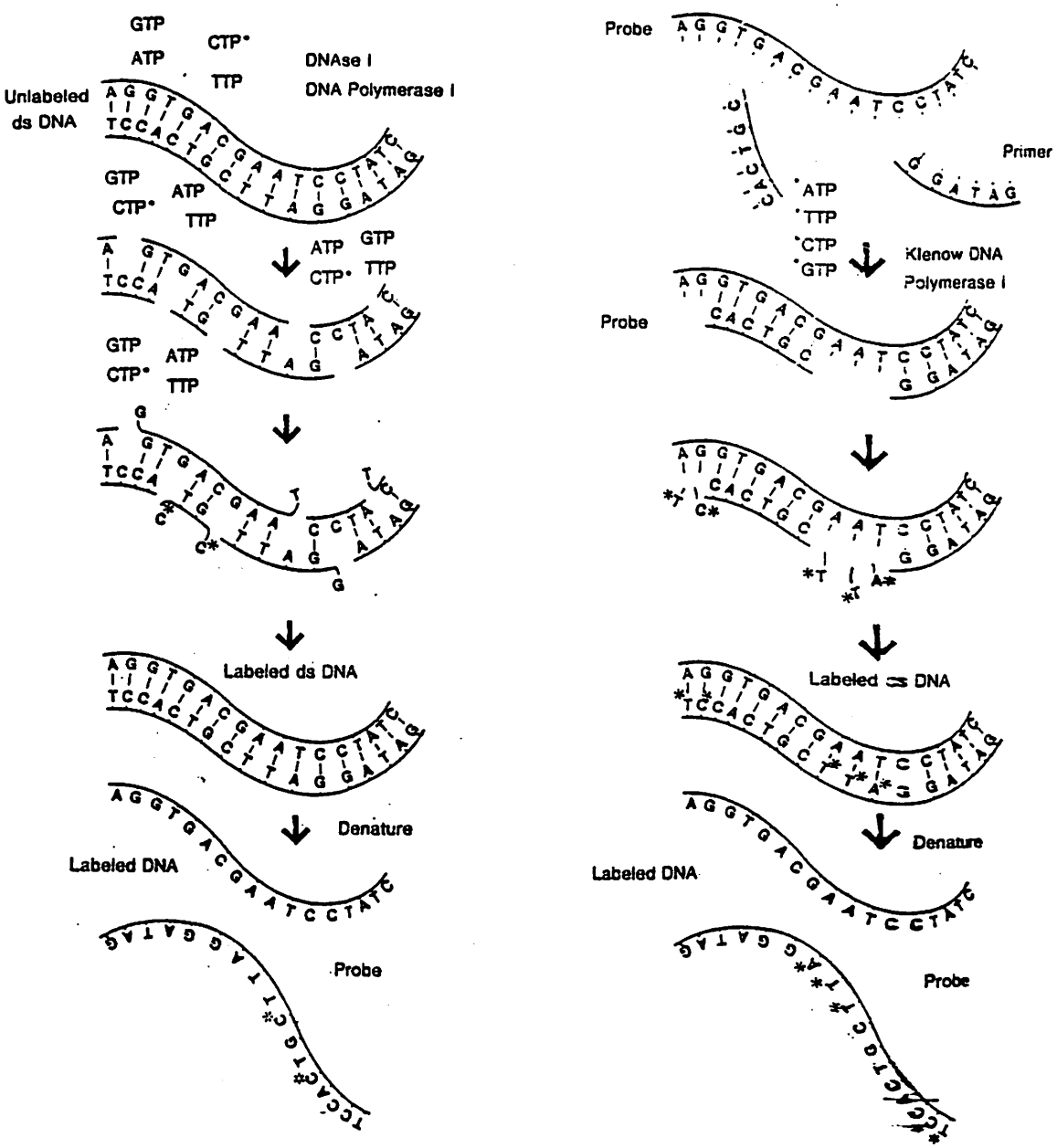



Figure 9: Diagrams of nick translation (left) and random primer extension labeling (right). (From Ref. 1a).

Probes may also be labeled by the method of random primer extension (Figure 9). First, a double-stranded fragment of DNA is denatured. Random 6 base pair nucleotide sequences are then

annealed with complementary nucleotide stretches present in the cloned DNA. These random 6 base pair nucleotides serve as priming templates for DNA polymerase I (Klenow fragment) which incorporates labeled nucleotides into the DNA utilizing the single stranded DNA as a template. This method of probe labeling has a number of advantages, including a very high degree of incorporation of the labeled nucleotide into the DNA and the ability to label very short DNA fragments.

Synthetic oligonucleotides offer an alternative to nick translated probes (18,19,20). These probes are prepared synthetically by DNA synthesizers or so called "gene machines". The availability of DNA synthesizers essentially provides unlimited amounts of probes which can be labeled to very high specific activities by isotopic or non-isotopic methods. Moreover, discriminating sequences for similar genes may be prepared and these probes offer the possibility of synthesizing DNA sequences in the absence of a cDNA template.

Synthetic oligonucleotides can be labeled either at the 5′ or 3′ ends. The introduction of one atom of radioactivity into a DNA strand is accomplished by binding (kinasing) a labeled phosphate to the 5′ terminus of the strand. Short oligo-nucleotides can be labeled in this manner by T4 DNA kinase. The introduction of a long stretch of homopolymeric-labeled nucleotide into a DNA probe is accomplished by extending (tailing) the 3′ ends with $P^{32}$ or $S^{35}$ deoxynucleotides by terminal transferase.

Single stranded oligonucleotide cDNA probes have also been prepared in the M13 expression vector (21). These probes have been used successfully for *in situ* hybridization studies for the localization of mRNA encoding neuropeptide Y in pheochromocytomas (21).

Cox and associates in 1984 reported the development of single stranded RNA probes generated in expression vectors which incorporate the cDNA template in an antisense orientation downstream from an RNA polymerase promoter (22,23). This system consists of a pBR322 plasmid vector into which has been inserted the Salmonella phase SP6 RNA polymerase gene and its promotor (Figure 10).

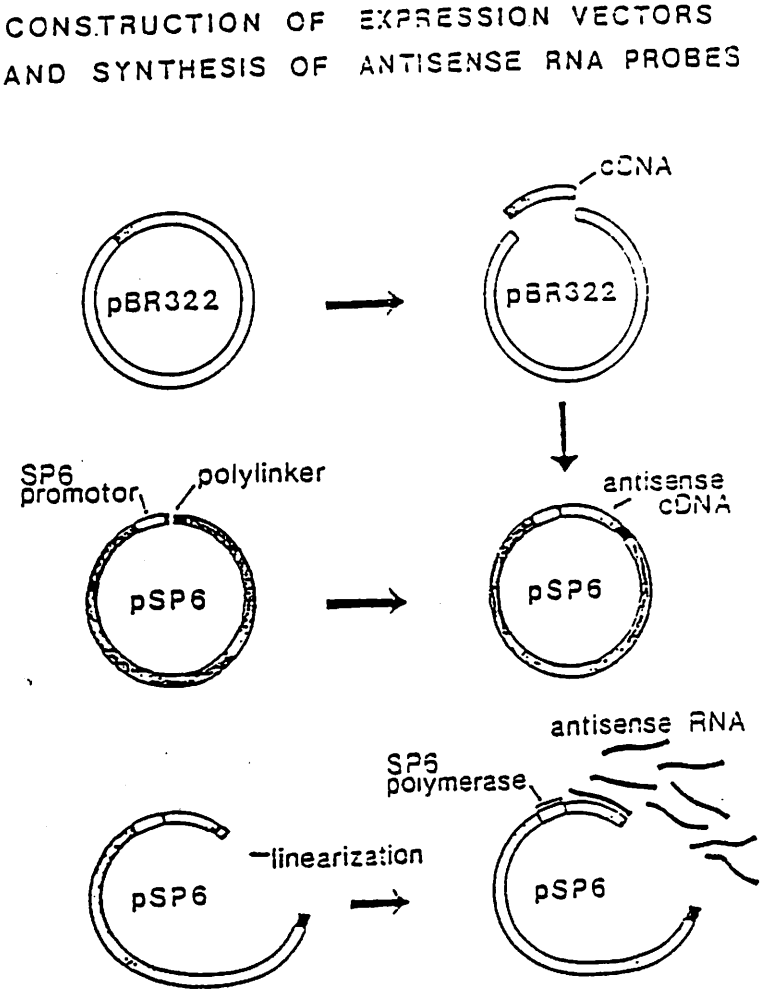



Figure 10: Preparation of antisense RNA probes.

A few bases away from the promoter is a multiple cloning site into which the DNA of interest is inserted. When preparing a probe for hybridization to cellular RNA, the promotor should be placed on the non-coding strand of DNA, i.e. the strand not transcribed in vivo. Plasmids that have unique cloning sites between two promotor sequences properly oriented can generate "sense" RNA with the addition of one polymerase (T7) and "antisense" RNA with another polymerase (T3) (Figures 10 and 11).

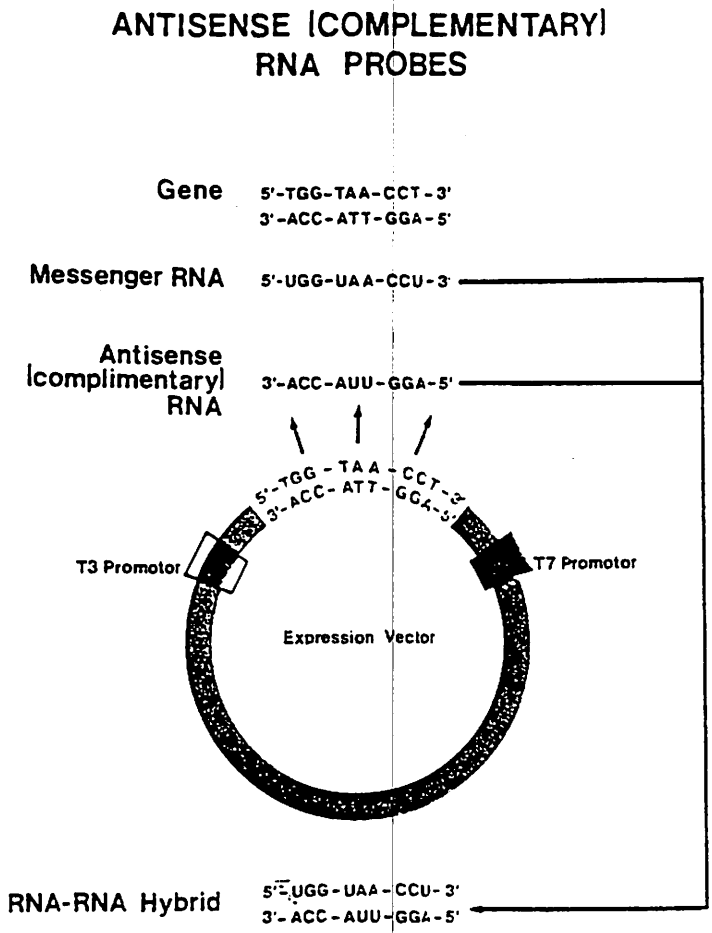



Figure 11: Antisense (complementary) RNA probes

Since the RNA probe is synthesized de novo, maximum labelling is achieved and the probe is of constant size. Cox and coworkers have reported that this method offers the sensitivity for the detection of somewhere between 5 and 20 copies of specific mRNA per cell in in situ hybridization assays. The advantages of antisense or complementary RNA probes over nick translated DNA probes include: 1) higher specific activities; 2) higher hybridization efficiencies; 3) constant probe size; 4) lack of back hybridization; 5) ability to remove all single stranded non-hybridized RNA from tissue sections with ribonuclease digestions (Figure 12).

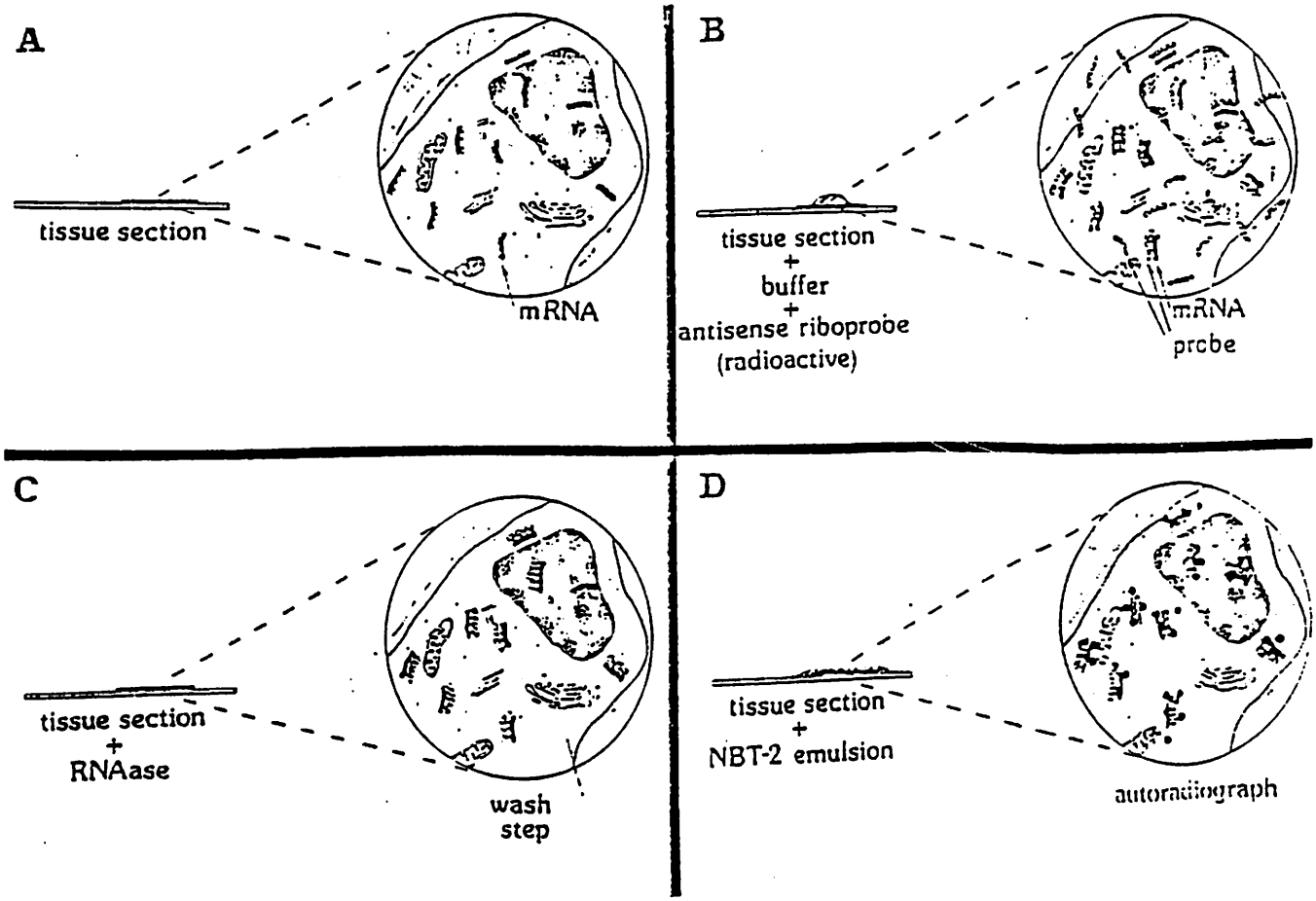



Figure 12: Procedure for in situ hybridization with radioactively labeled antisense RNA probe. In this diagram, the stippled character represents labeled mRNA probe. The closed circles in D represent autoradiographic grains.

Probe Labeling and Signal Detection

While many labelling techniques have been developed for signal detection, almost all employ a marker which is incorporated into the probe prior to its hybridization (Table 1). The most commonly used labeling techniques employ radioisotopes (23,24). Signal detection is achieved through the use of emulsion autoradiography or by x-ray film. The highest degree of resolution is obtained with $^{3}H$ while $^{32}P$ has poorer resolution but a much higher sensitivity. $^{35}S$ has proven to be an excep-tionally useful label since it combines the high resolution of $^{3}H$ with the high sensitivity of $^{32}P$ (Table 2). The exposure times for autoradiography depend on the specific activity of the probe and the numbers of target nucleic acids available in the tissue for hybridization.

Biotinylation has been used extensively with nick translated DNA probes and oligonucleotide probes for in situ hybridization

analyses (25,26). Ward and his colleagues have developed a biotinylated derivative, deoxyuridine triphosphate, which substitutes for thymidine triphosphate in DNA labelling reactions including nick translations. The hybridized probe can be detected by the addition of the biotin binding protein avidin, linked to an enzyme or fluorochrome. Biotinylated probes are chemically stable in contrast to the radioisotopic probes and also circumvent the problem of handling radioactive wastes. The sensitivity of biotin based methods, however, is less than that of the radioisotopic techniques. More recently, a technique employing photobiotin has been developed (27). This method permits biotinylation to occur following synthesis of full length cRNA transcripts, thereby opening its application to antisense RNA probes.

Bauman and coworkers have developed a series of labelling methods based on the use of fluorochromes such as tetramethylrhodamine isothiocyanate (TRITC) (28). This technology is based on the covalent attachment of the fluorochrome to the $3^1$-terminus of RNA. Bauman and associates have developed another promising technique which is based on the mercurization of nucleic acids with mercuric acetate (29). In order to facilitate hybridization, the acetate ligand is replaced by CN . In the hybrids, the CN is exchanged for trinitrophenyl (TNP)-glutathione. The TNP glutathione is then demonstrated by indirect immunofluorescence with an antibody directed to TNP. Other methods employing haptens have also been devised (30). In addition to these techniques, antibodies specifically detecting DNA-RNA or RNA-RNA hybrids have also been used for signal detection in in situ hybridization systems (31). Other novel approaches to non-isotopic labeling include the use of sulfonation (31a) and digoxigenin (31b).

Controls for In Situ Hybridization

In order to insure specificity, a variety of stringent controls should be employed with in situ hybridization studies (26). Controls should include 1) tissues which are known to have detectable specific mRNA by in situ hybridization in a well defined anatomic distribution and 2) tissues which are known to be negative for the specific mRNA. In addition, it is of value to demonstrate gene product by immunohistochemistry on parallel sections of tissues and/or by the use of combined immunohistochemistry and in situ hybridization in the same sections. Additional controls include: 1) Northern blot analysis of mRNA extracted from the same tissue; 2) the use of probes which have been prehybridized with cDNA or cRNA; 3) hybridization with non-specific vector sequences; 4) the use of sense oriented probes (to be used as a control with antisense RNA methods.

## Combined In Situ Hybridization and Immunohistochemistry

In situ hybridization may be combined with immunohistochemistry in the same section in order to provide maximum information on the localization of gene products, together with messenger RNA encoding the specific product (16,32,33). In some studies, the hybridization has been performed immediately before immunocytochemical staining while in other studies, the reversed sequence has been used. When immunocytochemistry is performed first, it is important to recognize that the antisera contain significant amounts of ribonuclease activity which would prevent subsequent hybridization. Accordingly, the RNAse must be inhibited by the addition of vanadyl ribonucleoside complex or heparin to all of the sera used in the staining sequences. This may, however, result in significant reduction of the staining of the antigen.

When hybridization is performed first, several precautions must be taken. The hybridization buffer must be free of dextran sulfate since this compound may lead to high background in the staining reaction (32). Because of the absence of dextran sulfate, however, longer exposure times for autoradiography may be necessary. An additional problem relates to the use of proteolytic enzymes in the hybridization procedure. While relatively brief exposures to proteolytic enzymes may actually increase the staining after formaldehyde fixation. prolonged protease treatment may destroy the antigenicity. For optimal results with RNA probes, in situ hybridization followed by immunocytochemistry should be employed.

## In Situ Transcription

The technique of in situ transcription employs reverse transcriptase to direct the synthesis of cDNA complementary to a specific mRNA within a tissue section. The procedure is initiated by in situ hybridization of an oligonucleotide complementary to a specific mRNA, providing a primer which is required for the polymerase activity of reverse transcriptase. This priming step permits the selection of the particular mRNA to be transcribed. The primer is then extended by the enzyme using mRNA as a template. During the polymerase chain reaction, radiolabeled deoxynucleotides may be incorporated into transcripts, resulting in high specific activity cDNA.

## Applications of In Situ Hybridization Techniques

In situ hybridization technology has been used most extensively in diagnostic pathology as an adjunct to the diagnosis of infectious diseases, most notably in the field of diagnostic virology. Conventional techniques for viral diagnosis include tissue culture or the detection of specific antigens by immunological techniques including immunofluorescence, radioimmunoassay and enzyme linked immunoassays (ELISA). Althcugh these methods are quite useful, each is fraught with a particular set of problems. Culture techniques are time consuming while serological techniques may not be effective in immunocompromised patients. Moreover, immunological techniques may not permit

specific identification of closely related viruses in some instances (34,35). In situ hybridization is particularly well suited to viral diagnosis since it is rapid, particularly when using biotinylated probes, and because it is capable of detecting viruses even when infection is histologically occult. Moreover, even very closely related viruses may be distinguished and typed with this methodology (36).

In addition to establishing specific viral diagnoses, in situ hybridization has the potential to elucidate the mechanisms of spread of viruses in tissues, to define their life cycles, to provide insight into the mechanisms of cell injury and to establish the roles of viruses in a variety of chronic degenerative diseases (35). With respect to mechanisms of cell injury, for example, Blum and associates, using both immunocytochemistry and in situ hybridization, were able to dissociate the cytopathologic changes of chronic hepatitis from viral replication (37). Cells containing viral DNA and antigens were cytologically normal while degenerating hepatocytes had neither viral DNA nor viral antigens. Degenerating cells were adjacent to foci of inflammation and these observations suggested that autoimmune processes might have initiated them. These technologies have also proven to be extremely valuable in studies of the relationship of measles virus infection and its association with subacute sclerosing panencephalitis; moreover, they provide exquisitely sensitive tools to study the relationships of slow virus infection to the development of diseases such as multiple sclerosis and the relationship of neonatal infection to developmental abnormalities. In addition, in situ hybridization is an extraordinarily powerful tool to dissect the interactions between viral infection and the induction and maintenance of certain human neoplasms (37,38).

In situ hybridization has also proven to be a remarkably powerful tool in cytogenetics. These techniques have the requisite sensitivity to detect single copy genes in normal chromosomes and to visualize certain characteristic translocations in human neoplasms (39). For example, Morton and her associates have shown that the genes encoding the beta chain of the T-cell receptor are present on the long arm of chromosome 7 at or near band q-32 (40). Of particular interest is the observation that patients with ataxia telangiectasia have a high frequency of chromosomal rearrangements involving chromosome 7 at bands 7 q 32-35 and bands 7 p 13-15. Translocations between 7 p 13-22 or 7 q 32-35 and chromosome 14 q 11 have also been observed in peripheral blood lymphocyte cultures of certain presumed normal individuals, including one patient carrying the adult T-cell leukemia associated antigens and in individuals with ataxia telangiectasia. The use of these techniques is also expected to provide insight into the mechanisms and significance of other certain consistent chromosomal abnormalities in human neoplasms. In normal human cells, for example, the c-myc oncogene is present on chromosome 8 band q 24, the segment involved in the reciprocal Burkitt translocations [t(8;14), t(8;22) and t(2;8)] (41). In human Burkitt cell lines, c-myc is translocated directly to a DNA restriction fragment which

also encodes the immunoglobulin mu chain gene. A murine plasmacytoma has demonstrated a translocation of c-myc into the immunoglobulin alpha switch region. Such studies of additional human tumors undoubtedly will provide a molecular basis for understanding the significance of certain consistent chromosomal translocations.

Hybridization at the cellular level also has great potential for analyzing gene expression in human tumors and in a variety of experimentally induced neoplasms. This technique has been used for example, in studies of albumin and alpha fetoprotein (AFP) messenger RNA expression in human hepatoma cell lines. Breborowicz and Tamaoki demonstrated variable amounts of AFP mRNA and immunoreactive AFP in cultured hepatoma cells (42). Although albumin was secreted into the medium, albumin immunoreactivity could not be detected in these cells; however, a small proportion of the cells gave positive hybridization signals for albumin mRNA. These findings indicate that in situ hybridization techniques may be successful in detecting evidence of active gene transcription for certain tumor markers in the absence of positive immunological reactions for the gene product.

This technology could also be of value in assessing the degree of differentiation of neoplasms. Berg'e-LeFranc and coworkers, for example studied a series of well differentiated and moderately differentiated thyroid carcinomas with in situ methods (43). The cells of well differentiated follicular and papillary carcinomas contained similar levels of thyroglobulin mRNA, amounting to approximately 2000 copies per cell. Cells of moderately differentiated thyroid carcinomas, on the other hand, contained 2 to 3 times less thyroglobulin mRNA per cell. These provocative findings indicate a need for further critical analyses of tumor differentiation and levels of mRNA for specific products of the cells. Such studies could both make more objective and help qualify our more traditional and subjective criteria for the assessment of tumor differentiation.

Hybridization techniques also provide extremely powerful tools for the analysis of the roles of oncogenes in the development and progression of malignancies (43). Activation of oncogenes may occur by gene amplification resulting in increased numbers of copies of the gene and its corresponding mRNA per tumor cell (44). Alternatively, there may be increased expression of a single copy gene or a somatic mutational event resulting in the synthesis of a gene product which has increased oncogenic activity. In neuroblastomas, extrachromosomal double minute chromatin bodies have been identified as well as chromosomally integrated homogeneously stained regions. Both of these findings are manifestations of gene amplification, and recent studies have indicated that the myc oncogene is localized to homogeneously stained regions of chromosomes 4, 9 and 13 in several neuroblastoma cell lines. The normal myc sequence, on the other hand, is found in the distal short arm of chromosome number 2. These results indicate that the normal N-myc sequence, together with flanking sequences, could be amplified in the nucleus as double minute

chromatin bodies or as homogeneously stained regions.

The studies of Brodeur have now shown convincingly that N-myc activation occurs in 25 to 50% of human neuroblastomas and that activation is more likely to occur in advanced stages of the diseases (45). N-myc activation was not found in 8 stage I or 5 stage IVS tumors, but was found in 2 of 16 stage II and 13 of 20 stage III cases. Of particular interest has been the observation that the progression free survival was 70%, 30% and 5% for patients whose tumors had 1, 3 to 10 or more than 10 copies of the N-myc gene, respectively. Using in situ hybridization techniques, Grady-Leopardi and coworkers have also studied N-myc expression in a series of neuroblastomas (46). Four neuro-blastomas in this series showed positive hybridization signals indicative of increased amounts of n-myc messenger RNA. One tumor which subsequently matured to a ganglioneuroma showed no evidence n-myc hybridization either by blot or in situ techniques. An additional tumor in a patient with IVS disease was also negative. Three ganglioneuroblastomas as well as two cases of ganglioneuromas did not exhibit increased myc expression. In those neuroblastomas with positive hybridization signals, heterogeneity in the numbers of grains per cell were observed. Positive signals were confined to the small undifferentiated cells while the larger, apparently more differentiated cells were negative.

The findings of Grady-Leopardi and Brodeur suggest a relationship between N-myc expression and poor prognosis. These studies also indicate that in situ hybridization has proven to be particularly effective when the increased N-myc expression is limited to a small subset of the total tumor cell population, ie when small numbers of cells have high copy numbers. In such instances, blot analyses may be negative or may give equivocal results. Minna and Johnson report a similar pattern of N-myc oncogene amplification in association with small cell carcinoma of the lung. The prognosis in this disease depends to a large extent upon the stage of the tumor, and these workers found that patients with extensive disease and the N-myc amplification disease survived only half as long as those who did not have such amplification. They reported no examples of patients with cMyc amplification in small cell carcinoma of the lung who were, in fact, cured. The N-myc oncogene also has been found to be amplified in human retinoblastomas and certain brain tumors of glial origin.

Most recently, Slamon and associates have reported a correlation of relapse and survival in human breast carcinomas with amplification of the neu oncogene. The neu oncogene is known to be related to but different from the c-erbB protooncogene. Initially, the neu oncogene was shown to be amplified in human breast carcinoma cell lines. In their current studies, Slamon and associates examined neu oncogene expression in 189 human primary breast carcinomas and identified amplification of two to twentyfold in one-third of these cases. Gene amplification correlated most closely with over-all survival and time to clinical recurrence. Neu amplification appeared to be of greater prognostic value than other currently utilized parameters, including lymph node positiv-

ity and hormonal receptor status (49).

Amplification of other oncogenes has been reported in other tumor types but has not been analyzed systematically (47,48). Such studies have the potential for elucidating the roles of oncogenes in various stages of neoplastic development and progression. In the case of breast cancer, the pathologist for example would be in a unique position to correlate the presence and degree of oncogene amplification with a series of morphological changes ranging from atypical hyperplasia, to carcinomas in situ and fully invasive carcinomas and ultimately to metastatic lesions.

In situ hybridization has proven to be of great value in experimental and clinical neuroendocrinology (16,32). With these techniques, mRNAs encoding a large series of regulatory peptides have been demonstrated both in the central and peripheral neuroendocrine systems. In some instances, positive hybridization signals for certain regulatory peptide mRNAs such as somatostatin have been observed in the presence of negative immunohistochemical reactions for the peptide. This observation may be explained by a higher sensitivity for in situ hybridization or by a high rate of peptide synthesis and secretion in these cells. It is important to reemphasize that the demonstration of a particular mRNA by in situ hybridization is a reflection of the rate of gene transcription and is independent of peptide transport, secretion and/or degradation.

These methods have proven to be of particular value for the analysis of certain neuroendocrine tumors. In instances of ectopic hormone production, for example, in situ hybridization can resolve the question of whether the cells are simply concentrating the product from the circulation or whether they are actively transcribing the specific mRNA for peptide synthesis. This methodology is also of value in tumors with very active secretion and little storage of the peptide, i.e. where the secretion is constitutive rather than regulated. This phenomenon occurs commonly in endocrine neoplasms which may be negative or equivocally positive by immunohistochemistry in the face of very high circulating levels of the particular peptide. Tumors secreting abnormal molecular forms of hormones, which may result from extensive post-translational modifications or other alterations in neoplastic cells, often give negative or equivocal results in immunohistochemical assays. Such neoplasms would also be expected to give strong hybridization signals with appropriate mRNA probes.

Combinations of immunohistochemistry and in situ hybridization have also been effective in studies of endocrine tumors. For example, we have recently studied a pancreatic endocrine tumor which produced the Verner Morrison syndrome in a young woman (50) using immunohistochemical and in situ hybridization techniques. Immunohistochemical studies revealed both vasoactive intestinal peptide (VIP) and pancreatic polypeptide (PP) immunoreactivity in variable proportions of the tumors cells. The cDNAs encoding mRNAs both for VIP and PP were cloned from this tumor and were used to prepare antisense probes for in situ hybridization studies (51,52).

When combined with immunohistochemistry, probes for PP and VIP showed strong signals in some cells which were devoid of peptide product. In other instances, cells were strongly immunoreactive for PP or VIP but did not bind the probes. Finally, some cells exhibited both message for VIP or PP as well as the appropriate peptide products. The combination of immunohistochemistry thus provides a highly dynamic vantage point from which to assess the secretory and synthetic potentials of endocrine cells (50).

In situ hybridization analyses also have considerable potential for the demonstration of messenger RNAs encoding cytoskeletal proteins including intermediate filaments, actin and tubulin. Lawrence and Singer have demonstrated high concentrations of actin mRNA in the lamellipodia of cultured chicken embryonic myoblasts and fibroblasts (53). Vimentin mRNA was distributed in a perinuclear distribution while tubulin mRNA was most concentrated in the peripheral cytoplasm of these cells. The findings in these studies indicate that mRNAs are localized in non-random cellular patterns and that localized concentrations of specific proteins may result from corresponding localizations of their respective mRNAs. To date, however, these techniques for cytoskeletal protein mRNAs have not been fully exploited in diagnostic pathology. These methods, when combined with immunohistochemistry, could be useful for the resolution of the question of co-existence of intermediate filament proteins and their corresponding mRNAs in the same tumor cells. In addition, they might find considerable application for tumor typing when immunohistochemical techniques have given negative or equivocal results either because of very low levels of intermediate filament synthesis and storage or antigen masking.

## Summary

Advances in immunology and molecular biology have opened an entirely new vista for the practice of pathology. The ability to localize gene products, including structural proteins, hormones and their specific receptors, oncogene products and a host of differentiation antigens has been accomplished largely through the use of immunohistochemical technology. These methods literally have revolutionized our understanding of the pathogenesis, diagnosis and classification of many disease processes at the cellular level. The characterization of gene expression at the level of specific messenger RNAs and genomic DNAs provides another exceedingly important avenue for understanding the pathobiology of disease and for providing important new classifications of disease upon which rational therapeutic decisions may be ultimately based.

Table 1:

## Probes and Probe Labeling Techniques for In Situ Hybridization Analysis*

I. Probes

A. Nick translated double stranded DNA (9,10,17)

B. Synthetic oligodeoxyribonucleotides (18,19,20)

C. Single stranded cDNA prepared in M13 vector (21)

D. Single stranded antisense RNA (22,23,32)

II. Probe Labelling Techniques

A. Isotopic methods (23,24)

1. $^{3}H$
2. $^{35}S$
3. $^{32}P$
4. $^{14}C$
5. $^{125}I$

B. Non-Isotopic methods

1. Biotin (25,26)
2. Photobiotin (27)
3. Fluorochrome labeled nucleic acids (28)
4. N-acetoxy-N-2 acetyl aminofluorene (28)
5. Mercuration-trinitrophenyl-glutathione (29)
6. Other haptens (30)
7. Antibodies to DNA-RNA or RNA-RNA hybrids (31)
8. Sulfonation (31a)
9. Digoxigenin (31b)

*Numbers in parentheses refer to specific bibliographic citations

R.A. DeLellis

Table 2:

Comparative Efficacies of Various Labeling Techniques

| Labeling | Resolution | Sensitivity | Exposure Time (Days) | Probe Stability |
|---|---|---|---|---|
| $^{32}P$ | + | +++ | 5-7 days | 48 hours |
| $^{35}S$ | +++ | +++ | 5-7 days | 2 months |
| $^{3}H$ | +++ | ++ | 14 days | 8 months |
| Biotin | +++ | + | NA | Indefinite |

NA - not applicable

## Diagnostic Applications of PCR

Table 3

1. Identification of microorganisms and characterization of virulence and sensitivity
2. Detection of amplified, deleted and rearranged genes within tumor cells
3. Clonality of lymphoid proliferations
4. Genetically inherited mutations and disease susceptibility genes
5. Identification of previously underscribed mutations (oncogenes and antioncogenes)
6. Detection of residual neoplastic disease
7. HLA typing
8. Forensic analyses

## References

1. Henry, J.B. H.P. Smith Memorial Award Lecture: Challenges and opportunities for pathologists in the 1980s. Am. J. Clin. Path. 83:661-668. 1985.

1a. Fenoglio-Preiser, C. and Willman, C. Molecular biology and the pathologist: General principles and applications. Arch. Path. Lab. Med. 111:601-610. 1987.

1b. DeLellis, R.A. and Wolfe, H.J. New techniques in gene product analysis. Arch. Path. Lab med. 111:620-627. 1987.

2. Rabson, A.B. and Rabson, A.S. Recombinant DNA technology and laboratory medicine. Arch. Path. Lab. Med. 107:505-509. 1983.

3. Coons, A.H., Creech, H.J., Jones, R.N., and Berliner, E. The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. J. Immunol. 45:159-170. 1942.

4. Larsson, L-I. Immunocytochemistry of secretory peptides: Immunochemical dissections of peptide diversity. J. Histochem. Cytochem. 29:1032-1042. 1981

5. DeLellis, R.A., Sternberger, L.A., Mann, R.B., Banks, P.M. and Nakane, P.K. Immunoperoxidase techniques in diagnostic pathology. Am. J. Clin. Path. 71:483-488. 1979

6. Falini, B. and Taylor, C.R. New developments in immunoperoxidase techniques and their application. Arch. Path. Lab. Med. 107:105-115. 1983

7. Gatter, K.C., Heryet, A., Alcock, C. and Mason, D.V. Clinical importance of analyzing malignant tumors of uncertain origin with immunohistochemical techniques. Lancet 1:1302-1305. 1985

8. Schlom, J. and Weeks, M.D. Potential clinical utility of monclonal antibodies in the management of human carcinomas. In Important Advances in Oncology

9. Pardue, M.L. and Gall, J.G. Molecular hybridization of radioactive DNA to the DNA of cytological preparations. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 64:600-604. 1969

10. Pardue, M.L. In situ Hybridization in Nucleic Acid Hybridization: a Practical Approach Edited by B.D. Hanes and S.J. Higgins. IRL Press. Oxford. 1985 (p. 179-202).

11. Watson, J.D., Tooze, J. and Kurtz, D.T. Recombinant DNA, A Short Course. Scientific American Books, N.Y. 1983

12. Southern, E.M. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J. Mol. Biol. 98:503-517. 1975

13. Alwine, J.C., Kemp, D.J., and Stark, G.R. Method for detection of specific RNAs in agarose gels by transfer to diazobenzlomethyl-paper and hybridization with DNA probes. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 74:5350-5354. 1977

14. Sauls, C.D. and Caskey, C.T. Applications of recombinant DNA to pathologic diagnosis. Clin. Chem. 31:804-811. 1985

15. Lawrence, J.B. and Singer, R.H. Quantitative analysis of in situ hybridization methods for the detection of actin gene

expression. Nucleic Acids Res. 13:1777-1799. 1985
16. Hoefler, H., Childers, H., Montminy, M.R., Lechan, R.M., Goodman, R.H. and Wolfe, H.J. In situ hybridization methods for the detection of somatostatin mRNA in tissue sections using antisense mRNA probes. Histochem. J. 18:597-604. 1986.
17. Maniatis, T., Fritsch, E. and Sambrook, J. Molecular cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory. Cold Spring Harbor, N.Y. 1982
18. Suggs, S.V., Wallace, R.B., Hirose, T., Kawashima, E.H. and Itakura, K. Use of synthetic oligonucleotides as hybridization probes. Isolation of cloned DNA sequences for human beta 2 microglobulin. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 78:6613-6617. 1981
19. Caruthers, M.H. Gene synthesis machines: DNA chemistry and its use. Science 230:281-185. 1985
20. Coghlan, J.P., Aldred, P., HaraLambidis, J., Niall, H.D., Penschow, J.D., and Tregear, G.W. Hybridization histochemistry. Anal. Biochem. 149:1-28. 1985
21. Varndell, I.M., Polak, J.M., Sikri, K.L., Minth, C.D., Bloom, S.R. and Dixon, J.E. Visualization of messenger RNA directing peptide synthesis by in situ hybridization using a novel single stranded cDNA probe. Histochem. 81:597-601. 1984
22. Cox, K.H., DeLeon, D.V., Angerer, L.M., and Angerer, R.C. Detection of mRNAs in sea urchin embryos by in situ hybridization using asymmetric RNA probes. Develop. Biol. 101:485-502. 1984
23. Hoefler, H., Childers, H., Lechan, R.M., Montminy, M.R, Goodman, R.H. and Wolfe, H.J. Distribution of somatostatin mRNA containing neurons in the rat hypothalamus demonstrated by in situ hybridization with antisense RNA probes. J. Histochem. Cytochem. (In press).
24. Baserga, R. and Malamud, D. Autoradiography: Techniques and Applications. Harper and Row, N.Y. 1969
25. Singer, R.H., and Ward, D.C. Actin gene expression visualized in chicken muscle tissue culture using in situ hybridization with biotinylated nucleotide analogs. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 79:7331-7335. 1982.
26. Singer, R.H., Lawrence, J.B., and Villnave, C. Optimization if in situ hybridization using isotopic and non-isotopic methods. Biotechniques 4:230-249. 1986.
27. Forster, A.C., McInnes, J.L., Skingle, D.C., and Symons, R.H. Non-radioactive hybridization probes prepared by the clinical labeling of DNA and RNA with a novel reagent, photobiotin. Nucleic Acid. Res. 13:745-761. 1985.
28. Bauman, J.G., van der Ploeg, M., and van Dujin, P. Fluorescent hybridocytochemical procedures: DNA/RNA hybridization in situ. In: Investigative Microtechniques in Medicine and Biology, edited by J. Chayen and L. Bitensky. Marcel Dekker, N.Y., 1984
29. Bauman, J.C. The development, using poly (Hq-U) in a model sytem, of a new method to visualize cytochemical

hybridization in fluorescence microscopy. J. Histochem. Cytochem. 31:571-578. 1983

30. Shroyer, K.P. and Nakane, P.K. Use of DNP labelled cDNA for in situ hybridization. J. Cell Biol. 97:377a. 1983
31. Rudkin, G.T., and Stollar, B.D. High resolution detection of DNA-RNA hybrids in situ by indirect immunofluorescence. Nature 265:472-473. 1977

31a. Morimoto, H. Monden, T., Simano, T. et al. Use of sulforated probes for in situ detection of amylase mRNA in formalin fixed paraffin sections of human pancreas and sub-maxillary gland. Lab. Investig. 57:737-741. 1987

31b. Heiles, H.B.J., Genersch, E., Kessler, C., Neuman, R. and Eggers, H.J. In situ hybridization with digoxigenin labeled DNA of human papillomaviruses HPV 16-18 in HELA and SIHA cells. Biotech. 6:978-981. 1988

32. Hoefler, H., Childers, H., Montminy, M., Goodman, R.H., Lechan, R.M., DeLellis, R.A., Tischler, A.S., and Wolfe, H.J. Localization of somatostatin in the gut, pancreas and thyroid gland of the rat using antisense RNA probes for in situ hybridization. Acta. Histochem. (Suppl. XXXIV) 101-105. 1987
33. Shivers, B.D., Harlan, R.E., Pfaff, D.W., and Schacter, B.S. Combination of immunocytochemistry and in situ hybridization in the same tissue section of rat pituitary. J. Histochem. Cytolchem. 34:39-43. 1986

33a. Saiki, R.K., Gelfand, D.H., Stoffel, S. et al. Primer directed-enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science 487:985-990. 1987

33b. Martin, W.J. Newer Techniques in Diagnostic Pathology-Polymerse Chain Reaction, U.S. and Canadian Academy of Pathology, Inc. Short Course #47. March, 1989.

34. Brigàti, D.J., Myerson, D., Leary, J.L., Spalholtz, B., Travis, S.Z., Fong, C.K.Y., Hsiung, G.D., and Ward, D.C. Detection of viral genomes in cultured cells and paraffin embedded tissue sections using biotin labelled hybridization probes. Virology 126:32-50. 1983.
35. Haase, A.T., Analysis of viral infections by in situ hybridization. J. Histochem. Cytochem. 34:27-32. 1986.
36. Stoler, M.H., and Broker, T.R. In situ hybridization detection of human papilloma virus DNAs and messenger RNAs in genital condylomas and a cervical carcinoma. Hum. Path. 17:1250-1258. 1986.
37. Blum, H., Haase, A. and Vyas, G. Molecular pathogenesis of hepatitis B virus infection: simultaneous detection of viral DNA and antigens in paraffin embedded sections Lancet 2:771-773. 1984.
38. Fenoglio, C., Oster, M.W., Low, G.P. et al. Kaposi's sarcoma following chemotherapy for testicular cancer in a homosexual man: Demonstration of cytomegalovirus RNA in sarcoma cells. Human Path. 13:955-959. 1982.
39. Harper, M.E., and Saunders, G.F. Localization of single copy DNA sequences on G-banded chromosomes by in situ

hybridization. Chromosoma 83:431-439. 1981
40. Morton, C.C., Duby, A.D., Eddy, R.L. Shows, T.B.,a nd Seidman, J.G. Genes for beta chain of human T cell antigen receptor map to regions of chromosomal rearrangement in T cells. Science 228:582-585. 1985
41. Taub, R., Kirsch, I., Morton, C., Lenoir, G., Swan, D., Tronick, S., Aaronson, S. and Leder, P. Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 79:7837-7841. 1982
42. Breborowicz, J. and Tamaski, T. Detection of messenger RNAs of alpha fetoprotein and albumin in a human hepatoma cell line by in situ hybridization. Cancer Res. 45:1730-1736. 1985
43. Slamon, D.J., deKernion, J.B., Verma, I.M. and Cline, M.J. Expression of cellular oncogenes in human malignancies. Science 224:256-262. 1984
44. Schwab, M., Ellison, J., Busch, M., Rosenau, M., Varmus, H.E. and Bishop, M. Enhanced expression of the human gene N-myc consequent to amplification of DNA may contribute to malignant progression of neuroblastoma. Proc. Nat'l Acad. Sci. 81:4940-4944. 1984
45. Brodeur, G.M., Seeger, R.C., Sather, H., Dalton, A., Siegel, S., Wong, K.Y. and Hammond, D. Clinical implications of oncogene activation in human neuroblastoma. Cancer 58:541-545. 1986.
46. Seeger, R.C., Brodeur, G.M., Sather, H., Dalton, A., Siegel, S.E., Wong, K.Y. and Hammond D. Association of multiple copies of the n-myc oncogene with rapid progression of neuroblastoma. New Eng. J. Med. 313:1111-1116. 1985
47. Hoefler, H., Childers, H., Mobtaker, H., Tishcler, A.S., DeLellis, R.A., and Wolfe, H.J. Fos oncogene expression in a mouse medullary thyroid carcinoma cell line demonstrated by blot and in situ hybridization. Lab. Invest. 54:26A. 1986
48. Hoefler, H., Mobtaker, H., Carney, W.P., Childers, H., DeLellis, R.A., Rabin, H., Tischler, A.S. and Wolfe, H.J. Simultaneous localization of Ha ras mRNA and protein p21 by in situ hybridization with antisense RNA and cDNA probes and immunohistochemistry. Lab. Invest. 54: 26A. 1986
49. Slamon, D., Clark, G., Wong, S., Levin, W., Ullrich, A., and McGuire W. Human Breast Cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 235:177-181. 1987
50. Dayal, Y., Hoefler, H., Leitner, A., Fink, J.S., Reinhold, R., Childers, H., Tallberg, K., DeLellis, R., Tischler, A.S., Goodman, R., and Wolfe, H.J. Multiple endocrine gene expression in a ductal adenocarcinoma of the pancreas demonstrated by in situ hybridization and immunocytochemistry. Lab. Invest. 54:15A. 1986.
51. Leiter, A.B., Keutmann, H.T., and Goodman, R.H. Structure of a precursor to human pancreatic polypeptide. J. Biol. Chem. 259:14702-14705. 1984

52. Tsukada, T., Horovitch, S.J., Montminy, M.R., Mandel, G., and Goodman, R.H. Structur of the human vasoactive intestinal peptide gene. DNA 4:293-300. 1985
53. Lawrence, D.C., and Singer, R. Intracellular localization of messenger RNAs for cytoskeletal proteins. Cell 45:407-415. 1986.

# CLUB DE HEMATOPATOLOGIA

**Moderador:** Dr. H. Oliva Aldámiz.
*Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

**1** Dra. C. Rivas.
*Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

**2** Dres. S. Woessner, R. Lafuente y L. Florensa.
*Hospital de la Cruz Roja, Barcelona.*

**3** Dr. J. Soria.
*Hospital Clínico Universitario, Zaragoza.*

**4** Dres. E. Feliú, A. Urbano-Ispizua, M. Lozano, E. Matutes, G. Ercilla, J. L. Vives-Corrons, E. Montserrat y C. Rozman.
*Escuela de Hematología Farreras Valentí y Hospital Clínico y Provincial, Barcelona.*

**5** Dr. M. A. Martínez.
*Hospital 12 de Octubre, Madrid.*

**6** Dr. M. Morente.
*Hospital del Insalud, Guadalajara.*

**7** Dra. M. C. Ruiz-Marcellán.
*Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.*

**8** Dr. M. A. Piris.
*Hospital Virgen de la Salud, Toledo.*

**9** Dr. A. Acevedo.
*Hospital de la Princesa, Madrid.*

**10** Dr. R. García del Moral.
*Hospital Clínico Universitario, Granada.*

**11** Dres. L. Gonçalvez, I. Fonseca y G. Marqués.
*Hospital Curry Cabral, Lisboa (Portugal).*

**12** Dr. H. Oliva.
*Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

**13** Dres. E. Campo, A. Cardesa, O. de la Calle y J. Yagüe.
*Hospital Clínico y Provincial, Barcelona.*

Santander, 28-31 de Mayo, 1989

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## CLUB DE HEMATOPATOLOGIA

**CASO 1.** C Rivas, M Santos, J Benítez, M Bernacer, G Echezarreta y M Robledo. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Niño de 9 años, previamente sano, que en Mayo de 1980 consulta por la aparición de dos masas en ambas regiones parotídeas y tumefacción orbitaria. Se realizó estudio hematológico, bioquímico sanguíneo así como aspirado de médula ósea y biopsia ganglionar cervical. Después del tratamiento adecuado vive en la actualidad libre de enfermedad, con terapéutica suprimida desde hace cuatro años. Se envía corte de la biopsia ganglionar.

**CASO 2.** S Woessner, R Lafuente y L Florensa. Hospital de la Cruz Roja. Barcelona.

Paciente de 82 años de edad con antecedentes patológicos personales de histerectomía hace 15 años y diabetes controlada con dieta. En Julio de 1988 acudió por primera vez al Servicio para estudio de una leucocitosis y linfocitosis halladas en un análisis de rutina. La exploración física mostró tan solo una discreta hepatoesplenomegalia confirmada ecográficamente. En la radiografía de tórax se detecta artrosis dorsal, ateromatosis aórtica y cardiomegalia. Campos pulmonares sin lesiones evolutivas. Ausencia de lesiones cutáneas y de eritrodermia, así como de manifestaciones de artritis reumatoidea. VSG 24 mm a la primera hora, hematíes 5.19 x $10^{12}$/L, hemoglobina 15.3 g/dl, leucocitos 36.5 x $10^{9}$/L. Recuento porcentual: eosinófilos 0 %, basófilos 0 %, cayados 1 %, segmentados 9 %, linfocitos 87 %, monocitos 3 %, escasas sombras de Gumprecht. Plaquetas 89 x $10^{9}$/L.

**CASO 4.** E Feliú, A Urbano Ispizua, M Lozano, E Matutes, G Ercilla, JL Vives Corrons, E Montserrat y C Rozman. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Varón de 39 años, natural de Chile y residente en España que consulta por ue cuadro de dolor lumbar. Hemograma: 19 x $10^{9}$/L, con 48 % de linfocitos. Hb y plaquetas normales. Hepatomegalia de 2 cm. HTLV-I (+).

**CASO 5.** MA Martínez González. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Mujer de 22 años, sin antecedentes de interés que encontrándose previamente bien empieza a mostrar, un mes y medio antes de la consulta, una tumoración cervical anterior con dificultad ocasional para la deglución, anorexia y pérdida de 5 Kg. de peso en los últimos 3 meses. Exploración: Masa polilobulada en ambas cadenas cervicales que se fusionan en región precervical ocupando parcialmente la fosa supraclavicular. Adenopatías en ambas axilas. Bioquímica: Fosfatasa alcalina 135 (N: 22-110), LDH 490 (N: 90-230), resto normal. R.X.: Masa mediastínica superoanterior compatible con adenopatías. T.A.C.: Idem R.X.

**CASO 6**. **M Morente Gallego**. Hospital General. Guadalajara.

Paciente varón de 26 años de edad con linfadenopatía generalizada, incluyendo el espacio retroperitoneal, y esplenomegalia. Sangre periférica, médula ósea y piel sin alteraciones. Ausencia de hipergammaglobulinemia.

**CASO 7**. **MC Ruiz Marcellán**. Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.

Varón de 79 años de edad que ingresa por erupción cutánea generalizada; dos meses previos al ingreso inicia síndrome tóxico con sensación distérmica y afectación del estado general; en la exploración destacaban adenopatías generalizadas, de hasta 2 cm de diámetro, blandas, no dolorosas y sin adherirse a planos superficiales ni profundos; por Ecografía se confirmó hepatoesplenomegalia moderada; en la analítica destacaba una cifra de leucocitos de 6600 con fórmula normal, V.S.G. 35 en la primera hora, Hb 12 gr/ml; existía una anemia normocítica con Coombs negativo y pruebas hepáticas alteradas (GOT 177 y GPT 310) con hipergammaglobulinemia. Todas las pruebas serológicas y estudios bacteriológicos resultaron negativos. La bateria inmunológica realizada (ANA, crioglobulinas, serología reumática, luética y antiestreptolisinas) fue negativa. La población linfoide en sangre periférica mostró un T4 del 50 % y un T8 del 40 %. Se realizó biopsia ganglionar, de región cervical, para estudio.

**CASO 8**. **MA Piris y P Algara**. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Enferma de 55 años, diagnosticada hace 12 años de policitemia vera y tratada con fósforo radiactivo. Diez años después es diagnosticada, en biopsia de un ganglio linfático axilar, de linfoma folicular centroblástico-centrocítico. El estudio de extensión mostró un estadío IV, con infiltración de médula ósea. Tras tratamiento con poliquimioterapia (12 ciclos de cvp) presenta una remisión completa. Desde hace un mes la enferma desarrolla un cuadro de malestar general y pérdida de peso, con esplenomegalia y pancitopenia progresiva. El estudio de médula ósea no muestra infiltración tumoral, por lo que se efectua esplenectomía para tratamiento de su pancitopenia y para diagnóstico. Se remiten muestras correspondientes al bazo.

**CASO 9**. **A Acevedo**. Hospital de la Princesa. Madrid.

Mujer de 87 años de edad que acude al Hospital por presentar una tumoración cervical de mes y medio de evolución, de crecimiento rápido, que provoca ligero dolorimiento local. La enferma no tiene antecedentes de interés. No fiebre ni síntomas sistémicos. Analítica y Radiología sin interés. No se evidencian adenopatías en otros territorios. Se remite un corte de ganglio linfático cervical.

**CASO 10**. R García del Moral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Mujer de 35 años de edad que ha presentado durante los últimos 5 años varios brotes de lesiones papulosas múltiples no ulceradas que tienden a la resolución espontánea y/o tras tratamiento con PUVA. Se practica biopsia cutánea de una de las lesiones.

**CASO 12**. H Oliva. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Mujer de 64 años, ingresada en el Hospital en Setiembre de 1988 contando una historia de tumefacción amigdalar bilateral, que empezó dos meses antes. Fue operada fuera del Hospital, extirpándose una amígadala cuyo estudio histológico no se pudo confirmar. Tras la tipificación diagnóstica en una biopsia de la amígdala contralateral, se evidenció la existencia de lesiones ulceradas múltiples en el tracto digestivo, dos de las cuales se perforaron en distintos momentos, presentando la paciente dos crisis de abdomen agudo con intervenciones quirúrgicas subsecuentes. Se envía para diagnóstico un corte de mucosa de intestino.

**CASO 13**. E Campos, A Cardesa, O de la Calle y J Yagüe. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

Varón de 32 años, sin antecedentes patológicos de interés, que hace dos años inició cuadro de compresión de vena cava superior con la presencia de una masa mediastínica que fue diagnosticada de linfoma de grado intermedio de células pequeñas hendidas estadío IV. El paciente fue tratado con quimioterapia y radioterapia consiguiéndose una remisión completa. Tres meses después del último ciclo de quimioterapia presentó adenopatías axilares a las que se añadieron posteriormente nódulos cutáneos múltiples 5 meses después. El cuadro fue resistente al tratamiento con generalización de las adenopatías que motivó el ingreso en nuestro centro. En la exploración física se observaron fiebre y múltiples adenopatías. No se evidenció hepatoesplenomegalia ni tumor mediastínico. Analítica: VGS 27, leucocitos 8,36 x $10^9$/L (71 % S, 1 % B, 1 % E, 14 % L, 13 % M). El resto fue normal. La TAC no demostró la presencia de adenopatías mediastínicas ni retroperitoneales. La biopsia ósea fue negativa. Se le practicó una biopsia ganglionar y de un nódulo cutáneo. El enfermo inició tratamiento quimioterápico sin respuesta y falleció a las dos semanas del ingreso.

## PATOLOGIA GINECOLOGICA Y OBSTETRICA

**Moderador:** Dr. F. Nogales.
*Hospital Clínico Universitario, Granada.*

**I. Patología obstétrica:**

1 «Patología de la pérdida gestacional del primer trimestre».
Dr. F. Nogales. *Hospital Clínico Universitario, Granada.*

2 «Enfermedad trofoblástica».
Dr. A. Matilla. *Facultad de Medicina, Málaga.*

**II. Patología ginecológica:**

Problemas diagnósticos y actualización en patología ginecológica (5 casos).

3 Dr. J. Prat. *Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona.*

4 Dr. F. Nogales. *Hospital Clínico Universitario, Granada.*

Santander, 28-31 de Mayo. 1989

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## CURSO CORTO: PATOLOGIA GINECOLOGICA Y OBSTETRICA

CASO 1. J Prat. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

Mujer de 18 años. Quistes ováricos bilaterales de 15 y 9.5 cm. Rotura capsular. Superficie interna papilar. Implantes en útero y trompas. Histerectomía, anexectomía bilateral y omentectomía (estadío IIc).

CASO 2. J Prat. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

Mujer de 18 años con menometrorrágias. Masa ulcerada de 3.5 cm de diámetro en el tercio superior, cara posterior de la vagina. Tumorectomía y linfadenectomía pélvica (8 ganglios linfáticos negativos). Braquiterapia.

CASO 3. J Prat. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

Mujer de 60 años. Tumor ovárico sólido unilateral, de 33 cm de diámetro. Histerectomía, anexectomía bilateral y omentectomía (estadío III).

CASO 4. J Prat. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

Mujer de 54 años que presenta un tumor en la pared anterior del abdomen, región suprapúbica. Cuatro meses más tarde es biopsiado en otro centro y diagnosticado de carcinoma mal diferenciado. La paciente es remitida a nuestro hospital cinco meses después, realizándose resección tumoral completa con vaciamiento ganglionar, inguinal e ilíaco izquierdo. La pieza quirúrgica consistía en una elipse de piel y grasa subcutánea de 24 cm de diámetro mayor y contenía un tumor de 12 x 10 x 8 cm, multinodular, gris, de consistencia heterogénea y bien circunscrito del tejido adiposo circundante. Al corte, el tumor ofrecía un aspecto granular con abundantes áreas necróticas y hemorrágicas. El margen profundo de resección se hallaba constituido por tejido aponeurótico. Durante la exploración quirúrgica, tanto los órganos pélvicos como los abdominales se encontraban libres de tumor. Dos meses y medio más tarde la paciente presentó deterioro de la función respiratoria e hipotensión por lo que falleció.

# PATOLOGIA DEL ABORTO ESPONTANEO

Dr. F. Nogales

Los recientes avances en Ecografia, Inmunologia y Citogenética han determinado un especial interés en el aborto espontáneo, al que no debe sustraerse el anatomopatólogo. En especial, el uso de la ecografia de alta resolución permite establecer secuencias temporales en el mecanismo del aborto que han de ser correlacionadas anatomopatológicamente. En general, el estudio del material de aborto se realiza de modo superficial y sin embargo, un análisis detallado permite aportar datos muy interesantes, tanto desde el punto de vista epidemiológico como en la concreción del papel del patólogo en el consejo genético. El estudio del material de aborto debe hacerse de forma reglada, con protocolos sencillos de evaluación de placenta, restos embrionarios y estructuras, tales como saco vitelino y decidua. Nuestra sistemática, permite un estudio rápido y eficaz de dicho material: se procede a valorar en primer lugar, fenómenos de maduración de la placenta correlacionándolos con la edad gestacional, asi como identificación de lesiones villositarias sugerentes de trastornos cromosómicos (inclusiones, hipoplasia, etc.). Para la categorización del material embrionario, seguimos la clasificación de Poland, con los siguientes apartados:

GD1: Saco vacio

GD2: Saco con material embrionario muy desorganizado con o sin tallo corporal.

GD3: Embrión desorganizado con alguna estructura identificable (ojo).

GD4 y Embriones cilíndricos.

Esta clasificación permite acercamiento a ciertos patrones de aberración cromosómica, mediante el simple estudio morfológico. Para embriones no comprendidos en estas categorias y el aspecto macroscópico normal, realizamos 6 cortes transversales configurando asi una microautopsia.

Entre las causas posibles del aborto, es posible identificar las de origen genético (60-70%) y otras de origen medioambiental (lesiones del lecho placentario, desprendimiento prematuro de placenta, etc.).

Mención especial merece nuestra sistemática de estudio y extenso material de saco vitelino en aborto espontáneo. Hemos realizado en este tema la primera valoración morfológica de la literatura, estableciendo una clasificación morfológica propia sobre dichas lesiones: El primer apartado corresponde a las alteraciones de expansión del saco, tanto hipoplasia como quistificación, lesiones que se correlacionan bien con los patrones ecográficos, y a los que posiblemente corresponde una causa isquémica. Otra serie de lesiones, son las de carácter regresivo y degenerativo que corresponden a: necrosis coagulativa, calcificación y edema. Estas lesiones se diferencian bien de los fenómenos habituales de regresión del saco.

Las lesiones descritas por nosotros en el saco vitelino, muestran adecuada correlación ecográfica y pueden permitir un acercamiento etiológico al mecanismo del aborto, asi como patrones de predicción ecográfica de aborto inminente,etc.

## PATOLOGIA DIGESTIVA

**Moderador:** Dr. J. Piris.
*University Medical School, Edinburgh (U.K.).*

**Participantes:**

| | | |
|---|---|---|
| | 1 | Dr. M. Guix.<br>*Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona.* |
| | 2 | Dr. F. Fernández.<br>*Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.* |
| | 3 | Dr. J. Larrauri.<br>*Hospital La Paz, Madrid.* |
| | 4 | Dra. I. González-Rodilla.<br>*Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.* |
| | | Pausa - Café. |
| 5 | **Conferencia** | «Oncogenes en el carcinoma colorrectal».<br>Dr. J. Piris.<br>*University Medical School, Edinburgh (U.K.).* |

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## SEMINARIO DE PATOLOGIA DIGESTIVA

**CASO 1.** **M Guix.** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.

Mujer de 57 años que ingresa por un cuadro de melenas y anemia ferropénica. A la exploración abdominal se palpa una tumoración localizada en intestino delgado terminal. Se practica resección de intestino delgado de 26 cm. de longitud.

**CASO 2.** **M Guix.** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.

Mujer de 52 años que presenta melenas desde hace 2 años. A la exploración radiológica y endoscópica se descubre una tumoración en la región duodenopancreática. Se practica una duodenopancreatectomía cefálica.

**CASO 3.** **M Guix.** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.

Varón de 55 años con historia de epigastralgias, anemia, astenia y anorexia. La endoscopia gástrica demuestra una tumoración en fundus. Se practica una gastrectomía total.

**CASO 4.** **F Fernández, C Blanco, JM Díaz, L Buelta y JF Val Bernal.** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Santander.

Paciente, varón, de 52 años, que consulta por dispepsia y dolorimiento epigástrico. Antecedentes personales, sin interés. No consume alcohol habitualmente y en la actualidad no está bajo ningún tratamiento farmacológico. El examen endoscópico del estómago es compatible con una gastritis de tipo B. Se toma biopsia antral.

**CASO 5.** **F Fernández, MC Ceballos, M Ribes, C Blanco y JF Val Bernal.** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Santander.

Paciente, varón, de 78 años, con antecedentes de gastrectomía (Billroth I) hace 30 años por ulcus péptico. En la actualidad presenta epigastralgias ocasionales. En el examen endoscópico se observan varias lesiones blanco-amarillentas, ligeramente elevadas y de unos 2-3 mm. de diametro, en la vertiente gástrica de la boca anastomótica, de las cuales se toma biopsia.

**CASO 6.** **J Larrauri.** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid.

Varón de 19 años que es sometido a trasplante hepático por atresia biliar intrahepática en estadío cirrótico. Al séptimo día y sin tratamiento previo, habiendo tenido una buena función precoz del injerto, presenta signos de rechazo con una bilirrubina total de 6,8 mg., GOT de 260 y GPT de 174. Se realiza biopsia hepática al octavo día.

**CASO 7**. **J Larrauri**. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid.

Varón de 5 años que es sometido a trasplante hepático por atresia biliar extrahepática. A partir del sexto día presenta signos de rechazo que no ceden a pesar del tratamiento con 4 bolus de metilprednisona, y 14 dosis de OKT3, y que hubo de repetirse a los dos meses. La evolución ha sido hacia un cuadro de colestasis severa con intenso prurito, acolia e ictericia verdínica. A los 5 meses se procede a realizar un retrasplante. Se envía muestra del hígado rechazado.

**CASO 8**. **I González Rodilla**. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander.

Paciente de 57 años, fumador de 40 cigarrillos al día, con criterios clínicos de bronquitis crónica. Bebedor de 250 gr. de etanol al día. Gastrectomizado hace 25 años por úlcera perforada. Dos meses antes del ingreso comienza con diarreas líquidas, amarillentas, en ocasiones mucosas sin sangre ni pus. Una semana antes del ingreso presenta distensión abdominal, tenesmo rectal y dolor anal. Anorexia y pérdida de 8 Kg. de peso. El estudio rectoscópico muestra a 5 cm. del margen anal y en la cara lateral una zona de 3 cm. de mucosa friable y ulcerada que sangra de forma importante al contacto con el rectoscopio, por lo que es dificil precisar sus características. Se toman biopsias, prosiguiéndose la exploración hasta 20 cm. sin hallar otra patología.

**CASO 9**. **I González Rodilla**. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander.

Paciente de 21 años, sin antecedentes digestivos, que comienza con un cuadro febril agudo, de 38-39 grados, sin antecedentes epidemiológicos y diarrea mucosanguinolenta con sangre desde el comienzo mezclada con las heces como agua de lavar carne y dolor abdominal cólico difuso, con quebrantamiento del estado general. Realizada rectoscopia se apreció una mucosa rectal afectada de forma difusa, con pérdida del dibujo vascular, úlceras serpinginosas y erosiones con sangrado activo, todo ello compatible con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn). Se tomaron múltiples biopsias y se realizó coprocultivo en medios habituales que resultó negativo, iniciándose tratamiento con sulfasalazina. La paciente no mejoró transcurrido 15 días por lo que se realizó nueva rectoscopia con hallazgos similares a los anteriormente descritos.

# DERMATOPATOLOGIA

**Moderadores:** Dr. F. Contreras.
*Hospital La Paz, Madrid.*

Dr. A. Moreno.
*Hospital Nuestra Señora del Mar, Barcelona.*

**Conferencias y participantes:**

1 – «Introducción».
Dr. F. Contreras. *Hospital La Paz, Madrid.*

2 – «Nuevas entidades en Dermatopatología».
Dr. A. Moreno. *Hospital Nuestra Señora del Mar, Barcelona.*

3 – «Claves diagnósticas de las lesiones incipientes del sarcoma de Kaposi».
Dr. L. Fernández-Cuervo. *Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*

4 – «Necrosis queratinocítica».
Dr. V. Vicente. *Facultad de Medicina, Murcia.*

5 – «Proliferaciones epiteliales intraepidérmicas».
Dr. R. González-Cámpora. *Facultad de Medicina, Sevilla.*

6 – «Algunos aspectos diagnósticos de los tumores ecrinos benignos».
Dr. L. Fernández-Cuervo. *Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*

7 – «Proliferaciones vasculares seudoangiosarcomatosas de la piel».
Dr. J. Amérigo. *Hospital Torrecárdenas, Almería.*

8 – «Lesiones histopatológicas simuladoras: Las lesiones liquenoides».
Dr. V. Vicente. *Facultad de Medicina, Murcia.*

9 – «Citometría automática en Dermatopatología».
Dr. R. González-Cámpora. *Facultad de Medicina, Sevilla.*

10 – «Organizadores nucleolares en Dermatopatología».
Dr. R. González-Cámpora. *Facultad de Medicina, Sevilla.*

11 – «La punción aspiración con aguja fina: P.A.A.F.».
Dr. V. Vicente. *Facultad de Medicina, Murcia.*

12 – «Morfometría en microscopia electrónica».
Dr. V. Vicente. *Facultad de Medicina, Murcia.*

13 – «Valor de la microscopia electrónica en las lesiones ampollosas cutáneas».
Dr. J. Amérigo. *Hospital Torrecárdenas, Almería.*

CURSO CORTO DE DERMATOPATOLOGIA
XIV CONGRESO NACIONAL DE LA SEAP.

Dr. Félix Contreras.
Hospital La Paz. Madrid.

La Dermatopatología es una especialidad muy viva. Constantemente aumenta el número de patólogos y dermatólogos que entran a formar parte de los grupos de trabajo, sociedades o academias nacionales e internacionales y los cursos de formación o reciclaje, las reuniones cientificas y los congresos se multiplican. Existen diversas revistas exclusivamente dedicadas a la Dermatopatología, permanentemente saturadas de originales y constantemente aparecen publicaciones dermatopatológicas en revistas generales de Patología y Dermatología.

Resulta imposible aportar todo este caudal de información a un Curso Corto. No obstante se ha programado un Curso con balance entre nueva información y datos básicos utiles para los menos introducidos en la dermatopatología.

El Dr. Abelardo Moreno (Barcelona) hará una presentación de las Novedades en Dermatopatología: novedades surgidas como consecuencia de nueva tecnología, por reconsideración de criterios o enfoques, por una más adecuada evaluación clinicopatológica o por aparición de nueva etiología. En ésta última situación, la década actual se ha visto marcada por el SIDA con su amplia expresividad dermatopatológica. El Dr. Luis Fernandez - Cuervo (Santander) hará una evaluación de los criterios diagnósticos histopatológicos del sarcoma de Kaposi en sus estadios iniciales.

Con orientación práctica, partiendo de lesiones histopatológicas elementales como "claves para el diagnóstico", el Dr. Vicente Vicente - Ortega (Murcia) revisará la Necrosis queratinocitica, el Dr. Fernandez - Cuervo los patrones basicos para el diagnóstico de los tumores sudoriparos ecrinos y el Dr. Ricardo Gonzalez - Cámpora (Sevilla), los distintos patrones de las proliferaciones epiteliales intraepidermicas.

Bajo la orientación de "Lesiones simuladoras", el Dr. Joaquin Amérigo (Almería) revisará las lesiones vasculares que pueden simular angiosarcoma y el Dr. Vicente - Ortega revisará los patrones simuladores del liquen plano.

El Curso se completa con la evaluación de avances en algunas tecnicas con aplicación dermatopatológica. La citometría automática y la demostración de organizadores nucleolares (Dr. Gonzalez - Cámpora), la PAAF y la morfometría en

microscopía electrónica (Dr. Vicente - Ortega) y la microscopía electrónica en el diagnóstico de las dermatosis ampollosas.

Durante los dias del Congreso estaran a disposición de los asistentes, unas colecciones de preparaciones y diapositivas correspondientes a seis casos que de alguna forma ilustran algunos puntos que se discutiran en cada apartado del Curso Corto.

El objetivo esencial del Curso es demostrar el interes, la vitalidad actual y las perspectivas de la Dermatopatología, estimulando a su práctica y desarrollo. Al menos parte de este objetivo ya se ha logrado con el entusiasmo, competencia y dedicación que han aportado los cinco participantes en el mismo.

# NUEVAS ENTIDADES EN DERMATOPATOLOGIA

Dr. Abelardo Moreno. Hospital del Mar (Barcelona).

Durante los últimos años, se han definido una serie de entidades nuevas en patología cutánea, muchas de las cuales tienen un patrón histológico específico.

Una primera aproximación al tema nos permite separar dos grandes grupos de lesiones. En primer lugar, interpretaciones diferentes sobre lesiones ya conocidas, en las que la aplicación de tecnología nueva, la redefinición de criterios morfológicos con valor diagnóstico o una mejor correlación clínicopatológica, han modificado determinados conceptos. En segundo lugar, una serie de entidades realmente nuevas, generalmente asociadas a agentes etiológicos o a mecanismos fisiopatológicos descritos recientemente.

1.-Novedades condicionadas por la aplicación de tecnología nueva: el empleo mas o menos rutinario de técnicas como inmunohistoquímica, ultramicroscopía, inmunoelectromicroscopía, hibridación "in situ" o morfometría, han supuesto novedades importantes relacionadas con el diagnóstico, el amnejo clínico y el tratamiento de entidades como los linfomas cutáneos de células T, la afectación cutánea en leucemias, las histiocitosis cutáneas, las ictiosis, las enfermedades ampollosas (especialmente las ampollas subepidérmicas) o la angioendoteliomatosis prolíferans.

2.- Novedades en relación con una mejor definición de criterios diagnósticos: recientemente se han aportado criterios morfológicos con valos diagnóstico en entidades como la patología cutánea en el síndrome de Cowden, fibromatosis y proliferaciones reactivas con diferenciación fibroblástica, neoplasias del componente mesenquimal del disco pilar, disqueratosis acantolítica o enfermedades carenciales. De igual manera, se han introducido nuevos conceptos (apoptosis, maduración, migración, perforación y eliminación transepidérmica) con aplicación práctica diagnóstica.

3.- Novedades condicionadas por correlación clínico-patológica: uan mejor correlación clínico-patológica ha permitido individualizar determinadas entidades como el lupus eritematoso subagudo, el síndrome hipereosinofílico, el síndrome de Wells, el nevus poroqueratótico del ostium y conducto dérmico ecrino, el granuloma actínico, el quiste velloso eruptivo, la sialoadenitis necrotizante, el acantoma de la vaina pilosa, el carcinoma anexial microquístico, el adenoma tubular apocrino, o el tumor del infundíbulo folicular. Por el contrario, en ocasiones, una mejor correlación clínico-patológica permite agrupar entidades con características similares. Ejemplo de ello son las dermatosis del embarazo, las dermatosis neutrofílicas, determinadas paniculitis o las esclerodermias profundas.

4.- Nuevas enfermedades en relación con nuevas etiologías:

dentro de este grupo se incluyen entidades en las que el descubrimiento de un agente etiológico nuevo o la identificación de determinados mecanismos fisiopatológicos han modificado determinados conceptos sobre la enfermedad e incluso, en algún caso, los criterios histológicos diagnósticos. Ejemplo de ello son la reacción y enfermedad injerto contra huésped, el sindrome de inmunodeficiencia adquirida, el síndrome del aceite tóxico, el xantoma verruciforme o la papulosis bowenoide de los genitales.

# CLAVES DIAGNOSTICAS DE LAS LESIONES INCIPIENTES DEL SARCOMA DE KAPOSI.

Dr. Luis Fernández-Cuervo. Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla" (Santander).

---

Se presentan aquí los aspectos esenciales de diagnóstico histopatológico, con el microscopio de luz, en las lesiones cutáneas del llamado sarcoma de Kaposi en sus etapas incipientes de mácula y placa.

Lo hacemos glosando críticamente las pautas establecidas por Gottlieb y Ackerman en su reciente monografía sobre el tema, comparándolos con casos prácticos y de la literatura y haciendo énfasis en lo que consideramos más distintivo y esencial: las proliferaciones angioplásicas irregulares, perianexiales y perivasculares.

Finalmente se apunta también el papel que los trabajos de microscopía electrónica e inmunohistoquímica pueden jugar para dilucidar la histogénesis del sarcoma de Kaposi y su carácter tumoral o pseudotumoral.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Gottlieb G, Ackerman AB. KAPOSI'S SARCOMA: A text and Atlas. Edit.: Lea & Febiger, 1988. Philadelphia.

2.- Facchetti F, Lucini L, Gavazzoni R, Callea F. IMMUNOMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE ROLE OF BLOOD VESSEL ENDOTHELIUM IN THE MORPHOGENESIS OF CUTANEOUS KAPOSI'S SARCOMA: A STUDY OF 57 CASES Histopath. 1988,12,581-593.

3.- Russell Jones R, Spaull J, Spry C, Wilson Jones E. HISTOGENESIS OF KAPOSI'S SARCOMA IN PATIENTS WITH AND WITHOUT ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME (AIDS). J.Clin.Pathol. 1986; 39: 742-749.

# NECROSIS QUERATINOCITICA

Dr. Vicente Vicente-Ortega

Facultad de Medicina. Catedra de Anatomía Patológica (Murcia).

La Necrosis queratinocítica se caracteriza microscópicamente por cuerpos redondeados, de contornos bien definidos, homogéneos, intensamente eosinófilos, sin núcleo o con núcleo picnótico o en cariorrexis, que han recibido diversas denominaciones: cuerpos coloides, hialinos o de Civatte, cuerpos redondos, granos, cuerpos eosinofílicos, etc., en procesos cutáneos inflamatorios.En la queratosis solar y en las neoplasias epidermicas, con el nombre de disqueratosis.

En el mecanismo patogénico se señala la injuria celular por agentes físicos, químicos y reacción inmunitaria mediada por células. De otra parte,se denomina "APOPTOSIS" al mecanismo de eliminación de células muertas, siempre individualizadas, secundarias a injuria celular o tambien como un mecanismo de regulación de la población celular normal.

Microscópicamente puede observarse adoptando diversos patrones:

- Individual y en distintos niveles epidérmicos: quemadura solar, radiación, tratamiento con fármacos citotóxicos, reacción injerto contra huésped, eritema multiforme,etc.

- De predominio basal: Liquen plano y reacciones liquenoides, dermatitis herpetiforme, herpes gestacional, etc.

- En grupos: en las dermatitis ampollosas.
  - . Con tendencia a afectar a todo el espesor epidérmico: eritema multiforme.
  - . Con formación de paraqueratosis: dermatitis por contacto y fototóxica, poroqueratosis de Mibelli.

BIBLIOGRAFIA:

FERNANDEZ DE TORRES, A.N. Claves del diagnóstico dermatopatológico: cuerpos coloides. "PIEL", 2: 32-38 (1987).

KAZMIEROWSKI, J.A. and WUEPPER,K.D.: Eritema multiforme. In "Pathogenesis of skin disease". Ch.-Livingstone,N.Y. 305-315 (1986).

# PROLIFERACIONES EPITELIALES INTRAEPIDERMICAS

Dr. Ricardo González Cámpora.
Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. (Sevilla).

La presencia de acúmulos de células en el seno de la epidermis ha despertado siempre notable interés por parte del patólogo, ya que puede observarsw en numerosas enfermedades inflamatorias y tumorales. En este último grupo, y en base a las características celulares y arquitecturales, se reconocen tres fenómenos bien definidos:

- Fenómeno de BORST .- Fué descrito en 1904 en un paciente con carcinoma de labio. Se caracteriza por la presencia denidos de queratinocitos atípicos en el seno de la epidermis, y representa una forma de diseminación tumoral intraepidermica. Se observa en carcinomas epidermoides, enfermedad de Bowen y queratosis actínica. Las células contienen abundantes tonofilamentos y desmosomas y muestran inmunoreactividad específica los anticuerpos contra la queratina epidérmica.

- Fenómeno de JADASSOHN .- Fué descrito en 1926 como carcinoma basocelular intraepidérmico de origen multicéntrico. Se caracteriza por la presencia de nidos bien delimitados de células pequeñas con núcleo oscuro, situados en la porción media de la epidermis. Se considera un patrón histológico peculiar que puede encontrarse en queratosis seborreicas irritadas y planas (como expresión de maduración irregular) y en el hidroacantoma simplex, tanto en su forma benigna como maligna. Este fenómeno no debe confundirse con el Acantoma de células claras de Degos ni con la acantomatosis de células claras de Ackerman. El término epitelioma intraepidérmico de Borst-Jadassohn fué introducido por Montgomery en 1925; actualmente no se recomienda su uso ya que induce a confusión, pues no representa ni un fenómeno específico ni una enfermedad concreta.

- Fenómeno de PAGET.- Fué descrito por George Thin en 1881 en las lesiones eritemato-escamosas del pezón, descritas previamente por Paget. Actualmente podría definirse como acúmulo de células epiteliales malignas formando nidos o colonias en el seno de la epidermis y epitelio anexial. La célula de Paget típica es una célula grande,ovoide, con núcleo grande, redondo u oval y con citoplasma abundante, pálido, con mucopolisacáridos ácidos y neutros e inmunorreacción específica a los anticuerpos contra CEA,EMA y Citoqueratina. Estas células pueden sorprenderse en cualquier estrato de la epidermis y tienen una distribución lineal continua; es decir, sin zona de epidermis respetada. El fenómeno de Paget se observa en la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria y no debe ser confundido con lesiones semejantes denominadas

pagetoides. Las células y el patrón pagetoide se pueden encontrar en un número considerable de lesiones tumorales (benignas y malig nas) de muy diversa histogénesis (enfermedad de Bowen: queratinocitos; melanoma de extensión superficial, melanoma juvenil, nevus irritados: melanocitos; micosis fungoide: linfocitos; histiocitosis X: célula de Langerhans; carcinoma epidermotrópico: celula sebácea, ecrina, transicional, de Merkel, etc), así como tambien en tejidos normales (artefacto de procesamiento: celulas univacuoladas; párpado: células sebáceas). El diagnostico diferencal con estas entidades se basa en las características clínicas, histológicas, ultraestructurales e inmunohistoquímicas.

BIBLIOGRAFIA:

Jones, R.E. et al. EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE. Amer.J. Dermatopathol. 1: 101, 1979.

Steffen, C. et Ackerman, A.B. INTRAEPIDERMAL EPITHELIOMA OF BORST -JADASSOHN. Amer.J.Dermatopathol. 7: 5, 1985.

Mehregan, A.H. INTRAEOIDERMAL EPITHELIOMA. En: CANCER OF SKIN. R.Andrade, S.L. et al. W.B.Saundera. Philadelphia. 1976, p. 703.

# ALGUNOS ASPECTOS DIAGNOSTICOS DE LOS TUMORES ECRINOS BENIGNOS.

Dr. Luis Fernández-Cuervo. Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla". (Santander).

---

El diagnóstico acertado de los tumores ecrinos benignos, a primera vista engorroso por la gran variedad de éstos y por su frecuente polimorfismo, se simplifica grandemente si se tienen claramente delimitados algunos aspectos esenciales: a) la histología normal del aparato sudoríparo ecrino; b) la presencia ante el caso problema de estructuras ductales con determinadas características; c) la positividad o no , de algunas de sus células y de otras de sus estructuras histológicas, con el Pas, el Pas-diastasa, el CEA y la PS100; d) las características distintivas de los tumores ecrinos claves: el poroma, el acrospiroma, el siringoma y el espiroadenoma.

Distinguir un tumor ecrino determinado de otro de anejos cutáneos o de otras entidades epiteliales de la piel puede no plantear demasiadas dificultades cuando dicho tumor se ajusta a los patrones morfológicos estereotipados por las publicaciones del caso. El diagnostico puede, en cambio, hacerse más problemático en aquellos otros casos donde la morfología palntea dudas sobre su benignidad o malignidad o cuando muestra aspectos complejos o de transición entre dos o más de los tipos de tumores ecrinos admitidos por la nomenclatura aceptada internacionalmente hasta la fecha.

Pese a los estudios recientes de inmunohistoquímica y de microscopía electrónica, persisten todavía aspectos controvertidos sobre el carácter ecrino o apocrino de algunos de los tumores sudoríparos y mayor controversia sobre la histogénesis de éstos como de otros tumores de anexos.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Hashimoto K, Mehregan AH, Kumakiri M. TUMORS OF SKIN APPENDAGES. Edit.: Butterworth Publ. 1987. Practical Dermatopathology series. págs.: 14-84.

2.- Zuk JA,West KP, Fletcher A. IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING PATTERNS OF SWEAT GLANDS AND THEIR NEOPLASMS USING TWO MONOCLONAL ANTIBODIES TO KERATINS. J.Cut. Path. 15, 1: 8-17 1988.

3.- Massa MC, Medenica M. CUTANEOUS ADNEXAL TUMORS AND CYSTS: A REVIEW. part II. Tumors with apocrine and eccrine glandular differentiation and Miscellaneous cutaneous cyst. Path.Annual. Nineteen eighty-seven. Part I. págs 237-269.

# PROLIFERACIONES VASCULARES SEUDOANGIOSARCOMATOSAS DE LA PIEL.

DR. J. AMERIGO

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA.HOSPITAL TORRECARDENAS. ALMERIA

El angiosarcoma clásico es un tumor de alto grado de malignidad que conlleva un pronóstico infausto (menos del 10% de los pacientes afectos sobreviven a los 4 años). Su reconocimiento histopatológico no entraña excesivas dificultades y no suele plantear problemas de diagnóstico diferencial con tumores vasculares benignos. Por el contrario, existe un amplio grupo de lesiones vasculares benignas (tumorales o reactivas) que por sus peculiaridades histológicas (no clínicas) son susceptibles de confundirse con un angiosarcoma. Ello es debido a tres factores: desconocimiento de la entidad, carencia de información clínica adecuada y sobreestimación de los hallazgos histopatológicos. El objetivo de esta exposición es mostrar los aspectos clinicopatológicos más relevantes de las proliferaciones vasculares seudoangiosarcomatosas (PVSA), así como plantear los rasgos diferenciales más significativos con el angiosarcoma.

Agruparemos estas lesiones en 2 apartados:

a) Angiomatosis inflamatorias o hemangiomas histiocitoides
   - Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.
   - Angioplasia papular.
   - Granuloma piogénico atípico (seudopiogénico)
   - Angiodermatitis acral (seudosarcoma de Kaposi)
   - Proliferación vascular atípica intravenosa (Rosai)

b) Otras proliferaciones vasculares

-Hiperplasia papilar endotelial intravascular (Seudoangiosarcoma de Masson)

- Hemangioma adquirido glomeruloide
- Linfangioma progresivo adquirido
- Angioendoteliomatosis proliferante reactiva
- Granuloma piogénico intravenoso
- Granuloma piogénico recurrente con satelitosis múltiple.

Las lesiones agrupadas bajo el término de angiomatosis inflamatorias o hemangiomas histiocitoides probablemente representan el espectro clinicopatológico de una única entidad nosológica cuyo rasgo genérico histopatológico consiste en una proliferación exuberante de células endoteliales de hábito histiocitoide/epitelioide, acompañada de un infiltrado inflamatorio cuantitativa y cualitativamente variable. De éstas la mejor conocida y más ampliamente referida en la literatura es la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.

El apartado de otras proliferaciones vasculares acoge a un grupo más heterogéneo de lesiones que se caracterizan bien por la presencia de papilas intravasculares o por exhibir algunos rasgos clínicos o evolutivos impropios de una lesión benigna.

Es preciso hacer énfasis que el angiosarcoma clásico de la piel ocurre casi exclusivamente en dos circunstancias: en pacientes viejos en la región de la cabeza y cuello, y en miembros linfedematosos, por lo que un diagnostico histopatológico de angiosarcoma cconvencional que se aparte de estas características debe considerarse con cautela y hace necesario descartar una PVSA.

Dos tipos de angiosarcoma de bajo/moderado grado de malignidad: angioendotelioma papilar endovascular y hemangioendotelioma epitelioide por sus peculiares características histopatológicas, pueden plantear mayores dificultades con las PVSA. No obstante, el reconocimiento de estas entidades, junto con una detallada historia clínica y una visión rigurosa y exhaustiva de los signos morfológicos, coadyuvan, por lo general, a establecer un diagnóstico correcto.

==========

AMERIGO J, BERRY CL: Intravascular papillary endothelial hyperplasia in the skin and subcutaneous tissue. Virchows Arch A Path Anat and Histol 387:81-90, 1980.

AMERIGO J et al: Recurrent pyogenic granuloma with multiple satellites. Dermatologica 166: 117-121, 1983.

ROSAI J et al: The histyocid hemangiomas.Hum Pathol10:707-730, 1979.

WEISS SW, ENZINGER FM: Epitelioid hemangioendothelioma. Cancer 50:970-981, 1982.

WILSON-JONES E: Malignant vascular tumours. Clin Exp Dermatol 1:287-311, 1976.

# LESIONES HISTOPATOLOGICAS SIMULADORAS: LAS LESIONES LIQUENOIDES

Dr. V. Vicente Ortega. Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina (MURCIA).

---

En dermatopatología existen varios patrones reactivos estereotipados, uno de los cuales corresponde al patrón liquenoide, cuyo modelo es el liquen plano. Está caracterizado por alteración con vacuolización de los queratinocitos basales y un infiltrado dermo-epidérmico en banda. Diversos cuadros pueden, durante su evolución, simularlo histopatológicamente, aunque suelen presentar alguna característica distintiva. Entre ellos destacan:

1.- Reacciones liquenoides a medicamentos (con características diferenciales: paraqueratosis focal y eosinófilos y células plasmáticas enel infiltrado).

2.- Queratosis liquenoide benigna (paraqueratosis focal).

3.- Queratosis solar (acantosis y atrofia alternantes, hiper y paraqueratosis, queratinocitos basales atípicos, células plasmáticas en el infiltrado y fenómenos de elastosis solar).

4.- Lupus eritematoso discoide (aplanamiento de las crestas epidermicas, edema papilar e infiltrado predominante en placas perianexiales.

5.- Liquen escleroso incipiente (atrofia epidérmica y edema en la dermis papilar).

6.- Pitiriasis liquenoide crónica (paraqueratosis focal y extravasación de hematíes).

7.- Sífilis secundaria (lesiones vasculares e infiltrado predominantemente de células plasmáticas).

8.- Formas liquenoides de la dermatitis purpúrica pigmentada (alteraciones vasculares con extravasación de hematíes y siderófagos ).

BIBLIOGRAFIA:

Black,M.M.: LICHEN PLANUS AND LICHENOID ERUPTIONS. In Textbook of Dermatology. Rook,A. Edit.: Blackwell Sc.Publ.Oxford 2, (1986) pags. 1665-1685.

Brufau,C. et al.: SIALOADENITIS Y ERUPCION LIQUENOIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE. Actas Dermo-Sif., 77, 9: 463-469 (1986)=

# CITOMETRIA AUTOMATICA EN DERMATOPATOLOGIA

Dr.Ricardo González Cámpora.
Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina (Sevilla).

---

La citometría automática ha despertado notable interés en los patólogos debido a que añade una nueva dimensión al diagnóstico. La obtención de medidas objetivas de células y tejidos puede realizarse mediante densitometría de flujo y microscopía cuantitativa. Con la densitometría de flujo las mediciones se toman en muestras que contienen células en suspensión teñidas con fluorocromos. Mediante este sistema se pueden obtener parámetroa intrínsecos (tamaño celular, granularidad) y extrínsecos (contenido de DNA nuclear y antígenos de superficie celular). Con la microscopía cuantitativa las mediciones se realizan en preparaciones histológicas teñidas generalmente con el colorante de Feulgen. Los sistemas actuales combinan una cámara de video, memoria de imágenes y un ordenador para realizar los cálculos estadísticos. Este sistema ha tenido gran acogida por parte de los patólogos ya que permite una clara correlación con los parámetros convencionales del diagnóstico morfológico, además del tratamiento digital de la imagen con posibilidades de segmentación celular y de utilización de sistemas expertos.
Las aplicaciones mas comunes de estos sistemas en el diagnóstico rutinario se refieren a la obtención de datos planimétricos (áreas coeficientes de forma) y densitométricos (cuantificación del contenido de DNA nuclear). El uso de la cuantificación del DNA nuclear en patología tumoral se basa en que un número anómalo de cromosomas se considera un marcador citogenético de potencial maligno.

En patología cutánea la citometría automática ha sido especialmente utilizada en las lesiones névicas con dos objetivos principales: 1) distinción entre lesiones benignas y malignas (nevus vs. melanomas); 2) búsqueda de nuevos factores pronósticos en los melanomas.

1)Distinción entre lesiones benignas y malignas.- Mediante técnicas de planimetria convencional y de densitometría del DNA se ha demostrado que en las lesiones névicas benignas existe reducción del área nuclear, aumento de la redondez del núcleo y disminución del índice de DNA a medida que las células van penetrando en el dermis reticular. Estos hallazgos morfométricos se corresponden con el concepto histológico de maduración en profundidad y generalmente no se observan en los melanomas. De los tres parámetros señalados el que mejor se correlaciona con el curso biológico de la lesión es el índice de DNA.

2) Factores pronósticos en melanomas.- El patrón de DNA nuclear (patrón ploide) no tiene valor discriminatorio entre las le-

siones névicas benignas y malignas, ya que aproximadamente el 20 -70%de los melanomas muestran un patrón diploide. Mediante microscopía cuantitativa se ha advertido que existe correlación entre el contenido de DNA nuclear y grosor, nivel de Clark, ulceración, celularidad y localización de la lesión. Además el patrón ploide añade nueva información pronóstica cuando los tumores se estratifican en base al grosor.

BIBLIOGRAFIA:

Le Boit,P.E. et al. A COMPARATIVE STUDY OF SPITZ NEVUS AND NODULAR MALIGNANT MELANOMA USING IMAGE ANALYSIS CITOMETRY. Jour. Invest. Dermatol. 88: 735, 1987.
Friedlander,M. et al. CLINICAL AND BIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF ANEUPLOID IN HUMAN TUMOURS. Jour. Clin. Pathol. 37: 961, 1984.
Hall,T.H. y Yao,S.F. APPLICATIONS OF QUANTITATIVE MICROSCOPY IN TUMOR PATHOLOGY. Lab.Inv.53: 5,1985.
Kheir,S.M. et al. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DNA ANEUPLOIDY IN STAGE I CUTANEOUS MELANOMA. Ann.Surg.207: 455, 1988.

# ORGANIZADORES NUCLEOLARES EN DERMATOPATOLOGIA

Dr.Ricardo González Cámpora. Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina (Sevilla).

---

Los organizadores nucleolares (NORs) son segmentos de rDNA presentes en el nucléolo que contienen genes que codifican rRNA. En la especie humana se han identificado mediante técnicas de hibridación in situ y tinción argirófila 10 NORs situados en la segunda constricción del brazo corto de cada uno de los cromosomas acrocéntricos (13,14,15,21,22).

La técnica argirófila utilizada en histopatología no tiñe las secuencias de rDNA sinoa ciertas proteínas (no histonas) asociadas a los lugares de transcripción del rDNA, tales como RNA polimerasa I, C-23 y B-23. Esta proteínas han sido denominadas AgNORs y su función, aún no del todo conocida, parece estar en relación con la regulación de la transcripción del rDNA o bien con el mantenimiento de su configuración en forma extendida

Con la técnica argirófila en cortes histológicos se ha referido aumento del número de AgNORs en diversos estados proliferativos reactivos y neoplásicos benignos y malignos. Teóricamente, este incremento puede estar en relación con: 1) Fase del ciclo celular. En la fase de síntesis existen 20 AgNORs localizados en el nucléolo. Se ha señalado asociación entre el número de AgNORs y porcentaje de células en fase S, y tambien con el número de células marcadas con elanticuerpo Ki-67. 2) Aumento anómalo de material génico. En relación con incremento de cromosomas (aumento de la ploidía) y con amplificación de genes. 3) Dispersión de AgNORs. Como resultado de un incremento de la transcripción del rDNA; esta dispersión puede persisitir incluso después del cese de la transcripción y es la responsable de la prominencia de los AgNORs en células que en condiciones basales presentan un nucléolo inconspicuo.

Para la visualización de los AgNORs en cortes histológcos deben incubarse, en la oscuridad y durante 3Ps minutos, cortes de 3 micras de espesor en una solución de gelatina que contenga a partes iguales nitrato de plata acuoso al 50%. El contaje de los AgNORs se realiza con óptica de inmersión (x100)=

Teniendo en cuanta que el número de AgNORs visibles con el microscopio de luz se incrementa a medida que aumenta la malignidad tumoral y disminuye la diferenciación, el contaje de AgNORs ha sido utilizado con fines diagnósticos, para distinguir lesiones benignas de malignas , y pronósticos: separación de tumores de alto y bajo grado de malignidad.

En patología cutánea tumoral, los AgNORS tienen especial interés en las lesiones pigmentarias melánicas, puesto que se ha observado relación entre modificaciones del patrón AgNORs

Y LA MALIGNIDAD TUMORAL= En los melanomas, al contrario que en los nevos, además de visualizarse un mayor número de AgNORs, éstos presentan un grosor desigual y una distribución irregular. Aunque las características de los AgNORs pueden contribuir al diagnóstico de melanoma no se ha encontrado relación con el grosor de la lesión.

BIBLIOGRAFIA:

Underwood, JC y Giri DD. NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS AS DIAGNOSTIC DSICRIMINANTS FOR MALIGNANCY. J.Pathol. 155: 95,1988.

Crocker,J y Skilber,N. NUCLEOLAR ORGANISER REGION ASSOCIATED PROTEINS IN CUTANEOUS MELANOCITIC LESIONS: a quantitative study. J.Clin.Pathol. 40:885,1987.

Egan,M y Crocker,J. NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS IN CUTANEOUS TUMORS. J.Pathol, 154: 247,1988.

Fallowfield, ME et al. NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS IN MELANOCITIC DYSPLASIA AND MELANOMA. Histopathology 13: 95, 1988.

Howat,AJ et al. SILVER-STAINED NUCLEOLI AND NUCLEOLAR ORGANIZER REGION COUNTS ARE OF NON PROGNOSTIC VALUE IN THICK CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA. J.Pathol. 156: 227, 1988.

# LA PUNCION ASPIRACION CON AGUJA FINA: P.A.A.F.

Dr. V.Vicente Ortega. Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina (MURCIA).

---

La punción aspiración con aguja fina es un método diagnóstico de gran precisión, que ha sido extensamente practicado durante las últimas décadas en casi todos los órganos del cuerpo humano. En dermatopatología no ha experimentado ese desarrollo, por la facilidad de obtención de muestras por biopsia incisional; no obstante puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de:

- Lesiones de gran tamaño, como confirmación diagnóstica rápida y planificación de la terapéutica adecuada, pudiendo evitar la cirugía, si la lesión no es neoplásica; o programarla convenientemente, si es benigna.
- Lesiones con diagnóstico clínico confuso que no precisan tratamiento quirúrgico.
- Diagnóstico rápido de tumores que por su gran tamaño, localización u otras características, requieren un tratamiento más amplio que la resección simple.
- En casos de lesiones múltiples, muy pequeñas, "borderline", no susceptibles de biopsia o extirpación, o cuando por su localización, exista posibilidad de cicatriz post-biópsica (proximidad del ojo, etc.).
- Recidivas tras cirugía o radioterapia y para identificar metástasis.

Por otra parte, tambien parec en existir limitaciones claras, como:

- Lesiones maculares de pequeño tamaño (< 3 mm.), por la dificultad de obtención del material.
- Dermatosis inflamatorias.
- No permite obtener datos arquitecturales.

BIBLIOGRAFIA:

Linsk,J.A. CLINICAL ASPIRATION CYTOLOGY. J.B.Lippincott Co. Philadelphia. 1-8 (1983).

Rocamora Ripoll A. VII CURSO DE CITOPATOLOGIA CLINICA. Hospital de La Cruz Roja, Madrid. Octubre, 1988.

# MORFOMETRIA EN MICROSCOPIA ELECTRONICA

Dr. V. Vicente Ortega. Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina (MURCIA).

---

Los métodos de estudio cuantitativos han experimentado un enorme desarrollo durante las últimas décadas, y una utilización progresiva en la práctica diagnóstica, en diversos campos de la patología.

En nuestro trabajo, aplicamos dicho método al estudio ultraestructural de los melanosomas, de cinco melanocitos individualizados en el borde epidérmico de cinco casos, respectivamente, de piel normal, nevos comunes compuestos, nevos displásicos, melanomas de extensión superficial y léntigos malignos melanomas.

Para su localización realizamos cortes múltiples de 1 m , seleccionando los melanocitos mayores de 5 m que estudiamos a veinte mil aumentos.

El estudio estadístico consistió en el contraste de igualdad de medias entre tipos mediante el análisis de varianza, y entre cada dos tipos (t-Student) en cada una de las variables cuantitativas, y contraste de independencia entre variables cualitativas mediante el análisis de tablas de contingencia con el test de la $X^2$ de Pearson.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las lesiones estudiadas, en cuanto al número de melanosomas y su diagnóstico (morfología, estructura interna y grado de melanización), de modo que: - El número de melanosomas era: ligeramente superior en nevos comunes compuestos; el doble en nevos displásicos y el triple en melanomas respecto al número en piel normal.

Existía predominio de los melanosomas aberrantes (abortivos con trastorno de la matriz proteica laminar y de la estriación; granulares y/o depósito periférico e irregular de la melanina) en los nevos displásicos y melanomas, respecto a los nevos comunes y a la piel normal.

Nuestros resultados apoyan la idea de que un porcentaje alto de melanosomas aberrantes, puede constituir un marcador ultraestructural de atipia melanocítica:

BIBLIOGRAFIA:

Rhodes,A.R. et al: MELANOSOMAL ALTERATIONS IN DYSPLASTIC MELANOCYTIC NEVI. A quantitative, ultrastructural investigations. Cancer,61: 358-369 (1988).

Takahashi,H et al: DYSPLASTIC MELANOCYTIC NEVUS. Electron-microscopic observation of a diagnostic tool. Am.J.Dermatopathol., 9 (3): 189-197 (1987).

# VALOR DE LA MICROSCOPIA ELECTRONICA EN LAS LESIONES AMPOLLOSAS CUTANEAS.

DR. J. AMERIGO.

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA. HOSPITAL TORRECARDENAS-ALMERIA

La mayoría de las enfermedades ampollosas cutáneas presentan unos rasgos clínicos e histopatológicos que permiten, generalmente, establecer un diagnóstico preciso. En ocasiones, la presencia de marcadores inmunológicos convencionales, puestos de manifiesto mediante inmunofluorescencia (IMF) directa o indirecta, coadyuva a complementar el diagnóstico. En consecuencia, no suele ser necesario, al menos desde un punto de vista práctico, recurrir a la microscopia electrónica (M.E.) para realizar un diagnóstico correcto. Sin embargo, existe un grupo de enfermedades ampollosas, conocidas genéricamente como epidermolisis bullosa (E.B.), que exhiben un cuadro clínico e histopatológico similar y carecen de marcadores inmunológicos convencionales, salvo la variedad adquirida.

Por ello la M.E. es el método de estudio más importante en la E.B. ya que permite conocer la patogénesis y establecer la clasificación de las distintas variedades, en base al plano de clivaje de la ampolla. Así, a través de los hallazgos ultraestructurales se distinguen los siguientes tipos de E.B.:

a) Epidérmicas: E.B. simple generalizada.
E.B. simple localizada (manos y pies).

b) Junturales: E.B. letal.
E.B. atrófica generalizada benigna.

c) Dérmicas: E.B. distrófica dominante.
E.B. distrófica recesiva.
E.B. adquirida.

En las formas epidérmicas la ampolla se produce a consecuencia de cambios citolíticos degenerativos y se sitúa dentro de la zona inferior del citoplasma de las células basales epidérmicas.

En las variedades junturales el plano de clivaje está localizado dentro de la lámina lúcida, entre la membrana citoplásmica de las células basales y la lámina basal. La patogénesis parece estar en relación con una alteración de los hemidesmosomas que aparecen escasamente desarrollados.

En los tipos dérmicos la ampolla se forma entre la lámina basal y el dermis superficial, y se ha comprobado que es debida a una alteración primaria o secundaria de las fibras de anclaje dérmicas. Como dato diferencial se ha señalado que en la forma distrófica recesiva existe un notable aumento de la actividad colagenasa en piel normal y lesionada. La única variedad no hereditaria de E.B. (E.B. adquirida) exhibe depósitos de Ig G y C' en la interfase dermo-epidérmica, de ahí que se interprete que se trata de una forma separable ya que parece corresponder a un penfigoide cicatricial.

Recientemente, se han intentado clasificar las diferentes formas de E.B. mediante IMF, utilizando antisueros espe-

cíficos contra colágena tipo IV y laminina, y anticuerpos de penfigoide bulloso, con resultados satisfactorios. No obstante, estimamos que si bien la M.E. es un método más costoso y complejo, es más fiable que la IMF y permite, además, recuperar material fijado y procesado en parafina.

En conclusión la M.E. es útil y necesaria para conocer los mecanismos patogenéticos y clasificar las variedades de E.B. congénitas y adquirida, lo que conduce a un diagnóstico preciso y precoz y posibilita un consejo genético.

BAUER EA, VITTO J: Collagen in cutaneous disease. Int J Dermatol 18:251-270, 1979.

MEDENICA-MOJSILOVIC L et al: Epidermolysis Bullosa Adquisita. Am J Dermatopathol 9:324-333, 1987.

WALLACH W: Epidermolysis bulleuses héréditaires. Encycl Med Chir, París. Dermatologie, 12465 $A^{10}$, 3-1983.

# LA ANATOMIA PATOLOGICA EN EL CONTROL DE LA CALIDAD ASISTENCIAL HOSPITALARIA

**Moderador:** Dr. A. Anaya.
*Hospital Puerta de Hierro, Madrid.*

**Primera parte: Ideas básicas y la realidad española actual.**

- «Introducción».
  Dr. A. Anaya. *Hospital Puerta de Hierro, Madrid.*
- «El control de calidad en el Hospital en términos generales».
  Dra. P. Fernández. *Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid.*
- «Recogida de datos anatomopatológicos con miras al control de la calidad».
  Dr. S. Palacios. *Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*
- «Utilización de los datos por los Comités; formas y consecuencias».
  Dr. J. A. Giménez-Mas. *Hospital Miguel Servet, Zaragoza.*

**Segunda parte: Lo que cabe hacer.**

- «Sugerencias para el Comité de Mortalidad».
  Dr. J. Giménez-Mas. *Hospital Miguel Servet, Zaragoza.*
- «Sugerencias para el Comité de Tejidos».
  Dra. P. Fernández. *Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid.*
- «Sugerencias para el Comité de Tumores».
  Dr. S. Palacios. *Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, Santander.*
- «Conclusiones y recomendaciones».
  Dr. A. Anaya. *Hospital Puerta de Hierro, Madrid.*

# LA ANATOMIA PATOLOGICA EN EL CONTROL DE LA CALIDAD ASISTENCIAL DE LOS HOSPITALES ESPAÑOLES

Alberto ANAYA

Clínica Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.

El analisis de ochenta respuestas enviadas por los Departamentos de Anatomía Patológica de otros tantos hospitales demuestra:

1. Una alta representatividad de la muestra basada en un inmejorable espiritu de colaboración, expresión a su vez del interés otorgado al tema por los encuestados.

2. Una muy desigual implantación, ya a título teórico, de las Comisiones de Control de Calidad en los hospitales españoles, que no guarda a primera vista relación ni con su tamaño, ni con su prestigio, ni con el tipo de asistencia que se desarrolla, ni con el volumen de autopsias, biopsias o citologías, y ni tan siquiera con el interés demostrado por patólogos, u otros grupos, en su funcionamiento. La implantación efectiva es muchísimo menor y, donde existen, influencian poco el mejoramiento real de la calidad asistencial, salvo excepciones.

3. Las causas probables de esta situación incluyen: a) desinterés de la Administración, b) desencanto de los médicos, c) mala organización, d) temor a las consecuencias y e) ausencia de una doctrina suficientemente clara y asumida por todas las partes.

El presente trabajo propone:

1. Que las Comisiones de Control de Calidad Asistencial deben representar el mecanismo fundamental de autocritica de la actividad médica, facilitar el mejoramiento profesional, garantizar un nivel mínimo constante de calidad y devolver a los médicos la función rectora que les corresponde en la marcha del hospital.
2. Que los datos anatomopatológicos constituyen una fuente básica e insustituible para el control de la calidad asistencial cuando son preparados con este fin mediante la adecuada metodología.
3. Que los patólogos deben participar en casi todas las Comisiones de Control de Calidad; y son imprescindibles, idealmente como moderadores, en las de Tejidos, Tumores y Mortalidad.

# GENERALIDADES CONTROL CALIDAD COMISION DE TEJIDOS

Pilar Fernández Segoviano.

Hospital Central de la Cruz Roja Española.

Desde que en 1984 se publicó el llamado Nuevo Programa de Gestión Hospitalaria, que incluia la implantación de un programa de Control de Calidad de los hospitales del Insalud, en varios hospitales españoles se ha iniciado la puesta en marcha de estos programas. Uno de los problemas plantados ha sido la metodología utilizada. Donabedian, en 1966 propuso la clasificación de los métodos utilizados en tres grupos: análisis de la estructura, del proceso y de los resultados. El primero se basa en los elementos estructurales y asistenciales, y es utilizado para la acreditación externa de los centros. El análisis del proceso nos da a conocer lo que realmente se hace en el hospital. Son realizados por los propios profesionales del centro y se hace fundamentalmente a través de la historia clínica, con un sistema de monitorización de distintos parámetros, realizado mediante las comisiones clínicas o el estudio de problemas puntuales y en profundidad a través del Audit médico. El análisis de los resultados, a veces se solapa con el del proceso y hasta este momento es realizado a través de las encuestas de opinión.

El método más utilizado en la mayoría de los programas de Control de Calidad de los hospitales españoles son las commisiones clínincas. En tres de estas comisiones el patólogo debe ser uno de los componentes natos. Estas comisiones son la de mortalidad, de tejido y la de tumores.

A través de la Comisión de Tejidos se valora el trabajo realizado en el quirófano. Como funciones principales va a tener:
a) Estudios de monitorización de la práctica quirúrgica. b) Estudio de las discrepancias entre diagnósticos pre, postoperatorio e histopatológico.c) Valoración de la Cirugía innecesaria. d) Revisión de piezas quirúrgicas cuyo estudio histopatológico es considerado innecesario. e) Valoración de la complejidad quirúrgica del hospital o del Servicio.

Se presentan los problemas de puesta en marcha de la comisión y los resultados de los 4 años de funcionamiento.

# CONTROL DE CALIDAD Y COMISION DE MORTALIDAD

PALACIOS LLOPIS, S.

HOSPITAL NACIONAL "MARQUES DE VALDECILLA". Santander.

Se aborda el papel que desempeña el Comité de Mortalidad en el control de calidad de este Hospital. Se toma como referencia la experiencia obtenida durante cuatro años de funcionamiento.

Se analizan críticamente: a) Su composición; las especialidades representadas. La figura central del patólogo y la importancia de la autopsia clínica. b) La frecuencia de las sesiones. c) Metodología de trabajo: revisión en primera instancia de la mortalidad global con aislamiento de la mortalidad no previsible. Estudio en sesión de ésta última y de todos los casos autopsiados. Se resalta la importancia de mantener un % alto de autopsias (Valdecilla 20%) fuente básica de datos de correlación clínico-patológica. Presencia en las sesiones de los médicos tratantes y el caracter auto-evaluante de las mismas. d) Elaboración de actas no personalizadas y de caracter interno. Información reservada a la Dirección de los problemas y sugerencias de medidas correctoras. Mala práctica y Comité de Mortalidad. e) Hoja normatizada de la evaluación del fallecido.

Se aportan datos de la revisión de 158 casos (17.08%) sobre una base de 925 fallecidos detectándose un 5.8% de factores de error y una tasa de muertes potencialmente evitables de 1.72%. Se obtiene una tasa de correlación anatomo-clínica positiva en un 90.1%. Se había omitido un diagnóstico principal tratable en un 6.9% de los casos.

# COMISION DE TUMORES: UTILIDAD GENERAL EN LA CALIDAD ASISTENCIAL HOSPITALARIA Y PAPEL DE LA ANATOMIA PATOLOGICA.

J. A. Giménez-Mas.

Hospital "Miguel Servet". INSALUD. Zaragoza.

Dentro de una organización estructurada de calidad asistencial, la Comisión de tumores (CT) desempeña un importante papel, y dentro de ella, la figura del patólogo es de gran utilidad.

La función primordial de la CT es potenciar la creación e implantación de protocolos de diagnóstico y tratamiento, así como la monitorización y seguimiento de los mismos. Consideramos importante para el buen funcionamiento de la CT que el Hospital cuente con un servicio autónomo de Oncología.

La confección de un libro de protocolos de tumores del hospital a base de los que espontáneamente existen y funcionan, es un primer paso esencial para estimular la creación de otros nuevos, así como para perfeccionar los existentes.

La segunda fase consiste en monitorizar el cumplimiento de dichos protocolos. De ello se derivará la detección de deficiencias estructurales responsables de un mal funcionamiento, muchas veces muy facilmente modificables.

La tercera fase es proponer mecanismos correctores y evaluación posterior de los mismos.

Otra finalidad de la CT es la creación o perfeccionamiento de un Registro de Tumores (RT), el cual a partir de unos datos básicos, proporcionará la incidencia y el seguimiento. Igualmente será util para controlar la calidad de la asistencia a traves del análisis de determinados periodos tales como 1$^{er}$ sintoma-1$^{er}$ diagnóstico o 1ª visita-1$^{er}$ tratamiento.

El papel del patólogo en la CT es fundamental en cada una una de sus funciones. En la protocolización deberá aportar una metodología anatomopatológica uniforme así como una clasificación aceptada por los clínicos. En el RT deberá aportar un archivo agil y actualizado de diagnósticos codificados según una clasificación única.

# PATOLOGIA DE CABEZA Y CUELLO

Dr. León Barnes.*
*Presbyterian University Hospital, Pittsburgh, Pensylvania (U.S.A.).*

Santander, 28-31 de Mayo, 1989

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## SEMINARIO DE PATOLOGIA DE CABEZA Y CUELLO

**Leon Barnes, M.D.**
Associate Professor of Pathology. University of Pittsburgh. School of Medicine.
Chief, Division of Head and Neck Pathology. Presbyterian-University Hospital and Eye & Ear Hospital of Pittsburgh.
Pittsburgh. PA 15213. USA.

**CASO 1.**

This 60 year old man presented with a three week history of a sore throat. On physical examination, a six cm mass was observed in the left soft palate-tonsillar area. This was subsequently excised.

**CASO 2.**

This 66 year old woman presented with a two cm right parotid mass of two months duration. There was no facial nerve deficit. Past medical history revealed that the patient had undergone a craniotomy in 1980 for a meningioma and in 1983 had a right modified radical mastectomy for breast carcinoma.

**CASO 3.**

This 53 year old man worked in the rubber industry for many years. He recently developed epistaxis and on physical examination was found to have a polypoid growth in his right nasal cavity. An x-ray showed cloudiness of the right maxillary sinus, but no apparent bone distruction. (Case courtesy of Thomas J. Hlivko, M.D., Northeast Ohio College of Medicine, Akron, Ohio).

**CASO 4.**

This 59 year old man presented with progressive left nasal obstruction of at least three months duration. On physical examination, a tan, exophytic mass was noted arising from the left lateral nasal wall. An x-ray showed a soft tissue density in the left nasal cavity with cloudiness of the left ethmoid and maxillary sinuses. There was no bone destruction.

**CASO 5.**

This 18 year old man presented with a rapidly enlarging right neck mass of three months duration associated with mild dysphagia. On physical examination, there was a five cm right neck mass which on C-T scan extended from the cricoid cartilage to the aortic arch and appeared to either arise from or at least involve the wall of the esophagus.

**CASO 6.**

This 39 year old man presented with a draining left ear. During evaluation he was also found to have a firm, 3.5 x 2.5 x 1.5 cm asymptomatic, submucosal mass in the right anterolateral floor of the mouth. A sialogram showed the mass to be extrinsic to the submandibular gland. Your slide is from this tumor.

**CASO 7.**

This 72 year old woman presented with left nasal obstruction. On physical examination, a polypoid, hemorrhagic mass was observed high in the left nasal cavity. A C-T scan showed a mass in the left nasal cavity with extension into the left ethmoid and frontal sinuses with involvement of the cribriform plate.

**CASO 8.**

This 57 year old woman presented with a progressively enlarging, occasionally painful, four cm mass of the right upper eyelid associated with diplopia. In addition, she was found to have two enlarged lymph nodes in the right neck at the angle of the mandible.

**CASO 9.**

This 85 year old woman presented with a two month hihtory of right nasal obstruction and intermittent epistaxis. On physical examination, a 2.5 cm tan, polypoid lesion was observed arising fom the vicinity of the middle turbinate.

**CASO 10.**

This 77 year old man presented with a progressively enlarging, painless mass in the right neck. There were no respiratory symptoms. On physical examination, a three cm, hard mass was found in the anterolateral neck affixed to the thyroid cartilage. On indirect laryngoscopy, there was a smooth, mucosal-covered fullness in the area of the right false vocal cord-aryepiglottic fold. A C-T scan showed a mass arising from the right ala of the thyroid cartilage.

4

## CASO 12.- TENOSINOVITIS NODULAR CON SIGNOS HISTOLOGICOS DE INTENSA ATIPIA (¿TUMOR MALIGNO DE CELULAS GIGANTES DE LAS VAINAS TENDINOSAS?).

Se trata de un caso excepcional de tenosinovitis nodular. El estudio histológico descubre una celularidad muy densa, la presencia de células con grandes núcleos que poseen uno o más nucleolos enormes y frecuentes mitosis. También se encuentran figuras de mitosis atípicas. Por tanto, en un caso como este se puede plantear el que nos encontremos ante un tumor maligno. Las entidades sinovitis vellonodular pigmentada y tenosinivitis nodular o tumor de células gigantes de las vainas tendinosas son ambos procesos similares. Se ha discutido si se trata de procesos reactivos y/o inflamatorios, o bien neoplásicos, pero se acepta que son siempre benignos. No obstante, existen algunos casos en los que se ha aceptado su transformación maligna. Tumores malignos de células gigantes de las vainas tendinosas han sido recogidos por Hajdu (De Santo y col; Kobak y Perlow; Wright; Bliss y Reed; Gravanis; Kahn; Hajdu y Carstens y Howell). Enzinger considera, sin embargo, que los tumores referidos en la literatura como tumores malignos de células gigantes de las vainas tendinosas corresponden en parte a otras entidades tales como sarcoma de células claras, sarcoma epitelioide o fibrohistiocitomas malignos. Según este autor se debería considerar únicamente como tumor maligno de las vainas tendinosas a aquellos en los que coexistiera un tumor de células gigantes benigno con áreas francamente malignas o, alternativamente, cuando la lesión original fuera un tumor de células gigantes típico y se transformara en maligno en las recidivas.

En nuestro caso existe una evolución prolongada de traumas repetidos, zonas de transición de una sinovitis vellonodular típica a otra con amplias áreas de atipias y mitosis. Todo ello nos hace suponer que una lesión se sinovitis vellonodular ha evolucionado apareciendo atipias nucleares y mitosis atípicas. Por tanto desde un punto de vista histológico el tumor se puede considerar como maligno. Sin embargo, lo que

no sabemos es la posible evolución. Después de la resección de la lesión el paciente se encuentra bien, sin recidivas ni metástasis después de seis meses. No obstante es un tiempo muy corto para sacar conclusiones definitivas.

## BIBLIOGRAFIA


1. De Santo DA, Tennat R, Rosahn PD: Synovial sarcomas in joints, bursae and tendon sheaths. A clinical and pathological study of sixteen cases. Surg Gynecol Obstet 72: 951, 1941.
2. Kobak MG, Perlow S: Xanthomatous giant cell tumors arising in soft tissues. Report of an instance of malignant growth. Arch Surg 59: 909, 1949.
3. Wright CJE: Malignant synovioma. J Pathol Bacteriol 64: 585, 1952.
4. Gravanis MB: Malignant giant-cell tumors of the tendon sheaths. Bull Pathol 9: 130, 1966.
5. Bliss BO, Reed RJ: Large cell sarcoma of tendon sheath: malignant giant cell tumors of tendon sheath. Am J Clin Pathol 49: 776, 1968.
6. Kahn LB: Malignant giant cell tumor of the tendon sheath. Arch Pathol 95: 203-208, 1973.
7. Carsten HB, Howell RS: Malignant giant cell tumor of tendon sheath. Case report. Virchows Arch A Path and Histol 382: 237-243, 1979.
8. Hajdu SI: Pathology of soft tissue tumors. Lea and Fibiger (eds) Philadelphia 1979, pgs. 182 y 183.

Caso nº 1 .-

## INTRODUCCION

El Xantoastrocitoma pleomorfo es un raro glioma descrito por primera vez por Kepes y cols. (3) en 1979. Su primera descripción la realizó a partir del estudio de 12 casos de gliomas en personas jóvenes, en su mayoría en edades infantiles. El extraordinario comportamiento biológico de este glioma, que a pesar del bizarro aspecto que mostraba, llegaba a alcanzar supervivencias inusualmente largas , dió motivo a una revisión, que permitió separar esta nueva entidad del resto de los gliomas. Desde su primera descripción, se han publicado menos de una docena de trabajos, que han ido aportando nuevos datos con los que , poco a poco, se ha ido configurando esta entidad.

## PRESENTACION DEL CASO

Se trataba de un niño, varón, de 11 años sin antecedentes familiares ni personales de interés. De 15 a 18 días antes de su ingreso, presentó de forma más o menos brusca, cefaleas y vómitos alimenticios tras las ingestas. El día de ingreso en nuestro Hospital, presentó además de lo reseñado, mioclonias faciales y de párpado derecho de una duración entre unos segundos y un minuto. Esta crisis se acompañó de visión doble y de sensación de acorchamiento en hemicara izquierda.

La exploración reveló un buen estado general. No había signos neurológicos dignos de reseñar.

El EEG practicado a su ingreso presentó signos persistentes de sufrimiento cerebral en región parieto-temporal derecha que se acentuaban con la hiperventilación. Tras la hiperpnea se produjo una crisis parcial con descarga de ondas agudas y lentas hipersincrónicas en hemisferio derecho.

Así mismo se le practicó un T.A.C. Este demostró una lesión mixta en región temporal derecha, que era difícil precisar si se trataba de una masa extra o intraparenquimatosa. Había edema perilesional. La masa era nodular, hiperdensa, con microcalcificaciones puntiformes en su seno, que captaba mucho contraste, a veces en perfiles digitiformes.

Ello permitió un diagnóstico preoperatorio de tumor, sin asegurar muy bien en ese momento si se trataba de extra o intraparenquimatoso. Con este diagnóstico se le practicó una craniectomía fronto-temporal derecha; en situación intraparenquimatosa (se tuvo que incindir la corteza para poder visualizar el tumor) se identificó una masa grisáceo-amarillenta de 8 x 6 cm. muy superficial. Su parte posterior comprendía un nódulo duro blanquecino de 3 x 3 cm. con un hematoma en su parte más anterior. La masa tumoral llegaba hasta el polo temporal del ventrículo lateral.

El estudio anatomopatológico fue como sigue : Macroscópicamente consistió en múltiples fragmentos que en conjunto medían 8 x 6 x 2,5 cm. de los que el fragmento mayor, nodular, medía 4,5 x 3 x 2,5 cm, siendo de consistencia firme elástica y coloración blanquecina. El resto correspondía a tejido cerebral constituído por corteza y algunos fragmentos de aspecto gliótico. Microscópicamente se reconoció una neoformación de carácter glial muy celular. En muchos campos predominaban células de morfología fusiforme, dispuestas en haces, con núcleos alargados, hipercromáticos, alternando frecuentemente con otras más grandes de núcleo voluminoso, a veces bi o trinucleadas, pero sin mitosis ni áreas de necrosis. Tanto las células fusiformes como parcialmente algunas de las más voluminosas, presentaban fuerte positividad para la GFAP. Las tinciones de

impregnación argéntica para reticulina (Gordons) evidenciaron gran riqueza de fibras de esta naturaleza, que en la mayor parte de las áreas rodeaban casi cada célula. Era también frecuente observar células vacuolizadas de aspecto xántico, positivas para las grasas (Oil-Red-O), así como calcificaciones.

Tras un postoperatorio sin complicaciones se le da de alta.

Un año y 4 meses después, vuelve a ingresar de nuevo por cefaleas y crisis. Un nuevo TAC reveló una masa tumoral en la misma localización que en el año 1987, siendo de similares características. Se le interviene de nuevo, siguiendo la craniectomía anterior y la incisión previa de la dura, hallándose una masa tumoral de consistencia firme y color blanquecino, en contacto con la pared del ventrículo lateral. Se extirpa dicha masa, al mismo tiempo que el tejido gliótico circundante.

Macroscópicamente, se traba de múltiples fragmentos de tejido elástico pardo-blanquecino, que en conjunto medían 6 x 5 x 2 cm. Uno de los fragmentos era de aspecto nodular de consistencia más firme y color blanquecino-grisáceo. Microscópicamente mostraba un aspecto muy similar al tumor extirpado un año antes: se reconocían áreas de células fusadas fuertemente positivas para la GFAP, con gran componente reticulínico. Estas áreas coexistían con otras de elementos más abigarrados, a veces gigantes y multinucleados. La existencia de vacuolizaciones positivas para las grasas fue muy evidente. Se practicaron inmunotinciones para antígenos propios de los macrófagos (lysozima, α-1-antitripsina y α-1-antiquimotripsina), observándose positividades citoplasmáticas evidentes, en muchas ocasiones en las mismas células positivas para GFAP, aunque esta última positividad, lo mismo que ocurría en las células lipidizadas, quedaba reducida a un fino casquete citoplásmico. Aunque de forma ocasional, en esta recidiva se encontraron algunas mitosis aisladas y áreas quísticas. Los infiltrados linfocitarios perivasculares fueron la regla.

En la actualidad, 4 meses después de la segunda intervención, el niño se encuentra totalmente asintomático.

## DISCUSION

El tumor corresponde enteramente, tanto en su forma de presentación clínica (edad, localización, aspecto radiológico, etc) como en su forma histopatológica, al descrito por Kepes y Rubinstein (3) en 1979, como *xantoastrocitoma pleomorfo*.

En un principio como se puede ver en un trabajo previo de Kepes (2) este tumor, debido principalmente a su contenido en vacuolas lipídicas, que incluso prestan un tono amarillento a la masa tumoral, fue considerado como un xantoma mixto meningo-cerebral. Con el advenimiento de las técnicas de inmunoperoxidasas, en particular con la GFAP, esta consideración tuvo que ser revisada, para ser definitivamente encuadrado como una nueva entidad glial de características bastante recortadas.

La localización en la gran mayoría de los casos es en el lóbulo temporal.Tampoco son raras las localizaciones frontales, parietales u occipitales, aunque casi siempre son por extensión del área temporal afecta.

No parece haber predilección por un determinado sexo, aunque revisando los casos publicados, hay un número de apariciones ligeramente más elevado en hembras. En cuanto a la edad se han descrito desde los 7 a los 32 años, con un pico entre los 8 y los 9 años.

Las características histológicas del tumor han quedado suficientemente expuestas en las descripciones de nuestro caso, con lo que , para evitar repeticiones innecesarias, haremos unicamente énfasis en las características que se prestan a discusión o que dan pié a diagnósticos diferenciales.

La presencia de lípidos en las células tumorales tiene importancia principalmente porque, en gran medida, es la responsable de su parecido con los xantomas fibrosos. De ninguna forma el contenido en lípidos puede considerarse como signo de benignidad, pues desde hace tiempo (6) se conoce la existencia de glioblastomas lipidizados. No obstante, el contenido en lípidos unido al resto de características ayudan extraordinariamente al reconocimiento de este tumor. La presencia constante de células gigantes es común a otros

distintos tipos tumorales -incluído el glioblastoma de células gigantes-, algunos de los cuales, como el xantoma fibroso y el fibrohistiocitoma, son también a menudo de supervivencias largas. Las células gigantes del Xantoastrocitoma, son siempre positivas o al menos en su gan mayoría, para la GFAP, lo que no ocurre con los dos últimos tumores citados.

Otro dato característico de esta entidad, es su aparente gran riqueza en fibras de reticulina. Este hecho se había clásicamente interpretado como un efecto "desmoplásico" de la invasión meníngea. Pero los estudios ultrastructurales revelan que se trata de membrana basal, que a su vez también se tiñe con las impregnaciones argénticas. Naturalmente, en áreas de invasión leptomeníngea ambas causas se suman. Otros autores (5) han descrito también hemidesmosomas intercelulares en los astrocitos superficiales del cortex en el conejo. Tales hemidesmosomas son hallados a su vez por Kepes y cols. (3) en uno de sus casos de xantoastrocitoma.

La presencia de quistes, muy frecuentes en casi todos los casos, es un indicio más, junto a la carencia de necrosis tumorales y de la relativa o nula presencia de mitosis, del comportamiento benigno de esta entidad, que en casos concretos, y siempre sin tratamiento quimioterápico postoperatorio, se ha llegado a describir de hasta 19 y 25 años de supervivencia libre de síntomas, en la casuística de Kepes (3) y de 18 años en el caso de Palma y cols. (4).

A pesar de que las largas supervivencias son la regla y se constituyen como una de las características de esta neoplasia glial, se ha descrito algún caso que, cumpliendo todos los requisitos para su diagnóstico como tal, falleció 21 meses tras la extirpación quirúrgica (7). Se han descrito también recidivas, como en nuestro paciente, aunque a excepción de uno de los casos de Kepes (3 ) que falleció 25 años tras la segunda recidiva local, todos ellos permanecen vivos y libres de síntomas hasta el presente.

Habría que señalar, para terminar, la gran importancia de la inmunohistoquímica para el diagnóstico preciso de este tumor. Esto ha sido enfatizado por Grant y cols. (1) que presenta 3 casos que, a su juicio, mostraban todas las características para ser encuadrados como xantoastrocitoma ; gracias a las técnicas de GFAP

y de S-100, se pudo separar uno de los casos del resto, ya que se trataba de un meningosarcoma con componente lipídico. Creemos que la GFAP basta para afianzar el diagnóstico. No obstante, la positividad en nuestro caso de antígenos propios de los fagocitos, podría plantear o reabrir la polémica sobre el origen de la célula tumoral. Sin embargo el hecho , conocido desde hace tiempo, de que los astrocitos poseen capacidad fagocitaria, reactivada en determinadas circunstancias patológicas, basta para considerar esta nueva característica como algo añadido, que influye poco o nada en el diagnóstico.

En cuanto al tratamiento oncológico postoperatorio, no hay nada establecido taxativamente. Los casos publicados han sido muy variablemente tratados, unos con radioterapia, otros con quimioterapia y los más sin ninguno de estos tramientos postoperatorios, incluido el caso de Palma (4) de 18 años de supervivencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- Grant, J.W., Gallagher, P.J.: Pleomorphic xanthoastrocytoma. Immunohistochemical methods for differentiation from fibrous histiocytomas with similar morphology.
Am.J.Surg.Pathol., 10:336-341, 1986.

2.- Kepes, J.J.: "Xanthomatous" lesions of the central nervous system : definition, classification and some recent observations.
In : Progress in Neuropathology, vol.4. Ed. by Harry M. Zimmerman. Raven Press, New York, 1979; pp.179-213.

3.- Kepes, J.J., Rubinstein, L.J., Eng, L.F.: Pleomorphic xanthoastrocytoma : a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases.
Cancer 44:1839-1852, 1979.

4.- Palma, L., Maleci. A., Di Lorenzo, N., Lauro, G.M.: Pleomorphic xanthoastrocytoma with 18-year survival. Case Report.
J. Neurosurg. 63:808-810, 1985.

5.- Raine, C.S., Wisniewsky, H.: On the occurrence of microtubules within mature astrocytes.
Anat.Rec. 167:303-308, 1965.

6.- Rubinstein, L.J.: Tumors of the central nervous system. In : Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 6, fig. 45. Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1972; p.63.

7.- Weldon-Linne, C.M., Victor, T.A., Groothuis, D.R., Vick, N.A.: Pleomorphic xanthoastrocytoma. Ultrastructural and immunohistochemical study of a case with a rapidly fatal outcome following surgery.
Cancer 52:2055-2063, 1983.

# CARACTERISTICAS CLINICOPATOLOGICAS OBSERVADAS EN UN CASO DE MENINGIOANGIOMATOSIS

---

La meningioangiomatosis (MA) es una lesion localizada, benigna e infrecuente, que afecta a meninge y corteza cerebral subyacente, y cuya naturaleza es probablemente malformativa. Aunque se ha descrito fuera del contexto de la neurofibromatosis, la mayor parte de los 26 casos publicados la literatura presentan estigmas asociados de esta entidad. Suele aparecer en las tres primeras décadas de la vida como una masa de localización superficial que da lugar a crisis comiciales, y que con cierta frecuencia presenta abundante calcificación radiológica.

Histológicamente, consiste en una proliferación de elementos meningoteliales y luces vasculares que no presentan atipia citológica ni mitosis. Esta proliferación de límites imprecisos ocupa el espacio subaracnoideo e infiltra la corteza subyacente siguiendo las ramas perforantes en forma de manguitos perivasculares. En algunos de los casos descritos se han observado imágenes de degeneración neurofibrilar de tipo Alzheimer en las neuronas de la corteza cerebral afecta.

## PRESENTACION DEL CASO

MAJ es un niño de tres años de edad que no tiene antecedentes familiares de interés. Su embarazo y parto fueron normales, sin sufrimiento fetal, y su desarrollo psicomotor tampoco ha presentado alteraciones significativas. No ha padecido enfermedades importantes ni ha recibido transfusiones, y su calendario de vacunaciones ha sido correcto.

Tres meses antes de su ingreso actual, y en relación con un cuadro de bronconeumonía vírica con fiebre, presenta una crisis con desviación oculocefálica izquierda. Para los padres es un niño inteligente e inquieto que, en los meses anteriores a este episodio, ha empeorado notablemente su comportamiento, presenta hipercinesia y no obedece.

Quince dias antes de su ingreso actual, es estudiado en otro centro debido a que ha presentado tres episodios de pérdida de conocimiento con encajamiento mandibular, sin rigidez ni clonías en el resto del cuerpo, y sin asociación con fiebre. La TAC realizada en este momento revela la presencia de lesiones hipodensas en sustancia blanca de ambos lóbulos frontales, sugestivas de un proceso desmielinizante.

A su ingreso en nuestro centro, el paciente aparece afebril, alerta, atento, orientado, algo deshidratado, hipercinético y con lenguage normal. Los pares craneales, el fondo de ojo y el sistema motor son normales. Los ROT son hipoactivos de forma simétrica. El paciente no presenta estigmas de neurofibromatosis. La TAC realizada en este momento revela la presencia de una masa bien delimitada en línea media, adherida a lámina cribosa, que afecta a corteza y que capta contraste de forma ávida y uniforme; no presenta calcificaciones y produce un importante edema bifrontal en sustancia blanca.

El paciente es intervenido quirurgicamente con extirpación completa de la masa.

Estudio anatomopatológico: Con el diagnóstico clínico-quirúrgico de posible neurinoma o meningioma, el patólogo recibe fijado en formol un fragmento de tejido de 2.5 X 2 cm longitud que tiene configuración cuadrangular y en el que se reconocen macroscópicamente leptomeninge y corteza correspondiente a dos circunvoluciones adyacentes con el surco entre ambas. Toda la meninge y parte de la corteza presentan una coloración blanquecina y una consistencia dura-elástica. La microscopía óptica convencional (HE, reticulina, tricrómico de Masson, orceina, Kossa) muestra una proliferación fusocelular [illegible] y bien vascularizada que distiende y ocupa completamente el espacio subaracnoideo, y que infiltra la corteza cerebral en forma de manguitos perivasculares. Los límites citoplasmáticos son imprecisos, y los núcleos ovoides sin signos de atipia ni mitosis. En la zona de crecimiento subaracnoideo existen areas en las que las células proliferantes adoptan una configuración ondulada y se disponen paralelamente, con un patrón similar al de un neurofibroma. No obstante, las características citológicas, el patrón de crecimiento y la presencia de cuerpos de psamoma en la mayor parte de la tumoración sugieren un origen meningotelial.

Las células proliferantes aparecen revestidas por fibras de reticulina, y se observa una gran cantidad de colágena en el espacio intercelular. En el espacio subaracnoideo se observan luces vasculares de distinto calibre que, sus características cuali y cuantitativas, no sugieren una malformación vascular. La corteza cerebral que persiste entre los nidos perivasculares de infiltración muestra una intensa astrogliosis reactiva (Oro de Cajal, GFAP), sin evidencia de ovillos de degeneración neurofibrilar en los citoplasmas neuronales (doble y triple impregnaciones argénticas, Bodian).

El estudio ultraestructural, muy deficiente debido a la fijación previa del material en formol, permite observar una matriz extracelular muy rica en fibras de colágena (sin cuerpos de Luse), y unos elementos celulares

elongados con prolongaciones citoplasmáticas interdigitadas entre las que existen algunas uniones intercelulares. Los citoplasmas presentan filamentos intermedios y no están revestidos por lámina basal.

En el estudio inmunohistoquímico, las células tumorales presentan positividad para EMA y vimentina, y negatividad para GFAP, desmina, mioglobina, Factor VIII, S100 y NSE.

COMENTARIO

La meninigioangiomatosis es un trastorno infrecuente que afecta a meninge y a corteza cerebral subyacente, y que se suele producir en el contexto de la neurofibromatosis. La mayor parte de los pacientes debutan sintomaticamente en la primera y segunda décadas de la vida con cuadros de crisis comiciales o de cefalea persistente; en otros casos, el proceso es asintomático y se descubre como hallazgo inesperado en la autopsia.

Esta lesión fue descrita por Bassoe y Nuzum en 1915, y definida morfológicamente por Worster-Drought et al en 1937. Hasta el momento se han descrito 26 casos, cuya característica común es el cuadro anatomopatológico consistente en una proliferación fusocelular con rasgos meningoteliales, muy ricamente vascularizada y sin atipia ni mitosis, que se localiza en espacio subaracnoideo y que "infiltra" la corteza subyacente siguiendo los espacios de Virchow-Robin de los vasos perforantes.

El proceso puede ser multifocal (4/26), suele asociarse a neurofibromatosis (12/25), puede aparecer calcificado radiológica (5/7) e histológicamente (6/9), y, en ocasiones, cursa con presencia de ovillos de degeneración neurofibrilar de tipo Alzheimer en las neuronas de la corteza afecta (6/9).

Nuestro caso no está en el contexto de una neurofibromatosis, no presentó calcificaciones radiológicas y no muestra degeneración neurofibrilar en las neuronas de la corteza.

A nivel etiopatogénico, Kasantikul y Brown exponen tres posibilidades para la meningioangiomatosis: que constituya una expresión limitada de neurofibromatosis; que corresponda a la infiltración cortical de un meningioma leptomeningeo, y que represente un angioma cortico-meningeo que produce secundariamente una proliferación de células meningoteliales.

En el momento actual, la posibilidad más aceptada es esta última.
En casi todos los casos descritos, la resección quirurgica ha tenido caracter curativo, sin que se hayan producido recidivas de la lesión.
El diagnóstico diferencial anatomopatológico se debe establecer principalmente con el meningioma maligno que infiltra corteza, aunque la ausencia de otras características de malignidad y el patrón perivascular de "infiltración" permiten descartar facilmente esta posibilidad.

BIBLIOGRAFIA

- Halper J, Scheithauer BW, Okazaki H, Laws Jr ER. Meningio-angiomatosis: a report of six cases with special reference to the occurrence of neurofibrillary tangles. J Neuropathol Exp Neurol 1986; 45: 426-446
- Kasantikul V, Brown WJ. Meningioangiomatosis in the absence of von Recklinghausen's disease. Surg Neurol 1981; 15: 71-75
- Kunishio K, Yamamoto Y, Sunami N et al. Histopathologic investigation of a case of meningioangiomatosis not associated with von Recklinghausen's disease. Surg Neurol 1987; 27: 575-579
- Sakaki S, Nakagawaka K, Nakamura N, Takeda S. Meningioangiomatosis not associated with von Recklinghausen's disease. Neurosurgery 1987; 20: 797-801
- Ogilvy CS, Chapman PH, Gray M, de la Monte S. Meningioangiomatosis in a patient without von Recklinghausen's disease. Case report. J Neurosurg 1989; 70: 483-485
- Kepes JJ. Meningiomas: Biology, Pathology, and Differential Diagnosis. New York: Masson Publishing USA, 1982
- Okazaki H, Scheithauer BW. Atlas of Neuropathology; New York: JB Lippincot Company, 1988
- Rhodes RM, Davis RL. An unusual fibro-osseus component in intracranial ssions. Hum Pathol 1978; 9: 309-319

CASO Nº: 3

Dr. José A. Giménez Mas.
Hospital Miguel Servet. INSALUD. Zaragoza.

**Encefalopatía por V.I.H.:**

La preparación remitida corresponde a una muestra de asta de Ammón de un enfermo de SIDA, teñida por el método de Luxol Fast Blue.

El cerebro pesó 1250 g. Macroscópicamente mostraba signos de atrofia cerebral, con surcos ampliados. La sustancia blanca subcortical mostraba pequeños focos grisáceos difusamente distribuidos. Además, ambos cuerpos mamilares presentaban petequias hemorrágicas sugestivas de encefalopatía de Wernicke.

En la preparación enviada pueden verse las alteraciones que caracterizan a la forma más firmemente asociada a una afectación directa del VIH sobre el parenquima cerebral.

Esta encefalopatía se caracteriza por la presencia de focos de desmielinización, gliosis, e infiltrado de macrófagos PAS positivos, a veces multinucleados, dispuestos preferentemente alrededor de vasos.

Se trata de una afectación difusa, de forma tal que se afectan tanto lóbulos cerebrales, y cerebelo, como el tronco de encéfalo, pero siempre con manifesta preferencia por la sustancia blanca.

Sin embargo, la afectación cerebral del SIDA no es uniforme, sino que hay formas y etiologías distintas, a veces solapadas entre sí, lo que da como resultado cuadros polimorfos, que se prestan a interpretaciones diversas.

En este caso, además de lo descrito, se observaron Nódulos Microgliales afectando tanto a la sustancia blanca como a la gris. Dichos nódulos se han asociado frecuentemente a Citomegalovirus, y aunque no se han visto las típicas inclusiones citomegálicas (hecho frecuente), es de destacar que sí las hemos observado en la glándula suprarrenal.

Una peculiaridad observada en este caso fue una encefalopatía de Wernicke, alteración carencial raramente descrita en el curso del SIDA, pero de la que ya existen varios casos publicados (Davtyian, 1987; Hutchin, 1987).

**Afectación neurológica en el SIDA:**

La forma de afectación neurológica en el curso del SIDA es variable según las series, y parece claro que cada vez es más frecuente (Levy, 1985; Berger, 1987).

Se han descrito meningitis asépticas, formas distintas de encefalopatía, mielopatía vacuolar, neuropatías y miopatías (Berger, 1988). De todas ellas, las que mayor incidencia encuentran en el estudio autópsico son las encefalopatías y la mielopatía vacuolar.

Dentro de las encefalopatías, las más frecuentes en la mayoría de las casuísticas son las secundarias, es decir, las debidas a agentes oportunistas. Entre ellos, y en nuestro medio, el parásito Toxoplasma Gondii produce la mayoría de las encefalopatías (Gutierrez, 1988). Algunos autores, por el contrario encuentran una mayor incidencia de encefalopatías primarias (Gabuzda, 1987; De la Monte, 1987).

Entre las encefalopatías relacionadas con VIH hay todavía cierta confusión. La primera descripción, bajo el término de Encefalitis Subaguda (Snider,1983) pone el mayor énfasis en la existencia de Nódulos Microgliales (NMG), hecho que sin embargo hoy se relaciona con la afectación por CMV. Acompañando a dichos NMG, se describía ya la existencia de una atrofia cerebral con demencia.

Posteriormente (Navia,1986) describe una encefalopatía similar pero basada fundamentalmente en la presencia de focos de desmielinización e infiltrado de histiocitos perivasculares con células gigantes, también asociada a demencia, y que denominó Complejo SIDA-Demencia. Esta última forma se relaciona con una acción directa del VIH sobre el parenquima nervioso, en función del hallazgo de antígenos virales en el interior de los histiocitos y células gigantes, y en menor cantidad en astrocitos y oligodendroglía (Stuler, 1986; Henin, 1987; Michaels, 1988; Artigas, 1989) . Este cuadro lesional tenía la peculiaridad de ser nuevo, y sin aparente relación con ninguno previamente descrito.

La incidencia de la Mielopatía Vacuolar es muy variable según las series, posiblemente en dependencia del la profusión con que se haga el estudio. Fue descrita en primer lugar por Goldstick (1985), Petito (1985), y Singh (1985). La causa de esta alteración no está aún definida. Parece claro que no es debida a ninguna infección secundaria, y su relación con VIH está aún por definir (Artigas, 1989).

Otras formas de afectación del SNC en el SIDA son las encefalitis virales (CMV, Herpes Simplex, LMP,etc), Neoplasias primarias o secundarias (linfomas, Kaposi, astrocitomas), alteraciones metabólicas (Wernicke, etc), o vasculares (infartos). No parecen asociarse determinadas alteraciones neuropatológicas a grupos de riesgo, aunque sí debe considerarse importante el ambiente epidemiológico (Gutierrez, 1988).

En las últimas series parece verse un incremente de de la incidencia de encefalopatía por VIH en detrimento de otras anteriomente más frecuentes (Elder, 1988), hecho este, quizás relacionable con la instauración precoz de tratamientos específicos de infecciones oportunistas

A pesar de que se han realizado amplios y profundos estudios en este tema, varias cuestiones siguen sin respuesta, o insuficientemente aclaradas.

¿ Por qué se afecta el SNC en el SIDA ?

Los primeros casos de afectación del SNC en el curso del SIDA fueron relacionados con la inmunodepresión, atribuyendose a agentes oportunistas la colonización del parenquima cerebral. Sin embargo el aumento de casos con encefalopatía, y las formas específicas de afectación sugirieron mecanismos distintos que incluían una especial predilección del VIH por el tejido nervioso. Al demostrado linfotropismo del VIH hubo que añadir un neurotropismo que a nadie sorprendió, dado que virus de la misma familia en animales (visna, maedi, etc) tenían este comportamiento. El aislamiento de VIH en cerebro y LCR (Epstein, 1987), así como la demostración de la producción de anticuerpos IgG (Ceroni, 1988) dentro de la barrera hematoencefálica fueron una demostración de dicho neurotropismo.

Cual o cuales son las células diana en el SNC y cual es el mecanismo por el que el virus atraviesa la barrera hematoencefálica son cuestiones aún sin aclarar del todo. Los estudios inmuno-histoquímicos realizados han puesto en evidencia en una minoría de casos la presencia de antígenos de VIH en el interior de las células endoteliales (Gyorkey, 1987), lo cual sería el sustrato morfológico de la lesión de la barrera hemato-encefálica. Dichos estudios y otros de hibridación in situ, han puesto de manifiesto además que las células del SNC que con más frecuencia muestran partículas virales de VIH son los macrófagos perivasculares, la microglía, y las células multinucleares (Stöler, 1986; Henin, 1987; Michaels, 1988; Artigas, 1989) que son un efecto citopático del VIH sobre dicho macrófago (Koenig, 1986). Esta célula multinucleada sería para algunos autores el auténtico marcador de la encefalopatía por VIH (Berger, 1988).

¿ Cual es el significado del Nódulo Microglial (NMG)?

Tal como se ha referido anteriormente, no existe unanimidad entre los autores. Parece claro que en gran parte de los casos está relacionado con CMV, y para algunos su sola presencia es suficiente para emitir este diagnóstico. Sin embargo, una encefalitis con NMG es un aspecto común a muchas encefalitis virales, y por tanto parece razonable que en ausencia de las típicas inclusiones, o sin una demostración IHQ, su significado sea prudentemente valorado.

Inmunohistoquímicamente los NMG se han caracterizado como células de la serie macrofágica (Gartner, 1986), lo que nos permite especular sobre un posible estadío previo de las células macrofágicas ligadas a VIH.

Estos hallazgos nos permiten apostar por una secuencia patogénica que partiendo de la lesión de la célula endotelial, continúa con la formación de un agregado celular de tipo macrofágico (NMG y/o manguito histiocitario), y desarrollo posterior de células gigantes a partir de los macrófagos por efecto citopático de VIH.

A la mencionada imprecisión sobre el significado de estos NMG hay que añadir el hallazgo reciente de que en algún caso han presentado una doble positividad para antígenos de CMV y VIH (Wiley, 1988).

Si además tenemos en cuenta que los NMG en el contexto de una encefalopatía por SIDA acompañan a múltiples patologías (CMV, toxoplasmosis, linfomas, etc,) y por supuesto a la encefalopatía de VIH caracterizada por la presencia de macrófagos y focos de desmielinización, se nos plantea una vez más la cuestión inicial sobre el significado de los NMG. Es posible que la lesión viral que sustenten dichos NMG sea mera acompañante de otras patologías, pero también es posible que ejerza un papel facilitador del asentamiento de agentes oportunistas, compartiendo de este modo todas las encefalopatías infecciosas del SIDA, una secuencia patogénica común.

¿ Por qué se asocia atrofia cerebral en el SIDA ?

Desde las primeras descripciones clínicas se hizo hincapié en el desarrollo de un cuadro de demencia subcortical común a muchos de estos enfermos. Estas descripciones encontraron en la atrofia cerebral su contrapartida neuropatológica. Sin embargo el por qué de la misma es posiblemente la cuestión más oscura de las que afectan a la encefalopatía del SIDA. En un primer lugar se asoció a la presencia de NMG en la sustancia gris, pero dicha atrofia se encuentra también en casos con escasa o nula presencia de NMG, con conservación aparente de las neuronas corticales, y en el contexto de encefalopatías diversas (Gutierrez, 1987).

Aisladamente se han descritos casos de encefalopatía espongiforme (Schwenk, 1987), lo que abogaría por un mecanismo similar al observado en la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero este hecho es demasiado infrecuente como para sustentar dicha teoría. Por otra parte, la intensa y difusa afectación de los vasos en la encefalopatía de VIH podría justificar cambios en la microcirculación cerebral suficientes para el desarrollo de la atrofia y demencia (Gutierrez, 1987).

Estas cuestiones, y otras relacionadas con aspectos epidemiológicos, y fundamentalmente, las relacionadas con la implantación de nuevos tratamientos, exigen la observación de nuevos casos y la revisión crítica de los antiguos.

Artigas JJ, et al: Immunohistochemische Darstellung von HIV-p24-Antigen in formalinfixiertem und paraffineingebettetem Hirn- und Rückenmarkgewebe. Pathologe 10, 61-63, 1989.

Artigas JJ, et al: Vacuolar myelopathy in AIDS. A morphological analysis. *en prensa*, 1989.

Berger JR, et al: Neurologic disease as de presenting manifestation of adquired inmunodeficiency syndrome. South. Med. J. 80 (6) 683-6, 1987.

Berger JR: The neurological complications of HIV infection. Proceedings of the 27th Scandinavian Congress of Neurology. Kuopio, Findland, 40-76, 1988.

Ceroni M., et al: Detection of HTLV-III-specific IgG bands in the CSF from a patient with AIDS and encephalitis. Neurology 38 (1), 143-4, 1988.

Davtyan DG, et al: Lancet 1 (8538) 919-20, 1987.

De la Monte SV, et al: Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. Neurology 37 (4), 562-569, 1987.

Dickson DW: Multinucleated giant cells in adquired inmunodeficiency syndrome encephalopaty. Arch. Pathol. lab. Med., 110 (10), 967-8, 1986.

Elder GA, et al.: AIDS and neurological disorders: an overview. Ann. Neurol., 23 Suppl. S4-6, 1988.

Epstein LG, et al: Expresion of human inmunodeficiency virus in cerebrospinal fluid of children with progresive encephalopaty. Ann. Neurol., 21 (4), 397-401, 1987.

Gabuzda DH, et al: Inmunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brains of patients with AIDS. Ann. Neurol. 20, 289-295, 1986.

Gartner S., et al: Virus isolation from and identification of HTLV-III/LAV-producing cells in brain tissue from a patient with AIDS. JAMA, 256 (17), 2365-71, 1986.

Golstick L. et al: Spinal cord degeneratiuon in AIDS. Neurology 35, 103-106, 1985.

Gutierrez Molina M., et al.: Consideraciones sobre la neuropatología relacionada con VIH en el SIDA. Arch. Neurobiol. 50 (6), 345-357, 1987.

Gutierrez Molina M., et al: Aspectos neuropatológicos del SIDA. Análisis de su relación con el factor de riesgo, a propósitos de 31 casos necrópsicos. Arch. Neurobiol. 52 (1), 32-34, 1989.

Gyorkey F., et al: Human inmunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progresive encephalopathy. J. Infect. Dis., 155 (5), 870-6, 1987.

Henin D., et al: Etude neuropathologique de 31 cas de syndrome d'inmuno-depression acquise. Rev. Neurol (Paris) 143 (10), 631-642, 1987.

Hutchin KC: Thiamine deficiency, Wernicke's encephalopaty, and AIDS (letter). Lancet,1 (8543), 1200, 1987.

Koenig S., eta al: Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopaty. Science 233 (4768), 1089-93, 1986.

Levy RM., et al: Neurological manifestations of the adquired inmunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. J. Neurosurg. 62,475-495, 1985.

Michaels J., et al: Microglia in the giant cell encephalitis of adquired inmunedeficiency syndrome: proliferation, infeccion and fusion. Acta Neutopathol (Berl.) 76 (4), 373-9, 1988.

Navia BA. et al: The AIDS Demencia Complex: II. Neuropathology. Ann. Neurol. 19, 525-535, 1986.

Petito CK, el al: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the adquired inmunodeficiency syndrome. N. Engl. J. med. 312, 874-9, 1985.

Schwenk J, et al: Spongiform encephalopaty in a patient with adquired inmune deficiency sysdrome (AIDS). Acta Neuropathol (Berl.), 74 (4), 389-92, 1987.

Singh BM, et al: Spinal cord syndromes in the adquired inmunodeficiency syndrome. Acta Neurol. Escand. 73, 590-598, 1986.

Snider WD: Neurological complications of the Adquired Inmune Deficiency Syndrome: Analysis of 50 patients. Ann. Neurol. 14, 403-418, 1983.

Stoler, MH, et al: Human T-cell lynphotropic virus type III infection of the central nervous system. A preliminary in situ analysis. JAMA 256 (17), 2360-4, 1986.

Wiley AC, et al: Role of Human Inmunodeficiency Virus and Cytomegalovirus in AIDS Encephalitis. Am. J. Pathol. 133, 73-81, 1988.

Caso nº 4.-



MENINGOENCEFALITIS "AGUDA" CON VASCULITIS NECROTIZANTE : TUBERCULOSA.

C. Morales Bastos.

Sección de Neuropatología, Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital "La Paz". Madrid.

INTRODUCCION.

Los accidentes cerebrovasculares son una complicación grave bien conocida de la meningitis tuberculosa (1,2,3). Son consecuencia de la afectación inflamatoria de los vasos meningeos. En esta enfermedad se han descrito distintas lesiones vasculares : trombosis, endarteritis fibrosa e infiltración celular, granulomatosa o no, preferentemente adventicial y/o intimal (1,2,3,4,5). Pocos autores refieren la existencia de necrosis fibrinoide de la capa media como componente de la vasculitis de la neurotuberculosis (1,5). Esta lesión en nuestra experiencia no es infrecuente. De 23 casos estudiados, 6 mostraron vasculitis necrotizante. En 3 junto a meningitis granulomatosa, mientras que en los otros 3 el exudado era agudo, con bacilos acido alcohol resistentes.

DESCRIPCION.

Con el cuadro clínico ya descrito, se realizó la autopsia con el diagnóstico clínico de probable encefalitis herpética.

El encéfalo pesaba 1350 grs. Presentaba una pequeña cicatriz frontal derecha, de la biopsia practicada. La meninge de la convexidad mostraba una discreta opacidad perivascular, más intensa en ambos valles silvianos.En las cisternas basales, cara anterior de protuberancia y medula existía un denso exudado gelatinoso de coloración verdosa. A nivel de las estructuras medias de la cara basal se observaban areas necróticas, que respetaban ambos polos temporales. Se realizó toma para microbiología, solicitando cultivo en medio de Löwenstein por la distribución del exudado.

Una vez fijado, el exudado adquirió un aspecto opaco blanquecino. En los cortes coronales se observaron areas de necrosis y hemorragia en nucleos grises de la base, tronco, cerebelo y corteza basal temporo-occipital.

En el estudio histológico, la meninge de convexidad mostraba unicamente pequeños infiltrados perivasculares, contrastando notablemente con el engrosamiento en las zonas basales, tronco y médula. En estas regiones el exudado estaba constituido por leucocitos polimorfonucleares, inmersos en fibrina, parcialmente degenerada. Existía una afectación vascular muy llamativa. Algunos vasos mostraban extensas areas, practicamente circunferenciales, de necrosis fibrinoide, otros, infiltrados agudos adventiciales, transmurales o subintimales, con la luz ocupada en ocasiones por trombosis. Aisladamente en alguna arteria existían pequeños engrosamientos fibrosos de la íntima.

En ninguno de los múltiples cortes practicados se observaron granulomas.

La afectación del parenquima, en general, guardaba paralelismo con la meningea : en convexidad la corteza aparecía practicamente normal. En fosa posterior y regiones basales existía infiltración parenquimatosa subpial, en mayor o menor extensión. Las zonas necróticas decritas macroscopicamente correspondían a necrosis isquémica o hemorrágica.

Con la técnica de Gram no se identificaron gérmenes, la de Ziehl demostró numerosos bacilos acido alcohol resistentes. El cultivo del exudado en medio de Löwenstein fué positivo para Mycobacterium tuberculosis.

## DISCUSION.

### I.- MENINGITIS TUBERCULOSA Y VASCULITIS.

#### 1) EPIDEMIOLOGIA.

Aunque la incidencia de la tuberculosis del S.N.C. ha descendido notablemente y ya no es una enfermedad tipicamente infantil, sigue siendo una causa de mortalidad por las dificultades que conlleva el realizar un diagnóstico y tratamiento precoces (1,3,5). En nuestro hospital entre 9884 autopsias practicadas en los años 1966-1988 se han estudiado 23 meningitis tuberculosas, en 11 de las cuales no se había sospechado clínicamente el diagnóstico. La incidencia en la infancia también ha descendido en nuestro medio, Hasta 1979, 10 de 13 fueron niños, mientra que no hubo ningún caso infantil después de 1980.

2) ANATOMIA PATOLOGICA.

a.- Macroscópica.

El aspecto macroscópico del encéfalo suele ser caracteristico (1,2,3), con un denso exudado, verdoso en fresco y blanco tras la fijación, cubriendo la cara basal, el tronco y la médula. Cuando la intensidad es menor, pueden observarse pequeños granulomas, preferentemente perivasculares (1,6). No es infrecuente la existencia de fenómenos necróticos en nucleos de la base y tronco (1,2).

b.- Microscópica.

Las alteraciones histológicas varían con la duración de la enfermedad y la existencia de tratamiento (1,5,6).

En los casos de corta evolución, predominan los neutrófilos en el exudado y en el parenquima adyacente puede haber encefalitis necrotizante, lo que han denominado encefalopatía tuberculosa aguda (3).

Tras unas semanas de evolución, el exudado está constituido por linfocitos,. c. plasmáticas y c. epiteliodes, en una matriz de fibrina degenerada y parcialmente caseificada. Puede haber granulomas con c. gigantes, pero suelen ser escasos o totalmente ausentes (1).

Los bacilos, en casos no tratados, suelen ser abundantes, cuando son escasos es más fácil encontrarlos en los granulomas (1).

En pacientes tratados largo tiempo el exudado es fibroso, especialmente grueso en la base, donde al obstruir la circulación del L.C.R. produce hidrocefalia y en médula donde puede determinar fenómenos compresivos (1,2,3).

La inflamación con frecuencia afecta a los pares craneales y raquideos y a los vasos meningeos(1,2,3,5,7).

3) AFECTACION VASCULAR.

a.- Histología.

La afectación de los vasos meningeos suele manifestarse como infiltración celular adventicial (4,5), subintimal (4), por fenómenos trombóticos (2,5, 6,8) o como endarteritis fibrosa (1,2,3). En algunos casos,como el presente,

la inflamación arterial puede producir necrosis fibrinoide. Este hecho ha sido poco destacado en la literatura (1,5,8) y en nuestra experiencia no es infrecuente. De las 23 autopsias con meningitis tuberculosa estudiadas 9 presentaron lesiones isquémicas y/o hemorrágicas del parenquima. En ellas las lesiones vasculares fueron : en 1 caso, endarteritis fibrosa ; en 2, infiltrados inflamatorios parietales y trombosis y en 6, vasculitis con necrosis fibrinoide. En estos 6 casos el exudado meningeo fué granulomatoso en 3 y agudo en otros 3.

b.- Etiopatogenia.

El mecanismo etiopatogénico de las vasculitis en la meningitis tuberculosa no está totalmente aclarado (5,6). La infiltración celular adventicial ha sido puesta en relación con extensión directa del proceso tuberculoso desde el espacio subaracnoideo (4). Las alteraciones de la íntima, han sido consideradas como una reacción secundaria a la afectación adventicial en zonas proximales del vaso (4). La infiltración mononuclear y la necrosis fibrinoide hablarían a favor de una reacción inmunológica del tipo de la hipersensibilidad tardía (1,5). También se ha considerado la posibilidad de un mecanismo humoral, que daría lugar a vasculitis granulomatosa por inmunocomplejos insolubles, mientras que los solubles podrían implicarse en una reaccion inflamatoria aguda de tipo Arthus (5,8).

La intensidad de la respuesta inflamatoria depende en gran medida del estado de alergia e inmunidad del huesped (1,6,9).

En nuestra serie, de los 10 casos infantiles solo 1, no tratado y con 1 mes de evolución, presentó vasculitis necrotizante. De los 5 adultos, ninguno tenía causa de inmunodepresión, 3 no habían recibido tratamiento y la evolución fué de 3-4 semanas, en 2 el exudado era agudo y en el tercero granulomatoso ; 2 recibieron tratamiento, en 1, con 4 meses de tratamiento el exudado fué agudo y en el otro granulomatoso. En ambos se acompañaba de endarteritis fibrosa.

## II.- VASCULITIS NECROTIZANTE EN OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL S.N.C.

### 1) BACTERIANAS.

a.- Meningitis bacterianas agudas.

Entre los factores que predisponen al desarrollo de lesiones vasculares graves se encuentran fundamentalmente el agente etiológico y la edad (2,21). Los agentes que con mayor frecuencia producen vasculitis son el Haemophilus influenzae (5,11) el Streptococcus pneumoniae y el Staphylococcus aureus (2,5). En todos estos casos el exudado no tiene una distribución preferentemente basal (1,2) y el agente es facil de identificar en el L.C.R.

El grupo de edad más predispuesto a presentar vasculitis en el curso de meningitis son los neonatos (5,12), en los que los agentes etiológicos más comunmente implicados son los gémenes Gram negativos (2,12). Macroscopicamente las lesiones, frecuentemente hemorrágicas, pueden ser muy extensas. Histologicamente se suele observar una infiltraciónpor gérmenes Gram negativos de las paredes vasculares con escasa o nula respuesta inflamatoria.

b.- Brucelosis.

La invasion del S.N.C. por la Brucella melitensis es relativamente rara y se manifiesta como encefalitis, meningitis y/o mielitis. La lesión fundamental es la infiltración por lifocitos, c. plasmáticas y macrofagos de la aracnoides con afectación vascular. Aunque excepcionalmente, se ha descrito necrosis parietal y formación de aneurismas (5,13).

### 2) VIRICAS.

Las vasculitis son un hecho poco frecuente en la encefalitis virales (5). Se han descrito en la herpética (1,14), por citomegalovirus (5,15) y por arbovirus (5). En la primera el aspecto macroscópico puede ayudar a establecer el diagnóstico pues suele presentar areas de necrosis generalmente temporales en el adulto o difusas en el neonato. En la segunda las células citomegálicas pueden identificarse en las zonas de necrosis o en las regiones periependimarias.

Se ha descrito vasculitis del S.N.C. posiblemente causada por el V.I.H. (16).

El virus más relacionado con vasculitis del S.N.C. es el Herpes Zoster-varicela, implicado en el síndrome Herpes Zoster oftálmico con hemiplejia contralateral (5), en el que se encuentra una vasculitis granulomatosa y/o necrotizante, en la que algunos autores han encontrado particulas virales tipo herpes (17), lo que ha abierto la posibilidad de que las angeitis aisladas granulomatosas del S.N.C. pudieran ser de etiología viral (5). Las infecciones por Herpes Zoster son más frecuentes y graves en sujetos inmunodeprimidos, por lo que se ha sugerido que el H. oftálmico podría ser un marcador de alteración inmunológica subyacente, como la que se observa en la población en riesgo de S.I.D.A.(18).

3) FUNGICAS.

En nuestro medio las infecciones por hongos del S.N.C. son raras, pero ultimamente han incrementado su frecuencia al aumentar la población inmunodeprimida, por terapia o por S.I.D.A..

Se han descrito vasculitis con mayor frecuencia en aspergilosis (19,20), en la que la encefalitis es muy frecuentemente necrotizante, coccidiomicosis (5,20), candidiasis (5,20) y más raramente blastomicosis(5). En ellas el estudio histopatológico permite demostrar el agente causal en las paredes vasculares.

Una forma peculiar de vasculitis fúngica del S.N.C. es la mucormicosis rinocerebral(5) en la que puede producirse trombosis del seno cavernoso y necrosis de la pared de la carotida.

4) PARASITARIAS.

En la toxoplasmosis cerebral puede observarse vasculitis necrotizante junto a la necrosis coagulativa del parenquima (21). De forma aislada se ha descrito vasculitis en amebiasis granulomatosa y esquistosomiasis (5).

5) OTRAS

Esporadicamente se ha descrito vasculitis en ricketsiosis, infección por mycoplasma y enfermedad por arañazo de gato (5).

BIBLIOGRAFIA.

1.- J. H. Adams, J.A.N. Corsellis y L.W. Duchen. Greenfield's Neuropathology 4ª Ed. Edward Arnold Ltd. London, 1984.

2.- R. L. Davis y D.M. Robertson. Textbook of neuropathology. Williams &Wilkins. Baltimore, 1985.

3.- J.H. Adams y D.I.Graham. An introduction to neuropathology. Churchill & Livingstone . Edimburgo, 1988.

4.- A. Molavi y J.L. Le Frock. Tuberculous meningitis. Med. Clin. N. Am. 69: 315-331, 1985.

5.- P. Martinez, E. Estevez, M. Perea y J.L.Rapun . Vasculitis infecciosas del S.N.C. en Vasculitis y sistema nervioso. B. Anciones. Ed. MCR. Barcelona, 1987.

6.- W.H. Mc. Menemey. The Central Nervous System. vol.5 Systemic Pathology. 2ª Ed. W. St. C. Symmers. Churchill&Livingstone. Edimburgo,1979.

7.- J.R.Sheller y R.M. Des Prez. CNS tuberculosis. Neurol. Clinics.4 : 143-158, 1986.

8.- A.A. Poltera. Thrombogenic intracranial vasculitis in tuberculous meningitis. A 20 year "post mortem" survey. Acta Neurol. Belg. 77:12-24,1977.

9.- P. M. Dalal. Observations on the involvement of cerebral vessels in tuberculous meningitis in adults. Advanc. Neurol. 25 : 149-159, 1979.

10.-M. Igarashi, R.C. Gilmartin, B. Gerald J. Wilburn y J.T. Jabbour. Cerebral arteritis and bacterial meningitis. Arch. Neurol. 41 : 531-535,1984.

11.-D.W. Dunn, R.S. Daum, L. Weisberg y R. Vargas. Ischemic cerebrovascular complications of Haemophilus influenzae meningitis. Arch. Neurol. 39 : 650-652, 1982.

12.-J.J. Volpe. Neurology of the Newborn. Vol 22 en Major problems in clinical pediatrics. 2ª Ed. W.B. Saunders. Philadelphia,1987.

13.-A.L. Sahs. Brucellosis en P.J. Vinken y G.W. Bruyn . Handbook of clinical Neurology. vol. 33. Infections of the nervous system. North Holland Pub. Amsterdam, 1978 : 305-326.

14.-J.M. Aguado, J.L. Sarasa, J.M. Castrillo,A. Ardanaz y C. Barros. Encefalitis por herpes simple : a propósito de 2 nuevos casos, con especial referencia a su estudio necrópsico. Rev. Clin. Esp. 179 : 362-364, 1986.

15.-A. H. Koeppen, L. Lansing, S.K. Peng y R.S. Smith. C.N.S. vasculitis in cytomegalovirus infection. J. Neurol. Sci. 51 : 395-410, 1981.

16.-N.D. Schwartz, Y.T. So, H. Hollander, S. Allen y K.H. Fye. Eosinophilic vasculitis leading to amaurosis fugax in a patient with AIDS. Arch. Intern. Med. 146 : 2059-2060, 1986.

17.-C.C. Linneman y M.M. Alvira. Pathogenesis of varicella-zoster angiitis in the CNS. Arch. Neurol. 37 : 239-240, 1980.

18.-E.V. Sandor,A. Millman, S. Croxson y D. Mildvan. Herpes zoster ophthalmicus in patients at risk for the AIDS. Am. J. Ophthalmol. 101:153-5,1986.

19.-M.F. Beal, C.P. O'Carrol,G.M. Kleinman y R.I. Grossman. Aspergillosis of the nervous system. Neurology 32 :473-479,1982.

20.- F.W. Chandler y J.C. Watts. Pathologic diagnosis of fungal infections. ASCP Press Chicago,1987

21.-M. Gutierrez, J. Palacios, C. Morales, L. Leon, A. Santana y E. Gª Rodeja. Aspectos neuropatológicos de la toxoplasmosis cerebral asociada a inmunodeficiencia. Presentación de cuatro casos. Arch. Neurobiol. 50 : 332-333 1987.

5

Caso nº 5.-

## BIOPSIA DE NERVIO SURAL

La biopsia de nervio se tecnicó de manera rutinaria, impregnando una porción en Tetraóxido de Osmio al 1% durante 24 horas e incluyéndolo posteriormente en parafina, realizando cortes transversales y longitudinales, sin contraste o contrastados con Eosina. Otra porción se incluyó en parafina y los cortes transversales y longitudinales se tiñeron con H.E., PAS y Tricrómico. Por último, una pequeña porción se fijó en glutaraldehido al 2.5% para incluirla posteriormente en Araldite y realizar examen ultraestructural.

El examen de los cortes osmificados mostró una pérdida moderada de fibras mielinizadas de todos los calibres y una desproporción llamativa entre el grosor de las vainas y el diámetro de sus axones, siendo aquéllas de menor espesor al esperado. Tanto en los cortes transversales como en los longitudinales se observa un material suavemente osmiófilo de aspecto pulverulento alrededor de vasos endoneurales y, aunque menos llamativamente, a lo largo del trayecto de las fibras, probablemente en el citoplasma de las células de Schwann.

Con la HE y el tricrómico se observaron macrófagos perivasculares de citoplasma amplio, microvacuolado, PAS positivo. No se identifican con claridad imágenes en "bulbo de cebolla".

Interpretaremos por separado los dos tipos de lesiones descritas. En primer lugar, la disminución del número de fibras, sin selectividad llamativa por fibras de un determinado calibre, y con una desproporción en los diámetros fibra/vaina de mielina evidente, con una cierta fibrosis peri y endoneural. Como datos negativos encontramos una falta de axones regenerativos, pequeños axones agrupados o "axonal sprouting", significativos en las degeneraciones axonales. Aún sin haber encontrado proliferación de células de Schwann en forma de "bulbos de cebolla", esta patología es característica de las desmielinizaciones segmentarias o primarias. Consecuentemente , recordemos que las velocidades de conducción nerviosa, tanto sensitivas como motoras, estaban notablemente disminuídas en el examen neurográfico, característico de las neuropatías desmielinizantes.

Analicemos , sin embargo, el otro aspecto patológico de la biopsia. La presencia de material osmiófilo en el interior de macrófagos perivasculares e intraneurales, y probablemente en células de Schwann. No es habitual que la destrucción mielínica de una neuropatía

5

desmielinizante sea tan aguda como para dar "detritus mielínicos" en cantidad suficiente para poder ser detectados de la forma en que se observan en esta biopsia. Por otra parte, tanto la cantidad de estos lípidos como su localización en células de Schwann nos hace pensar en un depósito anómalo de lípidos que dificulte el mantenimiento de la mielina o que produzca una desmielinización. Con esta idea decidimos hacer unos cortes por congelación y teñirlos con colorantes de grasas neutras y detectores de metacromasia. El material intracitoplásmico se tiñe levemente con el Sudán III, Oil Red O y Sudán Negro, y es claramente metacromático con el Cresil Violeta Acido y con el Azul de Toluidina.

Con el diagnóstico muy probable de leucodistrofia metacromática realizamos el estudio ultraestructural con los siguientes resultados: la desmielinización primaria fué confirmada por la finura de las vainas de mielina en relación al diámetro de las fibras en la mayoría de los axones mielinizados, además de la presencia de axones "desnudos" , aumento del tejido conjuntivo endoneural y proliferación de las células de Schwann que disponen sus citoplasmas de manera concéntrica alrededor de las fibras, formando "bulbos de cebolla" incipientes o totalmente desarrollados. El segundo hallazgo anómalo y que corresponde a los depósitos metacromáticos consiste en inclusiones heterogéneas, rodeadas de una unidad de membrana en los citoplasmasde células de Schwann y

macrófagos. Estas inclusiones son de diferente morfología: los llamados "tuffstone bodies" o cuerpos en piedra volcánica, de densidad electrónica media, redondeados, globulosos y algodonosos; también son frecuentes las inclusiones de aspecto cristalino, con formación de figuras geométricas de perfiles paralelos que se asemejan a espinas de pescado dispuestas en diferentes direcciones y con una periodicidad de 40-50 A. Es frecuente la disposición circular en la banda periférica de un lisosoma con las áreas centrales en otra dirección. Por último se encuentran cuerpos densos y algún cuerpo multilaminar. La morfología ultraestructural, especialmente de los dos primeros tipos de inclusiones es muy característico de los sulfátidos, lo que confirma el diagnóstico de Leucodistrofia Metacromática.

A raiz de este diagnóstico, y puesto que la enferma disponía de escasos exámenes complementarios, se le practicaron los siguientes; fondo de ojo: normal; punción lumbar: proteínas, 120 mg% con el resto de determinaciones normales; TAC craneal: desmielinización difusa del centro oval, más intensa en zonas periventriculares; RNM: imágenes similares aunque más intensas a las de la TAC; EEG y potenciales evocados visuales y auditivos: sin alteraciones reseñables; ecografía de vesícula biliar, TAC abdominal y colecistografía con prueba de Boyden: vesícula excluída, no funcionante, con notable engrosamiento de su pared;

5

determinación de aril-sulfatasa A en leucocitos: 3.6 nmol/h/mg prot., siendo lo normal de 30 a 350 nmol/h/mg prot. Por último se realizó un examen psicológico completo, de personalidad, coeficiente intelectual, etc., encontrándose un coeficiente intelectual de 70, con una personalidad de rasgos psicóticos, obsesiva, desinhibida e infantil. La enferma hace una vida relativamente normal aunque no trabaja; había dejado el colegio a los catorce años por no poder enfrentarse a los estudios.

Se han realizado las determinaciones enzimáticas intraleucocitarias pertinentes en todos los miembros de su familia, con el resultado de niveles de Aril-sulfatas A en rango de heterozigoto en los padres (heterozigotos obligados) y en dos hermanos, mientras que otra hermana tiene niveles enzimáticos normales. El hermano heterozigoto es HLA idéntico, y puesto que el estado clínico de la enferma es bastante aceptable y la evolución fatal, se realizará un transplante medular en un futuro próximo.

La LDM es una enfermedad genética, de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por una actividad deficiente de el enzima cerebrósido sulfatasa, que puede medirse como Aril-sulfatasa A en leucocitos y en otros tejidos como fibroblastos cultivados, etc.

Se han diferenciado cinco formas según la edad de aparición, evolución, progresión de la enfermedad, y sintomatología ( formas congénita, infantil, infantil tardía, juvenil y del adulto). Si bien por la edad de comienzo el caso a que nos referimos podría ser clasificado entre las formas infantiles tardías o juveniles, su escasa evolutividad y la prominencia de síntomas psiquiátricos la acercan más a la forma del adulto. El curso clínico de esta forma es muy crónico, con escasa afectación motora y muchos de estos enfermos están recluídos en hospitales psiquiátricos. La progresión de la enfermedad conduce a una fase final rápida, con agravamiento de la neuropatía periférica, síntomas piramidales y extrapiramidales prominentes, afectación cerebelosa, troncular y demencia (1-3).

Volviendo a su diagnóstico anatomopatológico, y debido al déficit enzimático de Aril-sulfatasa A, se acumulan sulfátidos en diferentes tejidos y en diferentes proporciones que alteran notablemente el funcionalismo celular. El resultado en el sistema nervioso es una alteración de la doble función producción-mantenimiento de la mielina, tanto central como periférica, por depósito de sulfátidos en oligodendrocitos y células de Schwann respectivamente, además de en macrófagos. Los sulfátidos se acumulan en otros tejidos en mucha menor proporción, especialmente en riñón y vesícula biliar.

5

La contrapartida de las imágenes de la TAC y RNM de estos enfermos (4,5) la tiene la pérdida casi total de mielina en la sustancia blanca, que preserva parcialmente las fibras de asociación cortas cortico-subcorticales, que es donde se acumulan fundamentalmente los sulfátidos, bien libres o en macrófagos, y en menor proporción, en astrocitos, neuronas, etc. Hay también una disminución de oligodendroglía fascicular, una reducción notable del volumen de la sustancia blanca con dilatación ventricular y las mismas alteraciones en cerebelo, tronco y médula, con desmielinización de los haces largos, especialmente los descendentes (6,7).

En el nervio periférico, las alteraciones son típicas (5,6) como ya hemos descrito, y en otros órganos o tejidos los depósitos son mínimos y practicamente asintomáticos. Las únicas que merecen mención son el depósito renal, y la gran alteración de la vesícula biliar, donde se produce un acúmulo de sulfatidos en las glándulas de su pared, con engrosamiento notable de la misma y exclusión funcional de la vesícula (8).

Queremos llamar la atención sobre este caso por varias razones. Primero, la LDM del adulto sólo constituye un 10-15 % de todos los casos de LDM, y raramente se sospecha clínicamente (9), por lo que la biopsia de nervio,

si se realiza al observarse unas velocidades de conducción disminuídas, puede ser infravalorada y no llegar al diagnóstico por no realizarse las técnicas pertinentes. La detección de material metacromático sólo es posible en cortes por congelación y los depósitos anómalos pueden pasar desapercibidos si no son muy abundantes. Recordemos que en el caso que presentamos se habían practicado dos biopsias musculares sin resultados concluyentes. En segundo lugar el diagnóstico de un caso de LDM en una familia permite la prevención de la aparición de más casos en la misma, y por último, si el diagnóstico es precoz o, como en este caso, la afectación del enfermo es moderada y su situación clínica aceptable, se puede realizar tratamiento con sustitución enzimática por transplante de médula ósea que frenará la evolución de la enfermedad (10-11).

## BIBLIOGRAFIA

1.- Moser,H. Sulphatide lipidosis: Metachromatic leukodystrophy. En Stanbury J, Wyngaarden J, Fredickson D (Editores): The Metabolic Basis of Inhereted Disease. New York, McGraw-Hill, 1985

5

2.- Seidel D, Heipertz R, Goebel HH, Duesing I and Pilz H. Adult Metachromatic Leukodystrophy III. Clinical course, Final stages and First Biochemical Results. Eur. Neurol. 19:288-293, 1980

3.- Takashima S, Matsui A, Nakamura H. Clinicopathological Differences between Juvenile and Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy. Brain and Development, 3:365-374, 1981

4.- Reider-Grosswasser I, Bornstein N. CT and MRI in late-onset metachromatic leukodystrophy. Acta Neurol. Scand., 75:64-69, 1987

5.- Waltz G, Harik SI, Kaufman B. Adult Metachromatic Leukodystrophy. Value of Computed Tomographic Scanning and Magnetic Resonance Imaging of the Brain. Arch. Neurol. 44:225-227, 1987

6.- Goebel HH, Argyrakis A, Seidel D, Heipertz R. Adult Metachromatic Leukodystrophy IV. Ultrastructural Studies on the Central and Peripheral Nervous System. Eur. Neurol. 19:294-307, 1980

7.- Alves D, Pires MM, Guimaraes A, Miranda MC. Four cases of late onset metachromatic leucodystrophy in a family: clinical, biochemical and neuropathological studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:1417-1422, 1986

8.- Martin JJ, Tverdy G, Navarro C. Cholecystosis of the gall bladder in juvenile metachromatic leukodystrophy. Medikon European Press 9:401-405, 1973

9.- Cerizza M, Nemmi R, Tamma F. Adult metachromatic leucodystrophy: an underdiagnosed disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:1710-1712, 1987

10.- Bayever E, Philippart M, Nuwer M, Ladish S, Brill N, Sparkes RS, Feig SA. Bone-marrow transplantation for metachromatic leucodystrophy. The Lancet August 31, 471-473, 1985

11.- Krivit W, Lipton ME, Lockman LA, Tsai M, Dyck PJ, Smith S, Ramsay NK, Kersey J. Prevention of Deterioration in Metachromatic Leukodystrophy by Bone Marrow Transplantation. Am J Med Sci 30(8):80-85, 1987

Caso nº 6

# ENCEFALOPATIA AGUDA (ACTIVA) DE WERNICKE

C.Saez;E.Andrada*;I.Chinchon.

Patología.Hospitales "Virgen del Rocio"(Sevilla) y *"Manuel Lois"(Huelva).

## INTRODUCCION:

La ingestión habitual y copiosa de alcohol está relacionada con florida patología del Sistema Nervioso Central que se glosa como sigue: "Enfermedad de Marchiafava-Bignami" ; "Mielinolisis central pontina" ; "Atrofia cerebelosa"(vermiana) ; "Esclerosis laminar de Morel" ; "Encefalopatía seudopelagrosa" y "Encefalopatía de Wernicke".Son desconocidas las razones por las que el alcohol induce lesiones tan estereotipadas en las cuatro primeras entidades,aceptándose que las dos últimas son expresión de cuadros carenciales (aunque el alcohol no es siempre el determinante exclusivo).

Probablemente es la encefalopatía de Wernicke la

entidad mejor definida entre ellas,donde el déficit de tiamina se manifiesta con una morfología característica, pero con matices que permiten establecer puntuales correlaciones con las diversas manifestaciones clínicas.

Las lesiones descritas en la encefalopatía aguda de Wernicke son de observación infrecuente,habida cuenta de la inusual presentación con estupor,coma y exitus (Victor 1971);habitualmente en estos casos la necropsia juega un papel esclarecedor.Este es el objetivo de nuestra exposición.

DESCRIPCION DEL CASO:

Varón de 65 años con hábitos alcohólicos reconocidos e importantes hallado en su domicilio en estado de coma que fallece,sin oscilaciones importantes de su estado,a las 48 horas de su ingreso hospitalario.

En el estudio neuropatológico no se observa patología macroscópica,apreciándose severas lesiones histológicas a nivel periacueductal y de tubérculos mamilares,consistentes en proliferación capilar con aumento e hinchazón de células endoteliales y periteliales y hemorragias perivasculares muy recientes.No se evidencia pérdida neuronal sustancial,ni proliferación astrocitaria ni actividad macrofágica.

En corteza motora y núcleos del puente se observan

ocasionales neuronas con marginación nuclear,citoplasmas hinchados y eosinófilos con sustancia de Nissl rechazada a la periferia.No se desvelan otras lesiones a nivel de Sistema Nervioso Central.

El resto del estudio necrópsico no aporta información y se resalta la ausencia de lesiones hepáticas.

DISCUSIÓN:

La encefalopatía de Wernicke,aguda o subaguda,se presenta en la clínica súbitamente con un cuadro de coma y exitus o de forma brusca con ataxia,alteraciones oculares y de la función mental (confusión,apatia y falta de atención),que sin tratamiento pueden evolucionar a coma y exitus en un tiempo variable(unas semanas) (Torvik 1982); otras veces evoluciona a la cronicidad con recesión de los sintomas precedentes y aparición paulatina de los trastornos en la memoria de fijación y aprendizaje que caracterizan a la forma psíquica de la enfermedad (psicosis de Korsakoff).

La morfología muestra un cuadro lesional de topografía estereotipada (tubérculos mamilares,región periacueductal,tálamos) que en la forma aguda consiste en proliferación de capilares tumefactos con hemorragias perivasculares y gran actividad lesional,en tanto que la presencia secuencial de macrófagos hemosiderínicos,gliosis

y pérdida neuronal va expresando un declinar de la actividad que culmina en el práctico borramiento estructural con gliosis franca que caracteriza la inactividad lesional de las formas de larga evolución.
Es lícito pues entender la encefalopatía de Wernicke como un proceso dinámico en el que la clínica aguda,subaguda y crónica se traduce puntualmente en la actividad de las lesiones desde el plano morfológico.

El caso expuesto patentiza los signos de intensa actividad comentados y que se corresponden con la presentación clínica brusca y de mala evolución.Es clásico considerar esta forma de presentación como extremadamente inusual(Victor 1971) aunque recientes revisiones (Wallis 1978;Torvik 1982)no parecen confirmarlo,argumentando que la falta de orientación clínica,por lo inesperado de la presentación, hace que los pacientes sean admitidos en los hospitales en unidades no neurológicas,siendo incorrectamente enfocados,distorsionando la estadística.

Está demostrado clínica y experimentalmente (Troncoso 1981) que la deficiencia en tiamina es el determinante de la enfermedad.Aunque el papel de la tiamina en el metabolismo cerebral no está completamente dilucidado,parece razonable entender que su ausencia provoca un bloqueo del complejo enzimático de la piruvato dehidrogenasa (del que la tiamina es coenzima) a nivel mitocondrial.Un bloqueo del mismo complejo,en otro

nivel,tiene lugar en la "Encefalopatía necrosante subaguda" (Enfermedad de Leigh) y las lesiones evidenciadas en el Sistema Nervioso Central son muy similares,si no superponibles,a las comentadas para nuestra encefalopatía carencial.

La presencia de "cromatolisis central" en neuronas de Betz y de los núcleos del puente,desveladas en nuestro estudio,sugiere un déficit asociado de niacina,que con frecuencia concurre en alcohólicos inveterados (Nobuyoshi,1981;Molina,1985).

BIBLIOGRAFIA:

Molina,J. et al.:"Manifestaciones neurológicas de la pelagra".Med Clin 1985;84:109-111.

Nobuyoshi,I. et al.:"Pellagra among chronic alcoholics:clinical and pathological study of 20 necropsy cases.J Neurol Nerosurg Psychiat 1981;44:209-215.

Torvik,A. et al.:"Brain lesions in alcoholics: a neuropathological study with clinical correlations".J Neurol Sci 1982;56:233-248.

Troncoso,J.C. et al.:"Model of Wernicke's encephalopathy".Arch Neurol 1981;38:350-354.

Victor,M. et al.:"The Wernicke-Korsakoff syndrome" (Contemporary Neurology Series,Vol.7) 1971,Blackwell Scientific Publications,Oxford.

Wallis,W.E. et al.:"Coma in the Wernicke-Korsakoff syndrome".Lancet 1978;ii:400-401.

# HIPOTONIA MUSCULAR DEL RECIEN NACIDO: APLICACION DEL ANALISIS MORFOMETRICO A LA INTERPRETACION DE LA BIOPSIA MUSCULAR

**********

VILA TORRES J. JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA

COLOMER OFERIL J. JEFE DE LA UNIDAD DE PATOLOGIA MUSCULAR.

HOSPITAL S. JUAN DE DIOS. BARCELONA

==========

EL EXAMEN OPTICO CON LAS TECNICAS DE RUTINA (H-E, TRICROMICO, PAS Y PAS-DIASTASA), EVIDENCIA UNOS FASCICULOS UNIFORMES SIN ALTERACIONES INTERSTICIALES NI VASCULARES. DENTRO DE LOS FASCICULOS LAS FIBRAS SON RELATIVAMENTE UNIFORMES DESTACANDO UNA CIERTA VARIABILIDAD EN EL DIAMETRO DE LAS FIBRAS. LAS TECNICAS ENZIMATICAS OXIDATIVAS (NADH), DEMUESTRAN LA NORMALIDAD DEL PATRON INTERMIOFIBRILAR.

LA CLAVE DEL DIAGNOSTICO VIENE DADA POR LA ENZIMOHISTOQUIMICA MIOFIBRILAR Y LA CUANTIFICACION MORFOMETRICA. LAS ATPasa DEMUESTRAN QUE LA MAYORIA DE FIBRAS DE MENOR DIAMETRO, AFECTAN A AMBOS TIPOS DE FIBRAS, Y SON UNIFORMEMENTE ATROFICAS. CON CARACTER FOCAL APARECEN FIBRAS DE DIAMETRO ANORMALMENTE GRANDE CON PREDOMINIO DE TIPO 1. EL ANALISIS MORFOMETRICO DEMUESTRA LA EXISTENCIA DE UN COEFICIENTE DE VARIABILIDAD PATOLOGICO EN EL CONJUNTO DE AMBOS TIPOS DE FIBRAS Y UN HISTOGRAMA BIFASICO CARACTERISTICO DE LA ATROFIA POR DENERVACION.

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO: BIOPSIA MUSCULAR CON ATROFIA SEVERA. DE TIPO DENERVACION. (COMPATIBLE CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO WERDNIG-HOFFMAN)

==========

## COMENTARIOS

**********

EL CASO QUE APORTAMOS SIRVE PARA ENFATIZAR LA TREMENDA RESPONSABILIDAD DIAGNOSTICA DE LA BIOPSIA MUSCULAR, YA QUE DEL DIAGNOSTICO CLINICOPATOLOLGICO SE DERIVA UN CONSEJO GENETICO DETERMINADO A UNOS PADRES ANGUSTIADOS POR LA POSIBILIDAD DE QUE EL PROBLEMA NEUROMUSCULAR DEL HIJO SE REPITA EN NUEVOS DESCENDIENTES.

LA FACILIDAD DE PRACTICAR BIOPSIAS POR PUNCION, LA UTILIZACION DE TECNICAS ENZIMOHISTOQUIMICAS Y LA APLICACION DE METODOS MORFOMETRICOS, HAN MEJORADO CONSIDERABLEMENTE LAS POSIBILIDADES DIAGNOSTICAS DE LA BIOPSIA MUSCULAR. PARTICULARMENTE EN LOS ESTADIOS INICIALES DE LAS MIOPATIAS.

EN NUESTRA EXPERIENCIA, LA BIOPSIA MUSCULAR ES UNO DE LOS CAMPOS DE LA PATOLOGIA QUE MAS SE BENEFICIAN DE LAS TECNICAS DE CUANTIFICACION MEDIANTE SISTEMAS SEMIAUTOMATICOS COMPUTARIZADOS DE PLANIMETRIA SIN NECESIDAD DE RECURRIR A COMPLEJAS TECNICAS DE MORFOLOGIA MATEMATICA.

EL ANALISIS MORFOMETRICO SE REALIZA CON UN SISTEMA FORMADO POR UN MICROSCOPIO OPTICO (DIALUX, LEITZ), ACOPLADO.

MEDIANTE UNA CAMARA DE VIDEO (SATICON, VK-C870 HITACHI). A UN EQUIPO DE PLANIMETRIA VIDEOPLAN IBAS I (KONTRON, BILDANALYSE, RFA). DICHO EQUIPO CONSTA DE UN MONITOR DE VIDEO Y UNA TABLETA DIGITALIZADORA CON UN LAPIZ OPTICO.

MEDIANTE EL PROGRAMA DE MEDIDA SE OBTIENEN LAS AREAS, PERIMETROS Y LOS DIAMETROS DE LAS FIBRAS, TRAZANDO LOS CONTORNOS DE 200 FIBRAS MUSCULARES DE FORMA QUE 100 MEDICIONES CORRESPONDAN A FIBRAS TIPO I Y LAS OTRAS 100 A FIBRAS TIPO II. LA CORRELACION ENTRE AREA Y DIAMETRO ES ALTA (r= 0.99), POR LO QUE EN ADELANTE SOLO SE USARAN LOS VALORES DEL DIAMETRO.

SOLO SE MIDEN LAS FIBRAS SECCIONADAS TRANSVERSALMENTE HABIENDOSE DEMOSTRADO QUE EL ERROR PRODUCIDO POR LA MEDICION DE FIBRAS CON UNA LEVE OBLICUIDAD, ES MINIMO.

EL PROGRAMA DE EVALUACION ESTADISTICA PERMITE VALORAR LOS SIGUIENTES PARAMETROS MORFOMETRICOS:

1.- DIAMETROS DE LAS FIBRAS I, II y DE AMBAS, CON SUS PARAMETROS ESTADISTICOS BASICOS: VALORES MAXIMO Y MINIMO, MEDIA, DESVIACION ESTANDARD, COEFICIENTE DE VARIABILIDAD, ERROR ESTANDARD, NORMALIDAD DE LA DISTRIBUCION MUESTRAL, SESGO, CURTOSIS, ETC.

2.- DIFERENCIAS DE DIAMETRO ENTRE LAS FIBRAS I Y II *

3.- PERCENTILES DE LAS FIBRAS I, II Y DE AMBAS,

4.- HISTOGRAMAS DE DISTRIBUCION DE LOS DIAMETROS DE LAS FIBRAS I, II Y DE AMBAS.

3.- PROPORCION PORCENTUAL DE FIBRAS I y II

SE UTILIZA EL COEFICIENTE DE VARIABILIDAD COMO MEDIDA DE DISPERSION, EN TORNO A UN VALOR CENTRAL QUE ES LA MEDIA DEL DIAMETRO.

LA MEDIA DEL DIAMETRO DE LAS FIBRAS MUSCULARES EN LA INFANCIA VARIA EN RELACION CON LA EDAD (BROOKE Y ENGEL 1969). SIN EMBARGO EN NUESTRA SERIE NO SIEMPRE HA EXISTIDO UNA BUENA CORRELACION CON ESOS DATOS. POSIBLEMENTE DEBIDO A LA INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES PATOLOGICAS. POR ELLO EL VALOR ABSOLUTO DEL DIAMETRO DE LAS FIBRAS ES UN DATO QUE HAY QUE VALORAR CON CAUTELA.

DESDE EL PUNTO DE VISTA PRACTICO CREEMOS QUE SON MUCHO MAS SIGNIFICATIVOS LOS DEMAS PARAMETROS YA QUE REPRESENTAN VALORES RELATIVOS DE TENDENCIA CENTRAL O DE DISPERSION, QUE PERMITEN COMPARACIONES RELATIVAS ENTRE UNOS Y OTROS CASOS.

LA EXISTENCIA O NO DE DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN EL DIAMETRO DE LAS FIBRAS SE ESTABLECE MEDIANTE EL TEST DE STUDENT O LA PRUEBA NO PARAMETRICA DE MANN-WHITNEY SEGUN SI LA DISTRIBUCION DE LOS DATOS ERA NORMAL O NO.

EL HISTOGRAMA NOS DA LA REPRESENTACION GRAFICA DE LA

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE LOS DIAMETROS DE LAS FIBRAS. EN UNA DISTRIBUCION NORMAL. LA CURVA ADOPTA LA CLASICA FORMA DE CAMPANA DE GAUSS.

LA FRECUENCIA ACUMULATIVA ES UTIL PARA PRECISAR LOS PERCENTILES DE DISTRIBUCION. PARA CALCULAR LOS FACTORES DE ATROFIA/HIPERTROFIA.

UNA VEZ IDENTIFICADOS LOS PARAMETROS CON MAYOR PODER DISCRIMINANTE SE ESTABLECIERON LOS SIGUIENTES PATRONES MORFOMETRICOS:

1.- PATRON REGULAR

2.- PATRON POLIMORFO

3.- PATRON BIFASICO, CON DOS TIPOS:

a)- ATROFIA POR DENERVACION (GROUPING)

b)- DESPROPORCION DE FIBRAS: ATROFIA SELECTIVA DE FIBRAS TIPO I
NO GROUPING DE FIBRAS TIPO II

4.- PATRONES INDETERMINADOS

LA SELECCION DEL LIMITE DE DECISION EN BASE AL PARAMETRO CON MEJOR CAPACIDAD DISCRIMINANTE, DEPENDE DEL OBJETIVO PROPUESTO POR EL PATOLOGO YA QUE NO SIEMPRE LAS DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS, TIENEN UN SIGNFICADO CLINICO CONCRETO, DEPENDIENCO MAS BIEN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL METODO UTILIZADO. SE TRATA PUES DE ESTABLECER PERFILES MORFOMETRICOS PARA LA INTERPRETACION DE PATRONES MORFOLOGICOS

INESPECIFICOS O NO CONCLUYENTES. COMO UN ELEMENTO DIAGNOSTICO MAS JUNTO A LAS TECNICAS HISTOQUIMICAS DE RUTINA, LA ENZIMOHISTOQUIMICA Y LA MICROSCOPIA ELECTRONICA.

ESTE ENFOQUE DIAGNOSTICO ES ESPECIALMENTE UTIL EN LOS CASOS MORFOLOGICAMENTE NO CONCLUYENTES COMO POR EJEMPLO:

a) MIOPATIA A CAMBIOS MINIMOS

b) MIOPATIAS CONGENITAS (FLOPPY INFANT) NO CATALOGADAS O CON LESIONES INESPECIFICA, EN LAS QUE NO SE ESTABLECE UN DIAGNOSTICO DEFINITIVO Y SE RECOMIENDA CONTROLAR LA EVOLUCION CLINICA.

c) EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO DE RUTINA DE LOS PORTADORES DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

EN CONCLUSION, CREEMOS QUE SI SE DISPONE DE UN EQUIPO COMPUTARIZADO DE PLANIMETRIA, CONECTADO AL MICROSCOPIO DE TRABAJO, QUE PERMITA UN SISTEMA DE TRABAJO INTERACTIVO A TIEMPO REAL, EL ANALISIS MORFOMETRICO RUTINARIO DE LA BIOPSIA MUSCULAR NO SOBRECARGA EXCESIVAMENTE EL TIEMPO DE DIAGNOSTICO DEL PATOLOGO Y EN CAMBIO APORTA PERFILES MORFOMETRICOS UTILES EN LA INTERPRETACION DE LA BIOPSIA MUSCULAR, QUE ORIENTEN HACIA UNA PATOLOGIA DETERMINADA.

**********

# TUMOR RABDOIDE MALIGNO DE RIÑON



Dra. A. Capdevila.

## RESUMEN DE HISTORIA CLINICA

Lactante hembra de 5m de edad que acude al hospital por historia corta de dolor abdominal, vomitos y hematuria macroscópica y que en la exploración se aprecia una tumoración abdominal en hemiabdomen derecho, dura, poco movil que parece originarse en riñon derecho. Es la segunda hija de padres jovenes, sin antecedentes de interes ni consanguinidad. La primera hija tiene 8 años y vive sana. El embarazo, parto y periodo neonatal de esta 2ª niña fueron normales, el desarrollo psicomotor fué normal. Unicamente presentó vómitos desde los 2 meses que fueron diagnósticados de reflujo gastro-esofágico tratados con tratamiento postural y espesamiento de la leche, evolucionando bien de su problema. 15 dias antes del ingreso fue revisada por su pediatra por un cuadro de amigdalitis sin observarse ninguna otra anomalia.

En la exploracion del ingreso se obserba una niña de 7 Kgrm.de peso y 61 cm de longitud con buen estado general, auscultacion pulmonar y cardiaca normal y en abdomen la masa ya reseñada. La Rx de abdomen se aprecia una tumoracion renal dcha que empuja la pelvis hacia arriba y adentro con pequeñas calcificaciones. Esta masa se comprueba con el ECO en donde se aprecia una masa sólida de unos 8*6 cm. de ecoestructura heterogénea, sugestiva de Tumor de Wilms. La gammagrafia ósea es negativa, no observandose depósitos patológicos de tazador a nivel esquelético. El riñon izq. es de forma y tamaño normal con buena eliminación del trazador siendo el riñon dcho apenas visible, de gran tamaño y con gran defecto de captación que afecta principalmente a la mitad interna.

Los estudios analiticos realizados son normales, incluyendo Calcio, VAM, etc. Se practica nefrectomia derecha.

El postoperatorio curso normal, sin incidencias empezándose a tratar con quimioterapia tras el diagnóstico de Tumor Rabdoide maligno de riñon. Fué tratada con Adriamicina D y Vincristina. Evoluciona muy mal con reaparicion de la tumoracion abdominal siendo exitus a los dos meses y medio del ingreso. La familia no permite la realizacion de la autopsia.

De la pieza de nefrectomia derecha se realizaron estudios de microscopia optica, electronica e inmunohistoquimicos que se comentaran en la presentación.

## COMENTARIOS

El tumor rabdoide maligno de riñon es una tumoracion rara, clinicamente muy agresiva, que afecta a la edad infantil, a veces asociado a otro tumor intracraneal no relaccionado con el y que fue primeramente descrito en 1978 como una variedad sarcomatosa del tumor de Wilms, del material del First National Wilms'Tumor por Beckwith y Palmer. En 1981 Haas, junto con los autores anteriores, le llamaron tumor "rabdoide" maligno por su aspecto microscopico que sugeria una diferenciacion rabdomioblástica. Por las caracteristicas clinicas, inmunohistoquimicos y ultraestructurales le separan del tumor de Wilms considerandole una entidad aparte, de histogenesis no determinada

Esta tumoracion se ha descrito tambien en localizaciones extrarenales en muchos órganos.Lemos y Hamoudi le describieron en 1978 en localizacion timica en un niño de dos meses de edad y le llamaron Histiocitoma maligno. En 1982 Gonzalez-Crussi y colaboradores describieron dos tumores más de éste tipo, de localizacion hepatica y en tejidos blandos de pared torácica, haciendo hincapie

en las inclusiones filamentosas intracitoplasmicas que este tumor presenta en el estudio ultrastructural. Tumores rabdoides extrarenales han sido descritos en otras muchas localizaciones como corazón, próstata, pelvis,S.N.C., piel, columna toracica y partes blandas de diversas localizaciones.

El tumor, tanto en localizacion renal como extrarenal muestra un aspecto similar. Esta formado por una tumoracion generalmente voluminosa y de rápido crecimiento que afecta a niños pequeños, incluso a recien nacidos, con una edad media en la serie de Beckwith de 13 meses. Los de localizacion extrarenal, en tejidos blandos, se han descrito tambien en adultos. Afecta a ambos sexos igualmente. Histologicamente el tumor presenta un aspecto monótono con patron de crecimiento difuso formado por celulas redondas u ovales poco cohesivas,con nucleo redondeado , a veces algo escentrico de cromatina laxa y un nucleolo unico muy manifiesto. El citoplasma es abundante eosinofilo con una inclusion de aspecto hialino paranuclear. Esta inclusion es PAS negativa

La tumoracion presenta muy frecuentes mitosis y se observan tambien frecuentes zonas de necrosis. Los margenes del tumor son poco netos y tienen caracter infiltrativo. Ultrastructuralmente se caracteriza por la presencia de haces de filamentos finos en situación paranuclear, sin material de bandas Z. Se observan además abundantes mitocondrias, inclusiones lisósomicas densas y vesiculas de pinocitosis. El aparato de Golgi está bien desarrollado y en zona paranuclear. La membrana citoplasmica externa es redondeada o con pocas y cortas extensiones, pero no verdaderas filopodias. No se han observado desmosomas aunque en algunos casos se describen densidades citoplasmicas en areas contacto celular. No se observa material membrana basal. Inclusiones lipidicas se observan con cierta frecuencia asi como a veces perfiles de reticulo endoplásmico.

Los estudios inmunohistoquímicos realizados en este tumor revelan una tincion positiva para Vimentina y resultados negativos para Mioglobina, Desmina, Actina, proteina S-100, proteina acidica glial fibrilar y neurofilamentos. Anticuerpos antilisozima han dado resultados variables y en escaso porcentaje de celulas proximas a zonas de necrosis, por lo que pudieran corresponder a macrofagos normales. Algunos casos han mostrado positividad para citoqueratina asi como otros han mostrado positividad tambien para EMA, siempre junto a la positividad con Vimentina.

La histogénesis de este tumor aun hoy se desconoce habiendose propuesto un origen miogeno, histiocitico,neuroectodermico, mesenquimal y ultimamente por la coexpresion de vimentina y citoqueratina se propone una diferenciacion epitelial muy temprana ya que la vimentina se encuentra en muchos tipos de celulas y puede representar un marcador de inmadurec más que un derivado mesenquimal.

El hallazgo ultrastructural de los acumulos filamentosos intracitoplasmicos, aunque muy caracteristico de este tumor, es un hallazgo inespecifico, habiendose observado en una gran variedad de de tipos celulares, incluyendo celulas musculares lisas, miofibroblastos, celulas endoteliales, celulas neuroectodermicas, etc.

En algunos articulos se ha publicado la asociacion de tumor rabdoide renal con otra tumoracion cerebral diferente del tumor renal (segundo primario), de aparicion sincronica o antes o despues del tumor renal, en un caso no dio clinica siendo un hallazgo del estudio autopsico. Tambien en este tumor se ha descrito la asociacion con hipercalcemia, alteracion metabolica rara en los tumores solidos infantiles.Estas caracteristicas solo han sido descritas en los tumores rabdoides renales, no en los de loalizacion extrarenal.

En cuanto al pronóstico, todos los articulos, asi como nuestro caso, comentan un pronostico infausto tanto los de localizacion renal como extrarenal. En la serie de Beckwith de 21 casos, 19 pacientes murieron por el tumor, a peser de cirugia y tratamiento quimioterapico, lo que le hace considerar a ésta tumoracion como uno de los tumores más malignos pediatricos.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con los tumores malignos de celulas redondas, como el rabdomiosarcoma embrionario, histiocitoma maligno,linfoma, sarcoma de Ewing extraesquelético, neuroblastoma, sarcoma epitelioide, sarcoma sinovial, melanoma y carcinoma indiferenciado. Los aspectos morfologicos descritos con la inclusion eosinófila "hialina-like" en el citoplasma que ultrastructuralmente y por inmunohistoquimica se demuestra que esta compuesta por filamentos intermedeios, distingue éste tumor de los otros tumores de celulas redondas, pero es necesario un estudio optico,ultrastructural e inmunohistoquimico para su correcto diagnóstico.

**BIBLIOGRAFIA**

Beckwith JB.:Wilms'Tumor and other Renal Tumors of Childhood:A selective review from the National Wilms'Tumor Study Pathology Center. Hum Pathol 1983, 14:481-492

Biggs PJ, Garen PD, Powers JM, y cols:Malignant Rabdoid Tumor of the Central Nervous System. Hum Pathol 1987,18:332-337

Bonnin JM, Rubinstein LJ, Palmer NF, y cols:The association of Embrional Tumors Originating in the Kidney and the Brain.A report of seven cases. Cancer 1984, 54:2137-2146

Dabbs D.J. and Park H.K. Malignant rhabdoid skin tumor:an uncommon skin neoplasm.Ultratructural and immunohistochemical analysis. J. Cutan Pathol. 15:109-15 1988

Dervan PA,Cahalane SF,Kneafsey P. y cols. Malignant rhabdoid tumour of soft tissue. An ultrastructural and immunohistological study of a pelvic tumour. Histopathology 1987, 11.183-190

Frierson Jr HF,Mills SE,Innes Jr DJ:Malignant Rhabdoid Tumor of the Pelvis. Cancer 1985,55:1953-1967

Gonzalez-Crussi F,Goldschmidt RA, Wei Hsueh y cols:Infantile Sarcoma with Intracytoplasmic Filamentous Inclusions. Distinctive tumor of possible Histiocytic origin. Cancer 1982,49:2365-2375,

Gonzalez-Crussi F, y Baum ES.:Renal Sarcomas of Childhood. A clinicopathological and ultrastructural study.Cancer 1983, 51:898-912

Gonzalez-Crussi F, Mangkornkanok M,y Wei Hsueh: Large-Cell Lymphoma. Diagnostic Difficulties and Case study. Am J Surg Pathol 1987, 11(1):59-65

Hass JE,Palmer NF,Weinberg AG y cols: Ultrastructure of Malignant

Rhabdoid Tumor of the Kidney. A distinctive renal tumor of children. Hum Pathol 1981,12:646-657

Hendersom DM. Ultrastructural Appearences of tumours, ed 2. Churchill Livingstone 1986,pp 240-245

Howat AJ, Gonzalez MF,Waters KD,y cols.Primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system associated with malignant rhabdoid tumour of the kidney:report of a case. Histopathology 1986 10,643-650

Jakate SM, Marsden HB and Ingram L.Primary rhabdoid tumour of the brain. Virchows Arch (A) 1988 412:393-397

Jayabose S,Iqbal K yNewman L.Hypercalcemia in Childhood Renal Tumors. Cancer 1988, 61:788-791

Kent Al,Mahoney DH, Gresik MV y cols. Malignant Rhabdoid Tumor of the Extremity. Cancer 1987, 60:1056-1059

Kumar S.,Carr T.,Marsden H.B. and Calabuig-Crespo M.C. Study of childhood renal tumours using antisera to fibronectin,laminin and epithelial membrane antigen. J. Clin. Pathol. 39:51-7, 1986

Lemos LB,Hamoudi AB:Malignant thymic tumor in an infant (malignant histiocytoma). Arch Pathol Lab Med 1978, 102:84

Lynch HT, Shurin Sb, Dahms BB y cols.Paravertebral Malignant Rhabdoid Tumor in Infancy. In vitro studies of a Familial Tumor. Cancer 1983, 52:290-296

Palmer N.F. and Sutow W. Clinical aspects of the rhabdoid tumor of the kidney:A report of the National Wilms'Tumor Study Group. Med.Pediatr.Oncol. 11:242 1983

Parham DM,Peiper SC,y Robicheaox G.Malignant Rhabdoid Tumor of the Liver. Evidence for Epithelial Differentiation.Arch Pathol Lab Med 1988.112:61-64

Rousseau-Merck MF,Keyzer Y y Bourdeau A.PTH mRNA Transcription Analysis in Infantil Tumors associated with Hypercalcemia. Cancer 1988 62:303-308

Small EJ,Gordon GJ,Dahms BB.Malignant Rhabdoid tumor of the heart. Cancer 1985, 55:2850-53

Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F y cols.Renal and Extrarenal Rhabdoid Tumors in Children:A clinicopathologic study of 14 patients.Semin Diagn Pathol 1986,3:151-163

Tantana S., Sotelo-Avila C.,Pilla T.J.and Sundaram M. Malignant rhabdoid tumor of the thoracic spine. Orthopedics 11:905-8 1988

Tsuneyoshi M,Daimaru Y,Hashimoto H y cols.Malignant soft tissue neoplasms with the histologic features of renal rhabdoid tumors:An ultrastructural an Immunohistichemical study Hum Pathol 1985,16:1235-1242

# HIPOPLASIA PULMONAR Y ENFERMEDAD VASCULAR OBSTRUCTIVA PULMONAR EN NIÑA CON S.DE DOWN



TARROCH X. y TORAN N.
Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón. Barcelona.

Niña nacida a término, de 2860 gr. de peso al nacer, fruto de cuarto embarazo, afecta de síndrome de Down. Presentó, desde el periodo neonatal, soplo cardíaco y cansancio durante las tomas, con signos evidentes de insuficiencia cardíaca congestiva, por lo cual precisó tratamiento tónico-diurético. A los 2 meses de edad, se diagnosticó, mediante Eco-Doppler, de defecto completo de los cojinetes endocárdicos.

A los 8 meses de edad, el estudio hemodinámico confirmó la existencia de esta cardiopatía, con la presencia de una válvula única insuficiente. Las presiones eran similares en ambos ventrículos, las resistencias vasculares pulmonares eran elevadas (8.7 U), siendo su relación con las resistencias sistémicas de 1.04/1 , con un flujo pulmonar inferior al sistémico (Qp/Qs = 0.94/1), y una saturación de oxígeno en A. Aorta del 88% y en Aurícula Izquierda del 93%. Presentaba además persistencia de Ductus permeable. La angiografía pulmonar mostró unas arterias proximales grandes, con estrechamiento acusado de las periféricas. En conclusión, se trataba de un cuadro de hipertensión - pulmonar severa.

A los 9 meses de edad, la biopsia pulmonar demostró, mediante morfometria, un engrosamiento del 54.3% de la capa media de las arteriolas intra-acinares (de menos de 150 $\mu$m), por hiperplasia celular medio-intimal; ocluyendo parcialmente la luz en un 60% de ellas. El número total corregido de arterias muscularizadas es de 44.29 , lo cual representa una muscularización anómala de las mismas, que se extiende hasta las pequeñas arteriolas situadas a nivel alveolar. Estos hallazgos definen la presencia de una enfermedad vascular obstructiva pulmonar severa. Además la biopsia pulmonar permitió descubrir una hipoplasia pulmonar, por hipoalveolización, que es el tipo característico descrito en el S. de Down. El recuento alveolar fue de 4.6 alveolos por acino, lo que significa una reducción significativa para su edad; con espacios aéreos de diametro anormalmente agrandado, y con persistencia del patrón de

doble circulación capilar a nivel de septos y yemas alveolares.

Después de la toracotomía mínima, para la biopsía pulmonar, precisó ingreso en U.C.I. por cuadro de distress respiratorio, que empeoró en los dias sucesivos; complicandose su evolución con la aparición de una insuficiencia renal aguda, sobrinfección respiratoria con cultivos del aspirado bronquial + a Ps. aeruginosa y C. albicans, seguido de un aumento de su insuficiencia cardíaca y shock; falleciendo a los 10 meses de edad.

El estudio necrópsico constató su cardiopatía congénita y a nivel pulmonar los hallazgos microscópicos descritos anteriormente, con la presencia de importantes lesiones secundarias a la infección sobreañadida, por los citados gérmenes.

## DISCUSION

La frecuencia de cardiopatía congénita, en el S. de Down, es del 56% en estudios necrópsicos (1); en un 75% de los casos, se trata de defecto de los cojinetes endocárdicos, ya sean completos o parciales, que provocan una situación de hipertensión pulmonar secundaria, y esta complicación, condiciona la cirugía correctora de su cardiopatía. Además, asociado al S. de Down, se ha descrito la existencia de hipoplasia pulmonar por hipoalveolización, la cual agrava aún más la situación hemodinámica de estos enfermos.

En los pacientes con S. de Down, tengan o no cardiopatía, se describieron inicialmente anomalias en los capilares pulmonares, con mayor frecuencia que en individuos sin S. de Down (2). En los que presentan cardiopatía congénita, se ha encontrado una mayor tendencia a desarrollar hipertensión pulmonar, de manera que la enfermedad vascular obstructiva pulmonar irreversible ( grado 3 de Heath-Edwards) aparece en estos pacientes más precozmente, a una edad media significativamente inferior ( 3.6 años frente a los 6.2 años en niños sin S. de Down) (3). En el caso concreto de enfermos con defecto septal A-V completo, un reciente estudio halla que, los niños con S. de Down, presentan enfermedad vascular obstructiva pulmonar irreversible, antes de los seis meses de edad en un 36% de los casos, y antes del año de vida en un 41% de ellos (4).

Esta predisposición a desarrollar la vasculopatía obstructiva pulmonar, en el S. de Down, se ha relacionado por una

parte con el hiperaflujo a que están sometidas las arterias pulmonares, dado el shunt sanguíneo intracardíaco propio de la malformación cardíaca estructural, y por otra parte, a la presencia de una forma especial de hipoplasia pulmonar, que es propia de estos enfermos, la cual se diferencia claramente de otros tipos de hipoplasia, como los que se observan asociados a hernia diafragmática o a oligohidramnios (Tabla). Esta, se caracteriza, fundamentalmente, por un defecto de desarrollo de las yemas alveolares, dentro de cada acino ( hipoalveolización ), lo que junto al aumento del diámetro de estos espacios aéreos, de como resultado una reducción de la superficie interna pulmonar, sugiriendo una reducción equivalente de la superficie capilar pulmonar. La disminución del lecho capilar favorece el desarrollo precoz de la enfermedad vascular obstructiva pulmonar (5). Una reducción del volumen total capilar pulmonar, tambien se ha observado en pacientes con la misma cardiopatía congénita sin S. de Down (6), pero núnca ha sido descrita la existencia de esta forma de hipoplasia pulmonar asociada.

La vasculopatía pulmonar, y su valoración morfométrica mediante la biopsia pulmonar ( 1 cm3 de tejido se considera suficiente ), es uno de los parámetros de valor pronóstico más importantes, en cuanto a la actitud quirúrgica y al comportamiento post-quirúrgico de estos pacientes. La clasificación de Heath y Edwards, tan extendida hoy en dia, conserva aún su valor en el estudio de la enfermedad vascular en adultos y niños mayores de dos años, pero su utilidad es discutible cuando se trata de enfermos de edades comprendidas entre el primer y segundo año de vida. Por

principalmente del grado de afectación de los vasos pulmonares.

ello, se han elaborado posteriormente otras clasificaciones (7), que intentan subsanar esta dificultad, haciendo un enfasis especial en la necesidad de evaluar las arterias pulmonares en cada uno de los niveles del arbol respiratorio, más que hacer una valoración global de la totalidad de arterias de la muestra; y simplifican el número de grados de vasculopatía a solamente cuatro, cuestionando el caracter reversible o no de las lesiones.

Aunque existe una correlación hemodinámica-pronóstica, aceptándose, en general, que resistencias pulmonares mayores de 7 U/m2 se asocian a peor pronóstico, y las menores de 5 U/m2 se suelen asociar a buen pronóstico; Haworth SG (7) ha puesto de manifiesto la dificultad existente al intentar correlacionar los hallazgos hemodinámicos con la morfología de los vasos pulmonares y con el pronóstico, especialmente en los pacientes más jóvenes. Sus hallazgos demuestran la mayor utilidad pronóstica de la biopsia pulmonar sobre el estudio hemodinámico, siempre que el material sea el adecuado, y el estudio del mismo se realice correctamente.

En los pacientes con S. de Down, la biopsia pulmonar tiene ,pues, una doble importancia, ya que nos permite valorar tanto el grado de afectación vascular, como la existencia o no de la hipoplasia pulmonar. Esta debe buscarse siempre en estos niños, mediante el contaje alveolar, ya que su presencia agrava notablemente el pronóstico de la cardiopatía, y por otra parte no se trata de un hallazgo constante en todos los pacientes con S. de Down (8). En los aquellos sin hipoplasia pulmonar, el pronóstico dependera

TABLA. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LAS HIPOPLASIAS PULMONARES

| CONDICIONES PATOLOGICAS ASOCIADAS | HERNIA DIAFRAGMATICA | OLIGOHIDRAMNIOS | S. DOWN |
|---|---|---|---|
| Nº GENERACIONES BRONQUIALES | ↓ (PROXIMAL) | ↓ (DISTAL) | NORMAL |
| TAMAÑO ALVEOLAR | ↓ | ↓↓ | ↑ |
| Nº ALVEOLOS/ ACINO | ↓ | ↓↓ | ↓↓ |
| Nº TOTAL DE ALVEOLOS | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ |
| GRADO DE MADUREZ | ADECUADO | RETRASO | ADECUADO |
| DOBLE CIRCULACION CAPILAR | — | — | + |

## BIBLIOGRAFIA


1. Berg JM, Crome L, France NE. Congenital cardiac malformations in mongolism. Brit Hearth J 1960; 32:331-335.

2. Kontras SB, Bodenbender JG. Abnormal capillary morphology in congenital hearth disease. Pediatrics 1966; 37: 316-322.

3. Chi TL, Krovetz LJ. The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. J Pediatr 1975; 86: 533-538.

4. Frescura C, Thiene G, Franceschini E, Talenti E, Mazzuco A. Pulmonary vascular disease in infants with complete atrioventricular septal defect. Int J Cardiol 1987; 15: 91-100.

5. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. N Engl J Med 1982; 307: 1170-1173.

6. Rabinovitch M, Herrerade Leon V, Castaneda AR, Reid L. Growth and developement of the pulmonary vascular bed in patients with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia. Circulation 1981; 64: 1234-1249.

7. Haworth SG. Understanding pulmonary vascular disease in young children. Int J Cardiol 1987; 15: 101-103.

8. Haworth SG. Pulmonary vascular disease in ventricular septal defect: structural and functional correlations in lung biopsies from 85 patients, with outcome of intracardiac repair. Journal of Pathology 1987; 152: 157-168.

**LINFANGIECTASIA PRIMARIA GENERALIZADA**

J. Majó.
Dpto. A. Patológica - Res. Vall d'Hebrón - Barcelona.

DISCUSION.-

La ectasia de vasos linfáticos es dividida clínicamente en dos grandes apartados, los casos de dilatación linfática y además generalizados secundarios a una patologia conocida, que son los mas numerosos (tabla 1) y bien conocidos aunque no siempre fácilmente diagnosticables, y otros idiopáticos, considerados primarios siempre que cumplan unos requisitos, como son 1) Descartar todas las causas de ectasia linfática secundarias y 2) Presencia de derrames quilosos los cuales se caracterizan por contener una concentración de grasas totales mayor de 1000 mgr./dl. ( la mayor parte de las cuales son trigliceridos) en ausencia de infección.

Una vez recopilados todos los casos de linfangiectasia primaria podemos dirigirlos según cuatro formas mayores de presentación siguiendo criterios topográficos:

1) Linfedema
2) Quilotorax
3) Ascitis quilosa
4) Displasia linfática generalizada ( incluye los 3 apartados anteriores).

La frecuencia de las diferentes formas sigue un orden decreciente, mientras que el pronóstico es muy malo en la displasia generalizada, malo para los casos de quilotorax y bueno para los casos de Linfedema y de Ascitis quilosa si siguen un tratamiento dietético con Triglicéridos de cadena Media y ocasionalmente paracentesis.

Curiosamente el único caso descrito en la literatura de Ascitis quilosa y quilotorax conjuntamente evolucionó bien solo con la dieta.

La patogenia postulada como posible explicación a los casos de linfangiectasia primaria seria la de un error en el desarrollo del sistema linfático, el cual consistiría en la ausencia de regresión del tejido conectivo que acompaña el normal desarrollo de los linfáticos. Esta teoría, sinembargo no tiene una clara traducción morfológica, de modo que no es posible diferenciar estructuralmente ambos tipos de dilataciones linfáticas. Las secundarias de las primarias, pero es notable el hecho de que estas últimas, aunque no con elevada frecuencia, se asocien a angiomatosis de diversos órganos y sistemas: Bazo, Hígado y Piel han sido descritos.

El caso que nos ocupa es el de un recién nacido prematuro de 34 semanas de gestación que presentaba al nacimiento, insuficiencia cardiaca congestiva, Distres Respiratorio, edemas generalizados y derrames quilosos pleural y ascítico. Se descartaron todas las causas que secundariamente podrian producir el cuadro y se instauró tratamiento sintomático, falleciendo el paciente a los 34 dias de vida por paro cardiorespiratorio. Practicada la autopsia se demostró una extasia generalizada de los vasos linfáticos pulmonares, mesentéricos, de tubo digestivo, pancreáticos, hepáticos, tiroides, renales y testiculares. asimismo se observó una angiomatosis múltiple hepática y duplicidad pieloureteral derecha asociada a displasia renal segmentaria.

TABLA 1: CAUSAS DE HIDROPS FETAL

1.- ANEMIA CRONICA IN UTERO:

- Enfermedad Hemolitica Isoinmune
- Alfa - Talasemia Homocigota.
- Deficiencia Homocigota de G - g PD.
- Transfusión Feto-Materna crónica.
- Transfuxión Feto-Fetal
- Enfermedad de Gaucher.

2.- CARDIOVASCULAR.

2a: Alteraciones del Ritmo: Bloqueo cardiaco
Taquicardia Paroxistica
Aleteo Auricular.

2b: Malformación cardiaca mayor
Miocarditis
Fibroelastosis Endocárdica.
Fistulas Arteriovenosas
Cierre prematuro Foramen oval
Calcificación Arterial Generalizada.

3.- RENAL: Nefrosis
Hipoplasia Renal
Trombosis Vena Renal.

4.- INFECCION: Sifilis
Rubeola
Citomegalovirus
Hepatitis congénita
Toxoplasmosis
Leptos Pirosis
Enfermedad de Chagas

5.- PULMONAR: Hernia Diafragmática
Linfangiectasias pulmonar.
Malformación Adenomatoidea Quística.

6.- PLACENTA O CORDON UMBILICAL.

- Corioangioma
- Trombosis Vena Umbilical
- Trombosis Vena Corionica
- Malformación Arterio-venosa
- Coriocarcinoma
- Compresión Cordón Umbilical.

7.- VARIOS: Higroma Quístico
Teratoma
Neuroblastoma
Peritonitis Meconial
Volvulo In Utero del Intestino Delgado
Trisomia 13, 18, 21
Sd. de Turner
Malformaciones del SNC

8.- MATERNAS: Toxemia y Diabetes.

BIBLIOGRAFIA.-

- Primary lymphatic displasia in chiláren. D.M.Smeltzer et al. Mayo Medical School. Eur. J. Pediatr. (1.986) 145: 286-292.

- Congenital Pulmonary Lymphangiectasias J.A. Noonan et al Amer. J. Dis - Child/ vol. 120 Oct. 1970

6

# "TUMOR MIXTO CONGENITO DE CEREBELO"

GONZALEZ MEDIERO, I; COLOMAR PALMER, P.
HOSPITAL NACIONAL INFANTIL "NIÑO JESUS". MADRID

Niño varon de 4 años de edad, nacido de parto gemelar, que presenta desde el mes de vida, estrabismo, ataxia y síntomas de hipertensión intracraneal progresivos, hasta hace 6 meses que empeora y se descubre en un TAC, una masa que ocupa el hemisferio cerebeloso izquierdo. Es intervenido extirpándosele totalmente el tumor.

Macroscopicamente se trata de un tumor que pesa 34 g., en total y que presenta un color blanco-grisaceo con una consistencia firme.

El estudio histológico nos muestra una arquitectura polimorfa, con densidad celular elevada y un patron "en mosaico", alternando nódulos densos hipercromáticos de celulas pequelas de aspecto indiferenciado, con otras áreas trabeculares más laxas con prolongaciones celulares.

Técnicas de Inmunohistoquimica nos muestran positividad de (++) en las áreas menos densas para la Enolasa, siendo ésta de (+) ó (+ -) en las zonas más densas de aspecto trabecular, donde técnicas de Reticulina y Tricómico de Masson se muestran notablemente positivas. La GFAP y S100 son negativos.

La ultraestructura muestra que la proliferación celular presenta una diferenciación fundamentalmente neuroblástica, aunque actualmente estamos todavia insistiendo en la busqueda de otra estirpe celular.

## DISCUSION:

En 1.966 Gullota describió un tumor del vermis cerebeloso, que ocupaba el IV ventriculo y que tenía un crecimiento lento, apareciéndo en niños y jóvenes con síntomas de hipertensión intracraneal y que histológicamente presentaba dos componentes, neuroectodérmico y mesenquimal, entremezclados entre sí, y dando lugar a un patron arquitectural bifásico o mixto.

En 1.978 (9) y posteriormente (11, 12), aparecen publicaciones que consideran a esta misma entidad como un neuroblastoma cerebeloso, asi como un tumor con una concepción bipotencial histogénetica (10).

.../...

El estudio de nuestra casuistica de tumores "neuroepiteliales primitivos y/o embrionarios" mas o menos indiferenciados, con sus diferencias o similitudes en M. optica, Inmunohistoquimica y M. Electrónica, nos lleva a plantearnos, si estos tumores como Rorke y colaboradores opinan (72), debemos de considerarlos (por su origen central y embrionario del tubo neural (1), como T. neuroepiteliales primitivos, con su apodo madurativo según la diferenciación hallada ó desglosarlos, determinando su estirpe celular, y considerando tanto a los elementos neoplásicos propiamente dichos, como a los reactivos y a los preexistentes.

Por tanto cabe discutir si nuestro "T. mixto congenito de cerebelo", lo consideramos como un "T. neuroepitelial primitivo con diferenciación neuroblástica" o como un "Neuroblastoma cerebeloso" propiamente dicho.

6

## BIBLIOGRAFIA


1 - Auroux M; Haegel P: EMBRIOLOGIA. Toray - Masson 1.970. 2-21.

2 - Becker L.E. and Hinton P: PATHOLOGY OF NEOPLASIA IN CHILDREN AND ADOLESCENS. Primitive Neuroepithelial Tumors of the Central Nervous System. Chapteris - Fingold. M.M.P. 18. 1.986. 397-432.

3 - Escalona Zapata J: ATLAS DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO. Ed. Universidad Complutense. Madrid 1.986. 171-180.

4 - Gullota F.: Uber angeborene Mischgeschwülste des Keimbirns. Dtsch. Z. Nervenheilk, 1966: 189 - 354 - 374.

5 - H. Garcia J; Escalona Zapata J. and Uriel Sandbaux: DIAGNOSTIC NEUROPATHOLOGY. Vol I. 1.989. Field - Wood.

6 - Poirier J; Gray F; Gherardi R; Favolini M; Histopathologgie des tumeurs du système nerveux. Masson 1.985. Les tumeurs neuroectodermigues primitives - du système nerveux central: 26-34.

7 - Rorke C.B; Gilles F.M; Davis R.L. and Becker L.E: Revision of the World - Health Organization Clasification of Brain tumorss for Childhood. Brain - Tumors. Cancer 56: 1.869 - 1.886, 1.985.

8 - Rubinstein L. J; A comentary on the proposed revision of the World Health Organization Classification of Brain tumors for childhood Brain tumors: - Cancer 56: 1.887 - 1.888 - 1.985.

9 - Shin W. Y; Lanfer M; Lee Y-C; Aftalion B; Hirano A; Zimmerman H.M: Fine - Structure of a cerebellar neuroblastoma. Acta Neuropathol (Berl) 1.978; 42: 11-13.

10 - Shvangshoti S; O'charon: Cerebellar neoplasm of mixed mesenchymal and neuroepithelial. Origen. J. Neurosurg. 1.983, 59: 337 - 343.

11 - Yagoshita S; Itah Y, Chiba Y, Yamashita T. Nakazima F, Kuwabara T: T. Cerebellar neuroblastoma: Alight an ultrastructural study . Acta Neuropathol (Berl) 1.980; 50 139-142.

12 - Yagashita S; Itah Y; Chiba Y; Kuwano N: Morphological investigations on cerebellar "neuroblastoma" Groupp. Acta Neuropathol (Berl) 1.982; 56: 22-28.

**PUNCION ASPIRACION DE TUMORES INFANTILES INDIFERENCIADOS.** Presentación citológica e histológica de un caso de hepatoblastoma.

M. García-Bonafé, P. Huguet Redecilla

Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón. Barcelona

HISTORIA CLINICA

Lactante de 5 meses que 12 horas antes de su ingreso presentó vómitos e irritabilidad.

Exploración: peso 6650 gr., normocoloreado, abdomen blando y depresible, no esplenomegalia y palpación de masa ligeramente abollonada en hipocóndrio derecho.

RX: falta de neumatización en hipocóndrio derecho.

ECO: tumoración de bordes bien definidos que afecta lóbulo hepático derecho.

Analítica: 11.500 leucocitos, GOT 29, GPT 12, Gamma GT 10, LDH 677,Alfa-fetoproteinas 160.

Se realizó punción aspiración de la masa bajo control de TAC, remitiendose el material obtenido con los diagnósticos de hepatoblastoma o neuroblastoma metastático.

COMENTARIOS

En el caso presentado las características observadas en las extensiones del material de PAAF fueron: fondo hemático con células hemopoyéticas inmaduras. El componente principal estaba constituido por celularidad de caracter indiferenciado con nucleos redondeados, cromatina fina o nucleolo y citoplásma escaso. Estas células se disponian de forma aislada o bien formando grupos densos.

Tambien con el material de punción aspiración se obtuvo bloque celular, mostrando la celularidad tendencia a la formación de grupos de aparente caracter embrionario con componente mesenquimalsin claros signos de diferenciación.

Con todo ello se plateó el diagnóstico de hepatoblastoma o metástasis de neuroblastoma desde el punto de vista citológico, realizandose tinciones de inmunohistiquimia, enolasa y alfa-fetoproteina, resultando ambas negativas, descartandose la posibilidad de que se tratara de un tumor metastasico.

Se eatableció el diagnóstico de hepatoblastoma, conjugando junto con el examen citológico los datos clínicos, analíticos y de TAC. Este diagnóstico se confirmó con posterioridad al practicarse hemihepatectomia derecha que comprendia una tumoración de 8 cm. de diamétro y cuyo diagnóstico histológico definitivo fué de HEPATOBLASTOMA DE TIPO EMBRIONARIO, mixto con amplias areas anaplásicas.

El hepatoblastoma es un tumor embrionario infantil, raro (0.2-5.8%) observado principalmente en niños menores de 5 años y siendo el lóbulo derecho el que se afecta con mayor frecuencia.

Clinicamente se presenta con hepatomegalia progresiva, masa palpable, diarreas y vómitos, resultando en la analítica elevacion generalmente importante de las alfa-fetoproteinas. Puede ir asociado a multiples anomalias congénitas.

Desde el punto de vista morfologico se observan varios patrones: epitelial puro,epitelial-mesenquimal, anaplàsico y macrotrabecular o diferenciado.

Existiendo en todos ellos dos subtipos: fetal y embrionario.(1,2) Tan solo ha sido publicado el estudio citológico de un caso de hepatoblastoma, siendo las caracteristicas citológicas de este caso superponibles a las explicadas anteriormente.(3)

La existencia de las distintas variedades de este tumor puede plantear problemas para establecer un diagnóstico diferencial con el hepatocarcinoma y tumores metastaticos indiferenciados de célulapequeña y redonda, en primer lugar, por su frecuencia, con el neuroblastoma.

La diferencia entre hepatoblastoma y hepatocarcinoma, ademas de la edad (este últimoes mas frecuente entre 10-16 años), el estudio citológico muestra en el hepatoblastoma componente hemopoyético, no observado en el carcinoma, ausencia de pleomorfismo celular y nucleos de cromatina fina con pequeño nucleolo, mientras que el hepatocarcinoma puede incluso presentar células multinucleadas con citoplasma evidente, aparte de la observación de nucleos aislados o sueltos provistos de grandes nucleolos.

Con el neuroblastoma los datos diferenciales son, la tendencia en este último de las celulas de disponerse formando pequeñas rosetas con su luz ocupada por un material fibrilar. Otro dato diagnostico podemos establecerlo con la utilización de técnicas de inmunohistoquimia, siendo el neuroblastoma positivo con la enolasa, el hepatocarcinoma y hepatoblastoma con la alfa-fetoproteina, aunque este último en ocasiones puede resultar negativo con esta ultima tinción.

**DIAGNOSTICO: HEPATOBLASTOMA DE TIPO EMBRIONARIO MIXTO CON AMPLIAS AREAS ANAPLASICAS**

BIBLIOGRAFIA

1. Gonzalez-Crussi F., Upton MP., Maurer H.: Hepatoblastoma: Attempt at characterization of histologic subtypes. Am.J.Surg.Pathol. 6: 599-612, 1982.

2. Lack E., Neave CH., Vawter G.: Hepatoblastoma: A clinical and pathologic study of 54 cases. Am.J. Pathol. 6: 693-705, 1982.

3. Arati Bhatia and Piyush Mehrotra.: Fine needle aspiration cytology in a case of hepatoblastoma. Acta Cytologica 30: 439-441, 1986.

4. Koss L., Woyke S., Olszewski M.: Biopsia por aspiración: Interpretación citológica y bases histológicas. Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana SA. 1988, pp. 385-410 y 452.

# HIPOPLASIA SUPRARRENAL COMO CAUSA DE HIPOGLICEMIA EN EL PERIODO NEONATAL.

A.GARCIA, N.TORAN

DPTO. ANATOMIA PATOLOGICA. CIUDAD SANITARIA VALL D'HEBRON. BARCELONA.

Recién nacido a término de 24 h de vida que ingresa por un cuadro de hipoglicemia neonatal. Sin antecedentes patológicos de interés. Embarazo bien tolerado. Parto eutócico. Amniorrexis intraparto. APGAR 6/9. Bruscamente inicia distress respiratorio, cianosis, hipotonía con contracturas con glicemia de 0 mg%. Una vez corregido el cuadro no se objetivaron alteraciones cardiorrespiratorias siendo normal el metabolismo hidroelectrolítico y el equilibrio ácido-base. Sólo destacó una hiperbilirrubinemia de 9'3 mg%, tratada con fototerapia, y discreta leucocitosis, con 29% eritroblastos. Cultivos negativos. Buena evolución. Fue dada de alta reingresando a los 14 días tras un cuadro de rechazo al alimento, cianosis, alteración del sensorio y éxitus. Los estudios hormonales practicados en la fase preagónica, revelaron unos niveles indosables de cortisolemia, mientras que la tiroxina y hormona de crecimiento permanecían dentro de los niveles de la normalidad. En la autopsia se apreció una hipoplasia suprarrenal (0'1 g suma de ambas), micronodular, con ausencia de corteza fetal; asociada a una hipoplasia tiroidea (0'3 g). Se observaron algunos cuerpos de psamoma en adenohipófisis y el resto de glándulas endocrinas fueron normales. Como causa inmediata de muerte se evidenciaron múltiples procesos bronconeumónicos, a Gramnegativos, con presencia de trombosis capilar en varios órganos.

**DISCUSION:**

El especial interés de este caso viene reflejado por la rareza del mismo,como causa de hipoglicemia en el perio do neonatal. Se deben descartar previamente otras causas de hipoglicemia, que según la literatura, son más propias de esta edad, como hiperinsulinismos debidos a nesidio-blastosis o tumores insulares.El cuadro siguiente expresa las entidades más freceuntes causantes de hipoglicemia en la era neonatal:

| CAUSAS DE HIPOGLICEMIA |
|---|
| 1. HIJO DE MADRE DAIBETICA |
| 2. SMALL FOR DATE |
| 3. HIJO DE MADRE TOXEMICA |
| 4. ERITROBLASTOSIS |
| 5. SINDROME DEL FETO DE MADRE ALCOHOLICA |
| 6. POSTMADUREZ |
| 7. FARMACOS EN LA MADRE: hipoglucemiantes, salicilatos,etc. |
| 8. DEFECTOS HORMONALES:G.H, ACTH, TSH,$T_4$ $T_3$, Cortisol,glucagón y catecolaminas |
| 9. POLICITEMIA |
| 10. INFECCIONES |
| 11. HEMORRAGIAS (generalizadas o adrenales) |
| 12. EXSANGUINOTRANSFUSION |
| 13. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO |
| 14. HIPERINSULINISMOS: nesidioblastosis, adenomas de células beta, defectos secretorios funcionales, síndrome de Beckwith. |

En nuestro caso el páncreas, y tras un estudio inmunohistoquímico, con técnica de insulina, no mostró alteración alguna entre el tejido exocrino y el insular.

Los niveles indosables de cortisolemia, practicados en vida, no eran más que la expresión de una hipoplasia suprarrenal severa. Es curioso sin embargo, la morfología de las suprarrenales, micronodulares, con práctica ausencia de corteza fetal, ya que según Larroche, este patrón suele asociarse a anencefalia. Tampoco corresponde a la imagen de las hipoplasias suprarrenales primarias, con megalias citológicas y desestructuración arquitectónica. Es por ello, junto con su coexpresividad con hipoplasia tiroidea, que parece ser secundaria a alteración del eje hipotálamo-hipofisario. Son muchas las causas de afectación de dicho eje y la afectación global, tipo panhipopituitarismo, en nuestro caso quedaría practicamente descartada, dada la normalidad de algunos niveles hormonales y el correcto funcionalismo de otras glándulas endocrinas, (ovarios, paratiroides). La adenohipófisis presenta un patrón túbulo-glandular, considerado como normal de no ser por la presencia de diferentes focos degenerativos, de color rojo Jerez, con hematoxilina-eosina, formando cuerpos de psamoma-like; reflejados en la literatura como resultado de una disminución de la actividad funcional, pudiendo llevar a un déficit global o parcial de la secreción hormonal y verse implicadas las suprarrenales, como órgano efector, secundariamente.

En resumen se trata de una entidad rara, que puede pasar facilmente inadvertida si no se sospecha. La mayor mortalidad se encuentra entre los primeros días después del nacimiento y entre sus causas más comunes figuran, entre otras, el desarrollo de procesos sépticos, broncopulmonares, causantes de distress respiratorio y cianosis con agravamiento de las funciones vitales, como en nuestro caso.

**BIBLIOGRAFIA:**


- FAVARA, B.E.; FRANCIOSI, R.A.

  Idiopathic adrenal hypoplasia in children.

  Am J Clin Path 57:287, 1982

- LABERTY,C; FORTUNE,D.

  Congenital idiopathic adrenal hypoplasia.
  Obstet Gynecol 41:655; 1973

- PAKRAVAN,P. KENNY,F and DEEP,R.

  Familial congenital absence of adrenal glands; evaluation of glucocorticoid, mineralcorticoid and estrogen metabolism in the perinatal period.
  J.Ped 84:74, 1974

- SUCHESTON,M.E.; CANNON, M,S.

  Microscopic comparison of the normal an anencephalic human adrenal gland with emphasis on the transient zone.
  Obstet Gynecol 35: 544; 1970

CASO 5.- DRS. J.M. MARTINEZ-PEÑUELA VIRSEDA Y O. BENGOECHEA. HOSPITAL DE NAVARRA. PAMPLONA.

Diagnóstico : Gastritis crónica antral. Campylobacter pylori.

COMENTARIO.

El campylobacter pylori (CP) es un bacilo curvo gram negativo que ha sido identificado y cultivado recientemente, detectable en la mucosa gástrica del 40 al 50 % de los pacientes sometidos a endocospia digestiva alta . En general aparece en mucosas con gastritis crónica, en especial cuando existen focos de actividad inflamatoria aguda . Sin embargo su relación con la úlcera péptica de estómago y duodeno, con el cáncer gástrico y con la "dispepsia no ulcerosa", es controvertida . La cuestión más importante es si el CP, es un comensal, un germen oportunista que infecta tejidos comprometidos o si por el contrario juega algún papel en la génesis de inducción de estos cuadros . Como primer paso para aclarar esa cuestión y dado que prácticamente todas las estadísticas publicadas proceden de países anglosajones, hemos estudiados la incidencia del CP en nuestro medio. Se han evaluado 111 biopsias de antro prepilórico de pacientes que referían síntomas dispépticos. En cada caso parte del material fue estudiado por nuestro servicio con un Giemsa habitual y por parte de microbiología por observación directa y cultivo específico. La correlación entre los resultados de ambos servicios fue del 77,4 %. El 66,6 % de las biopsias fueron positivas para CP. Las patologías más relacionadas con la presencia del CP fueron : UPD (88,2% +), UPG (68,9 % +) y gastritis crónica (64,8 % +). Todas las biopsias sin lesión histológica fueron negativas. La asociación entre esos cuadros y la infección del antro por C.P. es estadísticamente significativa ( con coeficiente de seguridad de 99 %).
Se estudiaron también, retrospectivamente y sólo mediante cortes histológicos, 70 piezas de gastrectomía por adenocarcinoma. El 31 % fueron positivas para CP, localizándose el bacilo siempre en áreas de gastritis crónica próxima al tumor.

REFERENCIAS

1.- MISE EN EVIDENCE DE CAMPYLOBACTER PYLORI SUR LES BIOPSIES GASTRIQUES : ETUDE COMPARATIVE DE QUATRE METHODES HISTOPATHOLOGIQUES ET DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE. B. Aymard, et al. Arch. Anat. Cytol. Path. 1988. 36: 193-199.

2.- Dooly, CP. The clinical significance of campylobacter pylori (review). Ann Intern Med. 1988. 108 : 70-79.

3.- Goodwin CS, et al . Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration. J. Clin. Pathol. 1986; 39 : 353-365.

4.- Loffeld, R.Jh. et al : Retrospective Study of Campylobacter-Like organisms in patients undergoing partial gastrectory. J.Clin. Pathol 1988. 41 : 1313-1315 1988.

5.- Mosgrave, Ce. et al : Campylobacter pylori : Clinical histological, and serological studies C. J. Clin. Pathol. 1988. 41 : 1316-1321.

6.- Taylor DE, et al. Isolation and characterization of campyolobacter pyloridis from gastric biopsies. Am J Clin. Pathol. 1987.87 : 49-54.

CASO Nº7 DRS. J.M. Martinez-Peñuela Virseda, B. Larrinaga
Hospital de Navarra. Pamplona.

La pieza quirúrgica remitida corresponde a un segmento de yeyuno que mide 37 cm. y presenta múltiples divertículos en el borde mesentérico. A la apertura se aprecia una arquitectura general bien conservada con varias sobreelevaciones de superficie lobulada de hasta 2 cm. de diámetro mayor por una altura de 0,3-0,4 que presentan al corte un aspecto, cavitado, con contenido hemático.

Histológicamente los cortes correspondientes a estos nódulos muestran en submucosa y muscular múltiples formaciones vasculares de gran calibre con pared irregular generalmente gruesa de carácter "ambiguo" arterio-venoso. Areas de endofibrosis de la íntima y zonas de reduplicación múltiple de las elásticas. El resto de la pared yeyunal presenta erosiones superficiales en relación con las áreas vasculares. Los divertículos presentan una fina pared muscular con fibrosis.

Diagnóstico : Angiodisplasia de yeyuno. Diverticulosis.

COMENTARIO.

La angiodisplasia de tubo digestivo toma entidad a partir de la utilización de la arteriografía selectiva como método de diagnóstico en hemorragias digestivas. Según algunos autores seria la causa más común de hemorragia digestiva.

Afecta preferentemente a las mujeres en una proporción de 2 a 1 y la edad media de diagnóstico es de 67 años, con extremos de 3 a 81. Desde 1976 (Moore y cols) se definen tres tipos de angiodisplasias de tubo digestivo. El llamado "tipo I" afecta a pacientes de más de 60 años, con localización preferente en colon derecho,; se encuentra una asociación frecuente con otras patologías tanto cardiovasculares como digestivas (diverticulosis, poliposis, etc.). El "tipo II" afecta preferentemente a pacientes de menos de 60 años, se localiza en intestino delgado, sobre todo yeyuno, y corresponde a lesiones de mayor tamaño a veces múltiples. No se asocia a otra patología y se considera de probable origen congénito. El "tipo III" comprende las angiodisplasias asociadas a enfermedad de Rendu-Osler.

La lesión consiste en general en grupos de vasos irregulares de disposición variable con paredes en general delgadas y escasas fibras musculares parietales (lesión más frecuente en los enfermos de edad avanzada en localización cólica). En ocasiones se aprecian vasos de pared gruesa ampliamente comunicados entre sí y de carácter "ambiguo" arteriovenoso (afección más frecuente en tramos altos de tubo digestivo).

Las denominaciones utilizadas son variables debido a la naturaleza desconocida de esta entidad. (malformación arteriovenosa,

displasia vascular, ectasia vascular, fístula arteriovenosa, angiomatosis, etc.). El término "angiodisplasia" se acepta como más eficaz para la denominación de estas lesiones puesto que no implica necesariamente un origen congénito. El hecho de que la mayor frecuencia se de en pacientes ancianos ( hasta el 80 %) apoyaría la etiología adquirida. Es posible , y esta explicación estaría apoyada por la existencia en nuestro caso de una diverticulosis, que factores mecánicos de obstrucción intermitente produzcan lesiones isquémicas que degeneren en comunicaciones arteriovenosas. Sería por tanto una de las consecuencias en el tubo digestivo del envejecimiento vascular, y esta teoría se sustenta en el hecho de que las hemorragias digestivas en enfermos operados por angiodisplasia son recurrentes en otras áreas de tubo digestivo. Por otra parte la presencia de lesiones de angiodisplasia en enfermos jóvenes hace pensar en una posible doble etiología para esta lesión: una secundaria más frecuente a cambios sistémicos en pared intestinal y una "verdadera" de carácter congénito.

El diagnóstico clínico debe hacerse mediante arteriografía selectiva en pacientes que presenten hemorragia digestiva recurrente, y /o con estudios isotópicos. El estudio por el patólogo la pieza quirúrgica plantea a veces problemas y es muy conveniente realizar en el mismo quirófano una inyección de un colorante o una arteriografía in situ para localizar las zonas a estudiar. A pesar de todo según algunas series hasta un 30 % de las angiodisplasias diagnosticadas por arteriografía quedan sin una confirmación anatomopatológica suficiente.

La asociación de angiodisplasia de yeyuno con diverticulosis parece ser extremadamente infrecuente, aunque los estudios clásicos de diverticulosis son en general antiguos y en cualquier caso anteriores a la definición concreta de la entidad "angiodisplasia", por lo que sería interesante volver sobre las piezas quirúrgicas de diverticulosis en busca de las mencionadas lesiones vasculares.

## BIBLIOGRAFIA


1.- M. Barenys et al : Hemorragia digestiva baja en pacientes con diagnóstico angiográfico de angiodisplasia de colon. Gastroentero. Hepathol. 1985-8 : 20-26

2.- Duray, Dh. et al. Gastrointestinal angiodysplasia : A possible Component of Von Villebrand disease. Hum. Pathol. 1984.15 : 537-544

3.- Krishnamurthy, Sh. et all : Jejunal diverticulosis. A heterogeneous diseorder caused by a variety of abnormalities of smoth muscle or meyenteric plexus. Gastroenterology, 1983.85 : 538-547.

4.- Levine, D.: Intestinal vascular ectasia. Am. J. Med Medicine : 1984.76 : 1151-1155.

5.- Meyer CH. et al : Arteriovenous malformations of the Bowel : An analysis of 22 cases and a review of the literature. Medicine, 1981.60 : 36-48.

6.- Moore et al : Arteriovenous malformations of the

gastrointestinal tract. Arch. surg. 1976.111 : 381-389.

7.- Odell J.M., et al. Infantile hemorrahgic angiodysplasia Pediatr. Pathol. 1987.7 : 5-6.

8.- Reed, ADK., et al. Pre-and intraoperative localization of small bowell arteriovenous malformation. J. Clin. Gastroenterol.1986.8 : 166-170.

9.- Richardson et al : Bleeding vascular malformations of the intestine. Surg. 1987.84 : 430-436.

10.- Seana, M., et al. Utility of specimen angiography in angiodiysplasia of the colon. Gastroenterology. 1986.91 : 725-729.

11.- Smith Q. et al : Angiodysplasia of the colon. Ach. Surg. 1984.119 :532-536.

12.- Stamm B., et al. Mucosal biopsy of vascular ectasia (angiodysplasia) of the large bowel detected during routine colonoscopic examination Histopathology. 1985. 9 : 639-646.

CASO Nº 7

F. Colina y J. Vargas.
Hospital 12 de Octubre, Madrid.

## DESCRIPCION MICROSCOPICA

En la lámina propia de los villi duodenales se observan gránulos de pigmento marrón-negruzco en el citoplasma de macrófagos y libre en el intersticio. Los gránulos son positivos con PAS y negativos con técnicas de Turnbull y de Masson-Fontana. Sin embargo pierden el color tras tratamiento con agua oxigenada durante 24 horas. La técnica de Perls tiñe un halo periférico en cada gránulo de pigmento. Al ME aparecen en el citoplasma de células histiocitarias mononucleares, bien en el interior de lisosomas o bien por coalescencia y desaparición de membranas lisosomales, en masas amorfas. Son electrondensos y con formas y tamaños irregulares aunque ocasionalmente adoptan estructura paracristalina.

## COMENTARIOS

Existen pocos casos descritos de Pseudomelanosis duodeni (1-14) y todavía carecemos de un conocimiento pleno de tal patología. Se trata de manchas pardo-negruzcas de menos de 2 mm de diámetro, diseminadas por bulbo y segunda porción duodenal, que histológicamente se corresponden con gránulos de pigmento situados en el citoplasma de macrófagos o libres en la lámina propia de la mucosa. En la literatura existe acuerdo en cuanto a las características microscópicas y ultraestructurales del pigmento que son similares a las aquí descritas. Sin embargo, los resultados no son uniformes en cuanto a sus positividades histoquímicas (Tabla I). Se ha interpretado como pigmento melánico, seudomelanina, sulfuro ferroso o hemosiderina. Además, las técnicas espectrofotométricas han demostrado elementos traza (aluminio, magnesio, sílice)

en alguno de los casos reportados (6,9). La ausencia de melanosomas al ME no excluye que se trate de una melanina de obtención a partir de índoles o fenoles exógenos como sucede en la Pseudomelanosis coli, pero en la gran mayoría de los casos publicados se constata una ausencia de uso de laxantes antracénicos. Nuestro caso aporta que se trata de un material heterogéneo, ya que el pigmento tiene caracteres de melanina, de lipofuchina y de hierro férrico. No existe, por tanto, contradicción en las discordancias de los resultados histoquímicos previos, puesto que en un mismo tejido coinciden varias positividades.

La etiología y la patogenia de esta pigmentación permanece desconocida. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con más de 50 años de edad (Tabla II). Se asocia a hipertensión arterial, a hemorragia digestiva, a fallo renal crónico. La mayoría de los pacientes ha tomado fármacos, destacando entre ellos los antihipertensivos (hidralazina, propanolol, tiazidas). Algunos de estos compuestos contienen un anillo benzénico que puede ser convertido en productos similares a la melanina por la tirosinasa celular. La demostración de oligoelementos en uno de los casos parece relacionarla estrechamente con la ingesta de antiácidos. Esta asociación con administración de fármacos no basta para hacerlos responsables, al menos por sí solos, de la pseudomelanosis duodenal puesto que su escasa incidencia contrasta con el frecuente uso de tales medicamentos. Debe, por tanto, existir algún otro factor coadyuvante.

Con este caso se ha querido ejemplificar el creciente desarrollo de la correlación endoscópico-histológica. Ella exige de los patólogos no solo que diagnostiquen, sino

que informen del trasfondo microscópico de cualquier cambio de color, forma o consistencia de las mucosas digestivas. La patología digestiva se ha hecho similar a la dermatopatología correlacionando máculas, pápulas, nódulos, etc., con cambios histológicos y hoy es difícil que el endoscopista se conforme con un diagnóstico anatomopatológico de "cambios inespecíficos".

BIBLIOGRAFIA


1. Bisordi WM, Kleiman MS: Melanosis duodeni. Gastrointes Endosc 1976; 23: 37-38.
2. Breslaw L: Melanosis of the duodenal mucosa. Gastrointest Endosc 1980; 26: 45-46.
3. Cowen ML, Humphries TJ: Pseudomelanosis of the duodenum. Gastrointest Endosc 1980; 26: 107-108.
4. Ganju S, Adomavicius J, Salgia K y cols: The endoscopic picture of melanosis in the duodenum. Gastrointest Endosc 1980; 26: 44-45.
5. Sharp JR, Insalaco SJ, Johnson IF: "Melanosis" of the duodenum-associated with a gastric ulcer and folic acid deficiency. Gastrointest Endosc 1980; 78: 366-369.
6. Pounder DJ, Ghadially TN, Mukherjee TM y cols: Ultrastructure and electron-probe X-ray analysis of the pigment in melanosis duodeni. J Submicrosc Cytol 1982; 14: 389-400.
7. Steckman M, Bozymski EM: Hemosiderosis of the duodenum Gastrointest Endosc 1983; 326-327.
8. Yamase H, Norris M, Gillies C: Pseudomelanosis duodeni: a clinicopathologic entity. Gastrointest Endosc 1985; 31: 83-86.
9. Pounder DJ: The pigment of duodenal melanosis is ferrous sulfide. Gastrointest Endosc 1983; 29: 257.

10. Fisher SE, Kahn E, Ellis A: Melanosis duodeni in a child with congenital hepatic fibrosis and renal failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983; 2: 567-569.
11. Gupta TP, Weinstock JV: Duodenal Pseudomelanosis associated with chronic renal failure. Gastrointest Endosc 1986; 32: 358-360.
12. Castellano G, Camga F, Lopez I y cols: Pseudomelanosis of the duodenum. J Clin Gastroenterol 1988; 10: 150-154.
13. Lin HJ, Tsay SH, Chiang H y cols: Pseudomelanosis duodeni. Case report and review of literature. J Clin Gastroenterol 1988; 10: 155-159.
14. Kuo YC, Wu CS: Duodenal melanosis. J Clin Gastroenterol 1988; 10: 160-164.

TABLA I. PSEUDOMELANOSIS DUODENAL. A.P.

| CASO | (CITA) | PERLS | TURNBULL | PAS | M-FONTANA | H202 | ME | INTERPRETACION |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | N | N | N | N | N | N | Melanina |
| 2 | 2 | (-) | (-) | N | N | N | N | Melanina |
| 3 | 3 | (-) | N | (+) | (+) | N | N | Pseudomelanina (lipofuchina) |
| 4 | 4 | N | N | N | (+) | N | N | Melanina |
| 5 | 5 | (-) | (-) | (+) | (+) | N | Si | No melanina. No lipofuchina |
| 6 | 6 | N | (-) | (+) | (-) | (-) | Si | Sulfuro de Fe. |
| 7 | 7 | (+) | N | (-) | (-) | (-) | N | Hemosiderina |
| 8 | 8 | (±) | N | N | N | N | Si | Sulfuro y óxido de Fe. |
| 9 | 10 | N | N | N | (+) | (+) | Si | Melanina |
| 10 | 11 | (±) | N | N | N | N | N | No Fe. férrico |
| 11 | 11 | (±) | N | N | N | N | N | No Fe. férrico |
| 12 | 11 | (±) | N | N | N | N | N | No Fe. férrico |
| 13 | 12 | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | Si | Lipofuchina. Melanina. Fe. |

N = no hecho.

TABLA II. PSEUDOMELANOSIS DUODENAL. ASOCIACIONES

| CASO | CITA | SEXO | EDAD | ENFERMEDADES | MEDICACION |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | V | 43 | FRC, D | gha, i |
| 2 | 2 | V | 64 | HA, FRC, D | gha, i |
| 3 | 3 | M | 62 | HA | prop, tia, hid, md |
| 4 | 4 | M | 57 | HA | prop, tia, hid, otr |
| 5 | 5 | M | 68 | HA | prop, tia, hid, otr |
| 6 | 6 | M | 60 | UG | - |
| 7 | 7 | M | 65 | HA | hid, sf, otr |
| 8 | 8 | M | 66 | HA, FRC | prop, hid, otr |
| 9 | 10 | M | 1'5 | HA, FRC | prop, fur |
| 10 | 11 | M | 68 | FRC, D, HD | hid, md, fur, gha |
| 11 | 11 | M | 66 | FRC, D, HD | gha, sf, otr |
| 12 | 11 | M | 69 | HA, FRC, HD | hid, fur, otr |
| 13 | 12 | M | 65 | HA | prop, hid, tia, gha, otr |

FRC: fallo renal crónico; D: diabetes; HA: hipertensión arterial; UG: úlcera gástrica; HD: hemorragia digestiva.

gha: gel hidroxido aluminio; i: insulina; prop: propanolol; tia: tiazidas; hid: hidralazina; md: metildopa; sf: sulfato férrico; fur: furosemida; otr: otros fármacos.

## Caso 8

A. Salas.
Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.

HISTORIA CLINICA

Niña de 14 años con episodios recurrentes de suboclusión intestinal y distensión abdominal. T.E.G.I.: Dilatación de asas de intestino delgado, más acusada en la porción distal, sin apreciarse obstrucción orgànica. La manometrìa intestinal evidenció contracciones de amplitud disminuida sin anomalìas en la propagación de complejos motores. "Breath test" de glucosa positivo, atribuido a sobrecrecimiento bacteriano.

Tras un episodio de suboclusión presentó distensión abdominal masiva y cuadro de abdomen agudo que obligó a practicar laparotomìa. En la intervención se observó gran dilatación de asas de intestino delgado y extensas areas de aspecto infàrtico, con exudado fibrinoso peritoneal, sin evidencia de perforación. Se resecaron 108 cm. de yeyuno distal e ileon. La pieza quirùrgica mostró en su mayor parte necrosis hemorràgica transmural, con preservación de un segmento corto en ambos extremos.

DESCRIPCION MICROSCOPICA

En el estudio histològico se apreciaron signos de isquemia aguda con necrosis transmural en la mayor parte de la pieza. En las zonas respetadas de ambos extremos se observaron importantes alteraciones en la muscular propia, con degeneración de fibras musculares (vacuolización, fragmentación, hipercromasia focal) y sustitución por tejido fibroso. La lesión era difusa y afectaba a las dos capas musculares, aunque variaba de intensidad según las zonas y, en general, la capa circular esta-

ba más dañada. La muscularis mucosae presentaba àreas de hipertrofia con vacuolización de fibras. Muchos de los vasos intramurales y mesentèricos mostraban una pared muscular muy engrosada, con disminución del calibre de la luz y presencia de ocasionales trombos venosos recientes. En el mùsculo liso vascular se evidenciaron también signos degenerativos y fibrosis. No se observaron alteraciones de los plexos mientèricos.

DIAGNOSTICO: MIOPATIA VISCERAL. INFARTO DE INTESTINO DELGADO

DISCUSION

El Sìndrome de pseudoobstrucción intestinal crònica se caracteriza por un cuadro clìnico recurrente o mantenido de oclusión intestinal, en ausencia de obstrucción orgànica de la luz. Se trata, por tanto, de un trastorno de la motilidad intestinal que puede ser secundario a una enfermedad sistèmica (amiloidosis, diabetes mellitus, esclerosis sistèmica, etc...) o primario. Las formas primarias o idiopàticas se dividen actualmente, según la lesión morfològica de base, en dos tipos: NEUROPATIAS y MIOPATIAS VISCERALES, pudiendo presentarse ambas de forma familiar o esporàdica. Los dos tipos tienen una expresión clìnica similar, con dilatación del segmento o segmentos afectados y signos de oclusión. El diagnòstico se hace mediante la manometrìa intestinal y la biopsia quirùrgica, que comprueba la existencia de lesiones a nivel de los plexos nerviosos o la musculatura lisa intestinal.

Los pacientes con MIOPATIA VISCERAL (también llamada Miopatìa de vìscera hueca), tanto en las distintas variantes familiares como en los casos esporàdicos, presentan las mismas alteraciones morfològicas, consistentes en degeneración progresiva y fibrosis de la musculatura lisa de la pared intestinal.El estudio ultraestructural confirma la degeneración celular,

apreciandose pèrdida de miofilamentos, con la consiguiente vacuolización citoplasmàtica. En los primeros casos publicados se constató la afectación preferente de la capa longitudinal, y se sugirió que este hecho podrìa ser importante en eldiagnòstico diferencial morfològico con las lesiones de la esclerosis sistèmica, que predominan en la capa circular. No obstante, en publicaciones posteriores se ha comprobado que ambas capas pueden resultar igualmente dañadas y que existe gran variabilidad en la distribución y severidad de las lesiones, en función del segmento estudiado.

En algunos pacientes se afecta, además de la musculatura lisa de la pared intestinal, la del tracto urinario, manifestàndose clìnicamente con atonìa y dilatación vesical. Pero sòlamente en una publicación reciente se han descrito lesiones similares afectando a la musculatura lisa vascular en dos casos de miopatìa visceral familiar. Esta circunstancia, presente en nuestra paciente, podrìa explicar la peculiar evolución clìnica. Es sabido que la dilatación mantenida del colon puede ocasionar isquemia local por aumento de la tensión de la pared. Pero es muy improbable que la dilatación del intestino delgado, que nunca llega a alcanzar el calibre de un megacolon, justifique por sì sola una isquemia tan importante como en nuestro caso. Creemos que las lesiones vasculares fueron un factor coadyuvante decisivo. Es posible que el contexto clìnicopatològico de la miopatìa visceral sea más amplio de lo que inicialmente se pensó y que las manifestaciones digestivas sean, al menos en algunos casos, sòlo un aspecto dentro de una miopatìa generalizada de mùsculo liso.

BIBLIOGRAFIA

1. Mitros FA, Schuffler MD, Teja K, Anuras S. Pathologic features of familial visceral myopathy. Hum Pathol 1982; 13: 825-833.

2. Smith JA, Hauser SC, Madara JL. Hollow visceral myopathy. A light and electron-microscopic study. Am J Surg Pathol 1982; 6: 269-275.

3. Fitzgibbons PL, Chandrasoma PT. Familial visceral myopathy. Evidence of diffuse involvement of intestinal smooth muscle. Am J Surg Pathol 1987; 11: 846-854.

4. Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric findings. Gut 1987; 28: 5-12.

5. Alstead EM, Murphy MN, Flanagan AM, Bishop AE, Hodgson HJF. Familial autonomic visceral myopathy with degeneration of muscularis mucosae. J Clin Pathol 1988; 41: 424-429.

6. Venizelos ID, Shousha S, Bull TB, Parkins RA. Chronic intestinal pseudo-obstruction in two patients. Overlap of features of systemic sclerosis and visceral myopathy. Histopathology 1988; 12: 533-540.

## Caso 9

A. Salas.
Hospital Valle de Hebrón, Barcelona.

HISTORIA CLINICA

Mujer de 46 años. En 1979 episodio de rectorragias diagnosticado de colitis ulcerosa. Desde entonces, deposiciones sanguinolentas (1/2 dia) con brotes diarreicos ocasionales de varios meses de duración. Tratada con salazopirina y enemas de corticoides. Desde el inicio presenta brotes de aftas bucales.

Ingresa en Mayo de 1987 por agravamiento de su sintomatología intestinal a la que se añaden dolor epigàstrico y artritis en tobillo y rodilla derechos. Cuadro tòxico con astenia, anorexia y pèrdida de 5 Kg. de peso en el ùltimo mes.

Durante su estancia presenta varios picos febriles. Erupción pustulosa con necrosis y craterificación en piel (extremidades, cara y cuero cabelludo) y mucosas (conjuntiva, boca y genitales externos). Posteriormente se desarrollan lesiones similares en las zonas de venopunción. La endoscopia alta demuestra úlceras en sacabocados de aspecto agudo en esòfago, estòmago normal y lesiones erosivas superficiales en duodeno.

Bruscamente, presenta un cuadro de dolor intenso en FII con vòmitos biliosos, hipotensión y abdomen distendido doloroso. RX: Neumoperitoneo. Se interviene de urgencia encontrando una pequeña perforación libre en sigma. Se practica hemicolectomìa izquierda. El postoperatorio es tormentoso, presentando dehiscencia de suturas, peritonitis y absceso pèlvico que obligan a reintervenir. Fallece a los 25 dias de la primera intervención. No se concede la autopsia.

DESCRIPCION ANATOMOPATOLOGICA

DESCRIPCION ANATOMOPATOLOGICA

La pieza quirùrgica mediа 45 cm. de longitud y mostraba extensas ulceraciones longitudinales confluentes, con puentes de mucosa conservada. En el estudio histològico se comprobó que las ulceraciones eran profundas, alcanzando en algunos puntos la muscular propia, con tejido de granulación en su fondo y presencia ocasional de fisuras. Marcado edema y congestión vascular en submucosa. Ausencia de inflamación transmural, hiperplasia linfoide , granulomas y fibrosis significativa en submucosa y serosa. En las zonas conservadas, la mucosa mostró inflamación inespecìfica focal con presencia de algunas ùlceras aftoides sin relación con acùmulos linfoides. Se observaron fenòmenos de "vasculitis linfocitaria" en algunos vasos venosos de la submucosa.

DIAGNOSTICO: COLITIS EN EL SINDROME DE BEHÇET

DISCUSION

El Sìndrome de Behçet (SB) fué descrito inicialmente como un triple complejo sintomàtico constituido por ulceraciones orales y genitales e iridociclitis. En la actualidad se reconoce como un proceso inflamatorio sistèmico de causa desconocida, que puede presentar gran variabilidad sintomàtica. Se han postulado varias teorìas patogènicas, prevaleciendo actualmente las que consideran un origen autoinmune; incluso algunos autores creen que se trata de una forma de vasculitis sistèmica.

En orden a establecer el diagnòstico clìnico, se han agrupado las manifestaciones del SB en criterios mayores (aftas bucales, ùlceras genitales, lesiones cutàneas e inflamación ocular) y menores (artritis, lesiones cardiovasculares, digestivas, del SNC, etc....), requirièndose como mìnimo la concurrencia de 3 de los 4 criterios mayores.

La participación digestiva en el SB es poco frecuente, aunque se han descrito lesiones en todos los tramos del tubo digestivo, preferentemente en ìleon terminal y ciego. Màs infrecuente aùn es que el cuadro digestivo sea, como en èste caso, el principal protagonista de la enfermedad. En la colitis del SB se puede afectar cualquier porción del colon, aunque en los casos publicados se ha reconocido cierta preferencia por la mitad derecha y, frecuentemente, una distribución discontinua de las lesiones. La morfologìa es inespecìfica y consiste en la presencia de ulceraciones mùltiples, de tamaño y profundidad variable, con tendencia a la formación de fisuras y a la perforación; ocasionalmente se han observado fenòmenos de vasculitis linfocitaria en pequeños vasos submucosos. En algunos de los casos publicados se ha apreciado una similitud morfològica con la colitis ulcerosa, pero habitualmente la distribución y morfologìa de las lesiones guarda más semejanza con la enfermedad de Crohn, aunque faltan algunas de las manifestaciones fundamentales de esta ùltima enfermedad, tales como fibrosis submucosa, hiperplasia linfoide transmural y granulomas.

Es evidente que, tanto desde el punto de vista clìnico como patològico, se plantea un importante problema de diagnòstico diferencial con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sobre todo si se considera que en algunos casos de EII se han reconocido manifestaciones extradigestivas superponibles a las del SB. Ello hace que el diagnòstico sea muy dificil y sòlo se pueda establecer aplicando conjuntamente estrictos criterios clìnicos y patològicos. No obstante, es posible que esta separación sea arbitraria y que lo que consideramos entidades distintas no sean más que diferentes expresiones de un amplio espectro lesional. Esta es una opinión sugerida por varios autores, teniendo en cuenta que tanto la EII como el SB son procesos de causa desconocida, en cuya patogenia probable-

mente participan alteraciones inmunolòǵicas similares.

BIBLIOGRAFIA

1. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. Hum Pathol 1985; 16: 790-795.

2. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behçet's disease: review of 136 surgical cases in the japanese literature. Dis Colon Rectum 1981; 24: 103-106.

3. Lee RG. The colitis of Behçet's syndrome. Am J Surg Pathol 1986; 10: 888-893.

4. Anti M, Marra G, Rapaccini GL et al. Esophageal involvement in Behçet's syndrome. J Clin Gastroenterol 1986; 8: 514-519.

## CASO Nº 10: ADENOCARCINOMA MELANÓTICO DE LA UNIÓN ANO-RECTAL

M. Jesús Coma del Corral. Hospital General Yagüe de BURGOS

### INTRODUCCIÓN

La aparición de melanomas malignos extracutáneos es rara, pero no exceptional, y puede ocurrir en variados órganos, entre ellos el recto (Wanebo y col., 1981. Gómez Iglesias y col., 1987. Fradejas López y col., 1988).

La existencia de células neoplásicas, productoras de melanina, en tumores distintos de nevus y melanomas ha sido demostrada en el sistema nervioso central: meduloblastomas (Boesel y col., 1978) meningiomas (Steinberg y col., 1978), ependimomas (McCloskey y col., 1976) y carcinoma de plexos coroideos (Lana-Peixoto y col., 1977), en el sistema nervioso periférico (Mandybur, 1974), y otras diversas neoplasias, de origen relacionado con la cresta neural.

Es verdaderamente exceptional la aparición de tumores epiteliales glandulares con pigmento melánico y, en la unión ano-rectal, solo ha sido descrito en una ocasión (Chumas y Lorelle, 1981). Este es un nuevo caso de adenocarcinoma melanótico de la unión ano-rectal.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Mujer de 76 años con disquecia progresiva, que ingresó a causa de obstrucción anal. A la exploración física y endoscópica se observaron multiples nódulos de consistencia dura, que afectaban todo el canal anal y se extendían por la piel perianal. Se realizó primero una colostomía de descarga y biopsia, que confirmó la malignidad. Posteriormente se practicó una resección abdomino-perineal y de pared vaginal posterior, que estaba afectada por el tumor.

Macroscópicamente se observó una tumoración parcialmente ulcerada que afectaba todo el recto, infiltraba la pared posterior vagina y se extendía por el

*periné. Presentaba color blanquecino, excepto a nivel de la zona de transición de la mucosa, en un área menor de 1 cm, localizada aproximadamente en la línea dentada, que presentaba una coloración pardo oscura, casi negra, de contorno festoneado. Se aislaron nueve ganglios linfáticos en el meso, de los cuales tres se hallaban afectados por el tumor.*

*Microscópicamente se trata de un adenocarcinoma convencional, ulcerado en superficie. El los cortes de la zona pigmentada, correspondientes al área de transición ano-rectal, las pseudoglándulas tumorales, presentan granulaciones pigmentadas, de color marrón, en cantidad variable de unas células a otras, que se observan facilmente en las preparaciones teñidas con H.E.. El pigmento es argentafín, y se tiñe positivamente con la técnica de Masson-Fontana. La pigmentación es más abundante en las áreas superficiales del tumor, pero puede hallarse focalmente en zonas profundas. Había permeación tumoral linfática y perineural. En el resto de la pieza quirúrgica no fueron identificadas células névicas ni actividad melanocítica juntural*

*Ultraestructuralmente se observan en el tumor tres distintas poblaciones celulares: una, la más abundante, corresponde a células cilíndricas unidas por desmosomas e interdigitaciones, de nucleo basal, con microvellosidades apicales, que contiene en el citoplasma , además de ribosomas, mitocondrias y retículo endoplásmico, vacuolas con mucina y melanosomas en distintos estadíos evolutivos que están rodeados por doble membrana adoptando un aspecto vacuolar. Otro tipo celular corresponde a células irregulares, con abundantes procesos dendríticos que se proyectan sobre las membranas superficiales de las células epiteliales anteriormente descritas, y contienen en su citoplasma melanosomas no rodeados de membrana, en todos los estadíos del desarrollo. Estas células corresponden a melanocitos. El tercer tipo celular combina rasgos de los dos anteriores, es decir, mucina citoplasmática y melanosomas no rodeados de membrana.*

## *DISCUSION*

*La existencia de tumores con pigmento melánico u organelas melanogénicas, diferentes de los nevus y melanomas, y de los tumores del S.N.C., incluye tumores de las vainas neurales (Mandibur, 1974; Mennenmeyer y col., 1979; Killeen y col., 1988), el sarcoma de células claras de tendones y aponeurosis (Boudreaux y*

*Waisman, 1978), neuroblastoma (Mullins, 1980) el ganglioneuroblastoma (Hahn y col., 1976), tumores malignos melanocíticos neuroectodérmicos (Dehner y col., 1979; Navas Palacios, 1980), y tumores neuroendocrinos: carcinoides en el bronquio (Cebelín, 1980) y en el timo (Ho y col., 1977) y carcinoma medular de tiroides (Marcus y col.,1982), todos ellos relacionados con las células melanogénicas de la cresta neural (Pearse, 1977).*

*Han sido descritos otros raros casos de tumores epiteliales malignos con pigmentación melánica, denominados genericamente carcinomas melanóticos: carcinomas de mama (Azzopardi y Eusebi, 1977. Marco y col., 1988), de glándula prostática (Aguilar y col.1982), glándulas salivares (Aufdemorte y col., 1985), laringe (Di Gregorio y De Gaetani, 1983) y ha sido observadala pigmentación incluso en las metástasis ganglionares de un carcinoma oral (Gough y Benediktsson, 1983).*

*El adenocarcinoma melanótico de la unión ano-rectal, al que corresponde este caso, fué descrito en 1981 por Chumas y Lorelle, en un varón de 56 años. El tumor media tres cm de eje máximo, de los cuales, en un área de un cm se observaba macroscópica y microscopicamente la pigmentación. En nuestro caso, estaba afectado todo el canal anal, la pared vaginal posterior y parte del periné, sin embargo, el área de pigmentación del tumor media, como en el caso de Chumas y Lorelle (1981), solo un centímetro.*

*En estos tumores, la melanosis es atribuída al resultado de fagocitosis o transferencia de melanina producida por los melanocitos presentes en el area que colonizan el tumor, con fagocitosis del pigmento por las células neoplásicas del adenocarcinoma: es decir, la melanina no es producida por las células tumorales, sino que proviene de los melanocitos presentes en el epitelio cloacogénico, que han emigrado al interior del tumor. Verdín y col. (1988) han demostrado la presencia de melanocitos normales en la mucosa rectal, mediante inmunohistoquímia y microscopía electrónica, situados entre el epitelio cilíndrico de las glándulas mucosecretoras del recto, en contacto con la membrana basal. Esta hipótesis es apoyada por el estudio topográfico de nuestro caso donde se observa que, no solo en el área de transición ano-rectal hay melanosis en las células tumorales, sino que puede observarse también, ocasionalmente, en zonas profundas infiltradas.*

*BIBLIOGRAFIA*

*Azzopardi J.G., Eusebi V.: Melanocyte colonization and pigmentation of breast carcinoma. Histopathology 1: 21-30, 1977.*

*Aguilar M., Gaffney E.F., Finnerty D.P.: Prostatic melanosis with involvement of bening and malignant epithelium.J. Urol. 128: 825-827, 1982.*

*Aufdemorte T.B., Van Sickels J.E., Glass B.J.: Melanin pigmentation in a mucoepidermoid tumor of a minor salivary gland. J. Oral Maxilofac Surg. 42: 876-879, 1985.*

*Boesel C.P., Suhan J.P., Sayers M.P.: Melanotic.medulloblastoma. Report of a case with ultrastructural finding. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 37: 531-543, 1978.*

*Boudreaux D., Waisman J.: Clear cell sarcoma with melanogenesis. Cancer: 41, 1387-1394, 1978*

*Cebelín M.: Melanocytic bronchial carcinoid tumor. Cancer 46:1843-1848, 1980*

*Chumas J.C., Lorelle C.A.: Melanotic adenocarcinoma of the anorectum. Am. J. Surg. Pathol., 5: 711-717, 1981.*

*Dehner L.P., Sibley R.K., Sauk J.J. et al.: Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a clinical, pathologic, ultrastructural and tissue culture study. Cancer 43: 1389-1410, 1979.*

*Di Gregorio C., De Gaetani C.F.: Melanosis of the larynx: A case report. Appl. Pathol. 1: 10-13, 1983.*

*Fradejas López J.M., Daura Saez A., Gómez Maestro P., Pérez Núñez, M., Sánchez Urdazpal L., Ruiz de Adana J.C. y Moreno Azcoita M.: Melanomas ano-rectales. Aportación de dos nuevos casos. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 74: 377-379, 1988.*

*Gómez Iglesias S., Domínguez Hinarejo G., Colina Alonso C., Martínez Araque M.J., y Terradez Raro J.J.: Melanoma maligno ano-rectal. Presentación de seis casos y revisión de la literatura. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 72: 19-24, 1987.*

*Gough J.C., Benediktsson H.: Melanocyte colonization of nodal metastasis from oral carcinoma. Hum. Pathol. 14: 373-374, 1983.*

*Hahn J.F., Netsky M.G., Butler A.B., Sperber E.E.: Pigmented ganglioneuroblastoma: relation of melanin and lipofucsin to schwannomas and other tumors of neural crest origin. J Neuropathol. Exp. Neurol. 35: 393-403, 1976.*

*Ho F.C.S., Ho J.C.I.: Pigmented carcinoid tumor of the thymus. Histopathology 1: 363-369, 1977.*

*Killeen R.M., Davy C.L., Bauserman S.C.: Melanocytic schwannoma. Cancer: 62, 174-183, 1988.*

*Lana-Peixoto M.A., Lagos J., Silbert S.W.: Primary pigmented carcinoma of the choroid plexus. A light and electron microscopic study. J. Neurosurg 47: 442-450, 1977.*

*Mandybur T.I.: Melanotic nerve sheath tumors. J. Neurosurg, 41:187-192, 1974.*

*Marco V., Autonell J., Cirera L., Gay M.: Breast cancer melanosis in a post-mastectomy scar. Cancer, 62: 206-209, 1988.*

*Marcus J.N., Dise C.A., Livolsi, V.A.: Melanin production in a medullary thyroid carcinoma. Cancer 49: 2518-2526, 1982.*

*McCloskey J.J., Parker J.C., Brooks W.H., Blacker H.M.: Melanin as a component of cerebral gliomas. The melanotic cerebral ependymoma. Cancer 37: 2372-2379, 1976.*

*Menenmeyer R.P., Hammar, S.T., Tytus, J.S., Hallman K.O., Raisis, J.E., Bockus D.: Melanotic schwannpoma: clinoical and ultrastructural studies of three cases with evidence of intracellular melanin synthesis. Am. J. Surg. Pathol. 3: 3-10, 1979.*

*Mullins J.D.: A pigmented differentiating neuroblastoma. A light and ultrastructural study. Cancer, 46: 522-528, 1980.*

*Navas Palacios J.J.: Malignant melanotic neuroectodermal tumor. Light and electron microscopic study. Cancer, 46: 529-536, 1980.*

*Pearse A.G.E.: The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: related "endocrine" peptides in brain, intestine, pituitary, placenta and anuran cutaneous glands. Med. Biol. 55: 115-125, 1977.*

*Steinberg J.M., Gillespie J.J., Mackay B., Benjamin R.S., Leavens M.E.: Meningeal melanocitoma with invasion of the thoracic spinal cord. Case report. J. Neurosurg. 48: 818-824, 1978.*

*Wanebo H.J., Woodruff J.M., Farr G.H., Quan S.H.: Anorectal melanoma. Cancer 47: 1891-1900, 1981.*

*Werdin C., Limas C., Knodell G.: Primary malignant melanoma of the rectum. Evidence for origination from rectal mucosal melanocytes. Cancer 61: 1364-1370, 1988.*

CASO 11



J. Sanz, L. Ortega, J.A. López-García.
Hospital San Carlos, Madrid.

# TUMOR PAPILAR SOLIDO Y QUISTICO DEL PANCREAS. PRESENTACION DE UN CASO ASOCIADO A SARCOMA DE EWING OSEO

## INTRODUCCION

La neoplasia epitelial sólida y papilar del páncreas constituye una entidad morfológica característica que ha sido diagnosticada casi exclusivamente en mujeres jóvenes con un rango de edad entre los 10 y 30 años. Aunque se considera benigna, en algunos casos el tumor ha presentado recurrencias e incluso metástasis a distancia. Su naturaleza celular es discutida, aunque hay cierto acuerdo sobre su origen epitelial. Por su histogenesis desconocida y su baja frecuencia ha recibido diferentes sinónimos como tumor de células acinares sólido y quístico, neoplasia epitelial papilar y tumor quístico papilar.

Presentamos un caso de esta neoplasia que apareció en una niña con antecedentes de sarcoma de Ewing óseo. Esta asociación no ha sido comunicada hasta la fecha.

## DESCRIPCION DEL CASO

La paciente, una niña de 14 años de edad, acudió al Hospital San Carlos en Diciembre de 1985 por paraparesia de extremidades inferiores, con antecedentes de parestesias desde 6 meses antes del ingreso. Los estudios radiológicos demostraron la existencia de una lesión lítica en la vértebra L4 con afectación de partes blandas. Por este motivo se realizó una biopsia con fines diagnósticos. El estudio

morfológico de la misma demostró la existencia de un sarcoma de Ewing, motivo por el que la enferma fue sometida a un protocolo quimioterapeútico (T9, Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

Cuatro meses más tarde en una ecografía abdominal se descubrió la existencia, en la cola pancreática, de una masa hipodensa de 2.5x3 cm. El TAC demostró que se trataba de una masa sólida, por lo que se realizó una segunda intervención quirúrgica para establecer la naturaleza de la lesión. Se resecó la cola pancreática y se tomaron biopsias de los músculos paravertebrales que mostraban persistencia del sarcoma de Ewing.

El páncreas mostraba un nódulo sólido y bien definido de 3 cm de diámetro máximo. La pieza quirúrgica fue recibida en formol y de ella se tomaron muestras tanto para microscopía óptica como electrónica.

## RESULTADOS

### Microscopía óptica

Los rasgos morfológicos son similares a los descritos por otros autores. La neoplasia está bien delimitada por una cápsula conectiva de grosor variable que muestra pequeños septos que se dirigen hacia el interior. No obstante, en algunas zonas la cápsula se interrumpe y las células neoplásicas se disponen en íntimo contacto con el páncreas adyacente, e incluso, ocasionalmente, se observan trombos linfáticos.

El patrón de crecimiento es variable según las zonas, con

áreas de papilas de tallos hialinizados que se disponen en el interior de espacios microquísticos. Junto a éstas, se observan nidos sólidos y cordones delimitados por un estroma hialinizado, negativo para las tinciones de amiñoide, que está en íntima relación a espacios vasculares.

Un hallazgo interesante es la presencia, en el seno del tumor, de estructuras pancreáticas normales. Así se ven nervios, conductos excretores pequeños y grandes e islotes. Algunos de estos tienen aspecto atrófico.

A gran aumento se comprueba el isomorfismo de las células neoplásicas, que son cuboideas de núcleo redondeado con frecuentes plegaduras y nucleolo evidente. En algunas zonas las células forman "pseudorosetas" en torno a un material fibrilar basófilo PAS negativo.

Histoquímica e inmunohistoquímica.

Se observa gránulos argirófilos en los islotes y en alguna célula aislada, con un patrón de tinción positiva similar al obtenido para sustancias endocrinas con inmunoperoxidasa como: polipéptido pancreático, insulina, glucagón y somatostatina. El VIP es negativo.

Las enzimas enolasa neuronal específica y la Alfa-1-Antitripsina muestran positividad intensa difusa, mientras que las tinciones de filamentos intermedios (queratina y vimentina) son negativas.

Microscopía electrónica.

El estudio ultraestructural demuestra artefactos secundarios a la fijación en formol, no obstante determinados

hallazgos son de interés.

La dotación organélica es escasa, se observan pequeñas áreas intracelulares electrodensas que podrían interpretarse como gránulos de prozimógeno. Hay uniones intercelulares y plegamientos de membrana en torno a microluces. En ocasiones las células muestran abundantes organelas con mitocondrias prominentes, RER, annulate lamellae e incluso gránulos neuroendocrinos.

## DISCUSION

Al considerar esta neoplasia hay dos puntos de interés. En primer lugar, sus características clinicopatológicas, tanto por su aparición preferente en mujeres jóvenes como por su aparente buen pronóstico. Nuestro caso es único por la aparición en una niña portadora de un sarcoma de Ewing, que fue diagnosticada en el seguimiento tras terapeútica. Actualmente la niña está libre de ambas neoplasias. En relación al pronóstico creemos que se trata de una lesión potencialmente agresiva, hecho que ya ha sido recalcado en la bibliografía. Más aún hay rasgos morfológicos de "agresividad", como la invasión capsular y vascular.

El segundo aspecto interesante del tumor es la controversia existente acerca de su histogénesis. Aunque parece, por los datos procedentes de la literatura y por la experiencia de nuestro propio caso que esta neoplasia puede mostrar diferenciación multipotencial.

Así es evidente la diferenciación neuroendocrina, tanto por el estudio inmunohistoquímico como ultraestructural. Este

último nos demuestra la diferenciación acinar (gránulos de prozimógeno, annulate lamellae y riqueza de RER). En cuanto a las técnicas de inmunohistoquímica sugieren un desarrollo celular pobre, por lo que, de acuerdo con otros autores pensamos que este tumor es una neoplasia derivada de células pancreáticas multipotenciales.

XIV CONGRESO NACIONAL DE ANATOMIA PATOLOGICA
SEMINARIO HISTOLÓGICO DE TUMORES OSEOS
REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES OSEOS

CASO 1 (Dr. J.M. Loizaga Iriondo)
Fibrohistiocitoma maligno de epífisis inferior de radio.

CASOS 2 y 3 (Dr. J.M. Loizaga Iriondo)
Rabdomiosarcoma invasor de hueso.

CASO 4 (Dr. López Barea)
Osteosarcoma perióstico (periostal), de tibia.

CASO 5 (Dr. López Barea)
Displasia ósea fibrosa.

CASO 6 (Dr. López Barea)
Fibrohistiocitoma benigno de hueso.

CASO 7 (Dr. M. Calvo Asensio)
Osteosarcoma de grado medio de malignidad histológica (desdiferenciación de un tumor benigno diagnosticada 10 años antes).

CASO 8 (Dr. Calvo Asensio)
Osteosarcoma.

CASO 9 (Dr. Calvo Asensio)
Hemangioendotelioma epitelioide primario de hueso (hemangioma histiocitoide).

CASO 10 (Dr. Martínez Tello)
Lesión ósea en osteodistrofia renal.

CASO 11 (Dr. Martínez Tello)
Condrosarcoma desdiferenciado de costilla.

CASO 12 (Dr. Martínez Tello)
Tenosinovitis nodular con signos histológicos de intensa atipia (¿Tumor maligno de células gigantes de las vainas tendinosas?).

## CASO 1.- HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO.

Este caso se ajusta a lo común para este tipo de tumores, en unos aspectos y se sale de los mismos en otros. Se trata de un varón de 43 años, lo cual está dentro de la norma para este proceso; sin embargo, no es corriente la localización en radio, ya que menos del 1% suelo tener tal localización. Es también poco frecuente que afecte a la epífisis de forma tan masiva como el caso que comentamos, puesto que son tumores preferentemente metafisarios. En nuestro caso fue diagnosticado clínica y radiológicamente de Tumor de Células Gigantes, en base a su localización epifisaria y a su patrón osteolótico; no obstante, este patrón osteolítico no es el propio del típico tumor de células gigantes, puesto que falta la insuflación en burbujas.

Histológicamente combina el patrón fibroblástico con típica disposición estoriforme y células gigantes muy irregulares con signos claramente de malignidad. Descrito por O'Brien y Stout en 1964 en hueso, puede ser primario o secundario a infarto óseo, enfermedad de Paget, radioterapia, etc. Plantea problemas de diagnóstico diferencial con el fibrosarcoma y con el osteosarcoma, en efecto, es una neoplasia entresacada. del fibrosarcoma óseo con el cual estuvo confundido durante años, como fibrosarcoma peculiar, de mayor agresividad que el convencional y de aspecto histológico más anaplásico.

Una peculiaridad difícil de interpretar es la de aquellos casos que cursan con depósitos de osteoide, semejantes a los del osteosarcoma y que sin embargo, por la edad, localización e histología, más parecen un histiocitoma fibroso maligno que un osteosarcoma, en estos casos o admitimos la posibilidad de que formen osteoide o son osteosarcomas atípicos.

## CASOS 2 y 3.- RABDOMIOSARCOMA INVASOR DE HUESO.

A través de dos casos de rabdomiosarcoma invasor de hueso, pretendemos llamar la atención hacia este proceso, que al comportarse como un tumor primario óseo sumamente maligno no acostumbra a entrar en la consideración del diagnóstico diferencial, tanto clínico como radiológico, como histológico.

En total tenemos la experiencia de tres casos, dos de ellos en niños y otro en adulto. El hecho común en todos ellos, es una extraordinaria destrucción de uno o varios huesos.

Conviene, sin embargo, un correcto y rápido diagnóstico dada la buena respuesta de estos tumores al tratamiento no quirúrgico, si bien nuestros casos fueron avanzados y hubo de practicarse amplias resecciones, junto con quimioterapia.

## CASO 4.- OSTEOSARCOMA PERIOSTICO.

Esta entidad clinicopatológica no ha sido individualizada aún por la OMS. Se define como un tumor maligno, en general de pequeño tamaño, situado en la superficie del hueso, predominantemente condroblástico y que diferencia focalmente osteoide. Su agresividad es intermedia entre el osteosarcoma convencional y la del parosta.

Características radiológicas: lesión yuxtacortical diafisaria y osteocondensante, mal delimitada periféricamente con una discreta neoformación de delgadas calcificaciones perpendiculares a la cortical. En la radiografía convencional parece estar respetado el canal medular lo que se confirma en el TAC.

Macroscópica: tumoración subperióstica con una amplia base situada sobre la cortical. Tiene una longitud de 8 cm y un espesor máximo de 2,7 cm. Su sección longitudinal pone de manifiesto un tejido en parte blanquecino de aspecto cartilaginoso y en otras áreas de color marrón y una consistencia ósea. La cortical subyacente está indemne y el canal medular no se halla infiltrado.

Microscópica: lesión parcialmente cartilaginosa dispuesta en lóbulos y áreas de formación de trabécular óseas primitivas. En el cartílago se evidencia una discreta irregularidad nuclear, ocasionales condrocitos binucleados y núcleos hipercromáticos. En las zonas formadoras de hueso los osteocitos muestran una blanda apariencia pero el espacio intertrabecular, aunque hipocelular, presenta fibroblastos irregulares. En las zonas periféricas se identifica una población conjuntiva más celular, con discretas atipias, nucleolos evidentes y ocasionales figuras de mitosis.

DISCUSION. Esta variedad de osteosarcoma es de las más infrecuentes y su incidencia representa el 0,2% del total de los tumores óseos y el 1,8% del total de los osteosarcomas. En

nuestra casuística de 126 osteosarcomas sólo tenemos recogido el caso presente.

En esta entidad, al contrario que en el osteosarcoma convencional, no existe predominio de sexo. Su edad media de presentación es 20,5 años y son la segunda y la tercera década las que más casos registran.

Afecta en especial a la tibia y al fémur y de un total de 44 casos en esta localización, 21 se hallan situados en la diáfisis. Se ha descrito recientemente su aparición bilateral metácrona.

Histológicamente son tumores predominantemente condroblásticos, moderadamente diferenciados y con una evidente formación de hueso tumoral. Algunos autores exigen para realizar este diagnóstico una ausencia de infiltración medular mientras que otros admiten que ésta sea de pequeña extensión.

Aunque Dahlin y Schajowicz han sostenido puntos de vista algo diferentes sobre esta entidad, Bertoni y col (1982) definen claramente los criterios diferenciales clinicopatológicos entre osteosarcoma y condrosarcoma perióstico.

Tratamiento: en estos tumores se aconseja una amplia resección y si no es posible una amputación. Hasta el presente momento no existe experiencia en relación al beneficio de la quimioterapia.

Evolución: se trata de un tumor maligno con una agresividad local y una general intermedia entre el osteosarcoma convencional y el parostal. Pueden recidivar e incluso metastatizar.

Diagnóstico histológico diferencial: se realiza con aquellos tumores yuxtacorticales, bien puramente cartilaginosos (condrosarcoma perióstico), o productores de hueso (de alto grado de malignidad y parostal).

CASO 4

BIBLIOGRAFIA

Bertoni F, Boriani S, Laus H, Campanacci M: Periosteal chondrosarcoma and periosteal osteosarcoma. Two distint entities. J Bone Joint Surg 64B: 370-376, 1982.

Hall RB, Robinson LH, Malawar MM, Dunham WK: Periosteal osteosarcoma. Cancer 55: 165-171, 1985.

Howat AJ, Dickens DR, Bolost DW, Waters KD, Campbell PE: Bilateral metachronous periosteal osteosarcoma. Cancer 58: 1139-1143, 1986.

Martinez Tello FJ, Navas Palacios JJ: The ultrastructure of conventional, parosteal and periosteal osteosarcoma. Cancer 50 949-961, 1982.

Levine E, Smet AA, Huntrakoon F: A radiologic and histologic spectrum: Yuxtacortical osteosarcoma.

Ritts G, Pritchard DJ, Unni KK, Beabout JW, Eckardt JJ: Periosteal osteosarcoma. Clin Orthop 219: 299-307, 1987.

Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW: Periosteal osteogenic sarcoma. Cancer 37: 2476-2485, 1976.

Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Ivins JC: Parosteal osteogenic sarcoma. Cancer 37: 2466-2475, 1976.

Schajowicz F: Yuxtacortical chondrosarcoma. J Bone Joint Surg 59B: 473-480, 1977.

Schajowicz F: Osteosarcomas arising on the surfaces of long bones. J Bone Joint Surg 70A: 555-564, 1988.

## CASO 5.- DISPLASIA OSEA FIBROSA.

Definición de la OMS: "Proceso benigno de naturaleza probablemente malformativa, caracterizado por la presencia de tejido fibroso conectivo con una disposición arremolinada típica y en el que se encuentran trabéculas de hueso inmaduro, no laminar".

Características radiológicas: lesión lítica, excéntrica, antero-interna, de aspecto geográfico y con bordes esclerosos. Es ligeramente insuflante y muestra una discreta calcificación trabecular. La cortical interna está adelgazada aunque es continua y no presenta reacción perióstica de ningún tipo.

Histológicamente se trata de una lesión fibroblástica arremolinada, con regularidad celular y abundante diferenciación de pequeñas piezas de hueso, en forma de "cementículos". Estos contienen ocasionales osteocitos y carecen de ribete osteoblástico. Con luz polarizada se pone de manifiesto un patrón de hueso primitivo no laminar.

DISCUSION. La displasia ósea fibrosa puede tener una incidencia monostótica o poliostótica, ésta última asociada con o sin síndromes extraesqueléticos. La primera es más frecuente y ambas pueden afectar a cualquier hueso del esqueleto. Comienza generalmente en la infancia, es a menudo asintomática y ello origina su ocasional descubrimiento en la vida adulta.

Su histología se caracteriza por un estroma conjuntivo, con cierto aspecto storiforme, denso o más laxo y del que se diferencia en forma directa trabécular óseas primitivas de caprichosa morfología, curvadas o en Y. Componentes menos habituales son los nidos de cartílago, primarios o consecutivos a procesos de reparación de fracturas patológicas, acúmulos de células gigantes multinucleadas tipo osteoclastos y pequeños focos de degeneración quística.

La peculiaridad morfológica del caso que se presenta radica en la forma de diferenciación del hueso a manera de "cementículos". Dahlin y Unni describen este fenómeno fundamentalmente en la

displasia fibrosa de los maxilares y en los huesos de la base del cráneo. En estos niveles se hace imprescindible en este tipo de casos la realización del diagnóstico diferencial clínico-radiológico con el fibroma cementante y la displasia fibrosa periapical. Nuestro caso demuestra la existencia de estas lesiones en huesos largos sin relación con los fenómenos de la dentinogénesis y apoya el diagnóstico de displasia fibrosa de esta morfología en los huesos maxilares.

Por otra parte algunos casos con está peculiar forma de osificación y ocurriendo en los huesos del esqueleto apendicular también han sido denominados, en nuestra opinión inadecuadamente, "fibroma cementante o cementoma" (Kolar y col, 1981) y asemejados a la entidad descrita por Friedman y Goldman en 1969 como "cementoma" de los huesos largos y que Mirra y col demostraton que se trataba de quistes óseos solitarios que en el 9% de los casos diferencian una sustacia parecida al cmento y cuya calcificación se ve mediada por vesículas de matriz, proceso éste exclusivo de la osificación.

Tratamiento: es exclusivamente quirúrgico y puede varias desde una osteotomía correctora asociada a un legrado y con posterior injerto óseo y/o fijación mediante diferentes métodos de osteosíntesis.

Evolución: se ha descrito la evolución espontánea de aislados casos de displasia ósea fibrosa a tumor maligno del tipo de condrosarcoma, osteosarcoma y fibrosarcoma. Por otra parte lesiones de displasia fibrosa tratadas con radioterapia se han transformado en sarcomas postradiación.

## BIBLIOGRAFIA

Dahlin DC, Unni KK: Bone tumors. General aspects and data on 8.52 cases. Charles C Thomas. Chapter 28. Conditions that commonly simulate primary neoplasms of bone, 406-481, 1986.

Enneking WF, Gearen PF: Fibrous dysplasia of the femoral neck. Treatment by cortical bone grafting. J Bone Joint Surg 68A: 1415-1422, 1986.

Halawa M, Aziz AA: Chondrosarcoma in fibrous dysplasia of the pelvis. A case report and review of the literature. J Bone Joint Surg 66B: 760-764, 1984.

Huvos AG, Higinbotham NL, Miller TR: Bone sarcomas arising in fibrous dysplasia. J Bone Noint Surg 54A: 1047-1056, 1972.

Kolar JJ, Horn V, Zidkova H, Sprindrich J: Cementifying fibroma (so-called "cementoma") of the tibia. Br J Radiol 54: 989-992, 1981.

Mirra JM, Gold RH, Marcove RD: Bone tumors. Diagnosis and treatment. J B Lippincott Company. Chapter 13. Intraosseous myxoid, cystic and vascular tumors. 456-519, 1980.

Sanerkin NG, Walt I: Enchondromata with annular calcification in association with fibrous dysplasia. Br J Radiol: 1027-1033, 1981.

Schajowicz F: Tumores y lesiones seudotumorales de huesos y articulaciones. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. Capítulo 9. Lesiones seudotumorales, 422-520, 1982.

## CASO 6.- FIBROHISTIOCITOMA BENIGNO DE HUESO.

Definición: entidad clinicopatológica de histología similar a la del fibroma no osificante pero de localización no exclusivamente metafisaria, con predominio en determinados huesos y en pacientes, en general, que han finalizado su etapa de crecimiento. Se presenta con dolor.

Descripción radiológica: se trata de una lesión lítica, insuflante, supraacetabular, con un patrón geográfico de crecimiento y unos bordes ligeramente esclerosos. Adelgaza la cortical externa del iliaco y no produce reacción perióstica.

Macroscópica: fragmentos irregulares que agrupados miden 9x8x 3 cm. Algunos de ellos muestran en su periferia una delgada cáscara ósea. La lesión es sólida, de consistencia blanda y destaca por la extensa coloración amarillenta que presenta en muchos niveles.

Microscópica: lesión sólida compuesta por una proliferación fibroblástica con cierto patrón arremolinado, con ausencia de atipias y mitosis y que se entremezcla en zonas con células gigantes multinucleadas, tipo osteoclasto, y en otras con histiocitos de citoplasma xantomizado. Existe igualmente un discreto infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario de localización perivascular. Se reconocen histiocitos con pirgmento férrico intracitoplásmico. La lesión presenta extensas áreas de necrosis.

DISCUSION. El fibrohistiocitoma benigno de hueso es un proceso de naturaleza no bien establecida y ha sido incluido con lesiones tales como el fibroma no osificante y el xantoma. Comparte con el primero todo el aspecto histológico y se diferencia de él en sus caracteres clínicos y radiológicos.

Se trata de una lesión que se inicia con dolor, aparece en general en pacientes en la tercera década, se localiza en huesos tales como costilla, vértebra, pelvis (iliaco y sacro) y cuando lo hace en los huesos largos ocupa la diáfisis o la región epifiso-metafisaria.

En su etiopatogenia, algunos autores, han considerado a esta entidad como un fenómeno secundario regresivo en un supuesto tumor de células gigantes, en un quiste óseo aneurismático, en una displasia fibrosa o incluso en un tumor pardo del hiperparatiroidismo.

Pronóstico y tratamiento: Dahlin y Unni reservan el adjetivo de atípico para aquellos fibrohistiocitomas de aspecto histológico benigno y en cuyo curso se producen recidivas o metástasis. No obstante, la evolución, en la mayoría de los casos, es buena tras su extirpación completa.

## BIBLIOGRAFIA

Bertoni F, Capanna R, Calderoni P, Bacchini P: Case report 223. Benign fibrous histiocytoma. Skeletal Radiol 9: 215-217, 1983.

Bertoni F, Calderoni P, Bacchini P, Sudanese A, Baldini N, Present D, Campanacci M: Benign fibrous histiocytoma of bone. J Bone Joint Surg 68A: 1225-1230, 1986.

Cark TD, Stelling CB, Fechner RE: Case report 328. Benign fibrous histiocytoma of the left 8th rib. Skeletal Radiol 14: 149-151, 1985.

Clarke BE, Xipel JM, Thomas DP: Benign fibrous histiocytoma of bone. A J Surg Pathol 9: 806-815, 1985.

Dahlin DC, Unni KK: Bone tumors, general aspects and data on 8.541 cases. Charles C Thomas. Chapter 10. Benign and atypical fibrous histiocytoma, 141-148, 1986.

Desmet JM, Kyriakos M, Gilula LA: Fibrous histiocytoma (fibroxantoma) of a cervical vertebra. A report with a review of the literature. Skeletal Radio 5: 241, 1980.

CASO 7.- OSTEOSARCOMA DE GRADO MEDIO DE MALIGNIDAD HISTOLOGICA (DESDIFERENCIACION DE UN TUMOR BENIGNO DIAGNOSTICADO 10 AÑOS ANTES).

Se trata de un tumor mesenquimal maligno primitivo del hueso, que se ha ido desdiferenciando de una tumoración benigna primitiva del hueso (fibroma condromixoide hace 10 años, 1978), hasta convertirse en un osteosarcoma de grado medio de malignidad histológica, con amplias zonas de patrón fibrohistiocitario. Nos hace pensar en la desdiferenciación la larga evolución del tumor (10 años); el no haber tratado adecuadamente en un principio el tumor, pues se practicó un curetaje, cuando debería de haberse efectuado una resección en bloque. Este tratamiento inadecuado en un principio ha dado lugar a varias recidivas con la consecuente mayor agresividad en cada una de ellas hasta el momento actual.

La presencia de pequeños focos de matriz condroide y osteoide, descarta la posibilidad de tratarse de un fibrohistiocitoma maligno de hueso, a pesar de ser el más abundante el componente fibrohistiocitario.

En tumores óseos de gran tamaño, como es el caso que tratamos, es imprescindible tomar muchas muestras de diferentes áreas. El caso que estamos estudiando tiene unas características muy peculiares, pues en las zonas de crecimiento del tumor dentro de- hueso, el frente de infiltración es de muy baja agresividad, yo diría que de agresividad local, con un patrón laxo y poco celular de células alargadas y de aspecto mixoide. En muchos cortes del muestreo tumoral se observan acúmulos de histiocitos de citoplasma espumoso. La parte central del tumor es la más agresiva y en estás zonas más malignas es donde aparecen los focos de matriz condroide y osteoide formados por células malignas.

Dada la rotura de cortical e infiltración de partes blandas se practicó una resección amplia en bloque con técnica de Juvara y posterior tratamiento con quimioterapia coadyuvante.

## BIBLIOGRAFIA


- Dahlin DC, Unni KK, Matsuno T: Malignant (fibrous) histiocytoma of bone. Fact or fancy?. Cancer 39: 1508-1516, 1977.
- Michael RH, Dorfman HD: Malignant fibrous histiocytoma associated with bone infarcts. Clin Orthop 118: 180-183, 1976.
- Martinez Tello FJ, Navas Palacios JJ, Calvo Asensio M, Loiza ga Iriondo JM: Malignant fibrous histiocytoma of bone. A clinicopathological and electron-microscopical study. Path Res Pract 173: 141-158, 1981.
- Dahlin DC, Unni KK: Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties. Am J Surg Pathol 1: 61-72, 1977.

## CASO 8.- OSTEOSARCOMA DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD HISTOLOGICA.

En este caso se practicó una biopsia previa al tratamiento quirúrgico para el diagnóstico del tumor que fue informada como fibrohistiocitoma maligno de hueso, a pesar de que se tomaron muestras de dos partes diferentes del tumor, éste en todo el material mostraba un patrón fibrohistiocitario maligno con aplias zonas de histiocitos espumosos y sin diferenciación condroide ni osteoide.

En el amplio muestreo de la pieza de resección quirúrgica posterior, nuestra sorpresa fue el encontrar además del patrón fibrohistiocitario de la biopsia diagnóstica, la presencia de amplias áreas de diferenciación de osteoide tumoral formado por células mesenquimales malignas, con las características morfológicas típicas de un osteosarcoma de alto grado de malignidad histológica, que fue el diagnóstico definitivo.

Creo que este caso nos demuestra la dificultad que puede plantear a veces el diagnóstico de un osteosarcoma.

En primer lugar porque hay fibrohistiocitomas malignos de hueso que pueden mostrar la presencia de osteoide reactivo de características benignas.

En segundo lugar porque hay tumores fibrohistiocitarios que presentan áreas con osteoide tumoral formado por las células mesenquimales malignas, que siempre tendremos que considerar como un osteosarcoma, aunque la cantidad de oisteoide sea pequeña.

El pronóstico de un fibrohistiocitoma maligno de hueso y de un osteosarcoma de alto grado de malignidad es bastante similar, pero a pesar de todo hay que practicar en estos tumores un muestreo amplio que nos permita hacer el diagnóstico correcto.

La radiología en este caso al padecer una fractura patológica el paciente, no era tampoco una imagen clara, pues se sumaba al tumor el callo de fractura.

Sí es en general de gran ayuda el estudio radiológico.

## BIBLIOGRAFIA


- Dahlin DC, Unni KK: Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties. Am J Surg Pathol 1: 61-72, 1977.
- Martinez Tello FJ, Navas Palacios JJ: Ultrastructure of conventional, parosteal and periosteal osteosarcoma. Cancer 50: 949-961, 1982.
- Dahlin DC, Unni KK, Matsuno T: Malignant (fibrous) histiocytoma of bone. Fact or faney?. Cancer 39: 1508-1516, 1977.
- Sanerkin NG: Definition of osteosarcoma, chondrosarcoma and fibrosarcoma of bone. Cancer 46: 178-185, 1980.
- Uribe Botero G, Rusell WO, Sutow WW, Martin RG: Primary osteosarcoma of bone. A clinicopathologic investigation of 243 cases, with necropsy studies in 54 cases. Am J Clin Pathol 67: 427-435, 1977.
- Yunis EJ, Barnes L: The histologic diversity of osteosarcoma. Annual Pathol (Part 1): 121-141, 1986.

CASO 9.- HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE PRIMARIO DE HUESO (HEMANGIOMA HISTIOCITOIDE).

Weiss y Enzinger describieron dicha entidad tumoral en los tejidos blandos. Maruyama usó el término de hemangioendotelioma epitelioide primario de hueso por primera vez y Tsuneyoshi y col publicaron 14 casos y delinearon las características clínicas y patológicas de dicho tumor: es frecuentemente multicéntrico, radiológicamente se caracteriza por la presencia de focos osteolíticos sin reacción de hueso neoformado. Esta neoplasia tiene la tendencia de afectar los huesos de las extremidades inferiores y presenta un comportamiento local agresivo pero usualmente sigue un curso clínico protraido, entre el de un hemangioma y un hemangiosarcoma convencional. Rara vez produce metástasis.

Histológicamente la neoplasia parece conformada fundamentalmente por células epitelioides (o de aspecto histiocitoide) que muestran un citoplasma eosinófilo abundante. Las células tumorales son principalmente redondeadas o poligonales y forman cordones que se anastomosan y en menor número pueden presentar forma fusiforme. Característicamente contienen una o más vacuolas intracitoplásmicas lo cual indica que se trata de un proceso vasoformativo primitivo. También se pueden observar canales vasculares en diferentes estadíos de angiogénesis. Las células tumorales presentan escaso pleomorfismo y no muestran atipia. También son poco frecuentes o no existentes las mitosis. Existe un infiltrado inflamatorio discreto a moderado de caracter mixto en el cual a veces pueden observarse eosinófilos. Frecuentemente el estroma presenta característimas mixoides o condroides. Inmunocitoquímicamente las células tumorales son positivas para el factor VIII. Ultraestructuralmente las células tumorales muestran un citoplasma amplio que contiene abundantes filamentos intermedios (lo cual da lugar a la eosinofilia citoplásmica en la histología) abundantes vesículas de pinocitosis así como uniones de tipo desmosómico y se encuentran rodeadas por una membrana basal. Lo característico en

las células tumorales es el encontrar ultraestructuralmente vacuolas intracitoplásmicas que presentan proyecciones citoplásmicas intraluminales digitiformes. En algunos casos también se han observado cuerpos de Weibel-Palade. Sin embargo este hallazgo no es constante. Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta a carcinomas metastásicos e incluso al adamantinoma de los huesos largos (por el aspecto epitelioide que presentan las células tumorales) a condrosarcomas, cordomas y fibromas condromixoides por el aspecto mixoide o condroide de la sustancia intercelular que frecuentemente presenta este tumor.

El hemangioendotelioma epitelioide ha sido descrito en huesos también bajo términos tales como hemangioma histiocitoide, angioblastoma mixoide maligno y angioblastomatosis mixoide. El término de hemangioma histiocitoide fue aplicado por Rosai a una serie de lesiones que aparecen en piel, tejidos blandos y otras localizaciones, entre ellas lo describió en hueso. Sin embargo dado que estas lesiones en hueso tienen ciertas características agresivas creemos que es más oportuno el término de hemangioendotelioma epitelioide sugerido por Maruyama y Tsuneyoshi.

El tratamiento de elección es una resección en bloque siempre que ello sea factible quirúrgicamente. Cuando se practican curetajes el tumor recidiva frecuentemente.

## BIBLIOGRAFIA


1. Angervall L, Kindblom LG, Karlsson K, Stener B: Atypical hemangioendothelioma of venous origin. A clinicopathologic, angiographic, immunohistochemical and ultrastructural study of two endothelial tumors within the concept of histiocytoid hemangioma. Am J Surg Pathol 9: 504-516, 1985.
2. Azumi N, Churg A: Intravascular and sclerosing bronchioloalveolar tumor. A pulmonary sarcoma of probable vascular origin. Am J Surg Pathol 5: 587-596, 1981.
3. Bhagavan BS, Dorfman HD, Murphy MSN, Eggleston JC: Intravascular bronchiolo-alveolar tumor (IVBAT): a low grade slerosing epithelioid angiosarcoma of lung. Am J Surg Pathol 6: 41-52, 1982.

4. Martinez Tello FJ, Marcos Robles J, Blanco Lorenzo F: Case report 520. Primary epithelioid hemangioendothelioma of bone (polyostotic). Skeletal Radiol 18: 55-59, 1989.

5. Maruyama N, Kumagai Y, Ishida Y, et al: Epithelioid haemangioendothelioma of the bone tissue. Virchows Arch (A) 407: 159-165, 1985.

6. Mirra JM, Kameda N: Myxoid angioblastomatosis of bones. A case report of a rare, multifocal entity with light, ultramicroscopic, and immunopathologic correlation. Am J Surg Pathol 9: 450-458, 1985.

6. Rosai J, Gold J, Landy R: The histiocytoid hemangiomas. A unifying concept embracing several previously described entities of skin, soft tissue, large vessels, bone, and heart. Hum Pathol 10: 707-730, 1979.

7. Weiss SW, Enzinger FM: Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. Cancer 50: 970-981, 1982.

4

## CASO 10.- LESION OSEA EN OSTEODISTROFIA RENAL.

En insuficiencias renales terminales bajo hemodiálisis crónica se producen cambios en el hueso que se caracterizan por: 1. aumento del osteoide; 2. fibroosteoclasia; y, 3. alteraciones de la masa ósea.

La osteopatía renal constituye una enfermedad polietiológica, cuyas causas principales son tres: 1. hiperparatiroidismo secundario; 2. resistencia del esqueleto a la paratohormona; 3. alteraciones del metabolismo de la vitamina D.

1.- La reducción del índice de filtración glomerular, cuando existe un aporte de fosfato no alterado, conduce a una elevación del fósforo sérico. A causa de ello se produce una caida del calcio sérico. Esto trae como consecuencia una elevación de la secreción de paratohormona, la cual a su vez conduce a una eliminación de fosfato intensificada y, con ello, induce a una normofosfatemia. Cuando progresa la alteración de la función renal termina produciéndose una hiperfosfatemia.

2.- A pesar de que la secreción de paratohormona se encuentre intensificada persiste la hipocalcemia en la insuficiencia renal crónica. Dicho fenómeno ha sido contemplado como una "resistencia del esqueleto a la paratohormona".

3.- La destrucción del parénquima renal conduce a una "síntesis disminuida de 1,25-dihidroxicolecalciferol en el riñón". Dicho mecanismo se intensifica debido a una actividad reducida de 1$\alpha$-hidroxilasa por causa de la hiperfosfatemia. La formación disminuida de 1,25-dihidroxicolicalciferol da lugar a su vez a una "secreción intensificada de paratohormona por la glándula paratiroides" (desaparición de la acción inhibidora.

En la insuficiencia renal crónica se pueden observar una serie de alteraciones radiológicas, las cuales dependen de las consiguientes alteraciones y cambios en el sistema esquelético. Son llamativos los procesos resorbtivos avanzados en ca-

sos de hiperparatiroidismo desarrollado con laminación de la cortical en el esqueleto de la mano. Se producen osteolisis en la articulación acromio-clavicular. En los casos más desarrollados, los cuales son hoy día raros de observar, pueden llegar a desarrollarse osteolisis como sucede en los tumores pardos en el curso de un hiperparatiroidismo primario. Actualmente las alteraciones en casos de osteodistrofia renal sólo pueden ser diagnosticados correctamente mediante la técnica del estudio microscópico con biopsias de cilindros de cresta iliaca no decalcificados.

Las lesiones de la osteodistrofia renal son complejas. Delling ha hecho una clasificación que en mi opinión es clara y efectiva desde el punto de vista clínico y terapéutico.

Tipo I: se caracteriza por una reabsorción osteoclástica aumentada como consecuencia de un hiperparatiroidismo secundario, al mismo tiempo que existe una aposición ósea baja y ausencia completa de alteración en la mineralización. Se observa en su experiencia en el 5% de todos los casos de insuficiencia renal crónica, y aparece frecuentemente en las enfermedades renales rápidamente progresivas (glomerulonefritis) así como en las insuficiencias renales agudas. Histológicamente la estructura de la esponjosa se encuentra conservada. Las lagunas de resorbción se hallan aumentadas en número. En las lagunas de resorbción se encuentran aislados osteoclastos. Cuando la secreción de paratohormona es suficientemente elevada se desarrolla una fibrosis endóstica discreta.

Si dichos pacientes entran en un programa de hemodiálisis entonces se produce en el curso de los meses siguientes, por regla general, una alteración en la mineralización como consecuencia de una alteración en el metabolismo de la vitamina D. A causa de ello si se hace una nueva biopsia se hallará adicionalmente una osteoidosis superficial. Para tales cambios óseos no se precisa ninguna medida terapéutica especial.

Tipo II: se caracteriza por osteoidosis sin que existe adicionalmente fibroosteoclasia.

4

Los pacientes con insuficiencia renal crónica sin hemodiálisis tiene aproximadamente en un 20% una alteración de la mineralización aislada sin que exista un hiperparatiroidismo secundario. En casos de hemodiálisis crónica el 30% de los pacientes presentan una osteodistrofia renal de Tipo II. Microscópicamente se pueden observar dos tipos de reacción en la alteración de la mineralización:

A. Una vez que se ha desarrollado una laguna de reabsorción mediante la acción de los osteoclastos, se produce el depósito de matriz en el borde superior de la laguna. Este osteoide neoformado no se mineraliza. En realidad ocurre un completo detenimiento (stop) de la mineralización. La masa del tejido óseo mineralizado se reduce debido a este proceso. Pueden aparecer entonces fracturas espontáneas y, desde el punto de vista clínico, simula una osteoporosis. El osteoide es ancho y extendido en superficie. Como expresión de la transformación ósea reducida faltan los osteoblastos. No se observa ni fibrosis endóstica ni tampoco un aumento en el número de osteoclastos. En el suero existe una concentración baja para la paratohormona sérica activa.

B. El segundo tipo morfológico de reacción consiste en ribetes de osteoide estrechos, que presentan una superficie aumentada. La última fase de la mineralización se encuentra tremendamente enlentecida. Como resultado de ello aparecen los ribetes estrechos de osteoide referidos. Dicha forma cursa frecuentemente también con una reducción de la masa ósea. No se encuentra en sitio alguno lagunas de reabsorción con osteoclastos o bien una fibrosis endóstica.

Tipo III: es la forma más frecuente y consiste en cambios en la espongiosa en los que aparece una combinación de osteoidosis y fibroosteoclasia. Dichos cambios corresponden por regla general a un hiperparatiroidismo secundario existente y a una alteración en el metabolismo de la vitamina D.

Aproximadamente el 70% de los pacientes con insuficiencia renal crónica antes de la hemodiálisis y aproximadamente el 60%

de los pacientes con hemodiálisis crónica tienen alteraciones de este tipo III.

Microscópicamente existe un aumento de los ribetes de osteoide. En la superficie del osteoide se encuentran osteoblastos cúbicos como expresión de un recambio óseo aumentado. Junto a éstos se encuentran abundantes lagunas de reabsorción producidad por células gigantes multinucleadas. En la zona de transición con la médula se encuentra una fibrosis endóstica. En el suero se hallan concentraciones de paratohormona elevadas.

Existe además una forma especial de la osteodistrofia renal, consistente en una fibroosteoclasia avanzada en el llamado hiperparatiroidismo terciario. Cuando existe una producción excesiva de paratohormona se produce una transformación fibrooseoclástica del tejido óseo. Delling denomina a este tipo III C.

Microscópicamente se observa una transformación complete de la estructura normal de la espongiosa en la cual lo más característico es la fibrosis. Junto a ello aparece osteoide producido por osteoblastos cúbicos así como la presencia de frecuentes osteoclastos. Dichas lesiones se asemejan extremadamente a las lesiones del hiperparatiroidismo primario no pudiéndose diferenciar morfológicamente de aquellas. En estos casos es aconsejable el resecar quirúrgicamente las glándulas paratiroides e injertar una de las glándulas hiperplásicas en las musculatura del brazo. De esta suerte puede realizarse de una manera sencilla un control de la actividad endocrina y eventualmente hacer una corrección operativa en caso necesario.

El motivo de presentar este caso ha sido el mostrar el que se puedan desarrollar lesiones óseas realmente extremas en casos de osteodistrofia renal con desarrollo de un hiperparatiroidismo terciario. En dichos casos, al igual que en el hiperparatiroidismo primario, hay que tener en cuenta en la localiza

4

ción de los maxilares el diagnóstico diferencial con un granuloma central reparativo. En este caso particular la gran destrucción ósea y la presencia de frecuentes figuras de mitosis podía hacer sospechar también la posibilidad de que nos encontrábamos ante una neoplasia con características agresivas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Delling G: Renale osteopathie. Pg. 701. En Pathologie, 3. Edit. Remmele W. Springer-Verlag. Berlin, 1984.

2. Revell PA: Pathology of bone. Springer-Verlag. Berlin, New York, 1986. pg. 132.

## CASO 11.- CONDROSARCOMA DESDIFERENCIADO DE COSTILLA

Dahlin y Beabout (1) definieron por primera vez esta entidad como un tumor que se origina en un condrosarcoma de bajo grado o en un condrosarcoma "bordeline", que puede ser central o periférico. Estos autores insistieron en que el tumor cartilaginoso primitivo puede tener un aspecto histológico tan inocente que pueda ser difícil diagnosticarlo como tumor maligno. En su opinión el condrosarcoma desdiferenciado representaría la transformación directa de un tumor cartilaginoso bien diferenciado en una neoplasia mesenquimal de alto grado (sarcoma de alto grado).

Otros autores (2) sin embargo han opinado que el componente de alto grado de estos tumores no constituye la expresión de la desdiferenciación de un tumor cartilaginoso si no que interpretan que el componente cartilaginoso es un "acompañante inocente" y que el componente de alto grado se origina como consecuencia de una reacción fibrosa ante la presencia de tejido cartilaginoso necrótico y calcificado, interpretando dicho componente cartilaginoso como un encondroma. Según la interpretación de estos autores el sarcoma de alto grado se originaría de una forma similar a como se observa en relación con infartos óseos o tejidos irradiados.

Estudios con microscopía electrónica han apoyado una y otra tesis (3,4).

El componente de alto grado ha sido descrito como osteosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, fibrosarcoma y sarcoma indiferenciado. Sin embargo Dervan y col (5) han referido diferenciación muscular y epitelial y Johnson y col (6) y Tetu y col (7) de rabdomiosarcoma, utilizando técnicas de inmunohistoquimia. Estos hallazgos han sido interpretados que apoyan el punto de vista de que los tumores dan lugar a la diferenciación síncrona de dos ó más clones de células separados.

Por otra parte Capanna y col (8) han observado que la llama-

4

da desdiferenciación se produce no sólo en condrosarcomas de bajo grado o "borderline" si no también en condrosarcomas de alto grado (Grado 2 ó 3).

Lo importante en cuanto al reconocimiento de esta entidad es que con la aparición del componente anaplásico se produce un cambio en su potencial de producir metástasis y en la respuesta quimioterápica. Los tumores condrales son extremadamente resistentes a la quimioterapia. En los condrosarcomas desdiferenciados las metástasis se originan del componente desdiferenciado que usualmente muestra las características de osteosarcoma o fibrohistiocitoma maligno. Dado que la quimioterapia es eficaz en estos tumores es por lo que teóricamente es correcto usarla en el condrosarcoma desdiferenciado.

Otro punto importante es reconocer en cualquier condrosarcoma de bajo grado posibles áreas de desdiferenciación, lo cual debe hacerse primero mediante técnicas radiológicas, incluyendo la angiografía, tomografía computerizada, resonancia magnética nuclear y después en el estudio histológico de la pieza.

La importancia de reconocer este tumor estriba en que tiene un pronóstico pésimo presentando un pronóstico peor que el fibrohistiocitoma maligno (9) y que el condrosarcoma mesenquimal (10,11).

## BIBLIOGRAFIA


1. Dahlin DC, Beabout JW: Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas. Cancer 28: 461-466, 1971.
2. Sanerkin NG, Woods CG: Fibrosarcomata and malignant fibrous histiocytoma arising in relation to enchondromata. J Bone Joint Surg 61-B (3): 366-372, 1979.
3. Kahn LB: Chondrosarcoma with dedifferentiated Foci. A comparative and ultrastructural study. Cancer 37: 1365-1375,1976.
4. Jaworski RC: Dedifferentiated chondrosarcoma. An ultrastructural study. Cancer 53: 2674-2678, 1984.
5. Dervan PA, O'Loughlin J, Hurson BJ: Dedifferentiated chondrosarcoma with muscle and cytokeratin differentiation in the anaplastic component. Histopathology 12: 517-526, 1988.
6. Johnson S, Tetu B, Ayala AG, Chawla SP: Chondrosarcoma with additional mesenchymal component (dedifferentiated chondrosarcoma). I. A clinicopathological study of 26 cases. Cancer 58: 278-286, 1986.
7. Tetu B, Ordoñez NG, Ayala AG, MacKay B: Chondrosarcoma with additional mesenchymal component (dedifferentiated chondrosarcoma). II. An immunohistochemical and electronmicroscopic study. Cancer 58: 287-298, 1986.
8. Capanna R, Bertoni F, Betteli G, Picci P, Bacchini P, Present D, Giunti A, Campanacci M: Dedifferentiated chondrosarcoma. J Bone and Joint Surg 70-A 1: 60-69, 1988.
9. McCarthy EF, Dorfman HD: Chondrosarcomas of bone with dedifferentiation: a study of eighteen cases. Human Pathol 13: 36-40, 1982.
10. Dabska M, Huvos AG: Mesenchymal chondrosarcoma in the young. Virchows Arch (Pathol Anat) 399: 89-104, 1983.
11. Nakashima Y, Unni KK, Shives TC, Swee RG, Dahlin DC: Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue: A review of 111 cases. Cancer 57: 2444-2453, 1986.

DR. M. CLAVER CRIADO

Hospital "General Yagüe". Burgos.

Caso 1.-

Estos dos primeros casos corresponden a la patología inflamatoria endometrial. En este primer caso estudiaremos la patología específica inflamatoria, que aún siendo la de menor frecuencia muestra unas características de tratamiento y repercusión clínica especiales.

El estudio microscópico muestra mucosa endometrial muy desestructurada, con glándulas tubulares, de contorno irregular, con epitelio cilíndrico, algo pseudoestratificado, sin mitosis; en el citoplasma secreción escasa y discontinua de glucógeno.

En el estroma y afectando focalmente a las glándulas existe una intensa inflamación, con formación de granulomas tuberculoides, en los que pueden observarse zonas de necrosis y polimorfonucleares neutrófilos. Un estudio con técnica especial permitió observar bacilos ácido alcohol resistentes. Entre los granulomas existe un denso infiltrado de linfocitos y células plasmáticas; no siendo valorables debido a la inflamación, ni las células del estroma endometrial ni los vasos.

Se trata de un caso de endometritis tuberculosa. El diagnóstico diferencial en este caso prácticamente no existe, ya que aunque es raro se encontró el agente causal. Las vías de llegada al endometrio son, la descendente a partir de las trompas, como más frecuente y la hematógena.

El fondo es siempre el de una inflamación crónica inespecífica y no tiene valor el estudio funcional del endometrio. Como el granuloma tarda unos quince día en desarrollarse es mejor realizar la toma

Continuación Caso 1.

endometrial en la segunda mitad del ciclo. Es verosímil que ésta sea la causa de la esterilidad primaria que padecía la enferma. En un caso, hemos visto granulomas tuberculoides en una decidua con signos de presencia de trofoblasto.

Caso 2.-

También pertenece a una patología inflamatoria endometrial en este caso, en paciente post-menopáusica. El caso no tiene una implicación en cuanto a la posibilidad de procreación; pero conlleva un diagnóstico diferencial tanto clínico como morfológico con el carcinoma.

En el caso presentado pueden verse glándulas endometriales con epitelio cilíndrico pseudoestratificado, hiperplásico, sin atipias, ni secreción. El número de glándulas es moderado, aunque tratándose de una mujer cuya última regla tuvo lugar a los 45 años, se trata de una hiperplasia; estas hiperplásicas postmenopáusicas, son difíciles de catalogar dado que los criterios morfológicos están hechos en pacientes pre o perimenopáusicos.

En el caso problema la interpretamos como reactiva a la inflamación. Dicha inflamación presenta abundantes linfocitos, células plasmáticas y macrófagos con citoplasma amplio microvacuolados. Frecuentemente se trata de lesiones provocadas por un defecto en la salida de líquidos de la cavidad endometrial, por obstrucción parcial o completa del orificio cervical interno. Pueden ser posteriores a un piometra; cuando el número de macrófagos es alto, macroscópicamente muestran coloración amarillenta con aspecto superponible a las inflamaciones xantogranulomatosas. Puesto que la obstrucción del canal puede estar provocada por un tumor debe descartarse esta posibilidad en primer lugar.

Caso 3.-

Este caso y el siguiente corresponden a proliferaciones polipoideas de la mucosa endometrial. En este caso procedente de legrado endometrial se observan fragmentos de mucosa endometrial con buen número de glándulas que son flexuosas; el epitelio cilíndrico, monoestratificado, con núcleos en posición basal y secreción de glucógeno en polo apical. El estroma está edematoso, sin transformación predecidual y los vasos se encuentran moderadamente espiralizados.

Existen dos fragmentos en los que las glándulas son más numerosas, con arquitectura irregular, estrelladas. El epitelio cilíndrico con pseudoestratificación variable y citoplasma con escasa secreción glucogénica. El estroma es celular denso, con células alargadas, dispuestas en forma helicoidal. Los vasos se muestran prominentes, son grandes y de pared gruesa.

El diagnóstico corresponde a: Pólipo endometrial en endometrio secretor.

Dentro de los pólipos los de morfología secretora son los más raros y difíciles de diagnosticar, ya que el endometrio secretor de zonas basales y la mucosa ístmica pueden dar imágenes sugestivas de pólipos. En este caso el número aumentado de glándulas, su forma y tamaño variables, así como la desorganización arquitectural y el estroma; todo ello comparable con los fragmentos de mucosa normales adyacentes no permiten ninguna duda al respecto. El problema de la posible malignidad no se plantea, en la práctica, con los pólipos que muestran cambios secretores.

Caso 4.-

El estudio microscópico presenta múltiples fragmentos de tejido con una imagen polimorfa, incluyendo fragmentos de mucosa endocervical, otros ístmicos e incluso músculo liso.

La mucosa endometrial presenta glándulas de morfología irregular, con secreción escasa, tanto en vacuolas subnucleares como en polo apical. El estroma es celular denso sin transformaciones y los vasos son prominentes.

En zonas las glándulas muestran epitelio cilíndrico pseudoestratificado, sin secreción, con disposición arquitectural arremolinada, el estroma fusocelular duro y los vasos con paredes gruesas.

El diagnóstico del cuadro sería: Pólipos endometriales. Fibras musculares lisas, descartar miomas o hiperplasia miometrial difusa. Endometrio secretor.

Este segundo caso, se engloba en un proceso proliferativo hiperplásico uterino, acompañando a los pólipos, con la presencia de miomas, incluso intramucosos. Se trata pues de un cuadro típico de la perimenopausia, con la posibilidad pronóstica de indicación de histerectomía o tratamiento hormonal correspondiente. En nuestra experiencia sin relación directa con el carcinoma de endometrio, que aunque es poco frecuente sobre pólipos, lo hemos visto siempre asociado a los pólipos hiperplásicos postmenopáusicos.

## BIBLIOGRAFIA

Casos 1 y 2.-


- BLAUSTEIN, A.: Pathology of the Female Genital Tract. pp.: 249-256. Springer-Verlag. New York, 1.977.

- DALLENBACH - HELLWEG, G.: Histopathology of the Endometrium. pp.: 146-159. 3ª Ed. Springer - Verlag. Heidelberg, 1.981.

- HENDRICKSON, M.R.; KEMPSON, R.L.: Surgical Pathology of the Uterine Corpus. pp.: 215-246. Vol. 12. Major Problems in Pathology. W.B. SAUNDERS. London, 1.980.

- MIKO, T.L.: Eosinophilic Endomyometritis Associated with Diagnostic Curettage. Int. J. of Gynecol. Path. 7, 2: 162-172 (1.988).

- WALMER, D.; WALMER, K.R.; GIBBS, R.S.: Enterococci in Post-Cesarean Endometritis. Obstet. ang Gynecol.: 71, 2: 159-162 (1.988).

## BIBLIOGRAFIA

Casos 3 y 4.-

- BLAUSTEIN, A.: Pathology of the Female Genital Tract. pp.: 257-259. Springer - Verlag. New York. 1.977.

- DALLENBACH - HELLWEG, G.: Histopathology of the Endometrium. pp.: 159-160. 3ª Ed. Springer - Verlag. Heidelberg. 1.981.

- HENDRICKSON, M.R.; DEMPSON, R.L.: Surgical Pathology of the Uterine Corpus. pp.: 319-332. Vol. 12. Major Problems in Pathology. W.B. SAUNDERS. London, 1.980.

- VAN BOGAERT, L.J.: Clinicopathologic Findings in Endometrial Polyps. Obstet. and Gynecol., 71, 5: 771-773 (1.988).

Caso 5

# ADENOCARCINOMA IN SITU DE CERVIX

Palacios Calvo J, Ruiz Villaespesa A, Suarez Manrique A.

Hospital "La Paz" y Hospital de Alcalá de Henares. Madrid.

El adenocarcinoma in situ (ACIS) de cérvix fue descrito por Friedell y MacKay, quienes obsevaron cambios del epitelio cervical semejantes a los del adenocarcinoma, pero sin infiltración del estroma. El ACIS es una lesión poco frecuente que supone el 1-8% de los adenocarcinomas de cérvix.

En el caso presentado, tras el diagnóstico por citología y biopsia de CIN III en una mujer de 43 años, se indicó una histerectomia total. En uno de los cuadrantes del cérvix, junto con las lesiones de CIN III en el epitelio de superficie, se objetivaron cambios neoplásicos del epitelio glandular. El epitelio cilindrico mucosecretor normal había sido sustituido por células de escaso citoplasma y núcleo grande, orientado verticalmente, hipercromático, que con frecuencia mostraba micronucleolo. Existia una marcada seudoestratificación nuclear y frecuentes figuras de mitosis. Solo algunas células mostraban una franca positividad citoplasmática con el PAS. La transición entre este epitelio y el normal era brusca. El estroma alrededor de las glandulas presentaba un ligero edema e infiltración linfoplasmocitaria.

En el ACIS de cérvix, los cambios neoplásicos del epitelio pueden afectar al epitelio de superficie, pero con más frecuencia, tal como ocurrió en el presente caso, se limitan al epitelio glandular. Así mismo, el 75% de los ACIS son pequeños y limitados a un cuadrante, pero en ocasiones la lesión puede alcanzar 3-5 mm de profundidad y hasta 30 mm de longitud a lo largo del canal endocervical. El 15% de los ACIS son múltiples.

Se han descrito diferentes tipos histológicos de ACIS de cérvix. Los más frecuentes son el endocervical, endometrioide e intestinal. Estos dos útimos tipos con frecuencia se asocian al endocervical. La importancia de esta subclasificación morfológica no está establecida en el momento actual.

En el ACIS de cérvix, la arquitectura glandular puede estar conservada, pero frecuentemente existen patrones complejos de crecimiento. En ocasiones, se observan glandulas pequeñas que se agrupan y forman lobulillos; en otros casos, la lesión adopta un patrón cribiforme o papilar.

El ACIS puede evolucionar a adenocarcinoma infiltrante. Esta afirmación está basada en las siguientes observaciones:

-La media de edad de las pacientes con ACIS es varios años menor que la de las enfermas con adenocrcinoma infiltrante (36-39 años frente a 40-44 años).

-En el 10-25% de los casos de adenocrcinoma infiltrante, la revisión de la ci-

tologia o biopsia realizadas meses o años antes demuestran lesiones de ACIS.

-Es frecuente observar lesiones de ACIS en la periferia de adenocarcinomas microinfiltrantes e infiltrantes.

Al contrario de lo que cabria esperar, la frecuencia del adenocarcinoma de cérvix es mayor que la de su precursor el ACIS. Este hecho se explica por la dificultad de diagnóstico del ACIS, que suele ser una lesión pequeña, limitada a un cuadrante del cérvix y que con frecuencia no afecta al epitelio superficial. Es por ello que la mayoría de los ACIS no son visibles clinica o colposcópicamente y no se detectan en los frotis cervicovaginales de rutina ni en las biopsias cervicales tomadas al azar.

La mayoria de los ACIS se diagnostican en aspirados cervicales de mujeres asintomáticas, o en piezas de histerectomía por lesiones benignas. Algunos casos, como el presentado, se diagnostican en conos o piezas de histerectomía extirpadas por lesiones escamosas. En este sentido, el 56-71% de los ACIS se asocian a displasias epiteliales escamosas o a carcinomas in situ, lo que sugiere una patogenia común.

El ACIS de cérvix debe diferenciarse histológicamente de otras lesiones. Entre ellas destacan la endometriosis cervical, la hiperplasia de restos mesonéfricos, la displasia glandular cervical y el adenocarcinoma microinfiltrante. En la endometriosis cervical, las glandulas estan rodeadas de estroma endometrial. En la hiperplasia de restos mesonéfricos, las glandulas suelen ser pequeñas, redondas y estan tapizadas por un epitelio cúbico, que no contiene mucina ni muestra atipia nuclear. Además, esta lesiónse localiza profundamente en las paredes laterales del cérvix. La displasia glandular cervical es una entidad poco estudiada que se considera precursora del ACIS y que solo ocasionalmente se presenta como lesión aislada.

El edema estromal, la infiltración linfoplasmocitaria periglandular y la desmoplasia del estroma deben sugerir microinfiltración. No obstante, tal como ocurrió en el presente caso, hasta un74% de los ACIS pueden mostrar grados variables de inflamación periglandular. En el momento actual , no existe unanimidad acerca de los criterios que definen el adenocarcinoma microinfiltrante de cérvix. Para algunos autores, el diagnóstico de esta entidad debe limitarse a aquellos casos de AICS en los que algunas glandulas pierden su contorno liso y redondeado y muestran pequeñas lenguetas epiteliales que se extienden al estroma donde inducen desmoplasia. Para otros, el término de adenocarcinoma microinfiltrante se aplica a todos aquellos casos en los que la infiltración, aunque sea evidente, no sobrepasa los 3-5 mm de profundidad.

El tratamiento de elección del ACIS de cérvix es la histerectomía simple, ya que la conización puede no ser suficiente en casos de lesiones extensas o multifocales. No obstante, en mujeres jóvenes, se puede realizar una conización amplia y controles periódicos mediante aspirado cervical o microlegrado.

## BIBLIOGRAFIA


Boon M, Baak JPA, Kurver PHJ, Overdiep SH, Verdonk GW. Adenocarcinoma in situ of the cervix: An underdiagnosed lesion. Cancer 1981; 48: 768-773.

Friedell GH, McKay DG. Adenocarcinoma in situ of the endocervix. Cancer 1953; 6: 887-897.

Gloor E, Ruzicka J. Morphology of the adenocarcinoma in situ of the cervix. A study of 14 cases. Cancer 1982; 49: 294-302.

Gloor E, Hurlimann. Cervical intraepithelial glandular neoplasia (adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia). Cancer 1986; 58: 1272-1280.

Jaworski RC, Pacey NF, Greenberg ML, Osborn A. The histologic diagnosis of adenocarcinoma in situ and related lesions of the cervix uteri. Adenocarcinoma in situ. Cancer 1988; 61: 1171-1181.

Ostor AG, Pagano R, Davoren RAM, Fortune DW, Chanen W, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the cervix. Int J Gynecol Pathol 1984; 3: 179-180.

Teshima S, Shimosato Y, Kishi K, Kasamatsu T, Ohmi K, Uei Y. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. Cancer 1985; 56: 167-172.

Tobon H, Dave H. Adenocarcinoma in situ of the cervix. Clinicopathologic observations of 11 cases. Int J Gynecol Pathol 1988; 7: 139-151.

## Caso 6

# LUTEOMA DEL EMBARAZO.

Palacios Calvo J, Suarez Manrique A, Ruiz Villaespesa A.

Hospital "La Paz" y Hospital de Alcalá de Henares. Madrid.

El término luteoma del embarazo (LE) fue propuesto por Stermberg (1963) para describir una lesión tumoral no neoplásica del ovario compuesta por células luteinizadas, que se desarrolla en el periodo final de la gestación. La mayoria de los LE son asintomáticos y se descubren casualmente durante cesáreas o ligaduras tubáricas postparto.

En el presente caso, la paciente desarrolló un cuadro de virilización progresiva a partir de la 25 semanas de gestación. La analítica demostró un aumento muy marcado de los niveles de testosterona y la ecografía descubrió un tumor sólido en el ovario izquierdo. Durante la cesárea efectuada a las 35 semanas, se efectuó extirpación del ovario izquierdo y se comprobó que el derecho no mostraba alteraciones.

El ovario izquierdo contenía un tumor sólido de 7 cm de diametro máximo, de superficie externa lisa. Tras la sección, mostraba un color marrón anaranjado y su apariencia era homogénea, sin hemorragias ni áreas de necrosis. La lesión mostraba límites bien definidos y en su periferia se reconocía un ribete de tejido ovárico, que contenía un cuerpo lúteo.

El tumor estaba constituido por células de mediano tamaño, de citoplasma intensamente eosinófilo y núcleo ovoide con nucleolo evidente, pero sin atipias ni mitosis. Las células se disponían formando nidos y trabéculas de tamaño variable. No se demostró la presencia de cristales de Reinke ni de lípidos intracelulares. El estroma era escaso y mostraba focos de hialinización y degeneración mixoide. Existian abundantes fibras de reticulina, que se disponian alrededor de los grupos celulares.

El estudio ultraestructural puso de manifiesto nidos celulares rodeados de lámina basal y frecuentes uniones intercelulares tipo desmosoma. El citoplasma contenía abundantes mitocondrias, un REL muy desarrollado y vesíclas de tamaño variable.

En el tejido ovárico periférico al tumor, existían focos de transformación decidual del estroma y un cuerpo lúteo del embarazo.

Son múltiples las lesiones neoplásicas y no neoplásicas del ovario que pueden producir virilización. Entre las primeras se encuentran el tumor de células de Sertoli-Leydig, el tecoma luteinizado y los tumores de células esteroideas. Entre los procesos no neoplásicos destacan la hipertecosis del estroma ovárico y la hiperplasia de células hiliares. Además, durante la gestación,la hiperreacción luteinica y el luteoma del embarazo también pueden condicionar virilización.

Aproximadamente el 25% de los LE publicados se han manifestado por un cuadro de virilización en la madre y, menos frecuentemente, en el feto. Los estudios hormonales en estos casos han puesto de manifiesto unos niveles muy elevados de andrógenos circulantes, en especial de testosterona. Estudios in vitro han demostrado que las células del LE poseen características esteroidogénicas similares a las de las células del estroma ovárico, por lo que se considera que el LE se produce por la proliferación de células estromales luteinizadas en respuesta a la Gonadotropina Coriónica. El carácter reactivo de la lesión se comprueba por el hecho de que el LE involuciona espontáneamente después del parto.

En algunos casos de LE sin virilización, los estudios hormonales han demostrado niveles de andrógenos circulantes similares a los casos con síntomas. Esta observación sugiere que el LE es casi siempre una lesión funcionante, y que la aparición d los síntomas puede estar en relación con un deficit relativo en la cantidad de proteina ligadora de testosterona.

El LE es múltiple en aproximadamente la mitad de los casos y bilateral en cerca de la tercera parte. En el presente caso, la presentación como lesión única plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores compuestos total o parcialmente por células luteinizadas.

El tecoma luteinizado y el tumor de células de la granulosa luteinizado contienen una cantidad variable de células luteinizadas, por lo que siempre se suelen encontrar áreas más típicas que permiten el diagnóstico. Sin embargo, los tumores de células esteroideas, constituidos en su totalidad por células de aspecto luteinizado, pueden ser dificilesde distinguir de los LE.

En los últimos años, Scully a través de diferentes publicaciones ha revisado y clasificado los tumores de células esteroideas, anteriormente denominados tumores de células lipoideas. Aunque estas neoplasias muestran características histológicas similares entre si, se ha propuesto la siguiente clasificación basada en el origen celular de cada subtipo:

TUMORES DE CELULAS ESTEROIDEAS (TCE)

Luteoma del estroma
Tumor de células de Leydig
    Tumor de células hiliares
    Tumor de células no hiliares
TCE tipo cortical adrenal
TCE inclasificado

En nuestro caso, la ausencia de cristales de Reinke y de síntomas de sindrome de Cushing permiten descartar el tumor de células de Leydig y el TCE de tipo cortical adrenal respectivamente. Por otro lado, el diagnóstico de luteoma del estroma depende exclusivamente de criterios topográficos, ya que sólo se diagnostican como tales aquellas lesiones de pequeño tamaño localizadas en el estroma ovárico.

Desde el punto de vista estrictamente histológico, el caso presentado es practicamente indistinguible de un TCE inclasificado que se manifestara durante el embarazo. Estos tumores producen virilización en el 56% de los casos y, aunque suelen ser ricos en lípidos, hasta un 25% de los tumores carecen de ellos. Teniendo en cuenta esta posibilidad diagnóstica, en el estudio de nuestro caso se valoraron los criterios definidos por Haynes y Scully que indican un comportamiento agresivo de los TCE: 2 o mas mitosis por 10 campos de gran aumento, necrosis, hemorragia, diametro mayor de 7 cm y atipia nuclear evidente.

BIBLIOGRAFIA


Clement Ph B. Non neoplastic lesions of the ovary. En: Kurman RJ, Ed. Blaustein' Pathology of the female genital tract. Springer-Verlag. New York. 3ª ed. 1987. pp:495-497.

Garcia-Bunuel R, Berk J, Woodruff D. Luteomas of pregnancy. Obstet Gynecol 1975; 45: 407-414.

Hayes MC, Scully RE. Stromal luteomas of the ovary. A clinicopathologic analysis of 25 cases. Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 313-321.

Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathologic analysis of 63 cases. Am J Surg Pathol 1987; 11: 835-845.

Nagamani M, Gomez L, Garza J. In vivo steroid studies in luteoma of pregnancy. Obstet Gynecol 1982; 59: 105S-111S.

Polansky S, Papp EW, Ogden EB. Virilization associated with bilateral luteomas of pregnancy. Obstet Gynecol 1975; 45: 516-522.

Rice BF, Barclay DL, Sternberg WH. Luteoma of pregnancy: steroidogenic and morphologic considerations. Am J Obstet Gynecol 1969; 104: 871-878.

Thomas E, Mestman J, Henneman C, Anderson G, Hoffman R. Bilateral luteomas of pregnancy with virilization. A case report. Obstet Gynecol 1972; 39: 577-584.

Young RH, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors associated with Cushing's syndrome: A report of three cases. Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 40-48.

# QUISTE DERMOIDE MALIGNIZADO versus TUMOR GERMINAL COMBINADO.

Ruiz Villaespesa A, Suarez Manrique A Palacios Calvo, J.
Hospital de Alcalá de Henares y Hospital La Paz. Madrid.

Clásicamente se admite que existe una separación nítida, al menos desde un punto de vista académico de clasificación, entre los frecuentes teratomas quísticos benignos (quistes dermoides) y los más raros teratomas inmaduros y tumores germinales combinados. Además, existe la posibilidad de que se produzca una malignización de un teratoma benigno, circunstancia que sólo sería aceptada si dicha malignización afecta a un único elemento hístico de los existentes en el quiste.

Como es lógico, en la mayoría de los casos, esto es así. Sin embargo, existen tumores en los que no es posible mantener esta rígica separación, de manera que se va abriendo paso la idea de que pueden existir relaciones estrechas entre unos grupos y otros, lo que, dado su parentesco histogenético, no debe causar extrañeza.

Presentamos un caso que puede servir para ilustrar las distintas posibilidades histológicas que, a este respecto, pueden encontrarse.

Se trata de una mujer de 39 años que acude a la consulta del ginecólogo por dismenorrea. En la exploración sistemática se descubre una tumoración ovárica bilateral. Tras el estudio ecográficoen el que se detectan dos formaciones quísticas, una a cada lado de la pelvis, se procede a una laparotomía en la que se extirpan. La tumoración del lado derecho tiene 5 cm. de diámetro, una pared finay traslúcida de coloración grisácea con áreas amarillentas y un aspecto homogéneo. Al corte se trataba de un quiste de contenido pilosebáceo y se observaba una zona algo más prominente de consistencia ósea.

La tumoración del lado izquierdo era más grande, de 15 cm. de diámetro máximo y tenía una zona quística de aspecto similar al tumor contralateral. Además, existia una zona sólida de aspecto polilobulado, que se rompió parcialmente durante la operación. Al corte, este área tenía un aspecto necrótico-hemorrágico.

Histológicamente, el tumor del lado derecho era un típico quiste dermoide sin ninguna peculiaridad. El del lado izquierdo presentaba, junto a zonas de quiste dermoide típico, otras en las que el epitelio sufría una desdiferenciación transformándose en claramente displásico, de forma que se puede hablar, al menos de un carcinoma in situ. No obstante, lo más llamativo era la abundante cantidad de células de aspecto trofoblástico que se mezclaban intimamente con las anteriores y que formaban un tumor identificable como coriocarcinoma.

La publicación por Yanai-Inbar y Scully en 1987 de un artículo en el revisaban 350 casos de teratomas inmaduros y 10 casos de quistes dermoides con focos microscópicos de tejido inmaduro ha sidoel hecho que, quizás haya contribuido más al replanteamiento de las interrelaciones que existen entre este amplio espectro de tumores que abarca desde los clásicos quistes dermoides a los tumores germinales mixtos con áreas de teratoma, pasando por los teratomas quísticos bilaterales, los teratomas quísticos malignizados y los teratomas inmaduros.

En realidad, es díficil conocer cual puede ser la incidencia de focos inmaduros aislados en los quistes dermoides únicos, aunque debe ser muy baja. Menos raro es encontrar quistes dermoides visibles en teratomas inmaduros macroscópicamente identificables como tales tumores malignos (26 % de los casos, para los autores citados).

La proporción de casos en que se encuentran quistes dermoides en el lado opuesto a un teratoma inmaduro es, sin embargo, significativa y alcanza a un 10 % de las pacientes según varios autores.

Existen además, otros datos que se asocian a una mayor proporción de focos inmaduros en estos tumores, como son la resección previa de quistes dermoides en el mismo ovario o una historia de ruptura o multiplicidad de dichos tumores benignos.

A pesar de la relatividad y escasez de datos disponibles, parece claro que merece la pena estudiar con especial cuidado los casos de bilateralidad de quistes dermoides, sobre todo cuando existen zonas macroscópicas algo atípicas o cuando se rompen.

Hasta ahora nos hemos referido a teratomas inmaduros, pero es indudable que existen casos de asociación entre tumores germinales mixtos (concretamente casos con áreas de coriocarcinoma) y teratomas quísticos benignos en el mismo lado o en el lado opuesto. Estos casos son, con toda probabilidad, excepcionales, pero no hay que olvidar que también son muy raros los coriocarcinomas primarios del ovario o los tumores germinales mixtos con áreas de teratoma y coriocarcinoma. Por tanto, quizás no deba rechazarse la posibilidad de que la relación antes aludida entre teratomas quísticos benignos y teratomas inmaduros pueda extenderse a los tumores germinales en los que el teratoma sea, en una u otra forma, un constituyente importante.

Queda, por último, la cuestión del teratoma quístico malignizado. En este caso objeto del seminario, existen datos en contra de aceptar esta posibilidad como son la edad de la paciente y la asociación del coriocarcinoma. Por lo demás, tampoco es posible poner un apellido concreto al tipo de diferenciación epitelial, que suele ser muy clara en los teratomas malignizados. Es

posible que, en estos casos, puedan existir matices histogenéticos diferenciales con respecto a los tumores germinales malignos propiamente dichos. En el caso presentado, las zonas que no corresponden a coriocarcinoma quizás pudieran ser consideradas como áreas inmaduras del teratoma más que como una malignización en el sentido clásico en que se emplea el término en este tipo de tumores, a pesar incluso de la aparente transición entre zonas diferenciadas e indiferenciadas.

BIBLIOGRAFIA

Axe, S.R., Klein, V.R. y Woodruff, J.D.: Choriocarcinoma of the Ovary. Obstet Gynecol. 66:111, 1985.

Gershenson, D.M., Del Junco, G, Copeland, L y Rutledge, F.N.: Mixed Germ Cell Tumors of the Ovary. Obstet Gynecol. 64:200, 1984.

Talerman, A.: Germ cel tumors of the Ovary. En Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 3ª Edición. Cap. 20. Springer-Verlag. New York, 1987.

Yanai-Inbar, I y Scully, R.E.: Relation of Ovarian Dermoid Cysts and Inmature Teratomas: An Análysis of 350 Cases of Inmature Teratoma and 10 Cases of Dermoid Cyst with Microscopic Foci of Inmature Tissue. Internat. J. Gynecol Pathol. 6:202, 1987.

## Caso 8

ENFERMEDAD DE DEPOSITO EN LA PLACENTA.

Ruiz Villaespesa, A, Palacios Calvo J, Suarez Manrique, A.
Hospital de Alcalá de Henares y Hospital La Paz. Madrid.

La placenta, como órgano fetal, puede reflejar algunas de las situaciones patológicas que afectan al feto. Esto es especialmente frecuente en determinadas enfermedades infecciosas, trastornos hemodinámicos o hematológicos, etc. Sin embargo, son muy escasas las enfermedades metabólicas, incluso aquellas que se manifiestan de forma más o menos evidente ya en el momento del nacimiento, que provocan lesiones placentarias identificables mediante estudio histológico. Esta situación contrasta con el hecho de que son cada vez más numerosas las anomalías que pueden diagnosticarse a través de estudios bioquímicos del líquido amniótico o de la propia placenta.

En concreto, sólo existen dos enfermedades bien documentadas que produzcan lesiones celulares placentarias visibles al microscopio óptico. Son ambas alteraciones complejas que tienen en común la acumulación de glucoproteínas, aunque no son éstas los únicos productos depositados en las células. Se trata de la enfermedad de inclusiones celulares y dela gangliosidosis tipo 1. Existe un caso de una placenta con una imagen histológica similar, en el que el estudio bioquímico parece descartar ambos procesos, por lo que queda abierta la posibilidad de que existan otras alteraciones aún desconocidas que den lugar a una lesión placentaria semejante.

El caso presentado corresponde a una placenta de una mujer de 22 años de edad con una historia previa de un feto muerto anteparto con hidrops, en 1987. No se conocen más datos de este feto.

En el embarazo actual fue diagnosticada de hidrops en la semana 22. A las 34 semanas nace un feto hidrópico de 2.475 g. de peso que presentó un S.D. R.I., pancitopenia, hipoproteinemia, hepatomegalia, ascitis y múltiples alteraciones esqueléticas. Los estudios cromosómico, de infección connatal y fondo de ojo fueron normales.

La placeta pesaba 540 g. y medía 15 x 12 cm. de diámetro y 6 cm. de espesor. Tenía un aspecto macroscópico edematoso. Histologicamente se observó una llamativa vacuolización de las células trofoblásticas, las células endoteliales y las de Hofbauer, junto a un discreto edema vellositario.

La placenta se recibió ya fijada en formol. Todas las técnicas que se realizaron, tanto para sustancias con contenido en azúcares más o menos complejos, como para lípidos, fueron negativas. El estudio ultrastructural mostró una gran cantidad de vacuolas rodeadas, en general, de membrana, sin que se observara ningún tipo de contenido específico en ellas.

A pesar de la gigantesca bibliografía existente sobre casi todos los aspectos de las enfermedades metabólicas de depósito, apenas se ha prestado atención a lo que ocurre con la placenta en estos casos.

Hay que tener en cuenta que se trata de situaciones excepcionales ya que, como antes se ha apuntado, sólo son dos enfermedades confirmadas las que producen lesiones detectable en este órgano y no se trata precisamente de enfermedades frecuentes. Sin embargo, conviene conocer estos casos, porque en determinadas circunstancias puede servir para alertar sobre una alteración que, por lo demás, ha pasado inadvertida y suponer un punto de arranque para un estudio más profundo.

Desgraciadamente es imposible en la práctica hacer un diagnóstico diferencial con las técnicas histológicas disponibles y ni siquiera con las histoquímicas o de microscopía electrónica, entre la GM1 y la I-cell disease ya que en ambas se producen dilataciones lisosomiales vacías en la placenta, quizás consecuencia, al menos en parte, del proceso técnico. Lo mismo puede decirse de los hallazgos en los recién nacidos, salvo quizás por las imágenes laminares que pueden encontrarse en las neuronas (sobre todo en las de las astas medulares anteriores) en la GM1.

Ni siquiera la combinación de estos hallazgos con las más típicas alteraciones como son las anomalías óseas o la distribución del depósito en los órganos fetales (riñones, sistema nervioso, etc.) permiten hacer un diagnóstico anatomopatológico seguro, lo que habla del parentesco entre estas dos entidades. Queda, pues, la confirmación del defecto básico sujeta al análisis bioquímico.

No es propósito de esta presentación entrar a discutir el substrato metabólico de estas enfermedades, por lo que unicamente señalaremos que se trata de defectos de enzimas necesarias para catabolizar la fracción de oligosacárido de las glucoproteínas. Ambas son, a lo que parece, autosómicas recesivas y se desconoce su prevalencia. En el caso de la I-cell disease, el defecto radica en una fosfotransferasa (la N-acetilglucosaminilfosfotransferasa) que fosforiliza los residuos manosil existentes en las enzimas lisosomiales y que parece que actúa como marcador para la captación y almacenamiento de dichos enzimas en el interior de los lisosomas, de forma que, al faltar, se produce la salida de las enzimas fuera de la célula. Existe, por tanto, una disminución de la dotación enzimática en los lisosomas y un aumento de las enzimas en el líquido extracelular.

La GM1, enfermedad mejor conocida, se debe a una deficiencia de beta-D-galactosidasa, lo que provoca la acumulación de un monosialoganglósido específico en las células. A ello se debe su nombre, si bien existe además, una alteración del metabolismo glucoproteico ya que se produce y excreta un exceso de galactosil-oligosacáridos.

En conclusión, se ha presentado este caso por su rareza y para llamar la atención sobre las alteraciones placentarias poco frecuentes, pero que, en ocasiones, pueden tener una gran importancia como mecanismo de alerta para descubrir patologías muy diversas que pueden incidir sobre futuros embarazos. A este respecto, conviene subrayar que no sólo es importante estudiar con cuidado las placentas procedentes de embarazos o partos patológicos, sino también los restos vellositarios de los abortos, sbre todo si son tardíos, ya que también en estos casos pueden encontrarse alteraciones de posible importancia prospectiva.

BIBLIOGRAFIA

Durand, P. y O'Brien, J.S. (Eds.): Genetic Errors of Glucoprotein Metabolism. Springer-Verlag. Heilderberg. 1982.

Powell, H.C., Benirschke, K., Favara, B.E. y Plueger, D.: Foamy Changes of PIacental Cells in Fetal Storage Disorders. Virchows Arch. A. Path. Anat and Histol. 369:191, 1976.

Rapola, J y Aula P.: Morphology of the Placenta in Fetal I-Cell Disease. Clin. Genetics. 11:107, 1977.

Caso 1

# LINFOMA LINFOBLASTICO T

C.RIVAS, M.SANTOS, J, BENITEZ, M. BERNACER ,G.ECHEZARRETA,M.ROBLEDO
Anatomia Patológica, Genètica y Pediatría
Fundacion Jiménez Diaz . Madrid.

## OPTICA

Los cortes enviados muestran una desestructuración difusa ganglionar difusa por una proliferación blástica que respeta muy ocasionalmente folículos, algunas trabéculas , capsula o zonas del hilio. Emboliza constantemente vasos o senos. Las células son polimorfas, de predominio mediano con pérdida de la relacion núcleo-citoplasma, por ser este último muy escaso. La cromatina es densa e irregular y los nucleolos no so muy hiperplásicos. El contorno nuclear es cambiante con frecuentes irregularidades, indentaciones o circunvoluciones. El índice mitótico es alto y se acompana de una respuesta fagocítica "en cielo estrellado" . Hay escasos eosinófilos y las vénulas son prominentes.

## CITOQUIMICA

Positividad polar citoplásmica para fosfatasa ácida y esterasa no especifica. Beta-glucuronidasa muy débil ( enzima más positovo en neoplasias T periféricas)

## MICROSCOPIA ELECTRONICA.

Población blastica linfoide polimorfa cuyas células oscilan entre 9-15 micras. No son cohesivas, su contorno es irregular y los citoplasmas son escasos o medianos. El núcleo es de cromatina irregular con grumos densos y marginación importante lo que les confiere alta densidad. El nucleolo suele ser único a veces con hiperplasia de la pars fibrosa . El contorno nuclear muestra invaginaciones múltiples( carácter cerebroide ). Un porcentaje

importante muestra un nucleo más redondeado, de cromatina menos densa y nucleolos más hiperplàsicos. El citoplasma presenta abundancia de ribosomas agrpados en una zona que puede coincidir o no con la concavidad nuclear, en ella se aprecian además acúmulos mitocondriales o centriolos.

INMUNOFENOTIPO.

Realizado con un panel completo para estudio en parafina con técnica de PO-indirecta con doble puente se observa positividad tumoral fuerte con MT1, más debil con UCHL1 y foliculos conservados con positividad para L-26 y MB2. El marcador de activación Ber-H2 es moderadamente positivo

CULTIVOS CELULARES Y ROSETEO.

En extensiones celulares de sangre periferica existia un roseteo de un 40 por ciento teniendo en cuenta la extensión leucémica de la neoplasia.
Se cultivaron celulas obtenidas del ganglio linfático biopsiado estimulandolas con PHA y valorando los cambios los dias 3 y 5 , concluyendo que casi la totalidad de las células mostraban cambios nucleo-citoplásmicos semejantes a los linfocitos T.

EVOLUCION

Tras la biopsia cervical,( 1981) el paciente se diagnosticó de linfoma T linfoblastico, que afectaba ambas parótidas asi como las zonas periorbitarias. En la médula ósea existian mas de un 25% de blastos tumorales ( linfoma-leucemia T ó linfoma leucemizado). En ese momento el LCR fué negativo.Se catalogó como un estadio IV . El enfermo fué sometido a tratamiento sistémico con poliquimioterapia recibiendo asimismo radioterapia craneal. Durante la terapeútica de mantenimiento sufrió una recaida en SNC y testiculo recibiendo 1400 rads sobre ambos testiculos. triple quimioterapia intratecal ( Metotrexate, Ara C e hidrocortisona) e intensificación de la quimioterapia sistémica, consiguiendo una segunda remisión completa y retirándose toda la terapeútica en Mayo de 1985. La última revisión realizada en Diciembre de 1988 demuestra que se encuentre libre de enfermedad.

Se trata pues de un paciente con un linfoma linfoblastico T leucemizado con 9 anos de supervivencia, con una primera remisión completa a los 20 meses , una segunda remisión completa libre de acontecimientos de 5 anos , sin ningùn tratamiento desde hace 4 anos.

OTROS COMENTARIOS

Aparte de los datos morfològicos descritos que permiten el diagnòstico, sin inmunofenotipo es imposible la distinciòn entre los linfomas linfoblasticos null o T, salvo, en ocasiones por la menor densidad cromatìnica de los primeros, hecho no totamente caracterìstico.
Los casos estudiados en parafina sòlo se puden valorar con un panel restringido de marcadores en el que deben utilizarse como mìnimo dos marcadores T y dos B, tambièn es ùtil comprober la positividad con el antigeno leucocitario comùn y con los marcadores de activacion. Despues de realizar un panel de parafina parece que el inmunofenotipo mas caracterìstico es: LCA+, MT1+++, UCHL1 +, L26-, MB2-, Ber-H2 +/- y EMA-. En material en congelaciòn el inmunofenotipo es mas fidedigno marcando como la cortical tìmica CD1, CD2, CD3, con focos de CD4 y CD8. En nuestro material ( cuatro casos ) ninguno fue difusamente positivo para CD4 ò CD8 aunque estan descritos algunos casos en la literatura. Podria resumirse, que, al igual que las cèlulas tìmicas van adquiriendo antigenos segùn su diferenciaciòn; asì puede existir un panel de positividades segùn la diferenciacion del linfocito tìmico tumoral hasta hacerse perifèrico . Los casos màs jòvenes, marcarìan solo con PanT CD2 ò CD3 careciendo del CD1 o marcador timocìtico cortical. Estos casos marcarìan con Ia-Dr(marcador de histocompatibilidad grupo II y podrìan o no tomar el CALLA aunque la TDT seria siempre positiva. . El estudio de reordenamiento de ADN en estas neoplasias es extremadamente ùtil. En un caso posterior semejante al la bopsia del seminario ,se extrajo el ADN a partir de MO. Se hibridò con sondas de los receptores de cèlulas T y sondas de cèlulas B mostrando reordenamiento con el receptor beta, siendo pues compatible con celularidad T.

Aplicando las tècnicas de Genètica molecular al grupo de leucemias linfoides agudas- linfomas linfoblàsticos null o no B no T,se puede llegar al conocimiento de la naturaleza T o B en casos considerados null o sòlo CALLA positivos. En un grupo de seis enfermos de leucemias null se estudiaron tres casos con sondas de cèlulas T y B Dos de ellos reordenaron para receptores de las celulas T y otro para celulas T y B indicando un estadio muy precoz de diferenciaciòn. Los tres casos restantes estàn siendo estudiados con la misma metodica.

El interès de detectar una naturaleza T ò B es muy importante porque, con los tratamientos actuales una leucemia-linfoma linfoblastico B consigue un 50% de supervivencia libre de acontecimientos mientras que un linfoma T un 75%. Cada vez se diagnostican menos casos null y por ello no hay casuisticas fidedignas de supervivencia.

En la actualidad pues un patòlogo ha de aplicar tecnicas de marcadores monoclonales para ayudar a una correcta tipificaciòn de estas neoplasias y, en casos poco doferenciados o en estadios muy tempranos el reordenamiento de ADN puede aportar datos valorables adicionales.

BIBLIOGRAFIA.

Aisenberg, A.C., Wilkes,BM., Harris,n. Monoclonal antibodies studies in NHL. Blood, 1985, 61,469-475.

Bertness,V.,Kirsch.I.,Hollis,Gy cols. T-cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas.N Engl J Med 1985,313:534-538.

Desforges,JF. T-cell receptors. N Engl J Med 1985 ,29, 576-577.

Piris, M.A.,Rivas,C., Morente M. y cols . Linfomas de cèlulas B. Estudio inmunohistològico de 197 con anticuerpos monoclonales. Med. Clin. 1987, 90,679-685.

Rivas,C., Piris, MA., Oliva H. Estudio inmunomorfologico de Linfomas no Hodgkin. Sangre, 1986,31,18-24.

Rivas,C.,de la Concha E., Oliva H., Bernàcer,M y cols. Linfomas T en la infancia. Patologia 1982,15,393-404.

Lennert,K.,Stein,H.,Feller,AC, Gerdes J. B and T cell tumours. E.S. Vitetta ED. Academic Press. New York 1982. pgs 9-28

Stein,H.,Mason DY. Immunological analysis of tissue sections in diagnosis of lymphoma . Recent Advances in Haematology. Ed A.V. Hoffbrand 1985 pgs 18-24.

2

Caso 2

# LEUCEMIA PROLINFOCITICA CRONICA T, VARIANTE DE CELULAS PEQUEÑAS

S. Woessner, R. Lafuente, L. Florensa

Servicio de Análisis clínicos.
Hospital Creu Roja, Dos de Mayo 301
Barcelona 08025

## I. INTRODUCCION

Entre las proliferaciones clonales post-tímicas crónicas con expresión hemoperiférica, se conocen en la actualidad al menos cinco entidades bien individualizadas: leucemia linfática crónica T (LLC-T), leucemia prolinfocítica crónica T (LPC-T), leucemia-linfoma T del adulto (LLTA), Síndrome de Sézary (SS) y linfomas no Hodgkin T leucemizados (LLSC-T) (1). Todos ellos comparten ciertas características por lo que se impone un examen multimetodológico de la celularidad proliferante. La presente comunicación hace referencia a un proceso linfoproliferativo crónico T etiquetado según la tecnología citoquímica-inmunológica de leucemia prolinfocítica crónica T pero cuya morfología, tolerancia clínica y evolutividad se aproximan más a la leucemia linfática crónica T.

## IIa. CASO CLINICO

Paciente de 82 años de edad con antecedentes patológicos personales de histerectomía hace 15 años y diabetes controlada con dieta. En Julio de 1.988 acudió por primera vez al Servicio para estudio de una leucocitosis y linfocitosis halladas en un análisis de rutina. La exploración física mostró tan solo una discreta hepatoesplenomegalia confirmada ecográficamente. En la radiografía de tórax se detecta artrosis dorsal, ateromatosis aórtica y cardiomegalia. Campos pulmonares sin lesiones evolutivas. Ausencia de lesiones cutáneas y de eritrodermia, así como de manifestaciones de artritis reumatoidea.

## IIb. DATOS ANALITICOS

VSG 24mm a la 1ª hora, hematíes $5.19x10^{12}$/L, hemoglobina 15.3g/dl, leucocitos $36.5x10^{9}$/L. Recuento porcentual: eosinófilos 0%, basófilos 0%, cayados 1%, segmentados 9%, linfocitos 87%, monocitos 3%; escasas sombras de Gumprecht (Fig 1). Plaquetas $89x10^{9}$/L.

Mielograma: infiltración por linfocitos maduros que importan el 45% de la totalidad celular. No se observa celularidad centrofolicular ni plasmática. Series mielopoyéticas proporcionalmente disminuidas, de aspecto normal. (Fig 2).

Biopsia ósea: patrón infiltrativo mixto (nodular+intersticial) (Fig 3).

Analítica bioquímica dentro de los límites de la normalidad.

Positividad centrosómica para la fosfatasa ácida (Fig 4) y la esterasa ácida (Fig 5). Reacción de la dipeptidilaminopeptidasa IV (DAP IV) positiva (Fig 6).

Fenotipo inmunológico: TdT (-), CD1 (-), CD3 (+) 96%, CD5 (+) 95%, CD7 (+) 93%, CD4 (+) 96%, CD8 (+) 4%, CD25 (+) 91 %, HLADR (-), CD19 (-), CD22 (-). (Fig 7,8).

Estudio electronmicroscópico de la población linfoide: linfocitos de núcleo irregular (40% de los cortes) con nucléolo visible en el 20% de los mismos (Fig 9, 10). Citoplasma con escasez de orgánulos. Ausencia de estructuras tubulares paralelas. Contorno celular regular. Fosfatasa ácida de localización unifocal, centrosómica (Fig 11).

Estudio citogenético mediante técnica de bandas G: cariotipo normal 46,XX (Fig 12).

La serología para el virus HTLV-I fué negativa.

2

## III. COMENTARIO

Se trata indiscutiblemente de un síndrome linfoproliferativo T postímico crónico con expresión hemoperiférica que comparte características con la leucemia linfática crónica T y la leucemia prolinfocítica crónica T. Si queremos conceder especial relevancia a los datos citoquímicos e inmunológicos, el diagnóstico de leucemia prolinfocítica crónica T es indiscutible. La leucemia prolinfocítica crónica B fué descrita inicialmente por Galton en 1.974 (2), correspondiendo un 20% de las mismas al inmunofenotipo T, habitualmente CD4 (+), CD8 (-). Para ambos fenotipos un gran nucleolo único y central inserto en un núcleo de cromatina relativamente condensada constituye el signo guía morfológico del prolinfocito. En nuestro caso este dato morfológico, tanto a nivel óptico como ultraestructural, ha sido poco expresivo, detectándose en menos de una cuarta parte de las células o cortes (21 y 22% respectivamente). En la leucemia prolinfocítica crónica T, a diferencia de la B, el contorno nuclear suele ser más irregular sin llegar, en una proporción valorable de células, a la configuración cerebroide de la célula de Sézary (3) o a la multilobulación de la célula linfoide de la leucemia-linfoma T del adulto (4).

El examen citoquímico con positividad centrosómica de la fosfatasa ácida y de la alfanaftilacetato esterasa ácida la diferencía de la leucemia linfática crónica T, entidad ésta última con un comportamiento disociado de ambas esterasas (5). Estos hallazgos citoquímicos apuntan hacia un fenotipo T y la elevada proporción de células DAP IV positivas hacia el fenotipo T colaborador (6).

Los resultados inmunológicos indican con precisión su origen postímico (TdT negativos, CD1 negativo) y confirman su fentoipo colaborador (CD4 positivo, CD8 negativo); éste es el predominante en la leucemia

prolinfocítica crónica T, siendo muy poco frecuente en la leucemia linfática crónica T en que representa tan sólo el 9% de los casos en la experiencia de Matutes y cols. (7). Otros marcadores T también se han expresado intensamente: CD3, CD5 y sobre todo el CD7, éste último frecuentemente ausente en otras linfoproliferaciones T distintas de las leucemias prolinfocíticas crónicas. La intensa positividad para el receptor de la interleucina 2 (CD25) en linfocitos no sometidos a estímulo antigénico se registra sobre todo en la leucemia-linfoma T del adulto, otra proliferación T colaboradora y con la cual nuestro caso no guarda similitud clínica ni serológica ya que los anticuerpos frente al retrovirus HTLVI fueron negativos. Algo más del 25% de las leucemias prolinfocíticas crónicas T pueden expresar intensa actividad de interleucina 2, no habiéndose descrito su positividad en las leucemias linfáticas crónicas T estudiadas hasta el presente. Prosiguiendo en este diagnóstico diferencial de síndromes linfoproliferativos crónicos con expresión hemoperiférica deben señalarse los linfomas no Hodgkin leucemizados (8), en su mayoría también CD4 positivos, con marcadores de activación (HLADR, CD25, CD38), clínica adenopática llamativa y aspecto celular activado de tipo inmunoblástico que contrasta claramente con la buena tolerancia clínica y el aspecto quiescente de la linfocitosis de nuestra paciente.

Atendiendo a los criterios citoquímicos e inmunológicos, el presente caso se corresponde exactamente con la leucemia prolinfocítica crónica T y su escas expresividad nucleolar permite adscribirla a la variente celular pequeña descrita por Matutes y cols. en 1.986 (9). Con todo, este encuadre puede no resultar satisfactorio para el clínico que asiste a un proceso poco esplenomegálico, poco leucocitósico, bien tolerado y de evolución estable.

La transformación prolinfocitoide de la leucemia linfática crónica B definida por un componente prolinfocítico que oscila entre el 11 y el 55% está hoy en día aceptada; en nuestra paciente sugerimos

2

la transformación prolinfocitoide de la leucemia linfática crónica T parangonable a lo aceptado para su homóloga B, pero mostrando una mayor expresividad citoquímica e inmunológica que morfológica.

El diagnóstico diferencial de los síndromes linfoproliferativos crónicos T con expresión hemoperiférica resumido en la tabla I, requiere de un estudio multimetodológico amplio, ya que son frecuentes situaciones frontera tal como se pretende ilustrar

**BIBLIOGRAFIA**


1. Catovsky D, Linch DC, Beverley PCL. T cell disorders in haematological diseases. Clin in Haemat. 1982; 11:661-695.
2. Galton DAG, Goldman JM, Wietshaw J, Catovsky D, Henry K, Goldenberg GJ. Prolymphocytic leukaemia. Br J Haematol 1974; 27: 7-23.
3. Van der Loo EM, Van Vloten WA, Cornelisse CJ, Scheffer E, Meijer CJCM. The relevance of morphometry in the differential diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermat 1981; 104: 257-269.
4. Catovsky D, Greaves MF, Rose et al. Adult T cell lymphoma-leukaemia in blacks from the West Indies. lancet 1982;i:639-643.
5. Crockard AD, Morris TCM. Lysosomal enzyme activities in a case of T cell chronic lymphocytic leukaemia. Scand J Haematol 1980; 25:226-230.
6. Marill MR, Woessner S, Lafuente R, Florensa L. Valor de la dipeptidilaminopeptidasa IV (DAP IV) en diversos síndromes linfoproliferativos con expresión hemoperiférica. Sangre 1986; 31(2): 167-173.
7. Matutes E, Brito-Batapulle V, Foroni L et al. The classification of T-cell leukemias. Proceedings of the International colloquium on Lymphoid malignancies. Field and wood. INC. Medical publishers, Philadelphia USA 1988.
8. Jaffe ES. Patologic and clinical spectrum of post-timic T cell malignancies. Cancer Invest 1984; 2: 413-426.
9. Matutes E, Garcia Talavera J, O'Brien M, Catovsky D. The morphological spectrum of T-prolymphocytic leukaemia. Br J Haemat 1.986; 64: 111-124.

## FIGURAS



**Fig. 1** Sangre periférica

Varios elementos linfoides de núcleo de cromatina condensada sin nucléolo visible y citoplasma hipercromático.

Tinción de May Grünwald-Giemsa x 1000

**Fig. 2** Medula ósea

Infiltración linfoide madura junto a células granulopoyéticas y eritroblastos.

Tinción de May Grünwald-Giemsa x 1000

**Fig.3** Biopsia ósea crestal

Patrón infiltrativo linfoide mixto.

Inclusión en metilmetacrilato y tinción de Giemsa x 100

**Fig.4** Sangre periférica. Linfocitos

Fosfatasa ácida positivos.

(Tec. de Goldberg y Barka x 500).

**Fig.5** Sangre periférica.

Linfocitos esterasa ácida positivos.

(Tec. de Horwita x 1000).

**Fig.6** Sangre periférica

Linfocitos DAP IV positivos

(Tec. de Lojda x 1000).

**Fig.7** Sangre periférica

La totalidad de los linfocitos son CD 4 (+)

(FAAFA x 500).

**Fig.8** Citocentrifugado de Sangre periférica

La mayoría de los elementos mononucleados son CD 25 (+).

(FAAFA x 500)

**Fig.9** Sangre periférica. Microscopía electrónica. Técnica estandar.

Varios elementos linfoides de núcleo irregular.

(Aumento original x 5400)

**Fig.10** Sangre periférica. Microscopía electrónica. Tec. estandar.

Un linfocito con un gran nucléolo central (prolinfocito) y otro sin nucléolo visible.

(Aumento original x 9.100)

**Fig.11** Sangre periférica. Citoquímica ultraestructural.

Elemento linfoide con un gránulo fosfatasa ácida positivo.

(Aumento original x 6.900)

**Fig.12** Medula ósea.

Cariotipo normal 46 XY

(Tinción de las bandas G x 1000).

**TABLA 1**

**Diagnóstico diferencial de los síndromes linfoproliferativos crónicos T con expresión hemoperiférica.**

| Metodologías | LLC-T | LPC-T | LLA-T | S.S. | LNH-T |
|---|---|---|---|---|---|
| Morfología convencional | Linfocito grande granular. * | Núcleo contorno algo irregular. | Núcleo polilobulado en margarita. | Núcleo muy irregular. | Cromatina aspecto blástico* ( inmunoblastos). |
| Ultraestructura | Lisosomas Cuerpos Gall estructuras paralelas tubulares | No estructuras paralelas tubulares | Núcleo polisegmentado ( ⩾ 2 lobulos) | Núcleo cerebriforme índice contorno nuclear elevado. | Grandes mucléolos Abundantes poliribosomas. |
| Citoquímica | FAC + centrosómica ANAE - | FAC + centrosómica ANAE + | FAC + centrosómica | FAC + multifocal | FAC+ focal |
| Inmunocitología * | CD 8 + CD 11b - CD 16 - | CD 4 + | CD 4 + CD 25 + | CD 4 + | CD 4 + / CD 8 + |
| Cromosomas | inv (14) (q 11 q 32) | inv (14) trisomia 89 | trisomia 7, 3 | | |
| Serología HTLV I | Neg. | Neg. | Positiva | Neg. | Positiva / Negativa |

* La mayoría  FAC = Fosfatasa ácida  ANAE = α-naftil-acetato-esterasa ácida

Caso 4

Dr. E. Feliu.
Escuela de Hematología "Farreras-Valentí".
Servicio de Hematología Biológica.

## INTRODUCCION

La leucemia linfoma T del adulto (LLTA) es un síndrome linfoproliferativo maligno descrito por primera vez hace algo más de una década (1). El agente etiológico del mismo es el virus de la leucemia humana de células T de tipo I (HTLV-I), un retrovirus de tipo C con tropismo para las células T con fenotipo helper. (2,3). El descubrimiento de esta enfermedad y de su agente etiológico tuvo una gran importancia, puesto que fue la primera vez que se demostró la etiología vírica en una neoplasia humana.

La infección por el HTLV-I es especialmente frecuente en algunas áreas endémicas (Japón, islas del Caribe, sudeste de USA y Africa), donde se ha hallado una mayor incidencia de LLTA. Sin embargo, también se han diagnosticado casos aislados de esta enfermedad en otras partes del mundo donde la infección vírica no era endémica. Describimos un paciente, natural de un área no endémica y residente en nuestro país, que fue diagnosticado de LLTA y en el que se consiguió una remisión prolongada tras tratamiento con deoxicoformicina.

## CASO CLINICO

Varón de 39 años, natural de Valparaíso (Chile) y residente en España que desde Octubre de 1987 comenzó a presentar un dolor lumbar. En Mayo de 1988 el dolor se intensificó y al practicarle una analítica se le detectó una leucocitosis con linfocitosis motivo por el cual que fue remitido a nuestro Servicio. En la exploración física sólo se halló una hepatomegalia de 2 cm y una limitación de la movilidad de la región lumbar de la columna vertebral.

El hemograma mostró: leucocitos $19x10^9$/L (18N, 1B, 1E, 48L, 2M y 30 células linfoides de núcleo irregular). La Hb y las plaquetas eran normales. En el aspirado medular había una infiltración por células linfoides de núcleo irregular y la biopsia medular mostró áreas de infiltración linfoide difusa y áreas normales. La calcemia y LDH fueron normales y la fosfatasa alcalina sérica de 860 UI/L (normal 94-280 U/L). El estudio ultraestructural de las células linfoides de la sangre periférica demostró

que el 75% tenían núcleos irregulares o hendidos, un 2% presentaban bolsillos nucleares y el 33% granulaciones citoplasmáticas. El estudio inmunofenotípico de los linfocitos de la sangre periférica demostró la naturaleza post-tímica T de los mismos (TdT-, CD2+ (90%), CD3+ (95%), CD4+(90%), CD8-, CD7-, CD5+, CD25+ (70%). El estudio de los anticuerpos antiHTLV-I mediante inmunoblotting demostró positividad frente a la proteína p-24. Tras 5 días de cultivo de las células linfoides, se objetivaron al microscopio electrónico de transmisión partículas retrovirales maduras del tipo C en la superficie celular.

El análisis del DNA demostró la integración monoclonal del provirus en el DNA de los linfocitos T leucémicos. La esposa del paciente también presentaba anticuerpos antiHTLV-I pero sin evidencia de enfermedad. La radiología ósea demostró una osteoporosis generalizada sin imágenes osteolíticas y en la gammagrafía ósea había una hipercaptación generalizada.

A los 4 meses del diagnóstico el paciente presentó una hipercalcemia aguda sintomática junto con moderada insuficiencia renal que se resolvió con hidratación, furosemida y metilprednisolona. La cifra de leucocitos aumentó a $42x10^9$/. Se instauró tratamiento con quimioterapia (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) que produjo una reducción de la leucocitosis pero los linfocitos atípicos persistían en la sangre periférica. Se instauró tratamiento con deoxicoformicina con el que se consiguió la remisión completa. El paciente continúa actualmente en remisión tras 16 meses de haber todo tratamiento.

## Diagnóstico

Leucemia/linfoma de células T del adulto.

## Comentario

El presente caso es interesante en primer lugar por tratarse de un enfermo oriundo de un área no endémica de infección por el HTLV-I y en segundo por la buena respuesta alcanzada con la deoxicoformicina. En Sudamérica, solo la región del Caribe ha sido considerada como una región endémica (4). Sin embargo, se describió un caso de LLTA en un hombre nacido en Ecuador y también se han descrito algunos casos de paraparesia espástica

relacionada con la infección por el HTLV-I en Perú y Colombia. En España la prevalencia de la serología positiva para el HTLV-I entre la población de donantes de sangre es de alrededor del 0,5%, lo cual hace que la posibilidad de una infección adquirida en nuestro país sea muy remota.

Clínicamente, la LLTA cursa con adenopatías, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, afectación del sistema nervioso central e infiltrados pulmonares. Asimismo, los pacientes presentan una elevada incidencia de infecciones oportunistas que incluyen la neumonía por Pneumocystis carinii y micosis generalizadas, debido al estado de inmunodepresión que presentan. En el laboratorio se detecta una leucocitosis con linfocitosis, los linfocitos leucémicos presentan un núcleo característicamente irregular, multilobulado o convoluto, hipercalcemia y aumento de las LDH. Casi todos los pacientes presentan un cuadro de leucemización pero hay algunos casos cuya forma de presentación es linfomatosa. El estudio radiológico demuestra en muchos casos la existencia de osteólisis o de osteoporosis. Los linfocitos malignos tienen un fenotipo de superficie de linfocitos T colaboradores (CD5, CD3, CD4, CD38 y CD2 positivos y CD7 negativos), aunque funcionalmente se comportan como supresores, siendo el Tac el marcador más característico. La TdT es negativa.

Los ganglios linfáticos muestran un patrón difuso de infiltración en todos los pacientes y la afectación medular ósea está presente en la mayoría de casos. Las lesiones óseas son de tipo quístico, con aumento de los osteoblastos y osteoclastos y sin que se observe generalmente invasión tumoral directa. Es probable que las células T malignas produzcan un factor activador de los osteoclastos. Además de la piel, hígado, pulmones y meninges, pueden afectarse otros órganos como el tracto gastrointestinal, mama, nasofaringe y riñón.

El estudio citogenético puede descubrir alguna alteración cromosómica, siendo las más frecuentes la trisomía 7, la delección del brazo largo del cromosoma 6 (ej 6q-) y la inserción en el brazo largo del cromosoma 14 (ej. 14q+).

Los estudios de laboratorio, que deben realizarse para establecer el diagnóstico de LLTA son: a) la determinación de los anticuerpos anti HTLV-I (ELISA, radioinmunoprecipitación, Western blot), que son positivos en

el 90% de casos de LLTA (5); b) el estudio del inmunofenotipo de los linfocitos leucémicos, que como se ha mencionado expresan característicamente los antígenos CD4 y Tac (CD25 ó receptor para la interleukina 2); c) la identificación de proteínas virales específicas que se expresan en los linfocitos infectados, mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos del núcleo viral p19 o p24. Sin embargo, la prueba definitiva de la enfermedad la constituye la demostración, mediante técnicas de hibridación in situ, de la existencia de integración monoclonal u oligoclonal del HTLV-I en el DNA de los linfocitos T de la clona maligna.

La prevalencia de infección por el HTLV-I parece aumentar en Europa y Estados Unidos, propagándose entre los mismos grupos de riesgo que la infección por el HIV. Los estudios epidemiológicos y en animales de experimentación indican que el virus se transmite de hombres a mujeres y no a la inversa, debido al paso de linfocitos infectados por el HTLV-I a través del semen y también de madre a hijo a través de la leche materna o menos frecuentemente por vía intraplacentaria. También se puede transmitir mediante transfusión sanguínea. El riesgo de desarrollar una LLTA tras haber sido infectado por el HTLV-I es del 1/1000 al 1/10000. Tras la infección por el HTLV-I los pacientes pueden ser: a) portadores asintomáticos; b) desarrollar un estado preleucémico (pre-LLTA), c) presentar una LLTA de tipo crónico (smouldering) y d) presentar una LLTA aguda.

El pronóstico de la LLTA es malo, siendo la supervivencia mediana inferior a un año y la supervivencia a los tres años del 15%. El tratamiento debe reservarse para los casos de presentación aguda. Los esquemas de quimioterapia se han mostrado ineficaces. Entre los fármacos que se han ensayado, la deoxicoformicina, un potente inhibidor de la adenosindesaminasa, ha conseguido buenas respuestas, aunque solo hay algunos casos en los que, como en el presente, se haya conseguido una remisión duradera (6,7,8).

## BIBLIOGRAFIA

1. Uchimaya T, Yodoi J, Sagawa K. et al: Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. Blood 1977, 50: 481-492.

2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980, 77: 7415-7419.
3. Blattner WA, Kalyanaraman VS, Robert-Guroff M, et al. The human type-C retrovirus HTLV, in blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. Int. J. Cancer. 1982, 30: 257-264.
4. Catovsky D, Rose M, Golden AWG et al. Adult T-cell lymphoma-leukaemia in blacks from the West Indies. Lancet 1982, 1: 639-643.
5. Himuma Y, Nagata K, Hanaoka M. et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1981, 78: 6476-6480.
6. Rosenblatt JD, Chen ISY, Wachsman W. Infection with HTLV-I and HTLV-II: evolving concepts. Semin. Hemat. 1988, 25: 230-246.
7. Kuefler PR, Bunn PA. Adult T cell leukaemia/lymphoma. Clin. Haemat. 1986, 15: 695-726.
8. Montserrat E, Lozano M, Urbano-Ispizua A, Matutes E, Feliu E, Ercilla MG, Vives Corrons J.Ll. y Rozman C. Adult T-cell leukemia in a children resident in Spain. Long lasting remission after 2'-deoxycoformycin treatment. En prensa.

CASO 6

M.Morente Gallego

Hospital General de Guadalajara

El examen histologico se caracteriza por una proliferación de histiocitos epitelioides en pequeños y grandes grupos, sin atipia celular ni actividad mitótica aprecieble. Entremezclados con estos acúmulos histiocitarios se observa una proliferación linfocitaria mayoritariamente compuesta por linfocitos de pequeño tamaño y estirpe T, con predominio de elementos CD4+. Junto a estos células se observan otras de mediano y gran tamaño con ocasional morfologia de inmunoblasto. Se evidencian ocasionales eosinófilos con ausencia de células de Reed-Stemberg. El componente vascular es poco llamativo. El indice proliferativo Ki67 es bajo, en torno al 3-5% del componente linfoide.

Diagnostico histológico : LINFOMA T DE BAJO GRADO; TIPO LINFOMA LINFOEPITELIOIDE (Linfoma de Lennert)

Este tipo de linfoma, descrito originalmente en 1952 por K.Lennert bajo el nombre de "linfogranulomatosis celular epitelioide" (1) fue considerado como una forma de linfoma de Hodgkin. La ausencia de utilización de criterios para su diagnostico ha motivado que con frecuencia, en las publicaciones, se agrupen diversos tipos de procesos linfoproliferativos que presentaban en comun una llamativa respuesta epitelioide.

Un correcto examen histológico (2,3), complementado por técnicas inmunohistoquimicas y de biologia molecular (4,5) permiten filiar el proceso como un linfoma de estirpe T. El diagnostico diferencial debe incluir diversos tipos de linfadenitis y, principalmente a la enfermedad de Hodgkin, linfoma T tipo AIL e inmunocitomas con alto contenido de elementos epitelioides. Especialmente interesante es la situación de este proceso en relación con la enfermedad de Hodgkin con la que comparte ciertas caracteristicas de respuesta celular , la presencia ocasional de células de hábito stembergoide y moderada actividad CD30 (6).

---

1. Lennert K.:Zur histologischen diagnose der lymphogranulomatose.Habil-Schrift. Frankfurt 1952.
2.Suchi T. et al.: J Clin Pathol 40:995-1015,1987.
3.Patsouris et al.: Am J Surg Pathol 12:341-350,1988.
4.Feller A.C. et al.: Blood 68:663-667,1986.
5. O'Connor N.T.J. et al.: Br J Haematol 64:521-528,1986.
6. Tavares de Castro J.,Stein H.; en "Malignant lymphomas",editores J.A.Habeshaw, I.Lauder; Edimburg,1988.

Caso 7

# LINFOMA T ANGIOINMUNOBLASTICO

Drª M.C. Ruiz-Marcellán
**Departamento de Anatomia Patológica**
**Hospital Valle de Hebrón. BARCELONA**

**DIAGNOSTICO: LINFOMA T ANGIOINMUNOBLASTICO.**

**DESCRIPCION Y ESTUDIO DEL CASO:**

Ganglio linfático con arquitectura alterada e invasión capsular a expensas de un infiltrado polimorfo constituido por linfocitos, plasmáticas, inmunoblastos, eosinófilos e histiocitos asi como numerosos vasos de tipo venular; de forma dispersa se observan grupos de blastos de citoplasma claro y tamaño intermedio que toman marcadores T. Con técnicas inmunohistoquímicas realizadas en material en parafina y congelación se obtuvieron los siguientes resultados: CD1-, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, HLA-DR+, Ig M+, Ig G-, Ig A-, kappa+, lambda+, lisozima+, Ki-1+, Ki-67+. La población mayoritaria resultó T4 positiva como se describen en bastantes de los casos (otros casos mostraron población T8 dominante, como los inicialmente descritos por Watanabe en el área del Japón). Los estudios genotípicos por el método de Southem blothing para Ig y cadena B del receptor T dió clonalidad para este último.

**COMENTARIO**

El caso aportado presenta tres aspectos de interés: el primero se refiere a la relación existente entre esta variante de Linfoma (1,4) y la LAIB (2,3) (Linfadenopatia Angioinmunoblástica); el segundo valora la posibilidad de considerarlo "entidad inmunohistológica" y el tercero señalar la falta de un criterio unificado de clasificación.

1.- Al describir Watanabe (Japón 1979) esta variante de Linfoma T (5,6,7,8,9 y 10) Angioinmunoblástico con características clínicas y patológicas bastante semejantes a la LAIB, abrió cauces para realizar nuevos estudios por ser insuficientes los que se disponían en ese momento. El número de publicaciones aparecidas tratando el tema fué cuantioso, bien haciendo referencia a ambos procesos o por separado, intentando definir criterios morfológicos de diferenciación (presencia de grupos de blastos de citoplasma claro sobre un fondo de linfocitos atípicos irregulares) ó valorando biopsias ganglionares secuenciales en las que aparecian criterios de Linfoma (11) (transformación a Linfoma de distinto tipo histológico y con incidencia entre 10 y 35%). A partir de 1.986 y con estudios del DNA (método de Southem blothing) se evidenció que la mayoría de casos diagnosticados según los criterios morfológicos de LAIB presentaban clonalidad T (12,13) y excepcionalmente reordenamiento para inmunoglobulinas ( del 75% presentó clonalidad T). Actualmente las metas de investigación deben ir encaminadas a la búsqueda de poblaciones minoritarias clonales detectadas por métodos más sensibles de los que disponemos actualmente (por debajo de 3 ó 5% de células clonales existentes no se logra detectarlas en la actualidad.

2.- ¿Se trata de una "entidad inmunohistológica?
Algunos autores como Stein lo han propuesto en este tipo de Linfoma y así hacen hincapié sobre la presencia de grupos blásticos de citoplasma claro en relación con zonas en que persisten células dendríticas y la población neoplásica toma marcadores T y Ag de activación y proliferación celular (Ag Ki-1 y Ag Ki-67). Pensamos que un número importante de casos deben ser estudiados para sentar conclusiones firmes en este sentido.

3.- Según la clasificación de Suchi (14) el Linfoma T LAI queda incluido dentro de los de grado intermedio de malignidad y según Kiel (15) en los de bajo grado de malignidad por lo que se plantea la necesidad de una clasificación de Linfomas T aceptada internacionalmente y que en la actualidad no disponemos de ella. Por las cortas series publicadas se ha visto que la evolución en este tipo de Linfoma está en dependencia de la obtención de remisiones tempranas presentando curso progresivo y fatal los casos en las que estas no se han obtenido.

## BIBLIOGRAFIA


1.- Shaw Watanabe M D, Yukio Shimosato , M D, Masaroni Shimoyama, M D Adult T cell lymphoma with hypergammaglobulinemia. Cancer 46:2472 - 2483, 1980.

2.- G. Frizzera, E.M. Morán, H. Rappaport. Angioinmunoblastic lymphadeno pathy with dysproteinaemia. The Lancet. June 1,1974, pp 1070-1073.

3.- Robers J.Lukes, M D, and Barbara H. Tindle, M D. Inmunoblastic lymphadenopathy. A hyperinmune entity resembling Hodgkins disease. The New England Journal of Medicine . 292:1-8,1975.

4.- Kensei Tobinai, Keisuke Minato. Inmunoblastic lymphadenopathy (IBL-like T-cell lymphoma: Clinico-Pathologic, Immunophenotypic and Immunogenotypic analyses. Acta haematologica japónica. Volume 50 Number 8, December 1987.

5.- Marshall E. Kadin, MD, Costan W Berard, MD. Lymphoproliferative Disease in Japan and Western Countries. Perspectives in Pathology. September 6 and 7,1982, Washington.

6.- Horning S.J, Weis L.M. Clinical and phenotypic diversity of T cell lymphomas.Blood 1986:67;1578-1582

7.-Shaw Watanabe,MD,Yuichi Sato,Masanori Shimoyama.Immunoblastic lymphadenopathy,Angioinmunoblastic lymphadenopathy and IBL-like T-cell lymphoma.A spectrum of T-cell Neoplasia Cancer 58:2224-2232,1986.

8.-Van der Valk P.Willemze R.Peripheral T cell lymphoma:A clinico pathological and immunological study of 10 cases.Histopathology 1986:10;235-249.

9.-Watanabe S,Makajima T,Shimosato Y.T-cell malignancies : subclassification and interrelationship.Jpn Clin Oncol.1979: 9(Suppl):423-442.

10.-Suchi T,Tajima K.Peripheral T-cell malignancy as a problem in lymphoma classification.Jpn J.Clin Oncol.:9 (Suppl):443-450.

11.-Bharat N.Nathwani,MD.Henry Rappaport,MD,Edgar M;Moran MD. Malignant lymphoma arising in angioinmunoblastic lymphadenopathy.Cancer 41:578-606,1978.

12.-Lawrence M.Weis,MD.Clonal T-cell populations in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma.A.Pathol 1986,122:392-397.

13.-Oconnor NTJ,Weatherall DJ,Feller AC.Rearrangement of the T-cell receptor B chain gene in the diagnosis of lymphoproliferative disorders.Lancet 1985:1:1295-1297.

14.-Suchi T,Lennert K,Tul-y,Kikuchi M,Sato.Histopathology and inmunohistochemistry of peripheral and cell lymphomas: on proposal for their classification.J.Clin.Pathol 1987:40: 995-1015.

15.-Lenert K.Malignant lymphomas other than Hodgkins disease Berlin;Springer-Verlag 1978.

## Caso 8

MIGUEL A PIRIS, PATROCINIO ALGARA.
SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA
HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD. TOLEDO.

El peso total del bazo fue de 850 grs., presentando dos tipos de lesiones, que se pueden reconocer facilmente en los cortes remitidos:

- En los sinusoides, una masiva histiocitosis hemofagocitica, caracterizada por macrofagos de citoplasma globuloso, dilatado, ocupado por numerosos hematies. No existen rasgos citologicos sugestivos de maliginidad.

- De otra parte, alrededor de las arteriolas esplenicas, y formando lesiones tumorales en la pulpa roja, existe un infiltrado de inmunoblastos con moderado pleomorfismo. Focalmente estas celulas se disponen en amplios grupos. Los ganglios linfaticos del hilio esplenico aparecian infiltrados difusamente por el linfoma.

Fenotipicamente, aparecen asimismo dos subpoblaciones:
- linfocitos grandes, con antigenos CD8, CD3, CD2, CD45 (ALC). Estas celulas eran negativas para CD5, CD10, CD4, HNK-1.
- macrofagos , de fenotipo activado (DR+, CD35+).

El diagnostico es linfoma inmunoblastico de celulas T (CD8+), asociado a histiocitosis hemofagocitica. Esta asociacion ha sido previamente descrita por E. Jaffe., como "Linfoma maligno y eritrofagocitosis simulando histiocitosis maligna". El mecanismo propuesto para el sindrome hemofagocitico es el de la liberacion de factores activadores de los macrofagos por las celulas T tumorales, aunque se ha planteado tambien una posible asociacion con virus.

Pese a la similitud con los casos descritos por M. Kadin, como linfoma T gamma eritrofagocitico esplenico, estos ultimos pertenecen mas bien a la categoria de "leucemia de linfocitos granulares con neutropenia".

REFERENCIAS

1.- Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M : malignant lymphoma and erytrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. Am J Med 1983; 75:741 749
2.- Kadin ME, Kamoun M, Lamberg J.: Erytrophagocytic T gamma lymphoma. A clinicopathologic entity resembling malignant histiocytosis. N Engl J Med 1981, 304:648-653.

CASO Nº 9 LINFOMA T POLIMORFO DE CELULAS INTERMEDIAS (LINFOMA T ANGIOCENTRICO)

Dr. Agustín Acevedo

Sº de Anatomía Patológica. Hospital de la Princesa. Madrid.

Los cortes histológicos muestran un ganglio linfático necrosado en su mayor parte, con escasa cantidad de tejido ganglionar viable. Destaca la existencia de una proliferación linfoide polimorfa que se dispone en algunas zonas con patrón sólido y otras infiltrando paredes vasculares. Las células son pequeñas o, más frecuentemente de tamaño medio con algunos elementos de gran tamaño, de núcleos irregulares, con nucleolo prominente y citoplasmas amplios, ligeramente basófilos o pálidos. El dato histológico más llamativo es la infiltración de paredes vasculares. Se observan células tumorales infiltrando todas las capas de los vasos y en ocasiones acumulándose en la íntima. Estas células muestran un aspecto similar a las de las zonas sólidas aunque su tamaño es predominantemente grande. El estudio inmunohistoquímico de este caso se realizó sobre una zona necrótica en la que existía vasos con infiltración. En estas zonas existían células T y B y las células T mostraban un fenotipo periférico maduro, si bien muchas de ellas eran CD3-, mostrando reactividad para otros marcadores panT. El estudio con técnicas de doble inmunomarcaje combinando el Ac. Monoclonal Ki67 con marcadores T y B demostró la naturaleza T de las células proliferantes.

El diagnóstico es de Linfoma T Pleomórfico de células intermedias (LInfoma T angiocéntrico).

El término Lesión Inmunoproliferativa Angiocéntrica fue propuesto por Jaffe para englobar una serie de procesos como la Granulomatosis Linfomatoide, Reticulosis Polimorfa, algunas formas de Granuloma Maligno Mediofacial etc. considerándolas como variantes de un mismo proceso, cuyas formas de máxima agresividad serían los cuadrod de linfoma angiocéntrico o Lesión Inmunoproliferativa Angiocéntrica grado III, y que en ocasiones complican cuadros similares menos agresivos (grados I y II). Aunque se trata de un criterio que trata de unificar una serie de procesos complejos y en ocasiones de difícil clasificación y que además parecen interrelacionados, el problema radica en que estos cuadros son heterogéneos en cuanto a su comportamiento y en que, además, el dato clave para su unificación es la lesión vascular. Es probable, por tanto, que este criterio para unificar estas entidades

no sea el más acertado.

Los estudios inmunohistoquímicos y de recombinación genética han demostrado que muchos casos de Reticulosis Polimorfa (RP) y Granulomatosis Linfomatoide (GL) son en realidad proliferaciones T clonales. En ellas es frecuente encontrar fenotipos aberrantes en las células T y reagrupación clonal de los genes del TcR. La mayoría de estos casos siguen un curso clínico favorable con buena respuesta a la terapia. El término Reticulosis Polimorfa no nos parece el más adecuado para este proceso y, probablemente, al igual que la GL representen auténticos linfomas T de bajo grado.

Linfomas T Angiocéntricos han sido descritos en la piel y propuestos como una entidad distinta a otros linfomas cutáneos. Los hallazgos histológicos en estos casos son muy similares a los de otras localizaciones y algunos de ellos son superponibles a casos de GL cutánea. Sin embargo, a diferencia de los casos de localización craneofacial y de otros linfomas cutáneos, el pronóstico es muy malo.

La tendencia a la infiltración vascular se observa en otros linfomas T y algunos B distintos a los descritos en estas entidades. No parece por tanto justificado mantener la denominación de Linfoma T Angiocéntrico para lesiones tan dispares desde el punto de vista morfológico y sobre todo clínico. Sin embargo, la marcada tendencia a la infiltración vascular es un dato de gran interés morfológico, ya que algunas de estas entidades puede decirse que constituyen cuadros clínico-patológicos, en especial los casos de localización craneofacial. La mayor parte de los Linfomas Angiocéntricos de esta localización, así como los cutáneos corresponden a Linfomas T Pleomórficos de diversos tipos (de células pequeñas, intermedias o grandes) o, más raramente, a linfomas inmunoblásticos T. Los cuadros de alto grado que aparecen complicando los casos de GL son también de estos tipos. El cuadro histológico de la RP/GL se ha descrito el otras localizaciones no faciales, pulmonares ni cutáneas (un ejemplo de ello es este caso) Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica estos casos muestran con frecuencia deleción de antígenos en las células tumora-

les, frecuente expresión de antígenos de activación en las células grandes y expresión en muchos casos de CD56 (NKH-1, un marcador de células NK). Los casos orientales son sin embargo negativos para CD57 (HNK-1).

Desde el punto de vista diagnóstico estas lesiones pueden presentar serias dificultades, principalmente los casos con extensa necrosis. Deben estudiarse cuidadosamente las zonas adyacentes a la necrosis y los vasos contenidos en la biopsia en busca de células atípicas con núcleos polimorfos y citoplasmas claros. La interpretación de los datos inmunohistoquímicos, como en nuestro caso, puede ser dificultosa. La utilización de técnicas de doble marcaje no sule ser necesaria y es útil la demostración de fenotipos aberrantes y antígenos de activación como CD25, CD30, CD71, DR etc. La aplicación extensa de técnicas de Southern Blot a estos casos en el futuro permitirá resolver las dudas actuales sobre la naturaleza de alguno de estos procesos.

## BIBLIOGRAFIA

JAFFE E: The pathologic and clinical spectrum of post-thymic T cell malignancies. Cancer Invest 1984; 2: 413-426.

SUCHI T., LENNERT K., TU L-Y. y cols. Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas: a proposal for their classification. J Clin Pathol 1987; 40: 995-1015.

CHAN J.K.C., NG C.S., LAU W.H. y LO S.T.H. Most nasal/nasopharingeal lymphomas are peripheral T cell lymphomas. Am J Surg Pathol 1987; 11: 418-429.

CHAN J.K.C., NG C.S., NGAN K.C. y cols. Angiocentric T cell lymphoma of the skin. An aggresive lymphoma distinct from mycosis fungoides. Am J Surg Pathol 1988; 12: 861-876.

CASO Nº 10

RESUMEN HISTORIA CLINICA:

Mujer de 35 años de edad que ha presentado durante los últimos 5 años varios brotes de lesiones papulosas múltiples no ulceradas que tienden a la resolución espontánea y/o tras tratamiento con PUVA. Se practica biopsia cutánea de una de las lesiones (B-88/7912).

DIAGNOSTICO: PAPULOSIS LINFOMATOIDE DE TIPO A

COMENTARIOS:

La papulosis linfomatoide (PL) fué descrita por MACAULAY en 1968(1) como una erupción papulonodular cutánea histológicamente indistinguible de un linfoma maligno aún cuando su comportamiento clínico es benigno, con brotes autolimitados de lesiones que tienden a la resolución espontánea. Este hecho evolutivo ha permitido englobar a la papulosis linfomatoide en el grupo de erupciones paradójicas rítmicas entre las que se encuentran la pitiriasis liquenoide y varioliciforme aguda y la pitiriasis liquenoide crónica.

Con posterioridad, se han reconocido dos variantes anatomopatológicas de PL (2), las formas A y B, cuyo hecho diferencial más característico es la presencia en el primer caso, de un número variable de blastos linfoides transformados, de núcleo vesicular y nucleolo prominente, que contrastan con el infiltrado monomórfico de pequeñas células cerebriformes con tendencia a invadir la epidermis, que caracteriza al tipo B de PL.

Los estudios inmunofenotípicos realizados (3, 4) han revelado la naturaleza linfoide T de los blastos presentes en las formas A de PL (presencia de CD2, CD3 y CD45) que, adicionalmente, expresan marcadores de activación como HLA-Dr, antígeno Ki-1 (CD 30) y receptor para interleukina-2 (CD25). Asociado a este componente se observa de forma constante, aunque oscila de caso a caso, un infiltrado reaccional compuesto por macrófagos y células de Langerhans (3). Tanto el componente blástico de mayor tamaño como, las células pequeñas e intermedias que coexisten con él, muestran un fenotipo "helper" (CD4+) con población de linfocitos CD8 irrelevante o ausente. Las formas B de PL carecen de células blásticas y su componente de células cerebriformes es semejante al de pequeño e intermedio tamaño de las formas A. Nuestro caso corresponde, tanto en su microscopía óptica como por el inmunofenotipo demostrado (positividad frente a CD2, CD3, CD4, CD45, con blastos que expresan CD25, CD30 y HLA-Dr) a una forma A de PL.

El principal problema de diagnóstico diferencial se plantea con una infiltración cutánea por linfoma y, en este sentido, el

peculiar comportamiento clínico de la enfermedad suele resultar esclarecedor.

Una vez concretado el diagnóstico, para lo cual la caracterización inmunofenotípica del infiltrado cutáneo resulta definitiva, el mayor problema que plantean estos pacientes es su comportamiento impredecible a largo plazo, pués en un porcentaje substancial de casos (10-20%) de PL se ha descrito transformación hacia o coexistencia con linfoma maligno. En este sentido, se ha descrito transformación hacia micosis fungoides (4), Enfermedad de Hodgkin (5) y Linfoma T de alto grado (2). Precisamente, una atractiva hipótesis de Kadin (6) relaciona todas estas posibilidades entre sí, de forma que en la PL estaría presente un amplio espectro de células T "helper" activadas, sobre el cual y a partir de una expansión clonal incontrolada de las células cerebriformes CD-4 o de los linfoblastos helper activados, podrían producirse transiciones hacia micosis fungoides o, alternativamente, a enfermedad de Hodgkin. En este sentido merece destacarse la identidad fenotípica que existe entre las células activadas de la PL y las células de Sternberg-Reed (3, 4, 6).

En la línea de que la PL constituye una lesión de caracter"organoide", capaz de reproducir anómalamente la secuencia de diferenciación de los linfocitos T tras su interacción con el antígeno, se encuentra la hipótesis de Jaffe (7) que engloba a algunas lesiones linfoproliferativas con histologia similar a la

PL (granulomatosis linfomatoide, fundamentalmente), en el espectro de lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas susceptibles de evolucionar hacia linfomas T de alto grado.

Con la introducción de las técnicas que permiten conocer las secuencias de reordenamiento genético presentes en las células linfoides, ha sido posible establecer que en el caso de los blastos activados de la PL existe reordenamiento para el gen de la cadena Beta-2 del receptor de las células T (8, 9), confirmándose así su origen monoclonal, independientemente del comportamiento clínico benigno de las lesiones. Este último hecho estaría más en concordancia con factores de resistencia del huésped que con el propio caracter neoplásico de la proliferación linfoide (9), de forma que la expansión clonal incontrolada en los casos de PL en evolución a linfoma maligno, podría por tanto relacionarse con un fracaso de los mecanismos de control implicados en la defensa antineoplásica.

BIBLIOGRAFIA:

1.- MACAULAY, W.L.: Lymphomatoid papulosis: A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. Arch. Dermatol. 1968, 97: 23-30.

2.- WILLEMZE, R.; MEYER, C.J.L.M.; VLOTEN, W.A. VAN y SCHEFFER, E.: The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. Br. J. Dermatol. 1982, 107: 131-144.

3.- RALFKIAER, E.; STEIN, H.; WANTZIN, G.L.; THOMSEN, K.; RALFKIAER, N. y MASON, D.Y.: Lymphomatoid papulosis. Characterization of skin infiltrates by monoclonarl antibodies. Am. J. Clin. Path. 1985, 84: 587-593.

4.- KADIN, M.; NASU, K.; SAKO, D.; SAID, J. y VONDERHEID, E.: Lymphomatoid papulosis. A cutaneous proliferation of activated helper T cells expressing Hodgkin's disease-associated antigens. Am. J. Pathol. 1985, 119: 315-325.

5.- CHEN, K.T.K. y FLAM, M.S.: Hodgkin's disease complicating lymphomatoid papulosis. Am. J. Dermatopathol. 1985, 7: 555-561.

6.- KADIN, M.E.: Common activated helper T cell origin for lymphomatoid papulosis, mycosis fungoides, and some types of Hodgkin's disease. Lancet, 1985, 2: 864-865.

7.- JAFFE, E.S.: Post-thymic Lymphoid neoplasia. En: Surgical Pathology of the Lymph nodes and related organs. Major problems in Pathology vol. 16. pag. 218-248, 1985, Saunders Co. Philadelphia.

8.- KADIN, M.E.; VORDERHEID, E.C.; SAKO, D.; CLAYTON, L.K. y OLBRICHT, S.: Clonal composition of T cells in Lymphomatoid papulosis. Am. J. Pathol. 1987, 126: 13-17.

9.- WEISS, L.M.; WOOD, G.S.; NICKOLOFF, B.J. y SKLAR, J.: Gene rearrangement studies in lymphoproliferative disorders of skin. Adv. Dermatol. 1988, 3: 141-160.

Caso 12

Se presenta el caso de una mujer de 64 años, que a primeros de Agosto de 1988 presenta fiebre, perdida de 10 kg. de peso y un nodulo submandibular, que al no regresar despues de un tratamiento con antibioticos, hizo que le extirparan la amigdala izquierda. Posteriormente le aparecen adenopatias submandibulares bilaterales, sin otras adenopatias perifericas e hipertrofia de la amigdala derecha, cuya supewrficie es irregular y con manchas blanquecinas.

El 30 de Septiembre tiene un dolor epigastrio, con melenas. En la endoscopia se demuestra desestructuración de la mucosa con erosiones multiples del bulbo duodenal. En la intervención quirurgica se comprueba una afectación en placas a lo largo de todo el intestino delgado, con grandes adenopatias mesentericas, así como varios diverticulos. Existian 2 perforaciones, una a nivel de un diverticulo, a 20 cm. del angulo de Treitz y otra, distalmente a 5 cm. de la anterior y situada en una placa.

El higado era duro, con nodulos de aspecto tumoral, mientras que el bazo era pequeño, de aspecto normal. En el postoperatorio tuvo deposiciones hemorragicas, deterioro hemodinamico y de su situación general, falleciendo a los 42 dias de su ingreso.

Diagnostico histologico: LINFOMA T PERIFERICO, pleomorfo de celulas grandes, alto grado, con afectación de AMIGDALAS, INTESTINO DELGADO, MEDULA OSEA, HIGADO y PIEL.

Inmunofenotipo en parafina: MT1+ , UCHL1 +/- , L 26 - .

Inmunofenotipo en congelación:

CD 3 + ; CD 4 +++ ; CD 8 +/- ; CD 19 - ; Ki 1 - ;

Ki 67 alto porcentaje; queratina (5.2) - .

El anillo de tejido linfoide subepitelial de Waldeyer comprende: amigdala palatina, amigdalas linguales, amigdala faringea superior o de Lushka (vegetaciones), bandas laterales retro-amigdalinas, tejido linfoide delas fosas de Rossenmuller (detras del orificio faringeo de las ytrompas de Eustaquio) y los foliculos linfoides diseminados.

Los linfomas malignos del Anillo de Waldeyer constituyen el 12 % de los linfomas extranodales en USA y el 8.6 en España (Garcia Giron y col). La mayoría de los linfomas amigdalinos son de estirpe B y una minoría T, que, por el contrario, son los que predominan en las localizaciones nasal y nasofaringea y en la piel.

La asociación de linfoma del anillo de Waldeyer y del aparato gastrointestinal, que supone homologar la amigdala y la placa de Peyer, puede adoptar dos formas:

- que sea primario en el anillo de Waldeyer, como los presentados por Banfi y col. que encuentran afectación intestinal en el 17 % de sus casos, Saul y Kapadia que de sus 68 enfermos, 8 hacen una recurrencia en el aparato gastrointestinal, con pronostico inmediato infausto.

- que sea primario en el aparato gastrointestinal, como ocurre en los casos de Rudders y col., Ree y col., cuyos 5 casos presentaron intervalos entre los 2 tumores que variaban de 0.5 a 5 años y en 2 de Hoppe y col.

Conceptualmente, se plantea que las 2 entidades sean primarias, que una sea metastasica de otra ( no hay cadenas ganglionares directas) o que ambas localizaciones sean consecuencia de su distribución anatomica habitual (homing)

En relación con el ultimo concepto, existe la posibilidad de que este tumor pertenezca histogeneticamente al Sistema MALT (Mucosa-associated Lymphoid Tissue), ya que la amigdala tiene un tejido linfoide residente, como el intestino y el pulmón, mientras que en otros organos es adquirido, como es el caso del estomago, glandula salival y tiroides.

El sustrato celular es de morfologia seudocentrocitica, con capacidad de transformación en elementos blasticos, presencia de foliculos linfoides con transformación progresiva o foliculos "invertidos" y componente ocasional de plasmaticas monoclonales. Su extensión puede hacerse por contiguidad o por colonización en otro organo MALT (homing), ya que siguen vias circulatorias diferentes de la que toman los ganglios linfaticos perifericos y el bazo. Realmente, en la amigdala no se valoran lesiones linfoepiteliales.

Naturalmente, debe recordarse que el concepto de MALT comprende un "pool" de linfocitos que comprende celulas B dentro de los centros germinales, manto del foliculo, celulas plasmaticas de la zona marginal y subepitelial y celulas T dispuestas perifericamente a los foliculos linfoides e intraepiteliales, principalmente T8 (Piris y col).

**Bibliografia.**

Garcia Giron C, Feliu J, Ordoñez A, Gonzalez Baron M. Med Clin (Barc) 1987;89:525.

Banfi A, Bonadonna G, Carnevali G, Malinary R, Monfardini S, Salvini E. Lymphoreticular sarcomas with primary involvement of Waldeyer's ring; clinical evaluation of 225 cases. Cancer 1970;26:341-51.

Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring, clinicopathologic study of 68 cases. Cancer 1985;56:157-66.

Rudders RA, Ross ME, DeLellis RA. Primary extranodal lymphoma , response to tratment and factors influencing prognosis. Cancer 1978;42:406-16.

Ree HJ, Rege VB, Knisley RE, y col. Malignant lymphoma of Waldeyer's ring following gastrointestinal lymphoma. Cancer 1980;46:1528-35.

Hoppe RT, Burke JS, Glatstein E, Kaplan HS. Non-Hodgkin's lymphoma. Involvement of Waldeyer's ring. Cancer 1978;42:1096-1104.

Piris MA, Rivas C, Morente M, Orradre JL, Rodriguez R, Cruz MA, Martinez JL, Rubio C y Oliva H. Gastric primary lymphoproliferative processes. An immunohistochemical and ultraestructural study. En prensa.

Caso 13

# LINFOMA DE FENOTIPO ANOMALO.

E.Campo, A.Cardesa, O. de la Calle, J.Yagüe.

Dpto. de Anatomía Patológica e Inmunología. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

Varón de 32 años, sin antecedentes patológicos de interés, que hace dos años inició cuadro de compresión de vena cava superior con la presencia de una masa mediastínica que fue diagnosticada de linfoma de grado intermedio de células pequeñas hendidas estadio IV. El paciente fue tratado con quimioterapia y radioterapia consiguiéndose una remisión completa. Tres meses después del último ciclo de quimioterapia presentó adenopatías axilares a las que se añadieron posteriormente nódulos cutáneos múltiples 5 meses después. El cuadro fue resistente al tratamiento con generalización de las adenopatías que motivó el ingreso en nuestro centro. En la exploración física se observaron fiebre y múltiples adenopatías. No se evidenció hepatosplenomegalia ni tumor mediastínico. Analítica: VGS 27, leucocitos 8,36 x $10^9$ L (71%S, 1%B, 1%E, 14%L, 13%M). El resto fue normal. La TAC no demostró la presencia de adenopatías mediastínicas ni retroperitoneales. La biopsia ósea fue negativa. Se le practicó una biopsia ganglionar y de un nódulo cutáneo. El enfermo inició tratamiento quimioterápico sin respuesta y falleció a las dos semanas del ingreso.

El estudio histológico demostró, una proliferación linfoide atípica constituida por células de tamaño intermedio, escaso citoplasma y núcleos irregulares. El estudio fenotípico en congelación demostró una positividad sólo para el CD7 y T9, Los antígenos siguientes fueron negativos: TdT, CD1,CD2,CD3,CD4, CD5,CD8,CD10,CD19,CD22,CD25,CD30,CD35. El Ki 67 fue positivo en un 25-50% de células. En parafina el tumor fue positivo para CD45,MT-1,MB-1, y CD45R y negativo para lisozima, UCHL-1 y L-26. El ADN extraido de la biopsia ganglionar fue digerido con EcoRI, HindIII, BgIII, BamHI, EcoRV y XbaI. Se demostró la existencia de un reordenamiento para la cadena beta del receptor antigénico de los linfocitos T con EcoRI y BgIII. El estudio fenotípico y genotípico de este linfoma demuestra la dificultad en algunos casos de poder establecer el linaje de una tumoración linfoide para la que se requieren diversos AcMo y diversas endonucleasas de retricción. Asimismo resulta difícil establecer la posición de este linfoma en la ontogenia madurativa de la línea T aunque podría tratarse de un estadio muy inmaduro.

# Santander, 28-31 de Mayo, 1989

# XIV CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.A.P.

## CLUB DE PATOLOGIA DIGESTIVA

**CASO 1**. C Benasco. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

Varón de 65 años, agricultor, bebedor muy importante y fumador de 10 cigarrillos al día. Refiere una historia de 6 meses de duración de dolor epigástrico y subcostal izquierdo, de tipo continuo y pérdida de peso progresivo. No vómitos ni disfagia. Desde hace un mes anorexia. En el examen radiológico no se observan lesiones esofágicas ni gástricas. En el examen endoscópico se detecta una neoplasia de esófago a 30 cms.

**CASO 2**. C Benasco. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

Se trata de un varón de 46 años, bebedor de un litro y medio de vino al día y fumador de 20 cigarrillos diarios. Ingresó en nuestro Centro por presentar disfagia a sólidos desde hace 5 meses, acompañada de dolor retroesternal irradiado a espalda en relación con la ingesta y sensación de pirosis. Había perdido de 2 a 3 Kg. de peso y refería un síndrome tóxico discreto. En el tránsito esófago-gastroduodenal se apreciaba en el tercio medio del esófago un defecto de repleción intraluminal pediculado con abombamiento del esófago sin dilatación supratumoral, que correspondía a una tumoración polipoidea intraluminal. En la endoscopia se demuestra la tumoración y la toma de biopsias demuestra un tumor maligno compatible con carcinoma. Por toracotomía anterolateral derecha hallamos gran tumoración vegetante del tercio medio del esófago con múltiples adenopatías mediastínicas invadidas. El estudio anatomopatológico demuestra la naturaleza de la tumoración. El séptimo día del postoperatorio presentó un cuadro brusco de hemiplejia izquierda, el enfermo se agrava rápidamente entrando en coma. Pide el alta voluntaria no pudiendo practicar estudio necrópsico.

**CASO 3**. MJ Coma. Hospital General Yagüe. Burgos.

Varón de 48 años, diagnosticado de ulcus gástrico 20 años antes, que ingresa por anorexia y epigastralgias de intensidad creciente en los tres últimos meses, con pérdida de varios Kgs. de peso. Al parecer, ocasionalmente ha presentado melenas. Radiológicamente existía una zona retráctil en la curvatura mayor gástrica, en la unión de cuerpo y fórnix, y un área de rigidez en antro, también en la curvatura mayor. Por gastroscopia se visualizaron signos inflamatorios en la curvatura mayor y una zona eritematosa con moco adherido, compatible con ulcus; atrofia de pliegues en antro y deformidad del canal pilórico, con una mucosa fácilmente erosionable. Se tomaron biopsias de las zonas afectadas. Reingresó el paciente tres meses más tarde, con la misma sintomatología, reiterándose la radiología, endoscopia y biopsias, en las que no se hallaron variaciones sustanciales con respecto al anterior estudio.

Siete meses después, al persistir la sintomatología se decide la intervención quirúrgica, practicándole una gastrectomía subtotal (4/5) tipo B. I, Von Haberer. Se remite un corte del cuerpo gástrico.

CASO 4. **MJ Coma**. Hospital General Yagüe. Burgos.

Varón de 50 años que desde los 30-32 años presentaba dolores epigástricos postprandiales que cedían con ingesta de alcalinizantes. la víspera del ingreso había ingerido dos aspirinas por una cefalea. Ingresó a causa de una hematemesis copiosa, con anemia aguda: su hematocrito al ingreso fue del 30 % disminuyendo hasta el 19,7 % poco más tarde. El estudio radiológico gastro-duodenal mostró un nicho en la curvatura menor gástrica. El paciente fue tratado médicamente, cediendo la hemorragia, y poco después fue dado de alta con tratamiento. Fue visto cuatro años más tarde, por patología urológica. La sintomatología gástrica había remitido notablemente. Varios años después recidivaron los síntomas, siendo tratado en otro centro. Doce años después del primer ingreso, fue visto de nuevo, por agravamiento del cuadro. Radiológicamente presentaba una úlcera en la curvatura menor del cuerpo gástrico. Endoscópicamente se estimó su tamaño en 2 cms., tenía un rodete periulceroso ligero, y algo rígido. En las proximidades, más distalmente, se vió otro nicho de menor tamaño, bordes íntegros y consistencia aumentada. Ambas úlceras fueron biopsiadas. El paciente fue tratado quirúrgicamente, con gastrectomía 3/4 y anastomosis tipo B. I. Se comprobaron las lesiones ulcerosas en la pieza de gastrectomía. Se remite un corte de la menor.

CASO 5. **JM Martínez-Peñuela, O Bengoechea**. Hospital de Navarra. Pamplona.

Varón de 41 años que desde hace dos meses presenta pirosis, pesadez postprandial y dolorimiento en epigastrio, que cede con leche o antiácidos. Exploración física, analítica de rutina y Rx de abdomen en vacio normales. En la gastroscopia, antro hiperhémico con erosiones superficiales en curvadura mayor. Se practican biopsias de antro prepilórico, de las que una parte se remite a Microbiología.

CASO 6. **JM Martínez-Peñuela, B Larrinaga**. Hospital de Navarra. Pamplona.

Varón de 77 años, con hemorragia digestiva recurrente de larga evolución, sin otra sintomatología. Tránsito muestra diverticulosis de intestino delgado, con zonas de estenosis. Se practica laparotomía, resecándose un segmento de yeyuno de 25 cms.

CASO 7. F Colina, J Vargas. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Mujer de 65 años en la que se realiza endoscopia por hemorragia digestiva alta tras ingestión de aspirina. No ha utilizado laxantes. Su consumo de fármacos incluye propanolol, hidralazina, amiloride y tiazida, en relación con su hipertensión arterial. El examen físico fue normal. La hemoglobina fue de 11 gr/dl y el hematocrito de 32 %. La endoscopia mostró erosiones en la mucosa antral y pigmentación negruzca en manchas de 0'5 - 2 mms, diseminadas por bulbo y por zonas proximales duodenales.

CASO 8. A Salas. Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.

Niña de 14 años con episodios recurrentes de suboclusión intestinal y distensión abdominal. T.E.G.I.: Dilatación de asas de intestino delgado, más acusada en la porción distal, sin apreciarse obstrucción orgánica. La manometría intestinal evidenció contracciones de amplitud disminuida sin anomalías en la propagación de complejos motores. "Breath test" de glucosa positivo, atribuido a sobrecrecimiento bacteriano. Tras un episodio de suboclusión presentó distensión abdominal masiva y cuadro de abdomen agudo que obligó a practicar laparotomía. En la intervención se observó gran dilatación de asas de intestino delgado y extensas áreas de aspecto infártico, con exudado fibrinoso peritoneal sin evidencia de perforación. Se resecaron 108 cms. de yeyuno distal e ileon. La pieza quirúrgica mostró en su mayor parte necrosis hemorrágica transmural, con preservación de un segmento corto en ambos extremos. La laminilla corresponde a una sección de la pared conservada y otra de la zona de transición.

CASO 9. A Salas. Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.

Mujer de 46 años. En 1979 episodio de rectorragias diagnosticado de colitis ulcerosa. Desde entonces, deposiciones sanguinolentas (1-2/día) con brotes diarreicos ocasionales de varios meses de duración. Tratada con salazopirina y enemas de corticoides. Desde el inicio presenta brotes de aftas bucales. Ingresa en Mayo de 1987 por agravamiento de su sintomatología intestinal a la que se añaden dolor epigástrico y artritis en tobillo y rodilla derechos. Cuadro tóxico con astenia, anorexia y pérdida de 5 Kg. de peso en el último mes. Durante su estancia presenta varios picos febriles. Erupción pustulosa con necrosis y craterificación en piel (extremidades, cara y cuero cabelludo) y mucosas (conjuntiva, boca y genitales externos). Posteriormente, se desarrollan lesiones similares en las zonas de venopunción. La endoscopia alta demuestra úlceras en sacabocados de aspecto agudo en esófago, estómago normal y lesiones erosivas superficiales en duodeno. Bruscamente presenta un cuadro de dolor intenso en FII con vómitos biliosos, hipotensión y abdomen distendido doloroso. Rx: Neumoperitoneo. Se interviene de urgencia encontrando una pequeña perforación libre en sigma. Se practica hemicolectomía izquierda. El postoperatorio es tormentoso, presentando dehiscencia de suturas, peritonitis y absceso pélvico que obligan a reintervenir. Fa-

llece a los 25 días de las primera intervención. La laminilla corresponde a una sección de la pieza de hemicolectomía izquierda que medía 45 cms. de longitud y mostraba extensas ulceraciones longitudinales confluentes con mucosa conservada.

**CASO 10**. **MJ Coma**. Hospital General Yagüe. Burgos.

Mujer de 76 años con disquecia progresiva, que ingresó a causa de obstrucción anal. A la exploración física y endoscópica se observaron múltiples nódulos de consistencia dura, que afectaban todo el canal anal y se extendían por la piel perianal. Se realizó primero una colostomía de descarga y biopsia, que confirmó la malignidad. Posteriormente se realizó una resección abdómino-perineal y de pared vaginal posterior, que estaba afectada por el tumor. Macroscópicamente se observó una tumoración parcialmente ulcerada que se extendía por el periné y presentaba color blanquecino, excepto a nivel de la zona de transición de la mucosa, en un área menor de 1 cm., que presentaba una coloración pardo-oscura, casi negra, de contorno festoneado. Se envía un corte de la zona pigmentada de la tumoración.

**CASO 11**. **J Sanz, L Ortega, JA López-García**. Hospital San Carlos. Madrid.

Niña de 14 años de edad diagnosticada de sarcoma de Ewing vertebral que en el curso de un estudio ecográfico de control presenta un nódulo de 3 cms. en la cola del páncreas. Se remite muestra de dicha lesión.

3

## CASO Nº 3: DISPLASIA EPITELIAL GRAVE DE ESTOMAGO

*M. Jesús Coma del Corral. Hospital General Yagüe de BURGOS*

### INTRODUCCION

*La proliferación del uso del endoscopio ha permitido acceder al reconocimiento de las llamadas por el grupo de expertos de la O.M.S.-U.I.C.C. "lesiones precancerosas del estómago" (Morson y col.,1980), es decir la displasia, de significado no bien conocido (Cuello y col., 1979; Jass 1980; Ming y col., 1984). El riesgo que representa la displasia no ha sido aun suficientemente valorado: algunos autores consideran que la displasia grave es indicación de una gastrectomía (Saito, 1987; Saraga y col., 1987), o polipectomía (Kamiya y col., 1982); mientras que otros (Morson y col., 1980) creen que el riesgo de transformación neoplásica es escaso.*

*La utilización de la gastritis atrófica y metaplasia intestinal como un marcador epidemiológico de la incidencia de cancer gástrico (Ming y col.,1967; Glass y col.,1975; Jass, 1979, Ihamaki 1984, Ramesar y col.,1987, Reig y col.,1988, Wyatt y col.,1988) es sorprendente, pues parece más apropiado investigar la evolución de la displasia y su papel en el desarrollo de cancer gástrico (Saraga y col.,1987; Oehlert y col.,1979; Ghandur-Mnaymneh y col.,1988).*

*La distinción morfológica entre una displasia grave y un carcinoma no siempre es fácil, y ello puede constituir un serio problema para el patólogo. Nuestro caso corresponde a un paciente que había sido reiteradamente biopsiado antes de decidir la intervención quirúrgica por una úlcera péptica, que era portador de una displasia epitelial grave de la mucosa gástrica.*

### DESCRIPCION DEL CASO

*Varón de 48 años, casado, fogonero, fumador moderado, no bebedor,. Natural y residente en el área de alto riesgo de cáncer gástrico de la provincia de Burgos. Fué diagnósticado de ulcus gástrico 20 años antes, e ingresó por presentar anorexia y epigastralgias de intensidad creciente en los tres últimos meses, en*

*los que perdió varios kg de peso. Al parecer, ocasionalmente había presentado melenas. Radiológicamente existía una zona retráctil en la curvatura mayor gástrica, en la unión de cuerpo y fórnix, y un área de rigidez en antro, también en la curvatura mayor. Mediante estudio gastroscopico se visualizaron signos inflamatorios en la curvatura mayor, una zona eritematosa con moco adherido, compatible con ulcus, atrofia de pliegues en antro y deformidad del canal pilórico, que tenía una mucosa facilmente erosionable. Se tomaron biopsias de las zonas afectadas, en las que se observó gastritis atrófica con metaplasia intestinal y displasia no evaluada.*

*El paciente reingresó tres meses más tarde, con la misma sintomatología, reiterándose la radiología, endoscopia y realizando múltiples biopsias. Salvo la evaluación de la displasia, que fué calificada como grave, no hubo variaciones sustanciales con respecto al anterior estudio. Siete meses después, al persistir la sintomatología a pesar del tratamiento, se decidió la intervención quirúrgica, consistente en una gastrectomía subtotal (4/5) tipo Billroth I , Von Haberer. En la pieza quirúrgica se vieron dos úlceras pépticas de pequeño tamaño. La mucosa de cuerpo y antro presentaba atrofia gástrica con amplias áreas de displasia epitelial, moderada y grave en su mayor parte de tipo metaplásico intestinal, incluyendo las zonas de las proximidades de las lesiones ulcerosas. No se observaron cambios neoplásicos en ninguno de los múltiples cortes histológicos realizados.*

*El paciente permanece bien en la actualidad, al cabo de algo más de once años de la gastrectomía.*

## *DISCUSION*

*La displasia gástrica ha recibido mucha atención en la literatura, pero la mayor parte de los estudios publicados se refieren a criterios de diagnóstico, (Morson y col., 1980; Nagayo, 1981) o a la clasificación morfológica (Nagayo, 1971; Cuello y col., 1979; Ming, 1979; Jass 1983; Ming y col., 1984). Pero la cuestión verdadera es establecer la evolución y el grado de riesgo de trasnformación neoplásica asociado a la displasia.*

3

*A pesar de la ausencia de criterios universalmente aceptados para la definición de la displasia gástrica, hay unanimidad en reconocer la relación que guarda con el desarrollo de carcinoma gástrico (Sugano y col., 1971; Grundmann 1975; Oehlert 1979, Jass 1983; Ming y col., 1984; Bogomoletz, 1984; Hattori, 1986; Ghandur-Mnaymneh y col., 1988). Si bien hasta ahora no ha sido claramente establecido que el carcinoma sea consecuencia de la displasia (Hattori, 1986), la coincidencia de ambas lesiones es tan alta que es totalmente aceptado que todos los pacientes con displasia deben ser vigilados hasta la regresión de los cambios o aparición del tumor (Saito, 1987; Saraga y col., 1987)*

*La lesión displásica del epitelio glandular de la mucosa gástrica ha sido objeto de múltiples clasificaciones y graduaciones. La más aceptada es la del grupo de expertos de la O.M.S.-U.I.C.C. (Morson y col., 1980), que propone tres grados: leve, moderada y grave. La displasia leve es considerada una lesión reactiva, su patrón histológico no está bien definido y su comportamiento benigno ha sido repetidamente demostrado (Nagayo, 1971; Oehlert 1979; Morson y cool., 1980; Nagayo 1981; Farini y col., 1981; Ming y col., 1984; Hattori 1986). La displasia moderada representaría un paso intermedio entre la displasia leve y grave, de límites mal definidos y potencialidad neoplásica escasa. La displasia grave es objeto de controversia acerca de su caracterización y naturaleza: mientras que para la mayor parte de los autores japoneses representa una neoplasia inicial (Nagayo, 1971; Hattori 1986; Saito, 1987), la mayoría de los patólogos anglosajones y europeos estiman que el concepto de displasia grave debe asimilarse al que se aplica a otras lesiones "premalignas" tal coimo ocurre por ejemplo, en el cervix uterino o en la vesícula biliar.*

*Cuello y col., 1979, clasificaron la displasia en hiperplásica o adenomatosa, refiriéndose con este último término a la que se presenta en un epitelio metaplásico intestinal, siendo la hiperplásica su contrapartida. Jass (1983) las clasifica en I y II basándose en estudios histoquímicos, que corresponden a la metaplásica e hiperplásica de Cuello y col. (1979), respectivamente. La utilidad de esta clasificación es discutible. El caso que estudiamos correspondería a la displasia adenomatosa de Cuello y col, y tipo I de Jass. La mayoría de los autores que han estudiado la evolución de la displasia, han pasado por encima de estas divisiones.*

*Siguiendo los criterios de valoración del grupo de expertos de la O.M.S.-U.I.C.C. (Morson y col., 1980), Saraga y col.(1987) encontraron tranformación neoplásica en el 2.4% de los casos que habían sido previamente considerados como displasia moderada, y en 17 de los 21 pacientes con displasia grave (el 81%). Sin embargo, en 14 de estos 17 casos de su casuística, habían transcurrido menos de tres meses desde el primer diagnóstico, lo que impide descartar que se tratara de falsos negativos. Excluyendo estos de la serie, y considerando conjuntamente los casos de displasia moderada y grave, la incidencia de aparición de la neoplasia es similar a la aportada por otros autores (Oehlert y col., 1979, Kamiya y col., 1982), que oscila entre el 8 y el 11%. Nosotros hemos estudiado una serie de 67 pacientes con displasia de estas características, aplicando los mismos criterios, en la que hemos observado la aparición del tumor en un 9.52% de los casos, concluyendo, de acuerdo con Ming y col.(1984), que la distinción de la displasia en moderada y grave no tiene mucho sentido, porque es difícil objetivar la distinción entre uno y otro grado y, además, en un mismo estómago suele presentarse la displasia con intensidad variable de una áreas a otras.*

*En contra de la opinión de otros autores (Saraga y col., 1987), no creemos que la gastrectomía sea el tratamiento de elección, salvo el caso de pólipectomías (Kamiya y col., 1987). El muñón gástrico, además añade un nuevo factor de riesgo (Lundergart y col., 1988; Pointer y col., 1988). En nuestra experiencia (Coma y col., 1985), es preferible un tratamiento conservador, con atenta vigilancia que incluya frecuentes endoscopias, bien hasta la aparición del tumor o bien hasta la regresión de los cambios, comprobados en dos biopsias consecutivas con displasia leve o sin displasia.*

## *BIBLIOGRAFIA*

*Bogomoletz W.V.: Early gastric cancer. Am. J. Surg. Pathol. 8: 381-391, 1984.*

*Coma del Corral M.J., Claver Criado M., Yuguero del Moral L.,Saenz García J.A.: Regresión de la displasia gástrica. Comunicaciones al XII Congreso de la SEAP. Patología, Supl. 431, 1985.*

3

*Cuello C., Correa P., Zarama G., López J., Murray J., Gordillo G.: Histopathology of gastric dysplasias. Am. J. Surg. Path. 3: 491-500, 1979.*

*Farini R., Leandro G., Farinati F., Di Mario F., Scalabrin G., Mazzuccato B., Cecchetto A., Naccarato R.: Epithelial dysplasia in endoscopic gastric mucosal biopsies. Tumori 67: 589-598, 1981.*

*Ghandur-Mnaymneh L., Paz J., Roldan E., Cassady J.: Dysplasia in nonmetaplastic gastric mucosa. Am. J. Surg. Path. 12: 96-114, 1988.*

*Glass G.B.J., Pitchumoni C.S.: Atrophic gastritis. Human Pathol. 6: 219-250, 1975.*

*Grundmann E.: Histologic types and possible initial stages in early gastric carcinoma. Beitr. Pathol. Bd. 154: 256-280, 1975.*

*Hattori T.: Development of adenocarcinomas in the stomach. Cancer 57: 1528- 1534, 1986.*

*Ihamäki T.: Susceptibility to chronic gastritis in first degree relatives of gastric carcinoma patients. Ann. Clin. Res. 16: 183-187, 1984.*

*Jass J.R., Filipe M.I.: A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma. A histochemical study. Histopathol. 3: 191-199, 1979.*

*Jass J.R.: Role of intestinal metaplasia in histogenesis of gastric carcinoma. J. Clin. Pathol. 34: 866-870, 1980.*

*Jass J.R.: A classification of gastric dysplasia. Histopathol. 7: 181-183, 1983.*

*Kamiya T., Morishita T., Akasura H., Miura S., Munakata Y., Tsuchiya M.: Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protuded carcinoma. Cancer 50: 2496-2503, 1982.*

*Lundergardh G., Adami H., Helmick C., Zack M., Meirik O.: Stomach cancer after partial gastrectomy for bening ulcer. N. Engl. J. Med. 319: 195-200, 1988.*

*Ming S.C., Goldman H., Freiman D.G.: Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma of the human stomach. Cancer 20: 1418-1429, 1967.*

*Ming S.C.: Dysplasia of gastric epithelium. Front Gastrointest Res 4: 164-172, 1979.*

*Ming S.C., Bajtai A., Correa P., Elster K., Jarvi O.H., Muñoz N., Nagayo T., Stemmerman G.N.: Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. Cancer 54: 1794-1801, 1984.*

*Morson B.C., Sobin L.H., Grundmann E., Johansen A., Nagayo T., Serk-Hanssen A.: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J. Clin. Pathol. 33: 711-721, 1980.*

*Nagayo T.: Histologic diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions. Gann. Monogr. Cancer Res. 11: 245-256, 1971.*

*Nagayo T.: Dysplasia of the gastric mucosa and its relation to the precancerous state. Gann. 72: 813-823, 1981.*

*Oehlert W.: Biological significance of dysplasia of the epithelium and of atrophic gastritis. En: Herfarth Ch. Schlag T. eds. Gastric Cancer. Berlín: Springer-Verlag. 91-104, 1979.*

*Oehlert W., Keller P., Henke M., Strauch M.: Gastric mucosal dysplasia: What is its clinical significance?. Front. Gastrointest. Res. 4: 173-182, 1979.*

*Pointer R., Schwab G., Königsrainer A., Bodner E., Schmid K.W.: Early cancer in gastric remnant. Gut 29: 298-301, 1988.*

*Ramesar K.C.R.B., Sanders D.S.A., Hopwood D.: Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. J. Clin. Pathol. 40: 1287-1290, 1987.*

*Reig G., Ferrando J., Perez Piqueras J.: La gastritis crónica como condición precancerosa. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 73: 479-481, 1988.*

*Saito K.: Early histopathologic diagnosis of gastric cancer. Lab. Med. 4/5: 23-28, 1987.*

*Saraga E.P., Gardiol D., Costa J.: Gastric dysplasia. A histological follow-up study. Am. J. Surg. Pathol. 11: 788-796, 1987.*

*Sugano H., Nakumura K., Takagi K.: An atypical epithelium of the stomach, a clinico-pathological entity. Gann Monograph. Cancer Res. 11: 257-269, 1971.*

*Wyatt J.I., Dixon M.F.: Chronic gastritis- A pathogenetic approach. J. Pathol. 154: 113-124, 1988.*

## CASO Nº 4: CARCINOMA GASTRICO PRECOZ ASOCIADO A DISPLASIA EPITELIAL GRAVE

M. Jesús Coma del Corral. Hospital General Yagüe de BURGOS

### INTRODUCCION

En áreas de alta incidencia de cancer gástrico, la displasia gástrica, que se halla estrechamente relacionada con el desarrollo de adenocarcinomas (Ming y col., 1984) es más frecuente, así como la incidencia de gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal (Cuello y col., 1979).

La provincia de Burgos presenta una incidencia muy alta de cáncer gástrico ya que contiene un área de alto riesgo en torno a la capital, cuyas cifras destacan entre las de los Registros homologados por la O.M.S.-U.I.C.C., solo superadas por Japón. Los datos son los siguientes:

| | VARONES | MUJERES |
|---|---|---|
| BURGOS: TODA LA PROVINCIA | | |
| Tasa bruta por 100.000 habitantes | 74.09 | 52.55 |
| Tasa estandarizada con P. mundial | 52.58 | 26.91 |
| Tasa estandarizada entre 35-64 años | 86.38 | 34.36 |
| AREA DE ALTO RIESGO: PARAMO-BUREBA-LA SIERRA | | |
| Tasa bruta por 100.000 habitantes | 84.45 | 58.76 |
| Tasa estandarizada con P. mundial | 65.35 | 33.90 |
| Tasa estandarizada entre 35-64 años | 109.17 | 43.27 |

Estas cifras significan que, en este área endémica, hay 193% más casos anuales en varones y 195% más mujeres que en la provincia de Navarra (1973-77), (226% y 227% respectivamente entre las edades comprendidas entre 35 y 64 años).O comparando con Zaragoza, 226% más varones y 235% más mujeres, considerando tasas estandarizadas.

En el cuadro siguiente, podemos ver comparativamente la incidencia en Burgos con respecto a otros registros homologados por la O.M.S-U.I.C.C. (Waterhouse y col

1982, 1983; Zubiri y col., 1983; Viñés, 1981; Coma y col., 1987). Se detallan tres cifras de Burgos: toda la provincia, el área endémica y el área restante.

| | VARONES | | MUJERES | |
|---|---|---|---|---|
| REGISTO (PAIS) años | TASA ESTANDART | RATIO | TASA ESTANDAR | RATIO |
| NAGASAKI (Japón) 1983 | 100.2 | 0.65 | 51.0 | 0.66 |
| MIYAGI (Japón) 1983 | 88.0 | 0.74 | 42.0 | 0.80 |
| FUKUOKA (Japón) 1983 | 75.0 | 0.87 | 38.4 | 0.88 |
| BURGOS (area endémica) 1981-5 | 65.3 | 1.0 | 33.9 | #.1.# |
| SHANGHAI (China) 1983 | 55.7 | 1.17 | 21.0 | 1.61 |
| BURGOS (total prov.)1981-5 | 52.5 | 1.24 | 26.9 | 1.26 |
| CALI (Colombia) 1967-71 | 44.5 | 1.46 | 26.3 | 1.28 |
| SAO PAULO (Brasil) 1983 | 45.7 | 1.42 | 19.0 | 1.38 |
| SINGAPUR (China) 1983 | 43.7 | 1.49 | 17.6 | 1.92 |
| CLUJ (Rumanía) 1983 | 43.6 | 1.49 | 21.9 | 1.54 |
| SLOVENIA (Yugoeslavia)1983 | 42.0 | 1.55 | 18.0 | 1.88 |
| MAORI (N. Zelanda) 1983 | 41.7 | 1.56 | 20.3 | 1.66 |
| KATOWICE (Polonia) 1970-72 | 36.0 | 1.81 | 14.7 | 2.30 |
| NAVARRA (España) 1973-77 | 33.7 | 1.93 | 17.3 | 1.95 |
| FINLANDIA (Finlandia) 1966-70 | 33.5 | 1.95 | 19.3 | 1.75 |
| BURGOS (no endemica) 1981-85 | 28.9 | 2.25 | 16.3 | 2.07 |
| ZARAGOZA (España) 1975-79 | 28.8 | 2.26 | 14.4 | 2.35 |
| AYRSHIRE (U.K.) 1970-72 | 22.3 | 2.92 | 10.1 | 3.35 |
| NUEVO MEJICO (U.S.A) 1969-72 | 18.6 | 3.51 | 13.1 | 2.58 |
| ISRAEL (nacidos en) 1967-71 | 16.7 | 3.91 | 8.4 | 4.03 |
| QUEBEC (Canadá) 1969-72 | 14.5 | 4.50 | 6.6 | 5.13 |
| ALAMEDA (U.S.A.) 1969-73 | 10.0 | 6.53 | 5.3 | 6.39 |
| BOMBAY (India) 1968-72 | 9.3 | 7.02 | 5.8 | 5.84 |
| IBADAN (Nigeria) 1960-69 | 7.2 | 9.06 | 6.4 | 5.29 |

Nuestro caso corresponde a un carcinoma precoz, de tipo intramucoso (Bogomoletz, 1984) asociado a gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia epitelial grave y úlcera péptica crónica. Con frecuencia es planteada la cuestión de si la úlcera péptica suele o nó malignizarse (Correa, 1982; Chang y col., 1978; Farini y col., 1981; Ellis y col., 1979; Farinati y col., 1987). El grupo de expertos O.M.S.-U.I.C.C. consideran que la úlcera péptica, los pólipos gástricos, la anemia perniciosa, la enfermedad de Menetrier, el muñón gástrico y la gastritis atrófica son considerados "condiciónes precancerosas" mientras que, la "lesión precancerosa" es la displasia (Morson y col., 1980).

DESCRIPCION DEL CASO

Varón de 50 años, pastor, casado, fumador y bebedor, natural y residente en el área de alto riesgo de cáncer gástrico. Refería que desde los 30-32 años presentaba dolores epigástricos postprandiales que cedían con ingesta de

*alcalinizantes. La víspera del primer ingreso había ingerido dos aspirinas por una cefalea, sufriendo poco despues una hematemesis copiosa, con anemia aguda que llegó a un hematocrito de 19,7%. El estudio radiológico gastro-duodenal mostró un nicho en la curvatura menor gástrica. El paciente fué tratado médicamente, cediendo la hemorragia. Fué visto cuatro años más tarde, por un cuadro de retención urinaria, que motivó la resección transuretral de un adenoma de próstata, confirmado histológicamente. La sintomatología gástrica había remitido bastante. Varios años después recidivaron los síntomas, y al cabo de doce años del primer ingreso, volvió a nuestro hospital por agravamiento de la sintomatología ulcerosa.*

*Radiologicamente se vió de nuevo una ulcera en la curvatura menor del cuerpo gástrico. Endoscopicamente se estimó su tamaño en dos cm, tenía un rodete periulceroso ligero, y algo rígido. En las proximidades, mas distalmente, se vió otro nicho de menor tamaño, bordes íntegros y consistencia aumentada . Ambas úlceras fueron biopsiadas hallando un carcinoma en la segunda. Esto motivó la gastrectomía subtotal 3/4 con anatomosis tipo Billroth I. Las lesiones ulcerosas se comprobaron en la pieza de gastrectomía: una de 1,4 cm de diámetroproximal -ulcus péptico- y otra de 0,6 cm de diámetro, distal, con un adenocarcinoma precoz.*

*Microscopicamente se trata de una neoplasia adyacente al borde de una úlcera antigua, con hiperplasia de troncos nerviosos y fibrosis del fondo. Las células neoplásicas forman pseudoglándulas irregulares, con aspecto anastomótico. Infiltran solo focalmente la lámina propia: se trata pues de un carcinoma gástrico precoz ("early gastric cancer") de tipo intramucoso. En las proximidades existe una gastritis crónica atrofica con metaplasia intestinal y displasia epitelial grave.*

*Se aislaron del meso ocho ganglios linfáticos, con linfadenitis reactiva inespecífica. El paciente se encuentra bién después de 12 meses de la gastrectomía.*

*DISCUSION*

*La morfología del cancer gástrico precoz no difiere de la del adenocarcinoma convencional, como vemos en este caso. Sin embargo, a veces hay verdadera dificultad para decidir si se trata de una displasia o de un carcinoma. Puede ser necesario reiterar la biopsia o practicar macrobiopsias. Los autores japoneses, en su mayor parte consideran la displasia grave como un adenocarcinoma precoz (Saito,*

*1987, Hattori, 1986; Nagayo, 1971), y ello ha movido a una confusión considerable. Se comprende que con estos criterios, y un programa preventivo certero, un tercio de los casos de las gastrectomías por neoplasia gástrica en Japón correspondan a cancer gástrico precoz (Ohta y col., 1987).*

*La displasia está caracterizada por atipia celular, diferenciación anormal y alteraciones arquitecturales de las glándulas. Cuando estas alteraciones están confinadas a la pared de las glándulas, limitadas por la membrana basal intacta, podría hablarse de carcinoma "in situ", de forma equiparable al de cervix uterino, cuya diferenciación con la displasia grave es virtual más que real. Por tanto, en algunas ocasiones de difícil diagnóstico diferencial, una técnica histoquímica para observar la membrana basal puede ser útil, tal como la reticulina o una PAP de laminina.*

*Este caso plantea que conducta terapeútica debe adoptarse ante una lesión ulcerosa persistente asociada a displasia epitelial grave. Como vemos, puede aparecer un microcarcinoma y pasar desapercibido en la exploración clínico-endoscópica más exigente. Nuestro paciente fué afortunado porque el endoscopista, quizás más prevenido en Burgos que en otras regiones con menor incidencia, tomó biopsias múltiples de cada una de las dos ulceras, con notable puntería. Sin embargo, él no sospechó una neoplasia en esta ulceración, sino en la otra, proximal de mayor tamaño, que incluída en su totalidad, no mostró signos de malignidad.*

*Sobre la cuestión de si la úlcera péptica suele o nó malignizarse (Correa, 1982, Farinati, 1987), este caso parece abonar la teoría afirmativa. La historia clínica, la radiología y la morfología de la lesión confirman que el carcinoma ha aparecido sobre una úlcera péptica crónica. Sin embargo estimamos, de acuerdo con otros autores (Saraga y col., 1987), que la verdadera cuestión a plantear sigue siendo cual es el potencial de malignización de la displasia gástrica. En este caso, la displasia gástrica adyacente a la lesión neoplásica, con ser grave, parece menos aparatosa que otras, tal como en el caso anterior, pero en ésta ha aparecido un adenocarcinoma. Esto significa que la rigidez criterios que delimitan los grados de displasia tienen un valor muy relativo. Cuando nosotros estudiamos la evolución de una serie de displasias moderadas y graves, vimos que tomadas en conjunto, y excluyendo los casos en los que la "rápida evolución" hace sospechar un falso negativo, el índice de evolución a la malignidad era del 9.52%. Estas cifras*

*coinciden con las de los trabajos de Oehlert y col. (1979); Kamiya y col. (1982) y Saraga y col. (1987) en los que, aplicando los mismos criterios, establecen un riesgo de "malignización" que oscila entre el 8 y el 11%.*

*Evidentemente, este riesgo aumenta cuando una mucosa con gastritis, metaplásia intestinal y displasia sufre, además, un continuo proceso de destrucción y reparación propios de la úlcera. Y también hay que sumar el efecto del tratamiento alcalinizante del jugo gástrico que favorece la reducción de nitratos a nitritos, precursores de las nitrosaminas, con reconocido efecto cancerígeno (Stockbrugger y col., 1982; Jones y col., 1978).*

*Cuando se plantea el tratamiento de la displasia grave, hay que tener en cuenta que la gastrectomía subtotal es un nuevo factor de riesgo sobreañadido (Domelöff y col., 1977; Fisher y col., 1983; Lundergardh y col., 1988; Poitner y col., 1988). En nuestra serie encontramos también tres casos de displasia severa seguida de neoplasia precoz en muñón gástrico consecutivo a gastrectomía por causas no relacionadas con la displasia. Esto también significa que deben ser seguidos los pacientes gastrectomizados en los que haya sido vista una displasia grave en la mucosa gástrica. Salvo mejor criterio, pensamos que la conducta más segura es una cuidadosa vigilancia con endoscopia y biopsias múltiples.*

## *BIBLIOGRAFIA*


*Bogomoletz W.V.: Early gastric cancer. Am. J. Surg. Pathol. 8: 381-391, 1984.*

*Chang F.M., Saito T., Ashizawa S.: Follow-up endoscopic study of gastric mucosal changes secondary to gastric ulcer. Endoscopy 10: 10-33, 1978.*

*Coma M.J., Dominguez V., Cuevas M.F., Saiz F., Claver M.: Incidencia de cáncer gástrico en la provincia de Burgos. XIII Congreso S.E.A.P. Barcelona, 1987.*

*Coma M.J., Cuevas M.F., Leon L., Santamaría P., Dominguez V., Saiz I., Claver M.: Incidencia del cáncer gástrico en la provincia de Burgos. XIV Journées Hispano-Françaises de Gastroenterologie. Libro de comunicaciones pg.7. 1987.*

*Correa P.: Precursors of gastric and esophageal cancer. Cancer 50: 2554-2565, 1982.*

*Cuello C., Correa P., Zarama G., López J., Murray J., Gordillo G.: Histopathology of gastric dysplasias. Am. J. Surg. Path. 3: 491-500, 1979.*

*Domelöff L., Erikson S., Janunger K.G.: Carcinoma and possible precancerous changes of the gastric stump after Billroth II resection. Gastroenterol. 73: 462-468, 1977.*

*Ellis D.J., Kingston R.D., Brookes V.S., Waterhouse J.A.H.: Gastric carcinoma and previous peptic ulceration. Br. J. Surg. 66: 117-119, 1979.*

*Farinati F., Cardin F., Di Mario F., Vianello F., Battaglia G., Arslan-Pagnini C., Cannizzzaro R., Sava G.A., Rugge M., Naccarato R.: Early and advanced gastric cancer during follow-up of apparently benign gastric ulcer: significance of the presence of epithelial dysplasia. J. Surg. Oncol. 36: 263-267, 1987.*

*Farini R., Leandro G., Farinati F., Di Mario F., Scalabrin G., Mazzuccato B., Cecchetto A., Naccarato R.: Epithelial dysplasia in endoscopic gastric mucosal biopsies. Tumori 67: 589-598, 1981.*

*Fisher A.B., Graem N., Jensem D.M.: Risk of gastric cancer after Billroth II resection for duodenal ulcer. Br. J. Surg. 70: 552-554, 1983.*

*Hattori T.: Development of adenocarcinomas in the stomach. Cancer 57: 1528- 1534, 1986.*

*Jones S.M., Davies P. W., Savage A.: Gastric juice nitrite and gastric cancer. Lancet I: 1355, 1978.*

*Kamiya T., Morishita T., Akasura H., Miura S., Munakata Y., Tsuchiya M.: Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protuded carcinoma. Cancer 50: 2496-2503, 1982.*

*Lundergardh G., Adami H., Helmick C., Zack M., Meirik O.: Stomach cancer after partial gastrectomy for bening ulcer. N. Engl. J. Med. 319: 195-200, 1988.*

*Ming S.C., Bajtai A., Correa P., Elster K., Jarvi O.H., Muñoz N., Nagayo T., Stemmerman G.N.: Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. Cancer 54: 1794-1801, 1984.*

*Morson B.C., Sobin L.H., Grundmann E., Johansen A., Nagayo T., Serk-Hanssen A.: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J. Clin. Pathol. 33: 711-721, 1980.*

*Nagayo T.: Histologic diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions. Gann. Monogr. Cancer Res. 11: 245-256, 1971.*

*Oehlert W.: Biological significance of dysplasia of the epithelium and of atrophic gastritis. En: Herfarth Ch. Schlag T. eds. Gastric Cancer. Berlín: Springer-Verlag. 91-104, 1979.*

*Oehlert W., Keller P., Henke M., Strauch M.: Gastric mucosal dysplasia: What is its clinical significance?. Front. Gastrointest. Res. 4: 173-182, 1979.*

*Ohta H., Noguchi Y., Takagi K., Nishi M., Kajitani T., Kato Y.: Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. Cancer 60: 1099-1106, 1987.*

*Pointer R., Schwab G., Königsrainer A., Bodner E., Schmid K.W.: Early cancer in gastric remnant. Gut 29: 298-301, 1988.*

*Viñés Rueda J.J.: Incidencia de cáncer en Navarra. Anales del Instituto Médico de la Beneficencia de Navarra. Pamçplona, 1981, 16: 312-317.*

*Saito K.: Early histopathologic diagnosis of gastric cancer. Lab. Medica. 4/5: 23-28, 1987.*

*Saraga E.P., Gardiol D., Costa J.: Gastric dysplasia. A histological follow-up study. Am. J. Surg. Pathol. 11: 788-796, 1987.*

*Stockbrugger R.W., Cotton P.B., Eugenides N., Bartolomew B.A., Hill M.J., Walters C.L.: Intragastric nitrites, nitrosamines and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. Gut 23: 1048-1054, 1982.*

*Waterhouse J., Muir C., Shanmugaratnam K., Powell J.: Cancer incidence in five continents. Vol. IVLyon, IARC Scient. Publ. nº 46, 1982.*

*Waterhouse J.A.H.: Epidemiology of stomach cancer. Clin. Oncol 3: 221-236, 1984.*

*Zubiri A., Mateo P., Zubiri L.: El cáncer en Zaragoza. Datos estadísticos de los años 1975-1979. Diputación General de Aragón. 1983.*

# INDICE DE MATERIAS


| | | CODIGO |
|---|---|---|
| CLUB DE PATOLOGIA GINECOLOGIA | | 1 |
| CLUB DE HEMATOPATOLOGIA | | 2 |
| CLUB DE PATOLOGIA DIGESTIVA | | 3 |
| REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES OSEOS (R.E.T.O.) | | 4 |
| CLUB DE NEUROPATOLOGIA | | 5 |
| CLUB DE PATOLOGIA PEDIATRICA | | 6 |
| SEMINARIO: | PATOLOGIA DE CABEZA Y CUELLO | 7 |
| CURSO CORTO: | DIAGNOSTICO INMUNOHISTOQUIMICO DE PROCESOS NEOPLASICOS | 8 |
| SEMINARIO: | CITOLOGIA POR PUNCION ASPIRACION CON AGUJA FINA | 9 |
| SEMINARIO: | PATOLOGIA DIGESTIVA | 10 |
| CURSO CORTO: | METODOS CUANTITATIVOS EN PATOLOGIA | 11 |
| CURSO CORTO: | NEUROPATOLOGIA (AVANCES EN NEUROINMUNOPATOLOGIA TUMORAL Y VIRAL | 12 |
| CURSO CORTO: | RECEPTORES ESTROGENICOS EN EL CANCER DE MAMA | 13 |
| CURSO CORTO: | HIBRIDACION IN SITU | 14 |
| CURSO CORTO: | PATOLOGIA GINECOLOGICA Y OBSTETRICA | 15 |
| CURSO CORTO: | DERMATOPATOLOGIA | 16 |
| CURSO CORTO: | TUTORIAL DE LINFOMAS | 17 |
| MESA REDONDA: | LA ANATOMIA PATOLOGICA EN EL CONTROL DE LA CALIDAD ASISTENCIAL HOSPITALARIA | 18 |