

178ª REUNIÓN DE PATÓLOGOS DE LA ZONA NORTE

24 de marzo de 2023



Comisión de Formación
Continuada de las
Profesiones Sanitarias de
Aragón



1542

Universidad
Zaragoza

SeAP
[Sociedad Española de
Anatomía Patológica]
[International Academy
of Pathology]

Actividad avalada por la SEAP y acreditada por la Comisión de Formación de las Profesiones Sanitarias de Aragón con 0,4 créditos de formación continuada*.

Resumen

Como profesoras responsables y colaborador docente de la asignatura Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos Anatomopatológicos en el tercer curso del grado de Medicina, hemos liderado esta reunión científica y nos proponemos la publicación de este libro de resúmenes de los casos presentados para acercar y visibilizar nuestro trabajo a la comunidad universitaria, en especial a los estudiantes de Medicina.

La especialidad médica de Anatomía Patológica es una desconocida por la mayoría de los estudiantes pese a haberse cursado la materia en el 5º semestre del grado, lo que hace difícil su elección en las plazas MIR. Para impulsar y dar publicidad a nuestra especialidad dentro de la comunidad universitaria, sirva de ejemplo y de transmisión de conocimiento a nuestros alumnos la publicación de este libro de casos.

© Sonia García Fuertes, Mar García García, María Teresa Ramírez Gasca.

Zaragoza (España), 2023

Edita: Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Área de conocimiento Anatomía Patológica, Universidad de Zaragoza.

ISBN: ISBN 978-84-18321-81-8



**Servicio de
Publicaciones**
Universidad Zaragoza

PROGRAMA DE LA REUNIÓN

9:15-9:30 h: Entrega de documentación

9:30-9:45 h: Presentación y bienvenida

9:45-11 h: Presentación de casos hospitales participantes. Moderador: Guillermo Muñoz

Caso 1. Hospital Universitario Miguel Servet-1.

Caso 2. Hospital de Galdakao-Usansolo.

Caso 3. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Caso 4. Hospital Carmen y Severo Ochoa de Cangas del Narcea.

Caso 5. Hospital de Basurto.

12:00-14:30 h: Presentación de casos hospitales participantes. Moderadora: Mar Garcia

Caso 6. Hospital Universitario de Donosti.

Caso 7. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Caso 8. Hospital Universitario Miguel Servet-2.

Caso 9: Complejo Hospitalario de Navarra.

Caso 10. Hospital universitario de Burgos.

Caso 11. Hospital Universitario Araba.

Caso 12. Hospital San Pedro Logroño.

Caso 13. Hospital de Cruces.

Caso 14. Clínica Universidad de Navarra.

Caso 15. Clínico Universitario Lozano Blesa.

Caso 1: Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza: “*Polineuropatía como manifestación paraneoplásica de un carcinoma de ovario*”

Autores: Liliana Leon; Beatriz Eizaguirre; Esther Gimeno.

El carcinoma de células pequeñas hipercalcémico es un tumor de ovario poco frecuente y con histogénesis no concluyente, actualmente dentro de la categoría de tumores misceláneos de ovario en la clasificación de la OMS.

Aquí se presenta el caso de una mujer de 18 años en seguimiento por el servicio de Neurología por polineuropatía axonal, sensitivo-motora en ambas extremidades que le causaba sintomatología como dificultad para la deambulación y limitación de la capacidad respiratoria. Durante la evolución, la paciente presentaba grandes dificultades para realizar las actividades básicas de la vida diaria.

Se le realizaron estudios analíticos en los que destacaba un Ca125 elevado (53,1 U/MI) y unos anticuerpos anti-Hu positivos. Por esta razón la paciente fue remitida al servicio de Ginecología para descartar proceso tumoral subyacente. En la exploración y técnicas de imagen se puso de manifiesto una tumoración pélvica que parecía depender de ovario izquierdo. Se realizó exéresis de la misma.

La pieza quirúrgica fue remitida al servicio de Anatomía Patológica. Macroscópicamente se identificaba una lesión nodular sólida de 966 gr y 14 x 10 x 8 cm. A la seriación se observaba una superficie de corte sólida, heterogénea con zonas de necrosis y hemorragia que sustituían por completo el parénquima ovárico. Microscópicamente se observaba un patrón de crecimiento mayoritariamente difuso o en sábana, aunque adoptando una disposición trabecular ocasionalmente y con estroma focalmente mixoide, así como extensas áreas de hemorragia y necrosis. La población celular predominante era de fenotipo rabdoide, con un tamaño grande, abundante citoplasma eosinófilo y con grandes núcleos pálidos y excéntricos. Las figuras mitóticas eran abundantes. Por otro lado, se apreciaba de forma muy focal otra población celular constituida por células de hábito pequeño, redondeadas, con escaso citoplasma y núcleo hipercromático con formación de ocasionales espacios pseudo-foliculares.

Se plantearon diagnósticos diferenciales con entidades primarias de ovario: el tumor de células de la granulosa juvenil y el disgerminoma, ya que suelen presentarse en mujeres jóvenes y se caracterizan por células grandes con amplio citoplasma. Además, debido a la presencia de una población celular de hábito pequeño, también se contemplaron otros diagnósticos como el carcinoma de células pequeñas de ovario de tipo hipercalcémico y el de tipo pulmonar. Por contra, se descartaron tumores de otras estirpes, como el sarcoma de Ewing, el tumor de células pequeñas y redondas desmoplásico intraabdominal y el rabdomiosarcoma, el melanoma y el linfoma de Burkitt.

Se realizaron las técnicas inmunohistoquímicas que se indican la siguiente tabla; obteniéndose los respectivos resultados:

Inhibina	Negativo	CD99	Negativo
C-Kit	Negativo	LCA	Negativo
SALL-4	Negativo	WT1	Negativo
TTF1	Negativo	S100	Negativo
Cromogranina	Negativo	EMA	Negativo

Marcadores musculares	Negativo	INI1	Positividad nuclear
GFAP	Negativo	SMARCA4	Negativo

Tras excluir todos los diagnósticos mencionados y considerando la positividad nuclear de INI1 y la ausencia de expresión del marcador SMARCA4, se llega a la conclusión de que el diagnóstico más probable es el de carcinoma de células pequeñas hipercalcémico, variedad célula grande.

Se trata de un tumor de ovario indiferenciado con histogénesis no concluyente, actualmente dentro de la categoría de tumores misceláneos de ovario en la clasificación de la OMS (2020).

El pronóstico de este carcinoma es nefasto con una media de supervivencia es de 35,5 meses en pacientes en estadio I y de tan sólo 3,3 meses en pacientes en estadio 4.

El diagnóstico de esta entidad suele ser de exclusión y tras comprobar la pérdida de expresión de SMARCA4, que se observa en un 75-100% de los casos de este tumor. En contraste, tan sólo un 0,4% de otros tumores ováricos primarios tienen cambios similares en el gen SMARCA4.

Caso 3. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander: “Sugar Tumour”

Autores: Carlos Manuel Bercebal Vega y José Javier Gómez Román.

El “Sugar Tumour” es una neoplasia de células claras con localización pulmonar infrecuente, contando con tan sólo unos 60 casos descritos en todo el mundo hasta la fecha. Perteneciente a la familia de los PEComas (“Perivascular Epithelioid Cell tumours”) benignos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), este tumor presenta una morfología y un perfil inmunohistoquímico característico que permiten distinguirlo de otras neoplasias de peor pronóstico con las que podría confundirse, por lo que su correcto diagnóstico preoperatorio permite ofrecer al paciente un tratamiento quirúrgico menos agresivo, con el fin de preservar la mayor función pulmonar posible, y con ello, una mejor calidad de vida.

El diagnóstico diferencial deberá establecerse fundamentalmente con las variantes de células claras de adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas pulmonares, con metástasis por carcinoma renal de células claras en pacientes con antecedente o sospecha actual y con otras neoplasias de tejidos blandos.

Se ha descrito una fuerte asociación entre el complejo esclerosis tuberosa y los PEComas, siendo la mutación de TFE3 (Translocación Xp11.2) una de las vías tumorales implicadas. La alteración de este factor de transcripción se observa en un 20% de estos tumores, constituyendo un subtipo específico. No obstante, a diferencia de otras neoplasias de la misma familia, como los angiomiolipomas y la linfangioleiomatosis, aún no se ha podido establecer una relación clara entre la esclerosis tuberosa y esta entidad en concreto, debido al número limitado de casos.

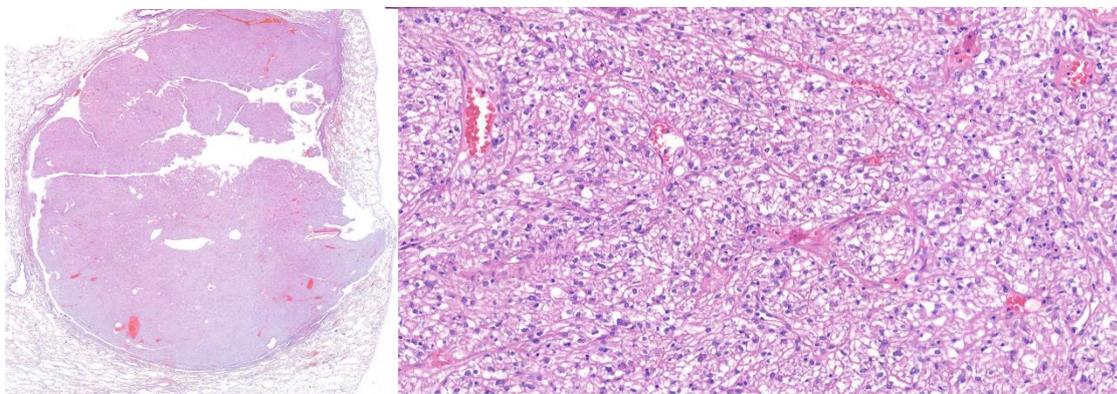


Figura 1. Imagen digital obtenida del caso diagnosticado en nuestro hospital, tinción Hematoxilina-eosina. A poco aumento (1X) se observa una lesión nodular de bordes bien definidos, encapsulada y de patrón sólido, con áreas claras en su interior, que crece en relación a estructuras vasculares. A mayor aumento (10X), se puede apreciar como esta neoformación está compuesta por células grandes y ovaladas, con citoplasmas claros-eosinófilos. Los núcleos son redondos y centrales con cierto grado de pleomorfismo, sin embargo, no se observan ni figuras mitóticas ni áreas de necrosis. Destaca la existencia de una serie de proyecciones filamentosas que reciben el nombre de “spiders” y también la presencia de adipocitos maduros rodeados por células tumorales.

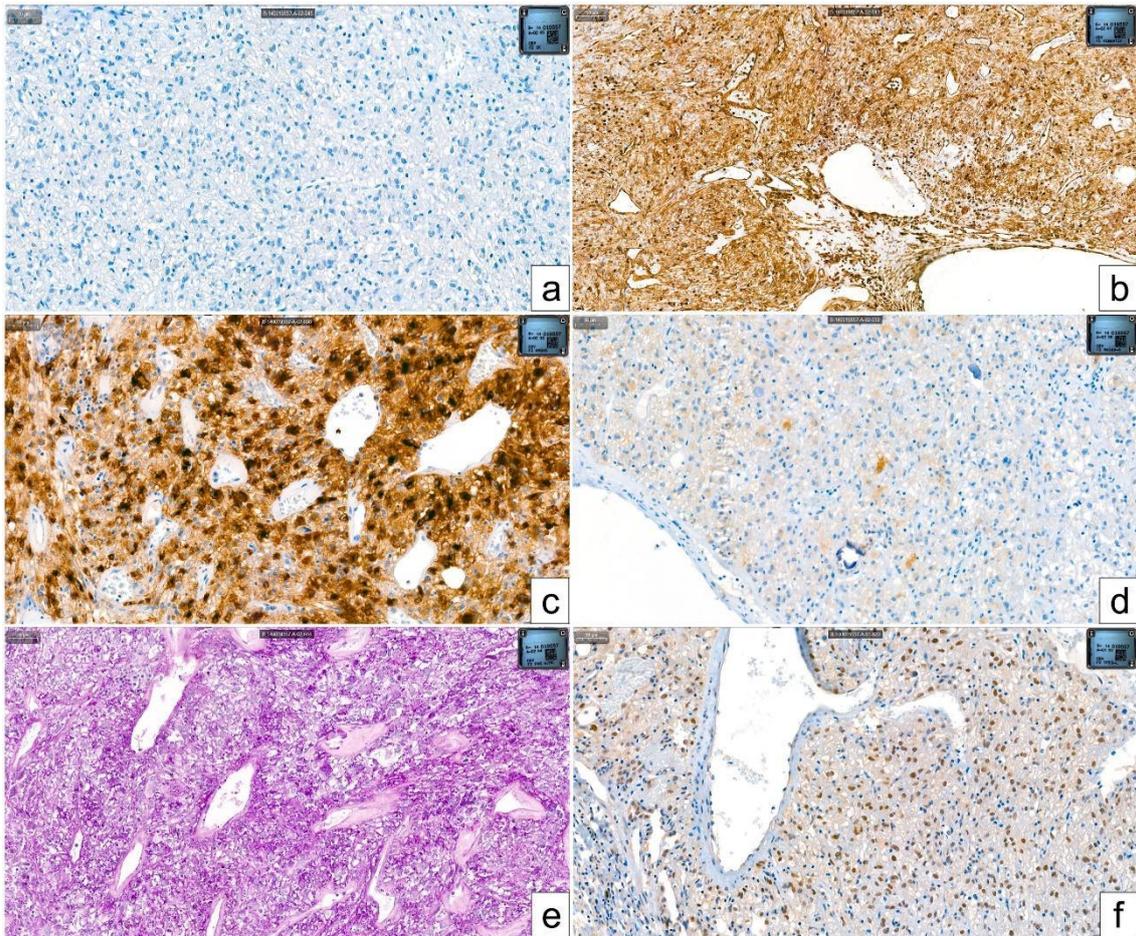


Figura 2. Perfil histoquímico e inmunohistoquímico (10X): a) La negatividad para CK permite descartar carcinomas y tumores de estirpe epitelial. b) La intensa positividad para vimentina explica el origen mesenquimal de este tumor. c y d) Los marcadores melánicos HMB45 y MELAN-A muestran positividad intensa y parcheada respectivamente. e) En esta neoplasia se produce el acúmulo de azúcares (“sugars”) en forma de glucógeno debido a alteraciones en el metabolismo lisosomal. La tinción con PAS pone de manifiesto este fenómeno con un patrón de tinción granular citoplasmático. Es un hallazgo constante y muy característico de esta entidad. f) Positividad nuclear intensa para TFE3.

Caso 4. Hospital Carmen y Severo Ochoa de Cangas del Narcea: “Nódulo perianal: quiste mülleriano y su diferenciación del quiste cutáneo ciliado y del quiste del rafe medio. Estudio inmunohistoquímico a propósito de un caso”

Autores: María José Martín Osuna, Ignacio Jesús Claros González y María Victoria Álvarez López.

Se presenta el caso de una mujer de 69 años que consultó por sangrado rectal de tiempo desconocido. A la exploración se observaba una hemorroide externa sin signos de inflamación. Se realiza cirugía de la lesión, por lo que recibimos un nódulo de 21 mm con una porción superficial grisácea y excavada, y otra más profunda carnosa de consistencia elástica. Al corte longitudinal destacaban dos zonas bien delimitadas: una quística parduzca y otra zona más blanquecina de aspecto fibroso.



Figura 1. Aspecto macroscópico de la lesión a la sección.

El estudio microscópico mostró una lesión quística multilocular localizada en dermis reticular independiente de epidermis y anejos cutáneos, con algunas zonas colapsadas y otras dilatadas (Fig:2A), rodeada de tejido fibroadiposo y sin signos de inflamación. El epitelio que revestía los quistes era columnar con secreción luminal, núcleos basales sin atipia y sin mitosis junto con áreas de pseudoestratificación. A más detalle se veía un epitelio ciliado (Fig.: 2B) muy parecido al epitelio tubárico y PAS positivo con resistencia a la diastasa y Azul-Alcian PAS positivo que marcó el cuerpo basal bajo los cilios como una línea continua además de presencia de contenido citoplasmático de mucopolisacáridos ácidos sin la formación de verdaderas vacuolas.

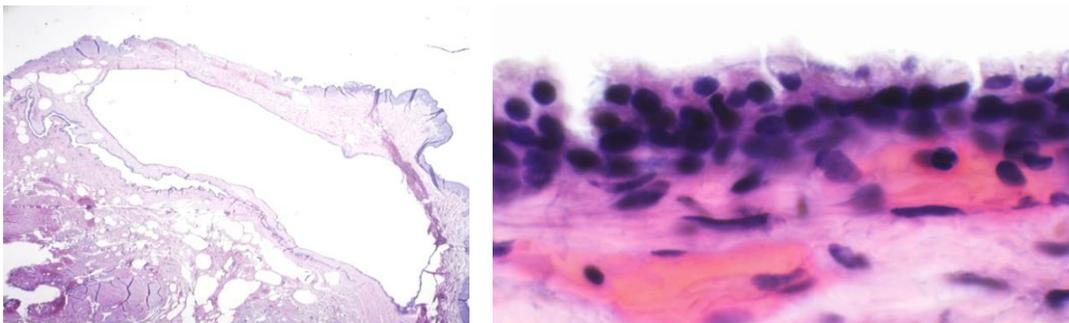


Figura 2 (Hematoxilina-eosina): a la izquierda (A, 1X) imagen macro-microscópica del quiste; a la derecha (B, 40X), detalle del epitelio que reviste el quiste de tipo ciliado.

El estudio inmunohistoquímico resultó positivo para citoqueratinas de alto y bajo peso molecular, así como para la presencia de células mioepiteliales con positividad para P63 y CK34BE12. También se observó positividad marcada para EMA y para CEA, con negatividad para S100 con lo que se descartó el origen en una metaplasia ecrina ciliada. Además, la negatividad para TTF1 descartó la posibilidad del origen respiratorio. También fueron negativas CK14 y CK20. De manera notoria se presentó positividad para GATA3 (Fig.4) y S100P planteándose el diagnóstico diferencial con el quiste

cloacogénico y con el quiste del rafe medio. Sin embargo, la negatividad para CK7 y UROPLAKIN II-III excluyó esta posibilidad. El PAX8 nos resultó algo más confuso, pero aun así algunos núcleos se observaron teñidos. Afortunadamente, los receptores de estrógeno (Fig.5) mostraron tinción nuclear fuerte. Aunque los receptores de progesterona y el WT1 fueron negativos.

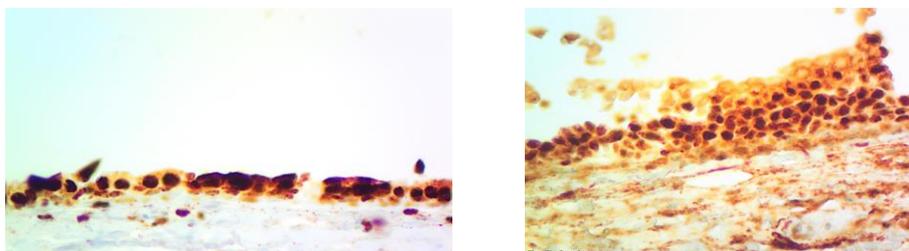


Figura 3. Estudio inmunohistoquímico (20X): a la izquierda, tinción inmunohistoquímica para GATA3 con resultado positivo en el epitelio de revestimiento; a la derecha, tinción inmunohistoquímica para receptores de estrógenos, también con resultado positivo en las mismas células.

En nuestro caso, por ser una mujer, y por parecerse mucho a un epitelio tubárico ciliado con positividad para receptores de estrógenos y PAX8, lo que más cuadraba era que fuese un quiste Mülleriano con localización perianal como una heterotopia Mülleriana. La teoría de la heterotopia Mülleriana dice que los conductos paramesonéfricos en el embrión femenino en la 6S se fusionan en la línea media y dan lugar a las trompas, el útero, cérvix y porción alta de la vagina mientras que en el embrión masculino involucionan por el factor inhibidor Mülleriano. Los que proponen la heterotopia Mülleriana creen que como los brotes de formación de la extremidad inferior ocurren alrededor del mismo tiempo que la fusión de los conductos paramesonéfricos, es posible que células paramesonéfricas se derramen y se incorporen en el mesodermo lateral. Así, la migración distal de estas células formará los restos Müllerianos en dermis profunda desde la pared abdominal hasta los glúteos, miembros inferiores y espalda baja. Posteriormente bajo estimulación hormonal, a partir de la pubertad, el epitelio Mülleriano produce secreción y por tanto el quiste. En la literatura, observamos que la teoría mencionada muestra varias excepciones, en las que se intentan diferentes explicaciones alternativas como, por ejemplo, el Síndrome de conductos Müllerianos persistentes en los casos referidos en hombres. Los presentes en mediastino posterior y retroperitoneo, no están claros, existen 14 quistes en mediastino posterior con diferenciación Mülleriana que podrían ser por mesotelio fuera de lugar con características Müllerianas y en retroperitoneo hay 6 casos que se piensa son remanentes de los conductos Müllerianos, aunque también se habla de implantes por cirugías previas. Luego existen otros 3 casos cutáneos que no cuadran: dos en cuero cabelludo y uno en la mejilla. En el cuero cabelludo se describen un caso de receptores Müllerianos negativos, aunque débil para progesterona, pero se interpreta como metaplasia ciliada ecrina y, el otro caso, con receptores de estrógenos y progesterona positivos que se interpreta como de origen en restos Müllerianos que migraron por vía linfática o hematogena. Finalmente, el caso descrito en mejilla presenta receptores de estrógenos negativos que, según, el autor no convence ni para metaplasia ciliada ecrina ni para quiste Mülleriano.

En conclusión y teniendo como mandatorio la positividad para receptores de estrógeno el diagnóstico definitivo en nuestro caso fue el de quiste cutáneo ciliado tipo quiste Mülleriano.

Caso 5: Hospital de Basurto: “Sarcoma epitelioides en pene”

Autores: Leire Aguirrezabal Marcotegui.

El sarcoma epitelioides es una neoplasia maligna de partes blandas poco frecuente. Se caracteriza por presentar una citomorfología e inmunofenotipo epitelioides, con expresión de queratina y EMA. Se reconocen dos subtipos clínico-patológicos: el clásico y el proximal. Ambos subtipos comparten la pérdida de la expresión de INI1, codificado por el gen supresor de tumores SMARCB1. El subtipo clásico, más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, se localiza en partes distales de las extremidades y se caracteriza por tener un patrón histológico pseudogranulomatoso, con células epitelioides de pequeño-mediano tamaño y atipia media. El subtipo proximal, en cambio, es más habitual en adultos de mediana edad, y aparece en partes proximales de las extremidades, pelvis, periné, mediastino o tronco. Presenta un crecimiento difuso e infiltrante, y se constituye de una celularidad epitelioides grande con atipia severa, pudiendo asociar áreas de morfología rabdoide.

Aquí mostramos el caso de un varón de 27 años intervenido hace 4 años de estenosis uretral, que consulta por presentar desde hace 20 días una lesión ulcerada y dolorosa en la base del pene. Esta lesión reciente, se añade a un desprendimiento progresivo del glande de 3 años de evolución. Se realiza entre otras pruebas complementarias una resonancia magnética, donde se objetiva una masa de 7 cm que desestructura los cuerpos cavernosos y esponjosos, sugiriendo como primera posibilidad un proceso neofornativo. Se realiza un punch de la lesión para el diagnóstico que muestra una proliferación celular de morfología epitelioides, de núcleo ovoide y citoplasma amplio eosinófilo, que se dispone alrededor de centros necróticos. La epidermis, parcialmente ulcerada, no muestra alteraciones significativas.

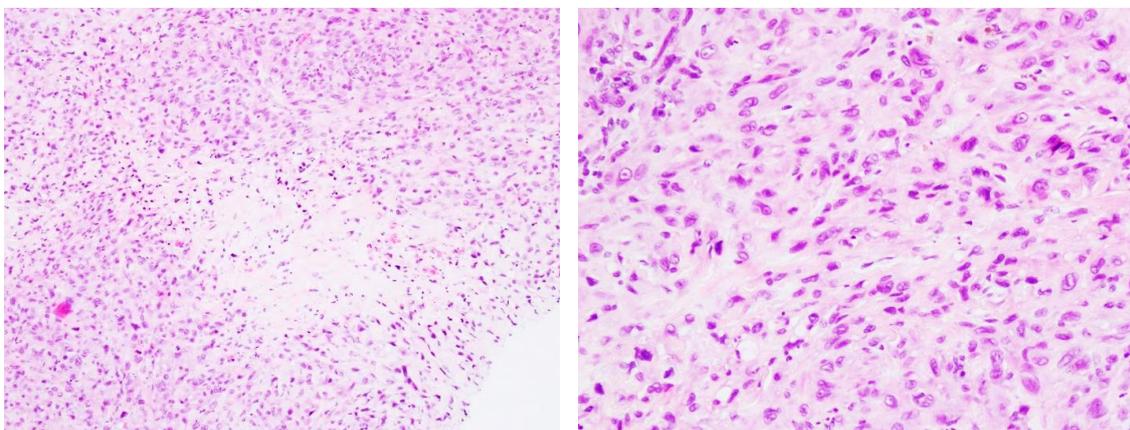


Figura 1. Detalle de la histología de la tumoración, tinción hematoxilina-eosina (10X y 40X, respectivamente). Se trata de una proliferación desordenada de hábito epitelioides, con núcleos ovoides y citoplasmas amplios eosinófilos.

Inmunohistoquímicamente, la celularidad expresa positividad para vimentina, CKAE1/AE3 y EMA; y negatividad para p63, p16, HMB45, CD31, CD34 y ERG. Además, presenta una pérdida para la expresión de INI1.

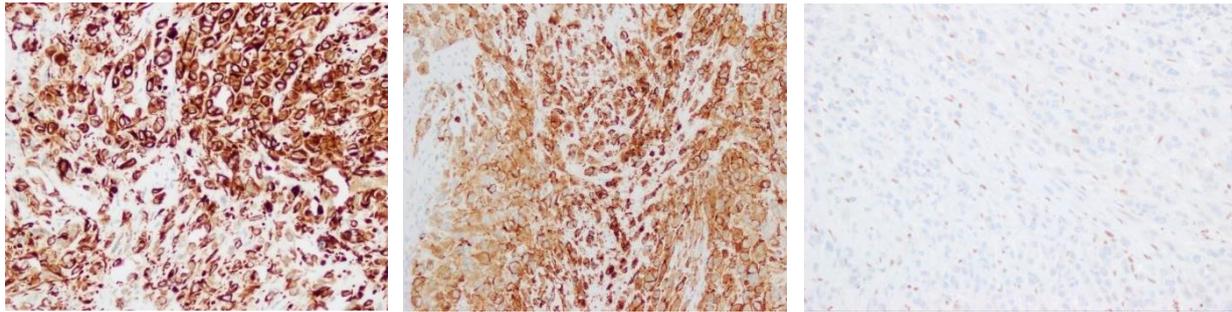


Figura 2. Estudio inmunohistoquímico (10X): de izquierda a derecha se muestran los resultados del estudio inmunohistoquímico para CKAE1-AE3, EMA e INI1, siendo positivo para los dos primeros y negativo para el último.

Estos resultados junto a los hallazgos histológicos apoyan el diagnóstico de sarcoma epitelioides por lo que se decide tratamiento quirúrgico. El estudio histológico de la pieza objetiva una infiltración difusa del órgano de características similares a la biopsia previa, y con una amplia ulceración de la piel y de la uretra, no se identifica invasión linfocelular y la lesión contacta con el margen quirúrgico.

Una vez descartado un proceso granulomatoso, dada la localización de la lesión, se debe plantear el diagnóstico diferencial con el melanoma, y fundamentalmente con el carcinoma de células escamosas, ya que corresponden al 95% de las lesiones neoplásicas en el pene. Dentro de los procesos neoplásicos de estirpe mesenquimal con morfología epitelioides, el diagnóstico diferencial se realiza con el angiosarcoma epitelioides, el hemangioendoteliooma epitelioides y el hemangioma pseudomiogénico. Aunque el sarcoma epitelioides puede expresar CD34 en un 50% y ERG en un 40%, la negatividad de CD31, CD34, ERG y principalmente la pérdida de expresión de INI1, confirman el diagnóstico de sarcoma epitelioides. En este caso, no se reconoce el subtipo, porque presenta características clínicas del subtipo proximal y características histológicas del subtipo clásico.

El riesgo de recurrencia local, diseminación a ganglios linfáticos y metástasis para las lesiones localizadas es del 14-25%, 34-52% y 33%, respectivamente. La supervivencia a los 5 años es del 45-70%. El pronóstico depende de varios factores como la edad del paciente, el tamaño y la profundidad de la lesión, el subtipo proximal o la presencia de invasión vascular, entre otros.

Caso 6. Hospital de Donosti: “Síndrome febril y aborto en embarazada de 21 semanas”

Autores: María Carrillo Cobarro, Manuel Moreno Valladares.

El caso que presentamos es el de una mujer de 35 años gestante de 21 semanas, con ecografía fetal de las 20 semanas sin hallazgos patológicos, que acude a urgencias por metrorragia. La paciente, que 2 días atrás fue diagnosticada de cistitis, refiere fiebre de 38°C durante las últimas 24 horas. La analítica evidencia leucocitosis con neutrofilia y PCR elevada. En ecografía fetal no se aprecia latido cardíaco. Es ingresada y se extraen cultivos por nuevo pico febril. Se inicia tratamiento antibiótico empírico. La PCR de los virus respiratorios fue negativa.

Realizan tratamiento para expulsión fetal y extraen cultivo de placenta. Solicitan estudio autopsico.

En el examen externo se identificaba feto de sexo femenino con piel eritematosa y focos de descamación en miembros inferiores acorde con grado de maceración I, que estima una fecha de muerte intraútero mayor de 8h e inferior a 48h, sin malformaciones faciales ni corporales y con medidas antropométricas y pesos acordes a su edad gestacional. A la apertura, los órganos presentaban coloración parduzca sin malformaciones.

En el estudio histológico, en la placenta y membranas fetales se apreciaban lesiones fibrinoinflamatorias diseminadas con un infiltrado inflamatorio mixto. En el cordón umbilical, se apreciaban focales áreas de erosión del epitelio amniótico con infiltrado inflamatorio mononuclear bajo el mismo.

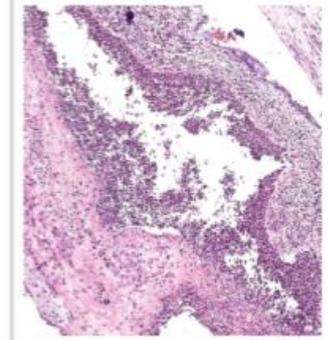
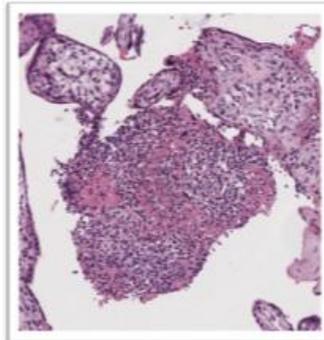
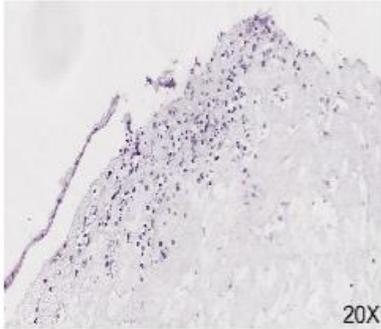
En los órganos aparecen lesiones focales nodulares necroinflamatorias de márgenes irregulares y bien definidas en hígado, riñón, suprarrenal y pulmón. En el pulmón, además, se identificaban en el interior de los espacios aéreos, con destrucción parcial del epitelio respiratorio.

La lesión presentaba un centro de necrosis licuefactiva, rodeado por un componente inflamatorio mononuclear. En tinción GRAM, se observaban pequeñas colonias de microorganismos de tipo bacilar, en el interior y alrededor de las lesiones, de coloración violácea, lo que indica que se trata de una bacteria GRAM positiva.

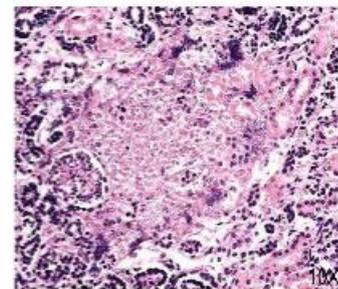
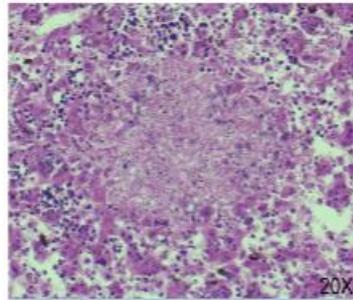
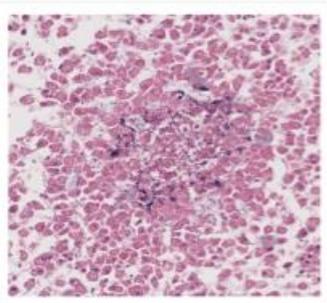
Estas lesiones, en correlación con los hallazgos de los cultivos microbiológicos, correspondieron a una infección diseminada por *Listeria monocytogenes*.

HALLAZGOS

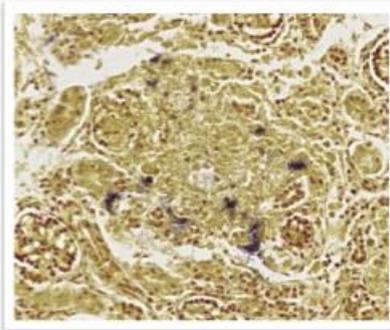
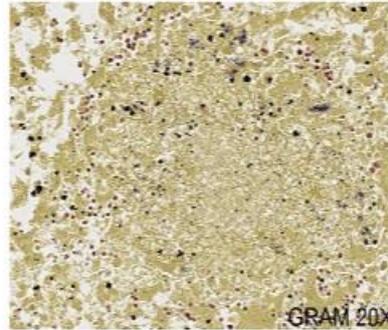
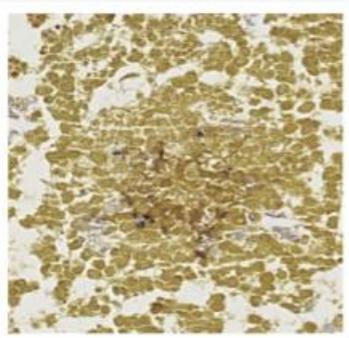
**CORIOAMNITIS AGUDA
VELLOSITIS CON MICROABSCESOS
LESIONES FIBRINOINFLAMATORIAS DISEMINADAS**



**MÚLTIPLES FOCOS DE NECROSIS BIEN
DELIMITADOS**



PRESENCIA DE BACILOS GRAM +



Caso 7. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca: “Caso clínico de obstrucción intestinal”.

Autores: Batista Batista, Cesarina Altagracia; Antúnez Plaza, Patricia; Muñoz León, José Antonio; Jiménez Pérez, Andrea Beatriz; Rivas Hernández, Raquel; Cavaco Colaço, Isidro; Feito Pérez, Jorge.

La endometriosis se define como un tejido endometrial ectópico en una zona distante al útero. La localización más frecuente es la región pélvica, con presencia de endometriomas en ovario y trompas uterinas. A nivel de tubo digestivo, no es raro encontrar endometriosis en sigma. La verdadera prevalencia global es incierta, estimándose en un 10% de las mujeres en edad reproductiva¹. La transformación maligna es muy rara, describiéndose en la literatura en 1% de los casos, generalmente hacia tumores epiteliales del ovario como es el adenocarcinoma endometriode y el carcinoma de células claras. No obstante, existe transformación maligna hacia otros tipos de tumores de origen mülleriano como el adenosarcoma, o sarcoma del estroma endometrial.

Presentamos el caso de una mujer de 41 años con antecedentes familiares de adenocarcinoma de pulmón (padre), y antecedentes patológicos personales de asma, síndrome ansioso depresivo e intervención quirúrgica por endometriosis unos años antes. Acude a urgencias por dolor abdominal de inicio gradual, con náuseas, vómitos y alteración de su hábito deposicional en la última semana. En la radiografía se observaban asas intestinales dilatadas con niveles hidroaéreos, por lo que se le realiza TAC con hallazgos compatibles con obstrucción mecánica por proceso infiltrativo a nivel de recto-sigma. Se le realiza colonoscopia con objetivo diagnóstico y terapéutico evidenciando un segmento de estenosis, de aproximadamente 2 cm, a 20 cm del margen anal. Describen endoscópicamente una mucosa de aspecto habitual, se dilata y se coloca stent metálico previo a cirugía. Posteriormente, en el acto quirúrgico, se encuentran adherencias en sigma y ovarios aumentados de tamaño con endometriomas.

Se realiza una resección colónica de 22 cm, y se identifica, a la apertura de la pieza, un dispositivo metálico que ocupa aproximadamente 8 cm de la misma, localizado en la aparente área de estenosis. Macroscópicamente muestra una mucosa irregular sin evidenciar masas neoplásicas.

El estudio microscópico revela una proliferación neoplásica de hábito epitelial con carácter infiltrativo y expansivo que viene desde el tejido adiposo pericolónico hacia la muscular externa y submucosa. La mucosa se encuentra mayoritariamente preservada, con algunos focos de erosión por laceraciones del stent (Figura 1A). Parte del tumor formaba túbulos heterogéneos, y se encontraron glándulas dilatadas de aspecto quístico con secreción endoluminal, además de formaciones papilares. A nivel citológico las glándulas mostraban atipia marcada, núcleos agrandados con cromatina abierta y nucleolo prominente. Existía pérdida de polaridad dentro de un citoplasma amplio eosinófilo, que ocasionalmente presenta mucosecreción. Era prominente la infiltración perineural, sin encontrar angioinvasión. Se aislaron 32 ganglios, siendo 4 de ellos metastásicos, así como un ganglio con endometriosis ganglionar como hallazgo adicional.

Por otro lado, se evidenciaron distintos focos de endometriosis sin características malignas, con glándulas y estroma endometrial localizados en continuidad con el tumor y distantes al mismo (Figura 1B). Se advirtieron zonas de transición entre endometriosis

sin atipia y la neoplasia maligna, en forma de endometriosis con glándulas de arquitectura compleja, fusionadas y con atipia citológica marcada (Figura 1C). El estudio inmunohistoquímico (IHQ) reveló positividad para PAX-8 Y CK7 (Figura 1G, 1E), con expresión de receptores de estrógenos y progesterona (Figura 1H, 1I), siendo negativos CK20 y CDX2 (Figura 1D, 1F). No se encontró pérdida de expresión de las moléculas reparadoras del ADN. El diagnóstico fue de adenocarcinoma endometriode sobre endometriosis. En el comité oncológico multidisciplinar se decidió terapia adyuvante con quimioterapia y posteriormente completar cirugía.

En la literatura se han descrito tres criterios para definir una neoplasia de origen endometriósico²: que la endometriosis esté íntimamente asociada al tumor; que la histología sea compatible con origen mülleriano y que no se identifique ninguna otra neoplasia como primaria, siendo deseable identificar áreas de progresión y transición entre tejido benigno a maligno. Para el estadiaje, la OMS recomienda hacerlo de acuerdo con el órgano afectado, si aplica¹. Es importante considerar carcinomas de origen mülleriano dentro de los diagnósticos diferenciales de adenocarcinomas colorrectales, en función de la clínica y la localización. Particularmente, en tumores con presentación extramural con morfología inusual, sobre todo, si se identifica endometriosis benigna. Es recomendable en estos casos un muestreo extenso del tumor, con un panel de inmunohistoquímica ampliado.

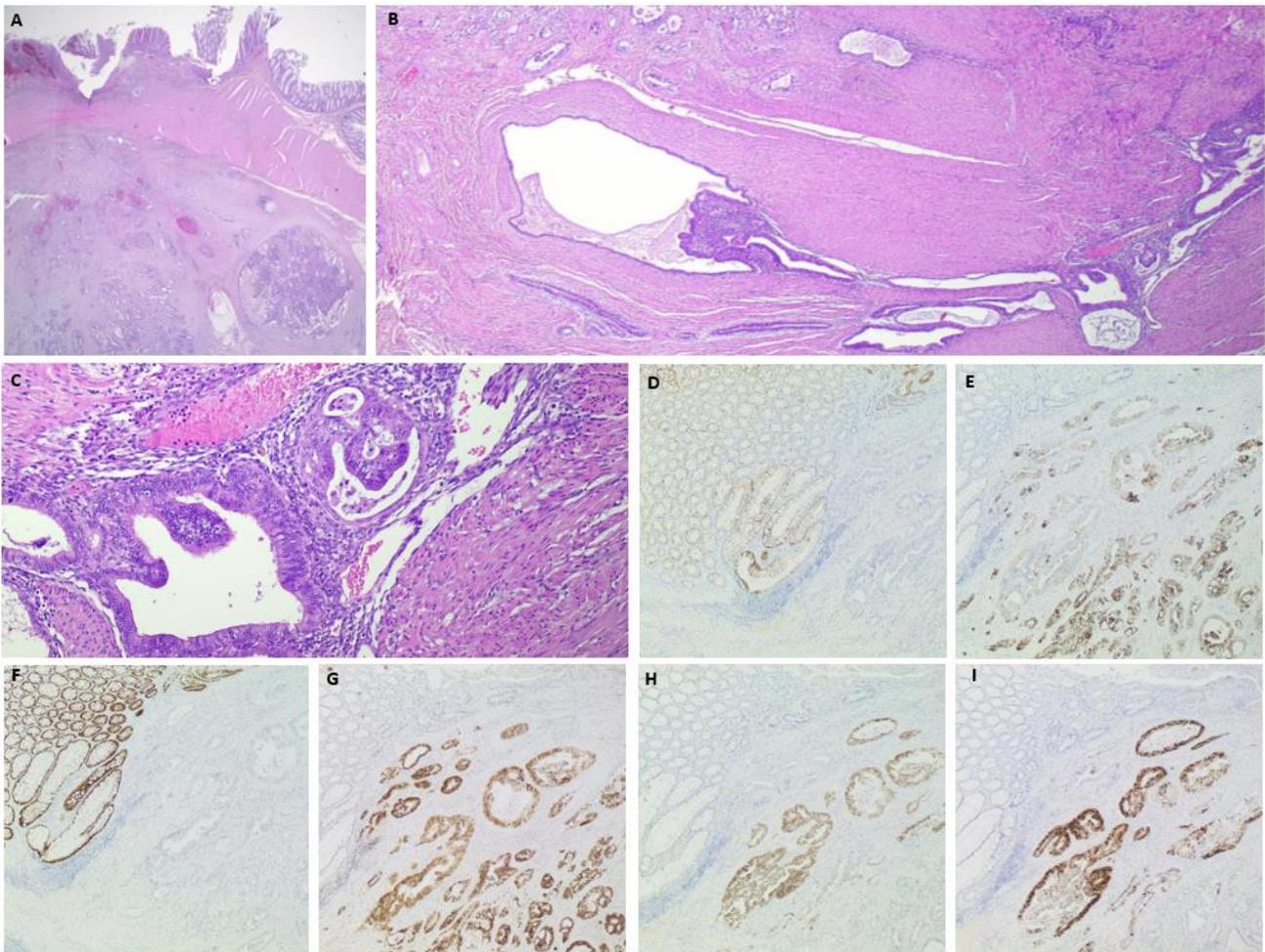


Figura 1. Caracterización del tumor. (A) H&E de tumor extramural y área de stent. (B) H&E de endometriosis en continuidad con el tumor. (C) Imagen ampliada de B, H&E de foco de endometriosis con atipia. (D) IHQ CK20. (E) IHQ CK7. (F) IHQ CDX2. (G) IHQ PAX-8. (H) IHQ RE. (I) IHQ RP.

8. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza: “Hallazgo incidental de nódulo pulmonar solitario”

Autores: Jorge Luis Delgado Fernández y Lucía Ferrando Lamana.

Se presenta el caso de una mujer de 43 años con antecedentes de asma bronquial grave, hipotiroidismo y esofagitis eosinofílica, que ingresa por infección SARS- CoV2. Se le realiza radiografía de tórax, en la que se observa una imagen nodular superpuesta al arco posterior de 8ª costilla derecha sin clara correspondencia con hemitórax contralateral. En TAC se describe nódulo pulmonar solitario de pequeño tamaño en lóbulo medio derecho con características radiológicas de benignidad y en PET-TC nódulo pulmonar con criterios metabólicos de malignidad, por lo que se realiza lobectomía media. Macroscópicamente, consistía en una lesión amarillenta intraparenquimatosa, bien delimitada pero no encapsulada, de 2 x 1 cm, que distaba 2 cm del margen bronquial, sin contacto pleural. Histológicamente, se observaba una proliferación circunscrita de células fusiformes, dispuestas en fascículos con un patrón vagamente estoriforme, entremezclada con celularidad inflamatoria, de tipo células plasmáticas, linfocitos, ocasionales eosinófilos, macrófagos espumosos y células gigantes multinucleadas. El citoplasma de las células fusiformes era mal delimitado con núcleos ovoides, atipia leve y nucléolo poco prominente. No se observó necrosis y el recuento mitótico fue menor de 1/10 CGA.

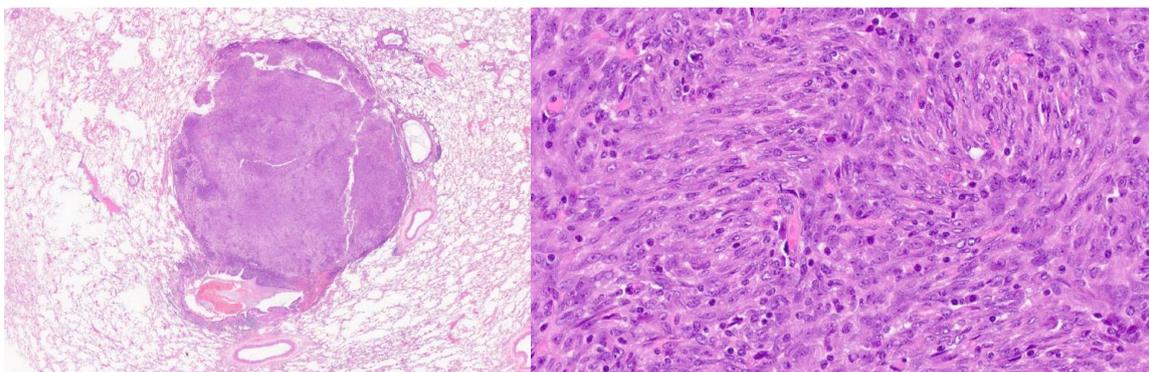


Figura 1. A la izquierda (HE, 1X), la tumoración se delimita muy bien del parénquima pulmonar adyacente; a mayor aumento (20X) vemos que se constituye por una proliferación de células fusiformes con atipia leve.

La IHQ realizada evidenció expresión de caldesmon, vimentina, actina de ML (débil y focal), ALK y positividad para IgG4-IgG en células plasmáticas. El resto de técnicas resultaron negativas (CD34, STAT6, CD21, CKAE1/AE3, S100, miogenina, entre otros). Se realizó FISH-ALK con una sonda Break Apart Probe (Agilent), cuyo resultado fue positivo en el 73% de núcleos contados (67), con lo que se comprobó la translocación del gen ALK en locus 2p23.1-p23.2 y se llegó al diagnóstico de tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón.

El tumor miofibroblástico inflamatorio es una neoplasia mesenquimal de potencial maligno intermedio con predilección por pulmón y región abdominopélvica. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Representa el 1% del total de tumores pulmonares y hasta el 50% de neoplasias benignas-intermedias de pulmón en niños. Se caracteriza por translocaciones cromosómicas que conducen a activación de la tirosina quinasa ALK en aproximadamente la mitad de los casos. La mayoría se curan con resección quirúrgica; el 20% presenta recurrencias o comportamiento agresivo local y las metástasis a distancia son raras. Se debe hacer diagnóstico diferencial con un amplio espectro de neoplasias y procesos reactivos/reparativos según las características histopatológicas de presentación.

Caso 9. Complejo Hospitalario de Navarra: “Lesión pancreática infrecuente: metástasis de sarcoma sinovial”

Autores: Elena Carracedo Vega, Raquel Beloqui Pérez de Obanos, Irene Amat Villegas, Jesús María Elizalde Eguinoa.

Las neoplasias pancreáticas mesenquimales son muy poco frecuentes siendo más habitualmente benignas, aunque también se han descrito sarcomas primarios. También, son muy poco frecuentes las metástasis en páncreas de tumores mesenquimales, se estima que suponen el 10% de todas las metástasis pancreáticas, lo que representa un elevado número dada la baja incidencia global de sarcomas. Actualmente debido al aumento de la supervivencia de estos pacientes, se ha observado un incremento en el número de diagnósticos de metástasis de sarcomas en localizaciones inusuales, como el páncreas.

Dentro de las neoplasias mesenquimales, el sarcoma sinovial corresponde al 10% de todos los sarcomas de partes blandas, de origen indeterminado y más frecuente en adultos jóvenes y en extremidades. Está considerado una neoplasia de alto grado con mal pronóstico. Se trata de una neoplasia agresiva con aparición de metástasis en más del 50% de los casos, siendo la localización más habitual el pulmón, seguido del hueso. Además, es posible observar afectación linfática. El tratamiento consiste en cirugía combinada con tratamiento radioterápico en pacientes de alto riesgo. La quimioterapia puede considerarse como tratamiento neoadyuvante o adyuvante en pacientes con enfermedad avanzada.

Histológicamente hay dos subtipos: monofásico y bifásico. El subtipo monofásico (más frecuente) se caracteriza por la presencia de células fusiformes con núcleos ovoideos, cromatina uniforme, y escaso citoplasma. Estas células presentan límites mal definidos con cierto solapamiento nuclear y patrón fascicular. Existe estroma colágeno en cantidad variable y vasos con patrón hemangiopericitoide. El índice mitótico es variable y puede presentar leve pleomorfismo. El subtipo bifásico presenta similares características, pero además asocia estructuras epiteliales.

Presentamos el caso de un varón de 46 años con hallazgo incidental de nódulo pulmonar solitario en una radiografía de tórax. Ampliado estudio mediante TC y PET, se confirma presencia de lesión sin evidencia de enfermedad a distancia, por lo que impresiona de tumor primario. Se realiza broncoscopia ultrafina con toma de biopsia y se nos remite la muestra. En la biopsia (figura 1) se observan varios fragmentos de una proliferación fusocelular de alta densidad con disposición fascicular, núcleos ovalados con patrón en empalizada y vascularización tipo hemangiopericitoide. Se observan alguna mitosis con leve pleomorfismo nuclear.

Se solicita panel inmunohistoquímico con CK7, TTF1, cromogranina y sinaptofisina, S100 y EMA, progesterona, STAT6 resultando todos ellos negativos; siendo positivo para BCL2, TLE1, CD99, CD56 y vimentina. Por tanto, la morfología tumoral asociada a los resultados inmunohistoquímicos, son compatibles con sarcoma sinovial. Tras estos resultados, se solicita estudio molecular mediante FISH observándose ruptura del gen SYT (18q11.2) lo que indica una translocación t(X;18) que confirma el diagnóstico de sospecha.

El paciente es sometido a una lobectomía, y el estudio histológico muestra una lesión sólida, con proliferación densa y monomorfa de células fusiformes con escaso citoplasma y atipia moderada que se disponen en patrón fascicular. No presenta invasión angiolinfática. Se realiza panel inmunohistoquímico que presenta resultados

superponibles al realizado en la biopsia. Por todo ello se realiza diagnóstico de sarcoma sinovial monofásico.

El paciente realiza controles periódicos, hasta que 22 meses después se objetiva en TC una lesión en cola pancreática de posible origen tumoral. Se completa estudio mediante PET sin evidencia de enfermedad metabólicamente activa en otras localizaciones. Ante la sospecha de metástasis de sarcoma sinovial primario, se realiza pancreatectomía distal con esplenectomía. La lesión pancreática (figura 2) presenta características similares a la lesión pulmonar, pero en este caso, a diferencia de la lesión primaria, se observa invasión vascular. El estudio inmunohistoquímico arroja resultados similares a los presentados en el pulmón, por lo que se confirma metástasis pancreática de sarcoma sinovial monofásico primario de pulmón.

Los sarcomas de partes blandas muestran un alto grado de superposición morfológica, por lo que la inmunohistoquímica es necesaria para el diagnóstico diferencial, y las pruebas citogenéticas se consideran “gold standard” en muchos de estos tumores. El sarcoma sinovial presenta positividad intensa nuclear para TLE1, lo cual es característico de esta lesión, pero no específico. También resulta positivo para BCL2, CD99 y CD56, y en el 40% de los casos presenta positividad para S100. También presenta positividad variable para citoqueratinas y EMA, presentando tinción focal y parcheada en células fusiformes, e intensa en elementos glandulares si se trata de un sarcoma sinovial bifásico ^{3,5}. En referencia a las características moleculares de esta entidad, presenta una translocación t(X;18) en más del 90% de los casos⁸. La técnica FISH mediante sonda de ruptura SS18 es actualmente la más utilizada para demostrar la presunta presencia de alguna de las fusiones SS18-SSX⁹.

En relación con el sarcoma sinovial pulmonar primario, su presentación es habitualmente en periferia como una masa bien delimitada. Las metástasis pulmonares de sarcoma sinovial son más frecuentes que el tumor primario, de hecho, el pulmón es el lugar donde con más frecuencia metastatiza el sarcoma sinovial. El aspecto del tumor primario y el metastásico es similar por lo que es necesario realizar estudio de extensión para su correcto diagnóstico. En cuanto al sarcoma sinovial pancreático primario es muy poco frecuente y, también presenta mal pronóstico. De similar forma a lo que ocurre en pulmón, es necesario descartar que se trate de metástasis, y dada la poca frecuencia de estas metástasis pancreáticas tampoco existe tratamiento estandarizado.

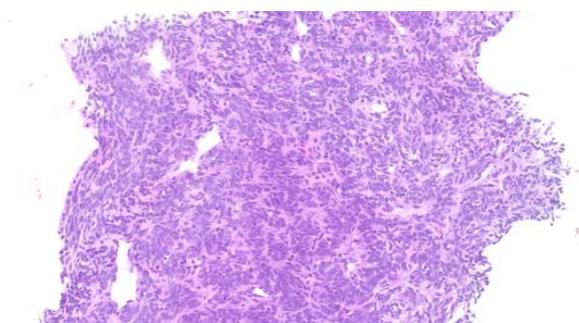


Figura 1. Biopsia bronquial (HE, 4X): Fragmento tumoral con abundante celularidad, núcleos fusiformes, patrón en empalizada y vascularización tipo hemangiopericitoides.

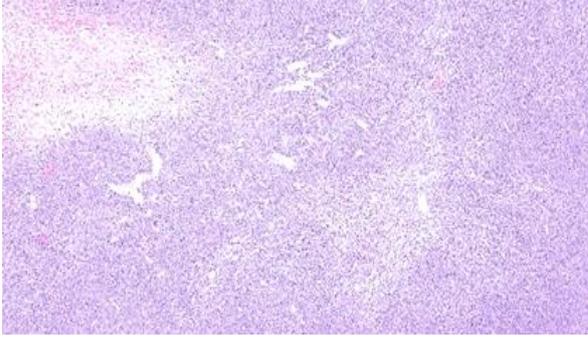


Figura 2. Lesión pancreática sólida, hiper celular y monomorfa con patrón hemangiopericitoide y pequeñas áreas de necrosis.

Caso 10. Hospital Universitario de Burgos (HUBU): “Tumoración suprapúbica izquierda”

Autor: Luisa Fernández Abad.

Se presenta el caso de varón de 60 años, que acude a consulta de cirugía general por tumoración en pared abdominal de región suprapúbica izquierda, que no le causa molestias ni prolapsa con maniobras de presión durante la exploración física. Se decide realizar una ecografía de pared abdominal. Tras la realización de las pruebas de imagen, se le observa una lesión de 43 x 42 mm de forma lenticular y márgenes libres situado en zona profunda de grasa subcutánea por encima de fascia muscular. El aspecto inespecífico del tumor, con ecogenicidad similar a grasa subcutánea pero que presenta en su interior nódulos hiperecogénicos con abundante vascularización, hace que se descarte la posibilidad de lipoma y se le recomiende cirugía.

El estudio macroscópico evidencia una lesión violácea encapsulada de recubrimiento móvil y fibroadiposo, de 5 x 5 x 2,5 cm, que, al corte, muestra consistencia homogénea pero coloración heterogénea, con tintes violáceos y blanquecinos, así como zonas hemorrágicas sin áreas necróticas.

El estudio microscópico confirma la presencia de una tumoración bien delimitada constituida por una proliferación celular de hábito mesenquimal, compuesta por células estromales fusiformes y estrelladas, que se organizan en fascículos cortos y desordenados. Sus citoplasmas son elongados con prolongaciones eosinófilas y núcleos ovalados de cromatina homogénea, sin atipias ni figuras de mitosis. Destaca además la presencia de algunas estructuras vasculares de pequeño y mediano calibre, con paredes y endotelios finos, con fibrohialinas engrosadas, así como la intercalación de zonas tanto hipo como hiper celulares sin necrosis ni transformación sarcomatoide. En uno de los cortes realizados se observan también zonas de adipocitos maduros entremezclados con células tumorales, dándole un aspecto de tipo pseudolipoma pleomórfico. Se observa dispersión de mastocitos.

En la IHQ, se observó positividad para Vimentina, RE, RA y Factor XIII y negatividad para Actina, Desmina, Calponina, Desmina, CD34, S100, B-Catenina, AE1-AE3, Sinaptofisina; Cromogranina, Melan-A, STAT6, Enolasa, MDM2 (descartando, así, alguno de los diagnósticos diferenciales como lipoma de células fusiformes, miofibrosoma o tumor fibroso solitario). El diagnóstico final fue de angiofibroma celular extragenital. Estas lesiones aparecen en zona extra-genital de ambos sexos (cadera, rodilla, pared torácica, axila, mama, hipocondrio, retroperitoneo o espacio para-vesical) de manera extraordinaria. Por su parte, de los hallazgos clínico-patológicos se deduce que los angiofibromas celulares extragenitales se correlacionan con los documentados en los casos convencionales a nivel vulvovaginal o inguinoescrotal, por lo que cobra especial relevancia ser conscientes de la entidad e incluirla en los diagnósticos diferenciales de lesiones con células fusiformes, vasculatura acentuada y presencia ocasional de grasa.

Finalmente, se confirma la tumorectomía simple como el tratamiento más recomendado para el tipo de tumor diagnosticado.

Caso 11. Hospital Universitario Araba: “Nódulo cervical en una mujer de 20 años”

Autores: Sifre-Ruiz A, Buda MM, Santiago-Quispe N, Iglesias Martínez È, Ruiz de Angulo-Otxaran AI, Esquina-Rodríguez C, Cordovilla-Moreno A, Catón-Santaren B.

El carcinoma cribiforme morular es una neoplasia tiroidea muy infrecuente, típica de mujeres jóvenes, que puede asociarse a poliposis adenomatosa familiar.

Presentamos el caso de una mujer de 20 años que acude al médico de familia por un nódulo cervical anterior. Se realiza un estudio ecográfico, con diagnóstico de bocio multinodular con múltiples nódulos de sospecha intermedia; la PAAF de dichas lesiones resulta en una categoría V del Sistema Bethesda (2017), sospechoso de carcinoma papilar. Se le practica una tiroidectomía total.

En el estudio macroscópico, se identifican múltiples nódulos sólidos bien delimitados, bilaterales, que corresponden microscópicamente a tumoraciones de estirpe epitelial con gruesa cápsula y diversos patrones de crecimiento con predominio del cribiforme. Las células tumorales cuboideas o columnares, muestran citoplasma eosinófilo y núcleos elongados e irregulares con tendencia al “amontonamiento” y presencia de hendiduras y pseudoinclusiones. Llama la atención la ausencia constante de coloide y la presencia de mórulas escamoides no queratinizantes, en todos los cortes. Presentan un perfil inmunohistoquímico negativo para tiroglobulina, positivo para TTF-1 y β -catenina (nuclear y citoplasmática). Se diagnostica de carcinoma cribiforme morular y se remite a Genética para estudio del gen APC, con resultado positivo para la mutación c.3548del, p.(Tyr1183Leufs*82). Actualmente se encuentra pendiente de realización de colonoscopia.

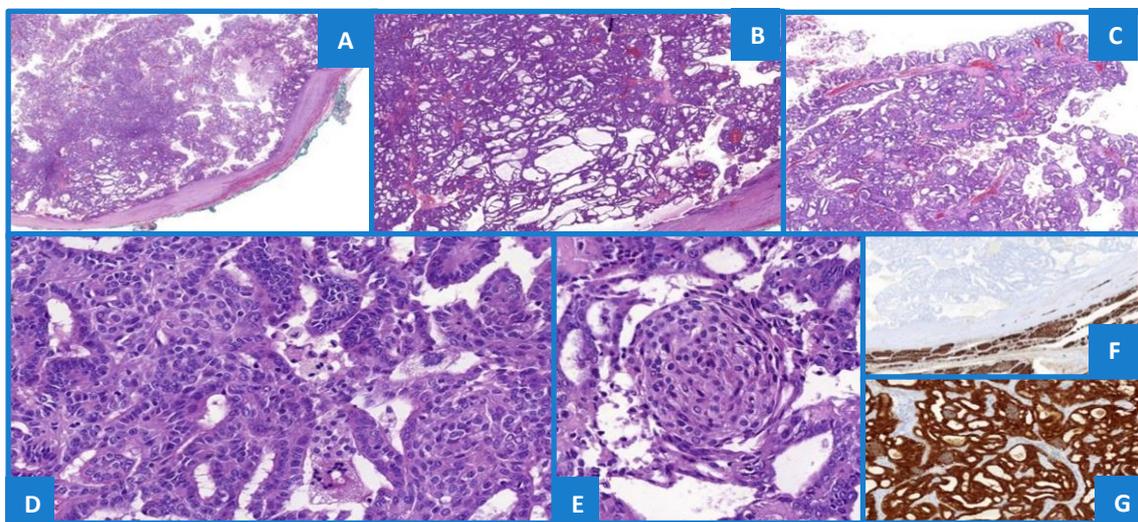


Figura 1. (A) Vista macro-microscópica. (B) Detalle de áreas cribiformes. (C) Detalle de áreas papilares. (D) Detalle celular. (E) Mórula escamoide. (F) Tiroglobulina. (G) β -catenina.

El carcinoma cribiforme morular (CCM) es una entidad previamente clasificada como una variante del carcinoma papilar de tiroides pero que en la última clasificación de tumores de órganos endocrinos de la OMS se ha consolidado como entidad independiente y se engloba dentro de los cánceres tiroideos no medulares asociados a síndromes familiares.

Es una patología muy infrecuente, no relacionada con la exposición a radiación, típica de mujeres (en algunas series, 61:1), jóvenes y asociada a poliposis adenomatosa familiar (PAF) hasta en un 60% de los casos, siendo su diagnóstico anterior a ésta hasta en un 40% de las ocasiones.

Los casos asociados a PAF suelen presentarse clínicamente como bocio con nódulos multifocales, bilaterales, como en nuestro caso, y aparecen en pacientes más jóvenes (media de edad de 23 años) con o sin antecedentes de adenocarcinoma colorrectal o pólipos adenomatosos; los casos esporádicos (40%) frecuentemente son nódulos únicos de tamaño mayor.

En la patogénesis del tumor, es clave la mutación del gen APC. En condiciones normales, la proteína del APC se une a la glucógeno sintetasa quinasa 3β , a la caseína quinasa 1α y a la axina para formar el complejo de destrucción de la β -catenina, que regula la concentración citoplasmática de la misma mediante la vía de la señalización WNT/ β -catenina; cuando hay una mutación, germinal o somática, en el gen APC, la degradación proteosómica de la β -catenina se ve comprometida, dando lugar a una mayor expresión de dianas génicas de WNT (MYC, CCND1, Axin2 y DKK1), relacionadas con la proliferación y pérdida de diferenciación celular. Para que se produzca el CCM, debe darse una inactivación bialélica del gen APC, de manera que el segundo hit (segunda mutación) puede ocurrir en cualquiera de los otros niveles de la cascada de la carcinogénesis. En pacientes de PAF con múltiples CCM, cada uno de ellos puede presentar una segunda mutación distinta, en APC u otros genes. En los casos esporádicos, se han identificado también mutaciones en genes funcionalmente equivalentes (CTNNB1, AXIN1).

El 85% de las mutaciones germinales del gen APC ocurren en el exón 15 (codones 463 a 1387), región genómica compartida con la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, de forma que la oftalmoscopia es un método efectivo para detectar pacientes con riesgo de CCM y para confirmar la mutación en caso de observarse dicha hipertrofia.

En nuestro caso se secuenció el gen APC completo (hasta un 80% de las mutaciones ocurren fuera de la región del "hot spot") obteniéndose un resultado positivo para una delección probablemente patogénica, anteriormente no descrita, según los criterios de la ACMG.

Es de gran importancia conocer esta entidad para identificar pacientes, para la detección precoz, el seguimiento activo y el manejo, tanto de casos de aparición *de novo* como de casos familiares de PAF.

Caso 12: Hospital San Pedro Logroño: “Entre hematurias y sudores”

Autor: Carlos Miguel Ruiz.

Mujer de 40 años que, en el transcurso de 48h, acude en dos ocasiones al Servicio de Urgencias de nuestro hospital con cuadro de hematuria y leve dolor a la micción sin clara disuria ni polaquiuria. Afebril. Antecedentes personales de cólicos renales de repetición, parotidectomía superficial (2005-adenoma pleomorfo) e histerectomía total + salpinguectomía bilateral (2017-leiomiomas). En su segunda visita le realizan una ecografía abdominal que revela una imagen nodular intravesical de 28 mm en cúpula derecha, en continuidad con la pared vesical, con ecogenicidad heterogénea que no parece extrínseca, sin poder descartarlo. Por ello, le realizan una cistoscopia, identificando la lesión descrita, con grandes bullas y base de implantación sólida y procediendo a resección transuretral (RTU) de la misma, obteniendo múltiples fragmentos de entre 0'5-2 cm. Tras realizar inclusión total del material recibido, el estudio microscópico reveló una proliferación fusocelular, con predominio de áreas densamente celulares, compactas, con patrón fasciculado, junto a otras más edematosas, laxas, de aspecto mixoide y más focalmente zonas de aspecto colagenizado, hipocelulares. La proliferación infiltraba extensamente disecando las fibras musculares de la capa muscular propia y se acompañaba de un llamativo infiltrado inflamatorio intratumoral constituido por mezcla de linfocitos, neutrófilos y en menor proporción, eosinófilos. En escasos fragmentos identificamos mucosa con edema, inflamación crónica, hiperplasia urotelial con dilatación/pseudoquistificación de nidos de von Brunn, sin evidencia de displasia/carcinoma urotelial in-situ. No se identificó componente de carcinoma urotelial papilar, convencional o sus variantes, en el resto de fragmentos. A mayor aumento la celularidad predominante era fusiforme (imagen tinción H-E) con citoplasmas eosinófilos claros, elongados con núcleos de tamaños variados, algunos alargados, otros más vesiculosos u ovoideos, con cromatina en general fina y homogénea y presencia frecuente de uno o varios nucleolos irregulares. De manera más focal se observaba hiper cromasia y mayor atipia nuclear. Asimismo, identificamos áreas de celularidad más epitelioides, alguna con morfología de tipo célula ganglionar. La proliferación se acompañaba de una trama vascular prominente de finos y delicados vasos de pequeño calibre y numerosas figuras de mitosis (hasta 3 mitosis por campo de gran aumento, en varios campos) la mayoría típicas, con alguna imagen aislada discutible, no concluyente de mitosis atípica. No se identificó necrosis intratumoral.

Realizamos estudio inmunohistoquímico que reveló positividad para CKAE1/AE3 (difusa), CK de bajo peso (CK18, CK19 parcheado), actina músculo liso (parcheado difuso), desmina (parcheado focal), ALK (intensa y difusa-imagen IHQ), p53 (intensidad variable). El índice proliferativo (ki67) mostró una gran heterogeneidad entre diferentes zonas, estimando áreas con un 10% y otras que alcanzaban el 70%. El resto de marcadores resultaron negativos (CK7, calponina, CD34, CD31, CK5/6, CK34bE12, p63, GATA3, EMA, BerEp4 y S100). El estudio FISH del reordenamiento del gen ALK (sonda Break-Apart, Menarini) confirmó la traslocación del cromosoma t(2p23). Se realizó también estudio molecular por secuenciación (NGS) usando el panel OncoPrint Comprehensive Assay v3 (ThermoFisher) que, no detectó alteraciones en ninguno de los genes estudiados (entre ellos, ALK, TP53, ROS1 y TERT).

Con una alta sospecha de tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI), enviamos el caso a segunda opinión a las compañeras del hospital Vall d'Hebron, Inés de Torres y Cleofé Romagosa, quienes corroboraron el diagnóstico de sospecha.

El diagnóstico diferencial de las proliferaciones fusocelulares de la vejiga urinaria incluye entidades diversas que van desde procesos reactivos benignos (nódulo fusocelular postoperatorio-NFPO), pasando por neoplasias de potencial maligno intermedio (TMI) e incluyendo malignidades de pronóstico fatal (carcinoma urotelial sarcomatoide-CUS y leiomiosarcoma-LMS). Es frecuente el solapamiento en el inmunofenotipo entre todas ellas, lo que obliga a enfocar el diagnóstico diferencial en los hallazgos morfológicos (atipia nuclear, mitosis atípicas, necrosis tumoral, presencia de carcinoma urotelial in-situ, urotelial papilar, convencional o variantes, hiper celularidad, etc..) y en la historia clínica (la ausencia de instrumentación o procedimiento quirúrgico previo descarta el NFPO).

La positividad inmunohistoquímica (50% TMIs), citoplasmática intensa y difusa, de ALK tiene una fuerte correlación (alta especificidad) con la presencia de reordenamiento del gen (por FISH-75% TMIs o secuenciación) y excluye, en este contexto, el CUS y LMS. Sin embargo, su negatividad no excluye el diagnóstico de TMI (muy baja sensibilidad).

La NGS no va a detectar alteraciones genéticas que no estén incluidas, diseñadas, en el panel utilizado, como fusiones menos prevalentes reportadas u otras desconocidas. Por ello, su negatividad no descarta el reordenamiento del gen.

El TMI es considerado a día de hoy una neoplasia de potencial maligno intermedio con una tasa de recidivas locales tras resección completa (RTU o cistectomía parcial) del 25-30% con muy pocos casos anecdóticos reportados de metástasis a distancia. Afecta principalmente a adultos jóvenes y la mayoría se localizan en la cavidad abdominal y retroperitoneo. En el tracto genitourinario, la vejiga es el órgano más afectado.

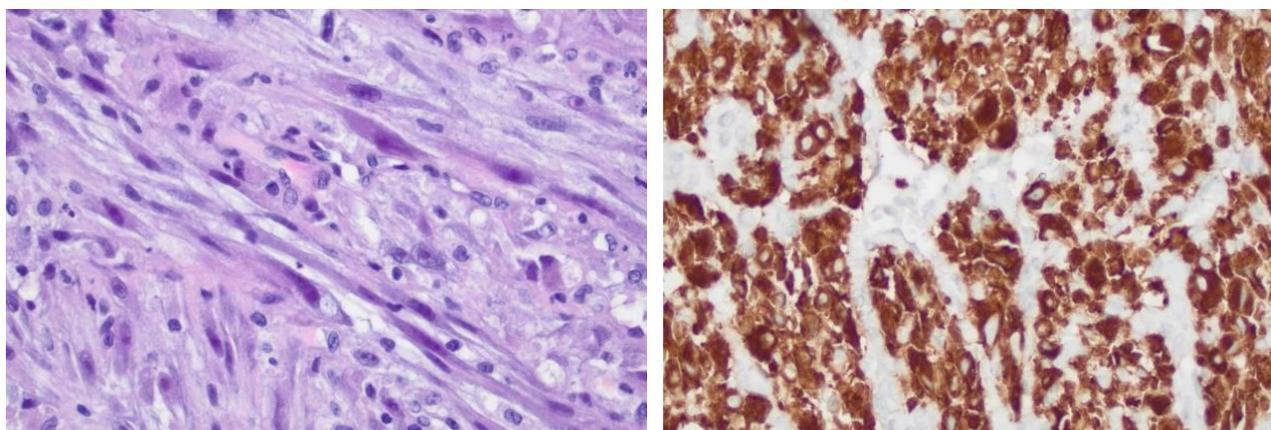


Figura 1. A la izquierda imagen a gran aumento (HE, 20X) con detalle de la célula tumoral; a la derecha, tinción inmunohistoquímica para ALK (20X).

Caso 13. Hospital de Cruces: “Masa en mediastino anterior en mujer de 74 años”

Autores: Katherine Goncalves V y Mónica Saiz Camín.

Presentamos el caso de una paciente fumadora sin otros antecedentes, remitida por su MAP a consulta de cirugía torácica por dolor costal izquierdo, sin otra sintomatología. Durante su valoración se realizan exploraciones radiológicas, evidenciándose en TAC una masa de 2,7 cm en mediastino anterior bilobulada. En acto quirúrgico se reseca la lesión en su totalidad.

En nuestro servicio recibimos una pieza de 5 cm, externamente rodeada por tejido adiposo. Al corte macroscópico, se observaba una lesión sólido-quística, redondeada, multilobulada y encapsulada de 2,7 cm que, al corte, presentaba una conformación micronodular y coloración blanco-grisácea. Se realiza inclusión total de la lesión.

Microscópicamente, se evidencia una cápsula fibrosa rodeando la tumoración, que está constituida por nidos eosinófilos que coalescen entre sí, con celularidad fusiforme, de núcleos ovalados y poca atipia histológica, rodeados de un denso estroma con células pequeñas y basófilas que se agrupa formando folículos. Así mismo, en otros cortes se observaron áreas microquísticas y desbordamiento de cápsula de manera focal, contactando lesión directamente con tejido adiposo.

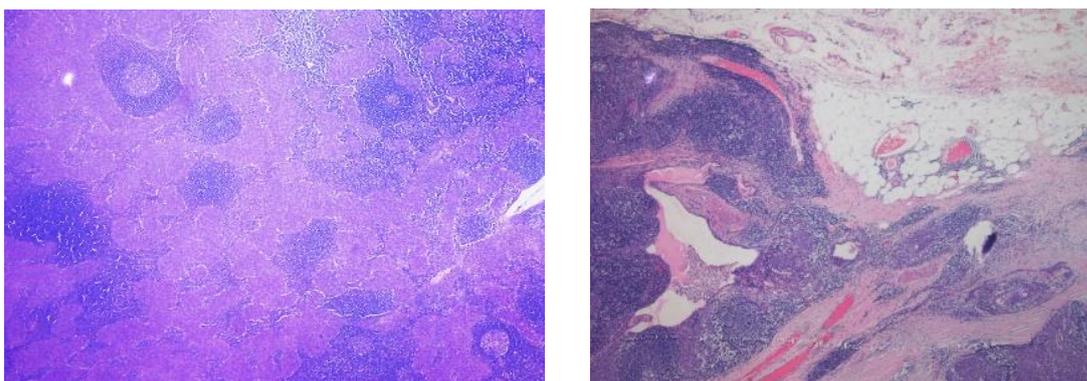


Figura 1. Detalle de la histología de la lesión (HE, 4X).

En vista de la localización en mediastino anterior, se debe de realizar diagnóstico diferencial con entidades clásicas como linfoma (linfoblástico), el cual se descartó por presentar arquitectura difusa sin áreas epiteliales; también con carcinoma y tumor de células germinales, los cuales fueron descartados por no presentar morfología celular similar a nuestra lesión, con atipia, celularidad aumentada, necrosis y carácter infiltrativo en sus bordes.

La inmunohistoquímica mostraba fuerte tinción para CK AE1/AE3 y p63 en los nidos epiteliales, estando éstos bien delimitados (figura 2). Así mismo, se observó que el estroma consistía principalmente en linfocitos B (CD20 positivos, figura 2), acompañados por linfocitos T inmaduros con positividad para TdT (figura 2) y CD3, con células de Langerhans (CD1a +) rodeando los nidos epiteliales, estando estas últimas presentes en mínima cantidad también dentro de ellos; En los centros de folículos linfoides, se evidenció una red de células CD23 + y CD10 +.

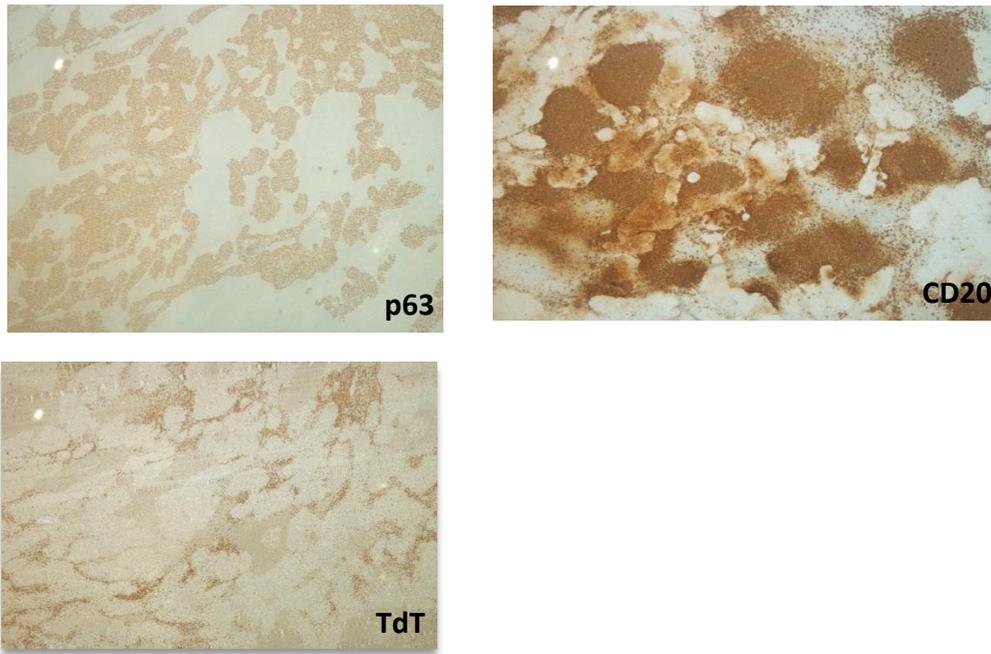


Figura 2. Estudio inmunohistoquímico (4X): de izquierda a derecha y de arriba a abajo, se muestra el resultado de las técnicas más relevantes para el diagnóstico, como son p63, CD20 y TdT.

Tras estos hallazgos, que sugerían un origen tímico de la lesión, se tomaron en cuenta lesiones más benignas como hiperplasia folicular tímica (la cual fue descartada por no presentar cápsula y estar en contacto directo con tejido adiposo adyacente) por lo que nos orientamos hacia tumoraciones epiteliales del timo, potencialmente malignas, subtipo timoma.

Se valoraron características y morfología de cada uno de sus tipos, eliminando de primera mano los tipos A en vista de no presentar componente linfoide. En cuanto a los tipos B1, B2 y AB fueron descartados en vista de presentar sus células una morfología poligonal, y de que el componente epitelial se encontraba entremezclado y densamente empaquetado con el linfocitario. Descartando por último el subtipo B3 y carcinoma tímico ya que estas tumoraciones presentan un grado de pleomorfismo y atipia histológica más elevada, con mínima presencia de linfocitos con una arquitectura mal delimitada.

Tras el estudio de estas características se observó compatibilidad con ellas para timoma micronodular con estroma linfoide, constituyendo una entidad poco común dentro de la clasificación actual de la WHO de timomas, (1-5% total), que guarda relación con miastenia gravis.

Caso 14. Clínica Universidad de Navarra: “Nódulo en glándula parótida”.
Autores: Ramón Robledano Soldevilla y Allan Argueta Morales.

Presentamos el caso de una mujer de 86 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de relevancia para el caso clínico, que acude al departamento de otorrinolaringología para la revisión de sus audífonos. En la exploración física durante la consulta se le observa una masa de 1,5 cm consistente y móvil, no dolorosa, en ángulo mandibular izquierdo. Por lo que se le realiza una ecografía en la que se aprecia un nódulo sólido con alguna zona quística de hasta 2,8 cm de diámetro situado en la parótida izquierda. Posteriormente se procede a realizar una punción aspiración con aguja fina en dos ocasiones sin obtenerse material suficiente para el diagnóstico. Por lo que se aconseja la extirpación quirúrgica de la lesión.

Se recibe en el servicio una pieza de forma alargada, que mide 3,4 x 2,6 x 1,9 cm, de la que depende una lesión recubierta por una fina cápsula, de superficie externa lobulada, con las mismas medidas que la pieza. Se realizan cortes seriados, observándose un contenido heterogéneo la pieza, alternando un área sólida, blanquecina y amarillenta, con otra de aspecto quístico y contenido mucinoso.

La lesión descrita macroscópicamente corresponde a una tumoración maligna, la cual presenta una cápsula fibrosa y se encuentra constituida por un doble componente. El componente predominante es el epitelial, el cual presenta células ovoides, tamaño mediano, pleomórficas, citoplasma eosinófilo y en algunas zonas, presentan un núcleo excéntrico. Las mismas se distribuyen formando pequeñas glándulas, en otras zonas dilataciones quísticas y en otras presentan un patrón difuso. Se observan frecuentes figuras de mitosis y zonas de necrosis tumoral. El segundo componente, es un estroma fibroso y mixoide.

Los estudios inmunohistoquímicos revelaron los siguientes resultados: Positividad difusa en células tumorales para CK-7, CK 5-6, P-63, P-40, S-100, SOX-10, Calponina, Actina de Músculo Liso. Focal para GFAP, mamaglobina, MUC-1 y EMA. Así como negatividad para Her2, MUC-4 y Andrógenos.

Finalmente, dada la morfología y el perfil inmunohistoquímico, se alcanzó el diagnóstico de carcinoma mioepitelial de glándula salival.

El carcinoma mioepitelial se trata de una entidad rara de glándula salival suponiendo <2% de todas las neoplasias malignas. Aunque si bien es cierto que es probable que se trate de una entidad infradiagnosticada, al ser considerada con frecuencia como un adenoma pleomorfo con diferenciación mioepitelial. En el 50% de los casos se trata de una neoplasia de aparición de novo.

Histológicamente clásicamente se describe como una proliferación celular encapsulada, de bordes lobulados, que se dispone de manera anular. Quedando en la periferia una proliferación celular epitelioide con una alta densidad celular que forma nidos sólidos y en el centro un tejido colagénico denso hipocelular. También es cierto que se trata de una entidad que presenta una multitud de patrones arquitecturales y tipos celulares (epitelial, plasmocitoide o fusocelular). Así como puede presentar diferentes formas de diferenciación como ductal o escamosa.

En cuanto a la mitad restante de los casos diagnosticados, se pueden englobar dentro del grupo de Carcinomas ex adenoma pleomorfo. Que se trata de una entidad en la que se puede objetivar un componente de adenoma pleomorfo en una neoplasia cuya morfología más frecuente se trata de carcinoma indiferenciado. No obstante, cuando sí que adopta una diferenciación morfológica, suele presentarse como un adenocarcinoma ductal y en segundo lugar como un carcinoma mioepitelial. Suele presentarse con una media de 10 años más tarde que la media de presentación del adenoma pleomorfo y con un componente histológico de alto grado de atipia.

Cabe destacar dentro de ésta última entidad que si bien es cierto que el análisis morfológico del pleomorfismo nuclear para gradar el pronóstico de los pacientes está en entredicho. Recientemente se han descrito otros elementos que pueden conferir de manera independiente un peor pronóstico en función de su presencia en la muestra analizada. El más importante de los mismos se trata de la invasión de la cápsula por la neoplasia, considerándose encapsulada la lesión cuya invasión capsular no exceda los 1,5 mm, confiriendo una invasión más allá de ese punto de corte un peor pronóstico. Entre los otros elementos se encuentran la presencia de mitosis mayor a cinco por campo de gran aumento, la presencia de mitosis atípicas o la extensión de neoplasia maligna en relación al componente benigno.

Caso 15. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa: “Orquiectomía en paciente con Síndrome de Morris”

Autores: Sonia García Fuertes, Guillermo Muñoz González.

El síndrome de insensibilidad a andrógenos o Síndrome de Morris (SM) se debe a una anomalía cromosómica que se caracteriza por cariotipo 46 XY debido a mutaciones a nivel del receptor de andrógenos localizado en el cromosoma X. Ello puede traducirse en una insensibilidad total (CAIS) o parcial (PAIS) a andrógenos y condiciona la ausencia de estructuras mullerianas (útero y anejos) y presencia, en su lugar, de testes intraabdominales. En este contexto de pacientes, existe una incidencia aumentada de tumores testiculares, como Tumores de células de Sertoli o de Leydig, pudiendo desarrollarse también neoplasias malignas en un pequeño porcentaje de casos.

Presentamos el caso de una mujer de 35 años que es diagnosticada de SM con CAIS y se somete a orquiectomía profiláctica bilateral, recibiendo en el servicio de Anatomía Patológica dos piezas de 4 y 3,5 cm de diámetro mayor, respectivamente, que evidenciaban una superficie pseudonodular pardo-blanquecina.

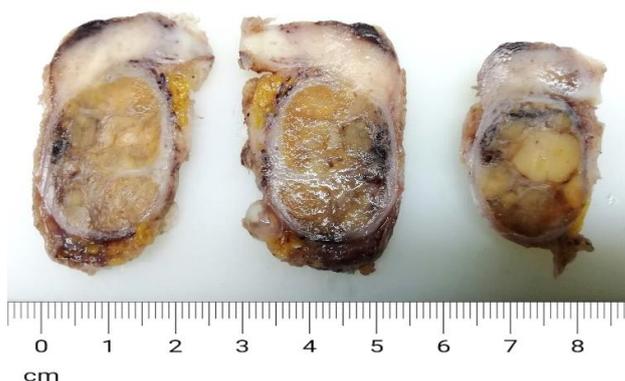


Figura 1. Detalle macroscópico de del teste, en la que se observa una superficie pseudonodular a la sección

En los cortes histológicos de ambos testes, se observa un parénquima testicular completamente distorsionado y reemplazado por nódulos de distintos tamaños separados por septos fibrosos gruesos, distinguiendo nódulos densos de tonalidad eosinófila alternados con otros nódulos basófilos de menor tamaño.

Los nódulos basófilos mostraban una proliferación de estructuras tubulares sin luz, tapizadas por células cúbicas de citoplasmas claros y amplios y núcleos monomorfos, constituyendo túbulos seminíferos rudimentarios con células de Sertoli sin presencia de células germinales, y los mismos, se encontraban inmersos en un intersticio de células de Leydig, también sin atipia. Por otro lado, los nódulos eosinófilos estaban conformados exclusivamente por células de citoplasma eosinófilo granular amplio, con núcleos redondeados de nucleolo hiper cromático que se correspondían con células de Leydig, acompañadas de pseudo inclusiones y cristales de Reinke. Se observaban, además, frecuentes nidos de estas células en torno a troncos nerviosos, sin evidenciarse focos de necrosis ni figuras mitóticas.

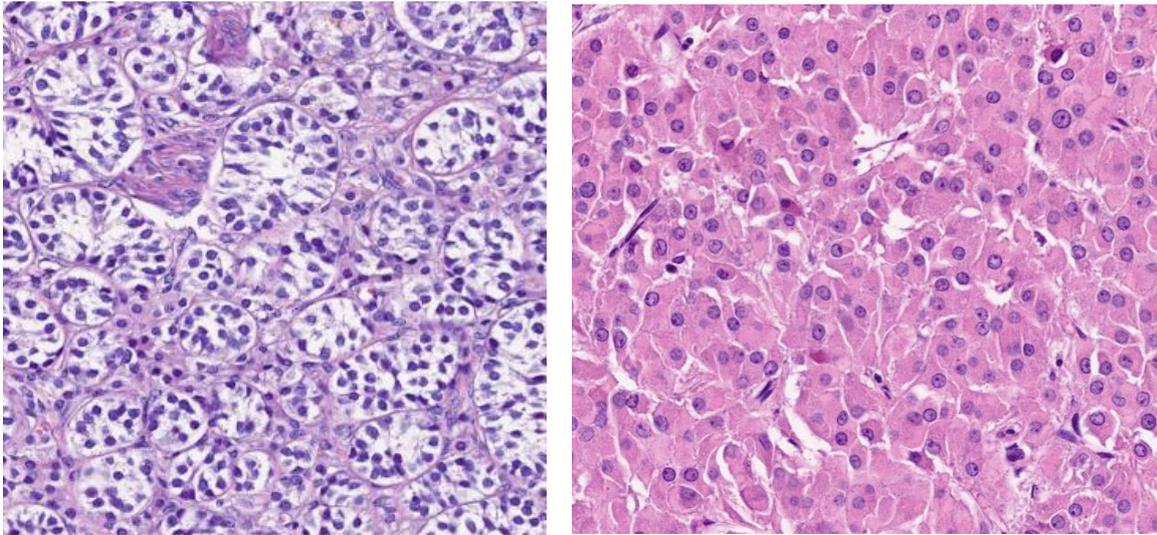


Figura 2. A la izquierda, detalle de la zona tubular (HE, 10X); a la derecha, detalle de un nódulo eosinófilo (HE, 10X)

El fenotipo inmunohistoquímico de estos nódulos eosinófilos era positivo para calretinina (figura 3, imagen dcha), inhibina (figura 3, imagen izq), vimentina, CD99 y AR, siendo negativos para SALL4, y presentando un Ki67 inferior al 1%.

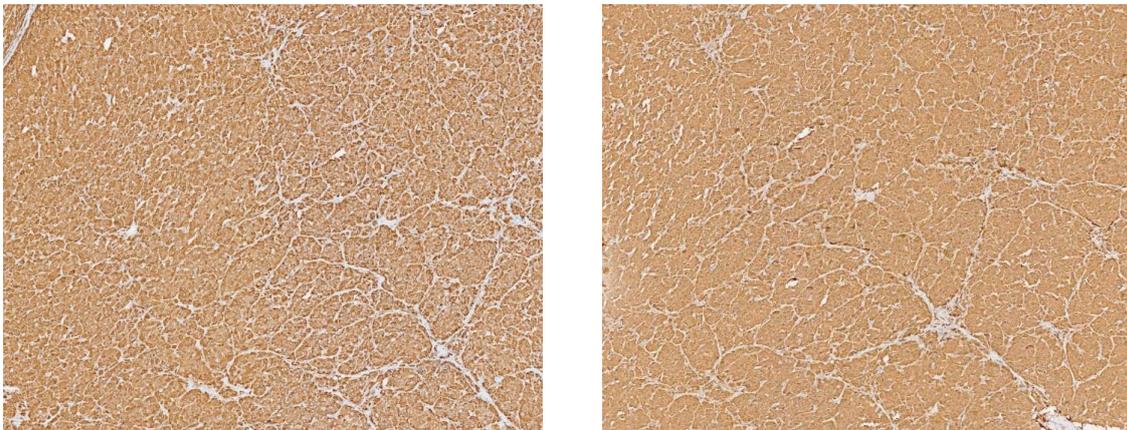


Figura 3. Tinciones inmunohistoquímicas para inhibina (izquierda) y calretinina (derecha), 4X

El diagnóstico, en base a la morfología, al contexto de SM y al tamaño de los nódulos acidófilos, que alcanzaba el 1 cm de diámetro en la gónada derecha, fue de Tumor de células de Leydig en teste derecho e Hiperplasia nodular de células de Leydig en teste izquierdo, ambos acompañados de complejos de Sertoli-Leydig.

Los tumores de células de Leydig forman parte de los tumores estromales de los cordones sexuales, siendo los más frecuentes de este subgrupo de forma global, aunque menos frecuentes que los Tumores de Sertoli en el contexto de CAIS. Si son inferiores a 5 mm, no constituyen verdaderos tumores y se tratan de Hiperplasias de estas células. La evidencia histológica de nidos de Leydig a nivel de los espacios perineurales no constituye una verdadera invasión perineural sino que suponen un

hallazgo normal en diversas patologías testiculares. Los complejos o pseudohamartomas de Sertoli-Leydig son imágenes frecuentes en el contexto de pacientes con SM dada la inacción periférica de la testosterona, que produce hipertrofia de estas estructuras. El manejo de los pacientes con CAIS es expectante durante la pubertad, siendo la gonadectomía profiláctica de elección en la edad adulta temprana.