



La revista de la Societat Catalana de Citopatologia

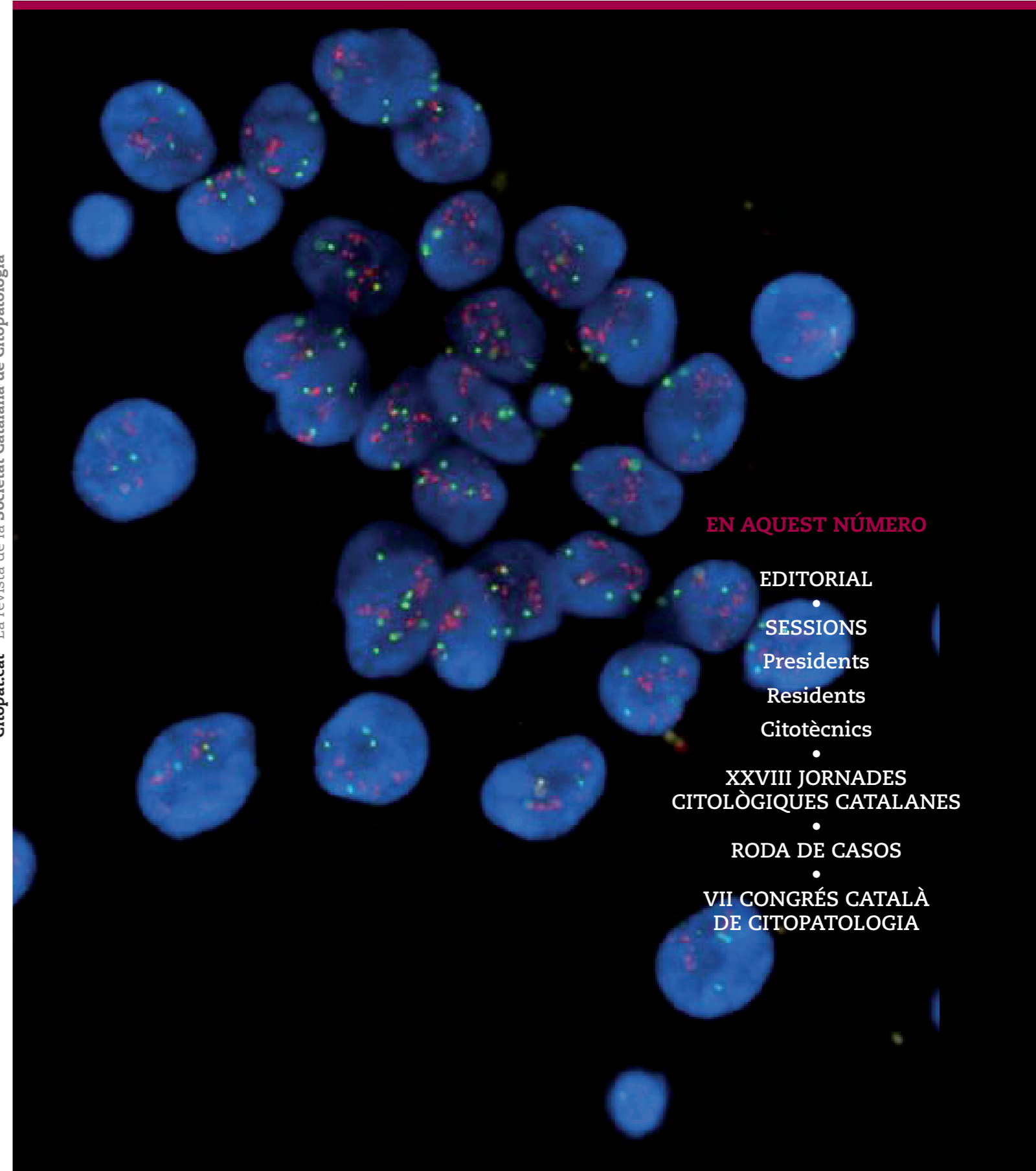
**CITOPAT.CAT**

Any 2011 / Vol. 3

SOCIETAT  
CATALANA  
DE CITO  
PATOLOGIA



Citopat.cat La revista de la Societat Catalana de Citopatologia



**EN AQUEST NÚMERO**

EDITORIAL

•  
SESSIONS

Presidents

Residents

Citotècnics

•  
XXVIII JORNADES  
CITOLÒGIQUES CATALANES

•  
RODA DE CASOS

•  
VII CONGRÉS CATALÀ  
DE CITOPATOLOGIA

**J&C**  
EDICIONES  
MEDICAS S.L.

[www.jc-edicionesmedicas.com](http://www.jc-edicionesmedicas.com)

Más de 240 H&E en una hora

Bake

Dewax

Stain

Dehydrate

Coverslip

Dry



# La Nueva Generación en la Automatización para la Hematoxilina Eosina

## **Dako CoverStainer**

El nuevo lanzamiento de Dako para completar la línea de Anatomía Patológica se basa en la automatización integrada de todo el proceso de H&E, desde el microtomo hasta el microscopio.

Reactivos listos para su uso y protocolos validados en diferentes laboratorios Europeos y por la sociedad de calidad UKNeqas, avalan la calidad y reproducibilidad de la tinción. Gracias al exclusivo sistema DakoRMS, se optimiza el uso de los reactivos y la separación de los desechos, maximizando la seguridad para el operador (sin vapores, mezclas de reactivos, ni ruidos).

**Dako CoverStainer, tu próxima elección para la tinción H&E.**

[www.dako.com](http://www.dako.com)



## Editorial

Benvolguts companys:

Quan llegiu aquest Editorial estarem davant del tercer número de la Revista Citopat.Cat. Ara fa tres anys des de la Junta de la Societat varem plantejar aquest repte. Com sempre els inicis són durs, però el treball que s'ha fet aquests anys va consolidant el projecte. La Revista es l'aparador de la Citopatologia Catalana, i posa de manifest l'alt nivell de la mateixa.

Com en els darrers anys en aquest exemplar trobareu algunes de les sessions que s'han anat desenvolupant durant el curs 2010-2011: sessió Inaugural, de Residents, de Citotècnics, Jornades Citològiques Catalanes, Citocultural, la Roda de casos, i els continguts del VII Congrés Català de Citopatologia. Us encoratgem a seguir participant i esperem per a properes edicions els vostres articles originals, tant si són de contingut científic o d'opinió. Vull agrair el suport rebut per part de J&C Ediciones Médicas, que amb la seva professionalitat garanteixen la qualitat editorial de la nostra Revista.

Aprofito aquest meu últim Editorial per acomiadar-me com a presidenta de la Societat Catalana de Citopatologia. Han estat dos anys de il·lusió, treball i satisfaccions que conclouran amb el Congrés. Des d'aquí vull manifestar el meu agraïment a tots els membres de la Junta; la seva implicació i ajut han estat cabdals per poder desenvolupar la meva tasca, i gràcies a tots vosaltres, sense qui res no hagués estat possible.

Dra. NEUS COMBALIA

Presidenta de la Societat Catalana de Citopatologia

## Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA: Dra. Neus Combalia	TRESORER: Dra. Salomé Martínez
VICE-PRESIDENTA: Dra. Isabel Català	VOCAL: Dr. Francesc Alameda
SECRETARIA: Dra. Carme Dinarés	VOCAL: Sra. Carme Cachot

**J&C**  
EDICIONES  
MÉDICAS S.L.

ISSN: 2013-5238  
D.L.: B-24.127-09

Edita: J&C Edicions Medicas, S. L.  
Aribau, 146, pral., 2<sup>a</sup> 08036 – Barcelona  
[www.jc-edicionesmedicas.com](http://www.jc-edicionesmedicas.com)  
© 2011, J&C Ediciones Médicas, S.L.

Disseny i maquetació:  
Grafime

Tots els drets reservats

Foto de la coberta per gentilesa de la Dra. Mar Varela  
Fotos de la sessió citocultural cedides per la Sra. Ana Ferran i Dr. Alfons Nadal

# Ayudamos a eliminar el cáncer cérvico-uterino

## The *digene* HPV Test

¡La detección del  
genoma completo  
es el primer paso!

Confíe en la detección probada con la prueba *digene* HPV, cuando se usa  
junta a la citología (Pap):

- 100% de sensibilidad para CIN3+
- 98% de sensibilidad para CIN2+
- Datos clínicos publicados con casi 1 millón de mujeres
- Aprobado por la FDA y mercado CE

Elimine el cáncer de cuello de útero – [www.theHPVtest.com](http://www.theHPVtest.com)



Sample & Assay Technologies

# Sessions

Inaugural  
Residents  
Citotècnics  
Citocultural

# Sessió Presidents

R. Muns

Hospital de Mataró. Barcelona

Aquest article neix d'un fet que a mi em deixa perplexe, i és el molt escàs ús que es fa d'una tècnica, la citologia, tot i que ofereix uns enormes avantatges sobre altres tècniques de diagnòstic anatomopatològic.

La citologia és una part de l'anatomia patològica que es diferencia de la histopatologia pels mètodes d'obtenció de les mostres, que solen ser menys agressius, i pels mètodes de processat de les mostres, que solen ser més senzills. Això fa de la citologia un estri excel·lent de "screening", com queda palès si recordem que el major èxit assolit per la medicina en la tasca de prevenir un càncer s'atribueix al test de Papanicolaou. D'altra banda la citologia també és una magnífica eina per al diagnòstic i per al correcte maneig de molts tumors, i és en aquest camp on està, en molts llocs, àmpliament infrautilitzada. Això, penso, en part és degut a que molts patòlegs es troben més còmodes diagnosticant mostres histològiques que citològiques, cosa que genera a la llarga una manca de confiança dels clínics en la tècnica, i un cercle viciós que condueix a la quasi extinció de la citologia, almenys per algunes patologies concretes, en molts hospitals. Si a això li afegim uns quants mites falsos, (com que el material obtingut per PAAF no permet realitzar estudis d'immunocitoquímica, de mutacions etc.), s'enten la poca volada que té a molts centres, la citologia.

Així doncs, vull comentar en aquest article el que per a mi cal per a fer diagnòstic citològic útil i fiable. Cal apuntar que aquestes són reflexions a partir de la meva experiència en un Hospital mitjà, que és possible que no siguin totalment extrapolables a d'altres centres. Si més no, us vull comunicar algunes consideracions que per a mi han estat molt útils. Espero que també ho siguin per a vosaltres.

## Informació

Bàsicament hi ha dos tipus de citologia, la de "screening" i la diagnòstica. En el primer cas es tracta de va-

lorar mostres de població en principi sana i en el segon en valorar mostres en principi patològiques.

Hem de tenir molt present que si volem fer un bon diagnòstic, cal que tinguem una bona informació clínica. En el cas de la citologia de "screening" està clar que bastaran unes poques dades per a fer la valoració, però en la citologia diagnòstica és de vital importància tenir una bona informació sobre el pacient i la lesió. Sovint el telèfon és una eina tan útil com el microscopi. Amb el temps m'he adonat que els bons diagnòstics els fas amb els bons clínics perquè són els que et situen la lesió en el seu context real.

## Processat

Un cop ens ha arribat la mostra acompanyada de la seva fulla de petició amb una correcta informació clínica, cal processar aquest material per a que ens doni la màxima informació.

Les mostres que ja ens arriben exteses i fixades (les ginecològiques) han d'estar ben fetes, cal informar els clínics dels problemes (per retard en la fixació, excessiu gruix etc.) que hi puguin haver per corregir-los. Seguirem el protocol Bethesda.

Igualment, les mostres que arriben al laboratori en fresc cal que estiguin ben processades i tenyides. Això és una obvietat, però vull destacar que no és un tema menor. Els citopatòlegs i citotècnics han d'estar involucrats en el procés i controlar-lo, desde la identificació de les mostres, que ha de ser feta amb el màxim rigor, a la tinció a fi d'aconseguir unes preparacions impecables.

En quant a les PAAF, sóc partidari, i no en tinc cap dubte, que siguem nosaltres, el laboratori de citologia, els que fem les extensions i les fixem. Alguns clínics saben fer extensions correctes, però la fixació amb un spray mai dona tan bons resultats com la fixació en alcohol, i molts cops les extensions són de baixa qualitat. El fet

que circulin xeringues amb agulles amb material de punció no agrada a alguns hospitals, cosa lògica, però aquest és un punt fàcilment subsanable simplement transportant aquestes mostres dins d'un recipient. És un punt que potser caldrà parlar amb la direcció de l'Hospital i amb el responsable de riscos laborals, però sens dubte els avantatges de fer-ho així superen amb escreix els inconvenients. A més, les mostres de PAAF es conserven perfectament a la nevera, de forma que si una punció s'ha fet al vespre, es pot mantenir tranquil·lament a la nevera i a l'endemà portar-la al laboratori de citologia per ser processada, sense que la cel·lularitat es faci malbé.

En les mostres de PAAF cal triar el material que ens envien. En molts casos pot ser que hi hagi molta sang i entremig d'ella alguns petits fragments de teixit, que és el que ens interessa. Doncs bé, és molt recomanable posar tot aquest material en una càpsula de Petri i, sota una bona llum i ajudant-nos amb unes pinces ben fines, triar els grumolls de teixit i anar-ne posant uns quants sobre un porta i fer les extensions. L'abundància de sang mai ha de ser motiu per tenir males extensions, simplement es tracta de no posar mai massa sang al porta. Així evitarem fer un gran nombre d'extensions amb poc material diagnòstic a cadascuna, cosa que faria tediosa la feina de "screening". Amb el temps, podrem saber molt acuradament el material que hi ha a la mostra que ens han punxat i escollir el que ens interessa. En la nostra experiència, molts tumors es poden diagnosticar fent 2 o com a molt, 4 extensions.

Un altre punt que em sembla interessant i que a nosaltres ens va molt bé és el fer sistemàticament, de totes les PAAFs, una lamineta per DQ i una altra per PAP. A diferència del que es preconitza a molts llibres que diuen que les extensions s'han de fer amb l'extrem de la preparació, tal i com es fan en hematologia, crec que és molt millor fer les extensions sempre de dos en dos, com un esput: es posa el material sobre una lamineta i es situa una altra lamineta al damunt. La cel·lularitat s'escamparà entre els dos vidres. Ràpidament els separem, un es fixa en alcohol i l'altre s'asseca a l'aire i es fa un DQ, que, abans de muntar, es valora. Fent-ho així obtindrem dues extensions en molts casos gairebé idèntiques, una tenyida amb DQ i l'altra amb PAP de manera que podrem veure les característiques de la cel·lularitat amb aquestes dues tincions que són complementàries. El DQ és una bona tinció per citoplasmes i productes de secreció mentre que PAP ho és per als nuclis.

Un cop fetes les primeres extensions, cal que mirem el DQ pel microscopi per decidir què fer amb la resta

de material. Heu de recordar que les mostres citològiques són aptes per a fer fins les més sofisticades tècniques, des de immunocitoquímica fins a biologia molecular. Segons el que haguem vist al DQ, caldrà decidir què fer amb la resta del material. Des del meu punt de vista, cal sempre que sigui possible fer blocs cel·lulars, però tenint en compte que el diagnòstic hem de procurar fer-lo sempre amb les extensions. Una extensió amb unes poques cèl·lules ben processades i tenyides ens pot permetre fer un diagnòstic d'adenocarcinoma, cosa difícil si el mateix nombre de cèl·lules les tenim en un CB. Les característiques cel·lulars es veuen molt millor amb les extensions. El CB és un excel·lent reservori de material sobre el que es poden fer tota mena de tècniques complementàries, però un cop ja sabem de quina mena de lesió es tracta.

### Diagnòstic

Un cop fetes i tenyides les extensions, cal fer el diagnòstic. Crec que el més important és donar un diagnòstic que contingui aquella informació que el clínic necessita per al maneig immediat del pacient, fugint de llargs informes amb moltes dades innecessàries. Per exemple, davant d'una lesió mamària, caldrà que li diguem que es tracta d'un adenocarcinoma, dada que, juntament amb la clínica i la radiologia, ens diu que la lesió és tributària d'exèresi amb gangli sentinella. La nostra feina estarà feta i no cal guarnir-la amb una muntanya d'informació irrellevant pel maneig immediat de la pacient i que només ens farà perdre temps i diners. Els receptors, el Her 2/neu, o el Ki 67 ja el faran sobre la peça, quan operin a la pacient. Obviament, farem constar si sembla un col·loide o un medul·lar, el grau nuclear o si és un carcinoma amb marcat component intraductal. Aquestes dades les apreciem amb les tècniques de rutina i no suposen un increment del temps de resposta ni del cost.

A més, cal que fem ús d'un gran avantatge de la PAAF respecte a d'altres tècniques en patologia: la seva immediatesa. La possibilitat que ofereix la citologia, especialment la PAAF, de donar un diagnòstic **anatomopatològic** en pocs minuts és única i actualment, la pressió assistencial i social que hi ha per a fer diagnòstics ràpids, hauria de fer de la citologia la tècnica d'elecció especialment en el camp de les lesions neoplàsiques. La valoració immediata ens permetrà, a més, que si ens fan una punció i no se n'obté material o no sembla representatiu de la lesió descrita, ho poguem dir immediatament a qui l'hagi fet perquè la repeteixi. D'aquesta forma reduïrem quasi a zero els insuficients.

Cal afegir que hi haurà casos en que no podrem donar un diagnòstic però fins i tot així podrem sempre aclarir alguna incògnita, descartar possibilitats i suggerir-li al clínic el que sigui, al nostre parer, el millor camí per arribar al diagnòstic.

### Control de qualitat

Un darrer punt sobre el que crec que val la pena reflexionar és sobre el control de qualitat, específicament del diagnòstic i no tant pel que fa a la metodologia. Nosaltres estem en una posició privilegiada per a poder valorar amb molta precisió la qualitat de la nostra feina, ja que en molts casos podem tenir informació sobre què és realment allò que nosaltres hem diagnosticat. Tenim el “gold standard” al despatx del costat. Això, encara que sovint és motiu de preocupació o ennuig, és també una font d’informació valuosíssima que, si la utilitzem sistemàticament, amb el temps ens donarà una experiència i una seguretat en el diagnòstic que de cap altra manera podríem aconseguir. Certament, aquesta és una labor de “pluja fina” però a la llarga penso que el coneixement adquirit així és molt més potent que el que prové simplement de llegir llibres o articles de revistes. Aquesta és l’autèntica expe-

riència. Cal llegir abans de fer un diagnòstic, i cal comprovar després si aquest diagnòstic ha estat correcte.

Si més no, l’únic punt feble que li veig a la citologia és que, al meu entendre, requereix una dedicació exclusiva. Nosaltres hem de donar diagnòstics que sovint representen intervencions quirúrgiques importants o teràpies molt agressives, i això vol dir que hem d’estar segurs dels nostres diagnòstics, i aquesta seguretat només l’obtindrem amb l’experiència. En citologia és fàcil prendre mostres, i és ràpid processar-les i fer el diagnòstic. És una tècnica barata, amb baixa morbiditat i gran precisió diagnòstica però requereix que abans ens haguem passat moltes hores al microscopi. Aquest és un fet inqüestionable.

Per acabar, recordar que en citologia hi ha un enorme camp per córrer molt poc explorat. Penseu que, cada cop més prenen importància les característiques immunocitoquímiques, genètiques o moleculars en el diagnòstic, pronòstic o tractament de moltes neoplàsies. En el futur, crec que hauríem de ser capaços de, a través d’una mostra citològica, donar resposta a tots els paràmetres que calguin per un bon maneig, especialment del pacient neoplàsic. Ens ho agrairà tothom, els pacients, els clínics i la societat en general.



# Rabdomiosarcoma alveolar paranasal

S. Hakim, T. Cuberes, M. Solé, L. Colomo  
Hospital Clínic. Barcelona

## Historia clínica

Varón de 18 años sin antecedentes médicos de interés que presenta una tumoración paranasal derecha con proptosis del ojo derecho junto con una adenopatía submandibular fija ipsilateral de 3,5 cm de diámetro máximo. Es remitido a nuestro servicio para realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la adenopatía.

## Descripción microscópica

Extensiones con celularidad abundante constituídas por una población de células de tamaño pequeño/mediano que se disponen de forma aislada o en pequeños grupos sobre un fondo limpio. Algunos grupos adquieren una disposición rosetoide. Las células poseen escaso citoplasma. Los núcleos son redondeados con cromatina laxa sin nucleolos evidentes.

En algunas zonas se observan células de mayor tamaño con citoplasma eosinófilo, también de disposición aislada o en grupos, algunas de ellas con condensaciones eosinófilas citoplasmáticas y otras con vacuolizaciones citoplasmáticas.

## Diagnóstico diferencial

Debido a la presencia de células pequeñas y redondas se plantea el diagnóstico diferencial con este grupo de tumores. Teniendo en cuenta la edad del paciente, la localización y la ocasional formación de rosetas limitamos el diagnóstico diferencial a linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing/PNET, neuroblastoma y linfoepitelioma (Tabla 1). En la literatura encontramos numerosos algoritmos diagnósticos para estos tumores usando una batería de inmunohistoquímica basada en marcadores epiteliales, linfoides, neurales, musculares y melánicos.

Realizamos tinciones inmunohistoquímicas sobre el material obtenido en el bloque celular. Las células tu-

morales son positivas para desmina y actina, con positividad focal débil para CD 99 y CD 56. Las tinciones para mioglobina, CK CAM 5.2, S100, NSE, neurofilamentos, marcadores linfoides y cromogranina son negativas.

Con estos resultados junto con las características citológicas descritas, y teniendo en cuenta la clínica del paciente llegamos al diagnóstico de rabdomiosarcoma. Nuestro caso presenta la particularidad de marcar para la proteína CD 56. Revisando la literatura encontramos casos descritos con esta expresión (1).

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de tumores de células pequeñas y redondas: (se han resaltado los más frecuentes por localización y edad)

- 
- **Linfoma linfoblástico/linfoma de Burkitt**
  - **Rabdomiosarcoma**
  - **Sarcoma de Ewing/PNET**
  - Tumores con formación de rosetas
    - Neuroblastoma**
    - Tumores neuroendocrinos
  - **Linfoepitelioma**
  - Carcinoma indiferenciado
  - Tumor desmoplásico de células redondas
  - Wilms
  - Hepatoblastoma
  - Pancreatoblastoma
  - Melanoma
- 

## Discusión

Los rabdomiosarcomas son los tumores de partes blandas más frecuentes en la infancia, la adolescencia y en los adultos jóvenes. Tienen dos picos de incidencia: uno a los 4-5 años y otro en la adolescencia tardía. La IRC (International Classification of Rhab-

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de los rhabdomyosarcomas

Rhabdomyosarcom	Citopatología	ICQ	Genética	DD
EMBRIONARIO	Células redondas	Vimentina	Pérdida 11p15	Carcinoma
	Rabdomioblastos	Myo D1		Melanoma
	Células alargadas	Desmina		Sarcoma
		Actina		Epitelial
		Raro: Ck, s100, Leu7, ENE, CD99, CD20		
ALVEOLAR	Monomorfo	Vimentina	t(2;13)(q35;q14)	Sarcoma alveolar
	Células redondas	Myo D1		Leiomyosarcoma
	Núcleo excéntrico	Desmina		MPNST
	Vacuolas citoplasm	Miogenina puede ser - Actina		Melanoma
PLEOMÓRFICO	Pleomorfismo	idem	Cariotipo complejo	Sarcomas pleomórficos Carcinomas

domyosarcomas) divide estos tumores en tres grupos en función de su pronóstico:

- Los de mejor pronóstico:
  - Rabdomiosarcoma embrionario fusocelular
  - Rabdomiosarcoma embrionario botrioides
- Los de pronóstico intermedio:
  - Rabdomiosarcoma embrionario
- Los de peor pronóstico:
  - Rabdomiosarcoma alveolar
  - Rabdomiosarcoma indiferenciado

Esta clasificación se refiere a los tumores infantiles, por ello no aparece el subtipo pleomórfico, que se da en adultos y está compuesto por una celularidad pleomórfica.

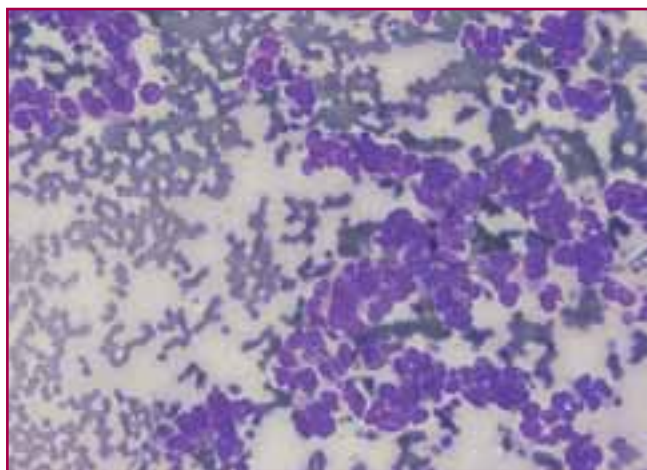
El **rabdomiosarcoma embrionario** es el sarcoma de partes blandas más frecuente en la infancia. Es más frecuente en varones de raza blanca. La localización más frecuente es cabeza y cuello (50%), originando una clínica de proptosis, diplopía o pérdida de audición. La segunda localización más frecuente es el tracto genito-urinario (30%). En estas localizaciones se dan las variantes de mejor pronóstico fusocelular (en área escrotal) y botrioides (en vejiga, también en tracto biliar y faringe). Un 10% de los tumores se dan en las extremidades y el otro 10% en otras localizaciones.

Histológicamente está compuesto por dos tipos celulares, unas pequeñas y otras de mayor tamaño, con citoplasma eosinófilo denso y núcleos excéntricos, triangulares, con forma de correa o de renacuajo (rabdomioblastos). En muchos casos son células alargadas con citoplasmas fusiformes.

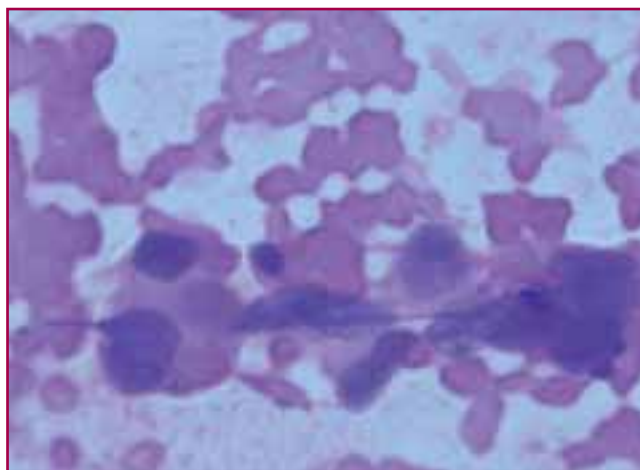
El **rabdomiosarcoma alveolar** es típico de adolescentes y adultos jóvenes, localizándose con más frecuencia en extremidades, zona paraespinal, periné y senos paranasales (como nuestro caso).

Histológicamente es el típico tumor de células redondas y pequeñas compuesto predominantemente por células aisladas con núcleos redondos o irregulares, con escaso citoplasma o núcleos desnudos. También se identifican células de mayor tamaño y de apariencia más uniforme, redondeadas o con forma de pera, con núcleo excéntrico y citoplasma eosinófilo, con condensaciones eosinófilas o vesículas citoplasmáticas. La mayoría son células con cromatina dispersa y nucleolos que pueden ser prominentes. En las secciones histológicas se identifican células gigantes multinucleadas, que apenas se ven en la citología. Las células pueden adquirir una disposición rosetoide o alveolar.

El diagnóstico diferencial de estos tumores debe hacerse con los tumores de células redondas pequeñas en la infancia. Para ello usamos la inmunohistoquímica: los marcadores musculares son positivos en los



**Imagen 1.** Células tumorales aisladas y en grupos con escaso citoplasma y núcleos redondeados, con alguna disposición rosetoide.



**Imagen 2.** Células de mayor tamaño con citoplasma eosinófilo y núcleo excéntrico, con condensación eosinófila citoplasmática.

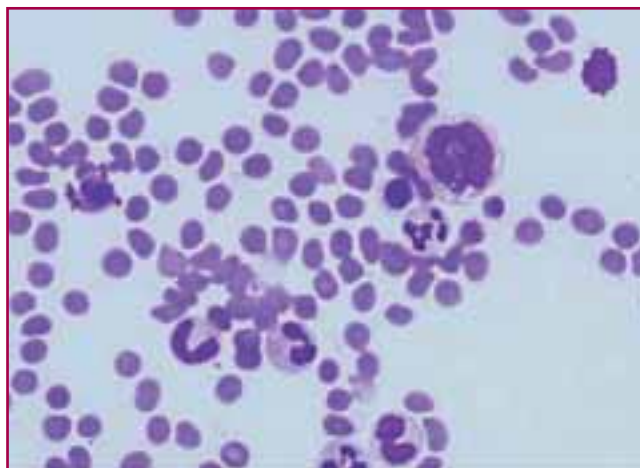
rabdomiosarcomas, siendo los más específicos Myo D1 y miogenina. Otros marcadores menos específicos son actina y desmina. La microscopía electrónica demuestra la presencia de estriaciones en las células musculares tumorales y también es un complemento para el diagnóstico.

El rabdomiosarcoma alveolar presenta dos translocaciones frecuentemente: t(2;13) en un 5-40% y la t(1;13) en una proporción menor de casos.

Los factores pronósticos adversos son los siguientes:

- Adulto
- Localización: cabeza y cuello, paraespinal, abdominal, tracto biliar, retroperitoneo, perineum, extremidades
- Tamaño >5 cm
- Subtipos histológicos alveolar, sobre todo con la translocación t(2;13) y pleomórfico
- Invasión local tumoral: parameningea o paraespinal
- Recurrencia local
- Metástasis ganglionares o a distancia
- Irresecabilidad o resección parcial

La supervivencia a 5 años descrita en una serie de Estados Unidos fue de un 47,8% en el alveolar y un 73,3% en el embrionario (2).



**Imagen 3.** Célula tumoral con citoplasma vacuolizado.

### Bibliografía

1. A Bahrami, *Mod Pathol.* 2008; 21:795-806
2. Ognjanovic et al, *Cancer.* 2009 September 15; 115(18): 4218-4226
3. J Klijanienko et al, *Diagn Cytopathol.* 1998 Jun;18(6):462-7
4. S Atahan, *Diagn Cytopathol.* 1998 Jun;18(6):462-7
5. B Kishore, *Diagn Cytopathol.* 2010 Feb;38(2):121-6
6. Bibbo. *Comprehensive cytopathology 3<sup>rd</sup> edition*

# Histiocitosis de células de Langerhans diagnosticada por PAAF de ganglio linfático

**Analía Elgezabal, Salomé Martínez**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

## Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) corresponde a un grupo de entidades de etiología desconocida caracterizadas por la proliferación de células de Langerhans. Estas células son un tipo especial de célula dendrítica que presentan positividad para proteína S-100 y CD1a y que contienen gránulos de Birbeck en su citoplasma (1-3). Con respecto a la naturaleza de esta entidad, se han considerado diversas etiologías, entre las que destacan las causas reactivas, infecciosas y neoplásicas, ya que se ha demostrado clonalidad en algunos casos (1,2). Con respecto a la clasificación, Lichtenstein propuso en el año 1953 el término histiocitosis X para englobar a tres entidades según su forma de presentación clínica: la forma aguda y diseminada o enfermedad de Letterer-Siwe, la forma crónica multifocal y progresiva o enfermedad de Hand-Schüller-Christian y la forma crónica y localizada o granuloma eosinófilo. Actualmente se prefiere el término histiocitosis de células de Langerhans (HCL), que fue adoptado en el año 1987 por el *Writing Group of the Histiocyte Society*, ya que de esta forma se da énfasis a la célula proliferante (1-7).

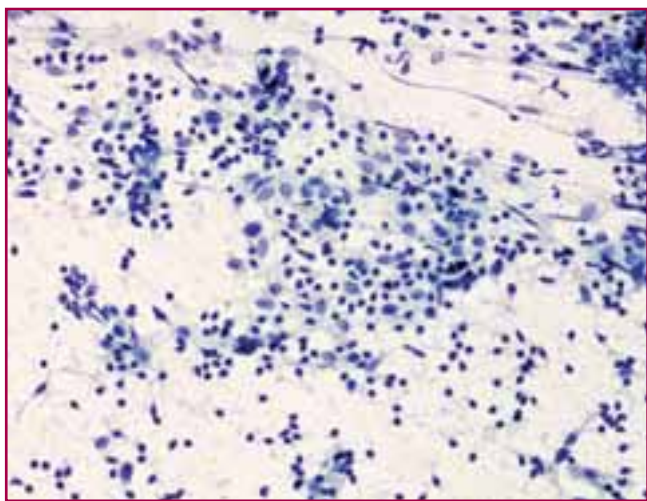
La HCL, es una entidad poco frecuente que afecta más frecuentemente a niños y adultos jóvenes, aunque puede encontrarse en cualquier grupo de edad. Su incidencia es aproximadamente de  $5 \times 10^6$  de habitantes (1,2). La localización más frecuente es el hueso, aunque también se puede encontrar en cualquier parte del cuerpo, incluyendo la piel, neurohipófisis, cavidad oral, región anogenital, pulmones, hígado, bazo, tiroides, riñón, etc (1,4,5). La afectación ganglionar puede encontrarse como parte de una enfermedad sistémica, o de forma excepcional como entidad primaria (4,5,6). Las adenopatías más frecuentemente afectadas son las cervicales, seguidas de las axilares, supraclaviculares e inguinales (5). El diagnóstico a través de la punción aspiración con aguja fina (PAAF), está escasamente descrito en la literatura (1,6).

## Caso clínico

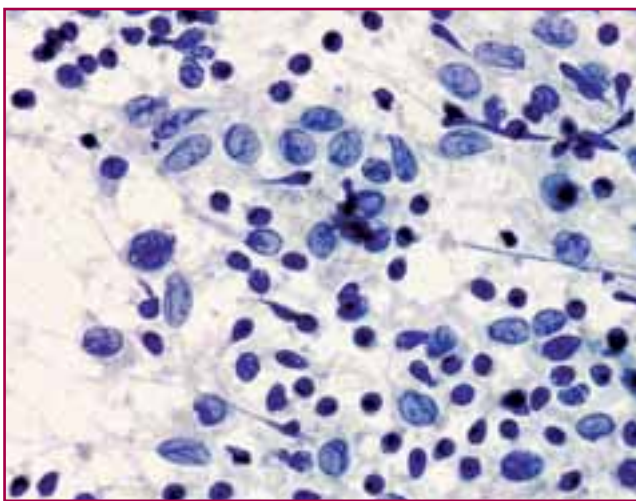
Mujer de 74 años con antecedente patológico de diabetes mellitus tipo 2 y artritis reumatoide. Acudió a nuestro centro por adenopatías axilares y cervicales bilaterales palpables. La tomografía computada (TC) cervical demostró la presencia de adenopatías paratraqueales bilaterales. Se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF), de una de las adenopatías cervicales. Las extensiones citológicas presentaban un fondo proteo-hemático con abundante celularidad polimorfa, no cohesiva, constituida por linfocitos maduros y eosinófilos. Entre dichas células, destacaba la presencia de células de hábito histiocitario con núcleo elongado, cromatina fina, plegamientos nucleares con formación de hendiduras y citoplasma mal delimitado. Ante la sospecha diagnóstica de HCL, se practicó la exéresis de una de las adenopatías. En el estudio histológico se observó una arquitectura ganglionar desestructurada debido a la infiltración de patrón difuso por células con las mismas características que las observadas en las extensiones citológicas. Dichas células resultaron positivas para proteína S100, CD1a y langerina, confirmando el diagnóstico de HCL. La ecografía y la TC abdominal, demostraron un bazo discretamente aumentado de tamaño, con aspecto pseudonodular y adenopatías retroperitoneales, en el eje vascular celíaco, ilíacas externas derechas e inguinales, considerándose parte de la misma enfermedad.

## Discusión

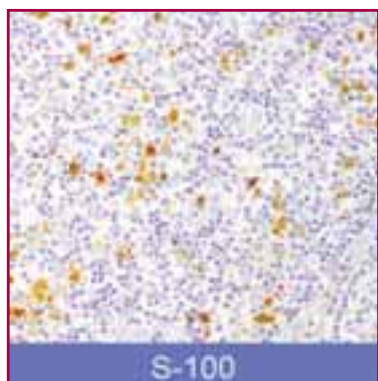
El diagnóstico de la HCL mediante PAAF, está descrito escasamente en la literatura (1,6). Se basa en la presencia de una población polimorfa de células constituida por linfocitos maduros de pequeño tamaño, eosinófilos con núcleo bilobulado y gran cantidad de histiocitos organizados en grupos o dispuestos de forma aislada, que tienen cambios nucleares característicos como son una cromatina fina y una membra-



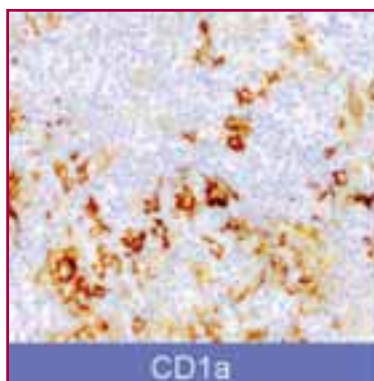
**Imagen 1.** Población polimorfa poco cohesiva constituida por linfocitos maduros, eosinófilos y células de hábito histiocitario.



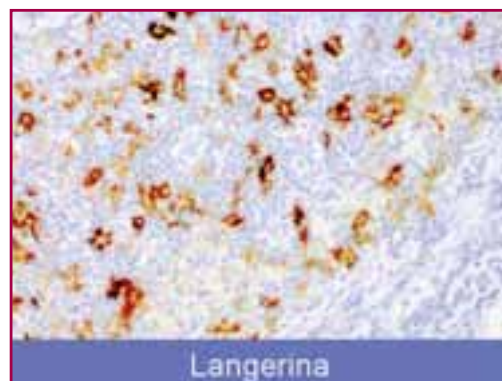
**Imagen 2.** Características nucleares de las células de Langerhans: Núcleo vesiculoso con cromatina fina y hendiduras nucleares.



S-100



CD1a



Langerina

**Imagen 3.** Inmunohistoquímica positiva para S-100, CD1a y langerina. Langerhans: Núcleo vesiculoso con cromatina fina y hendiduras nucleares.

na nuclear delicada, que tiende a doblarse y formar las típicas hendiduras nucleares. También pueden tener un pequeño nucléolo. Estas células son positivas para S100 y CD1a (1-7). La utilización de técnicas de inmunohistoquímica como la langerina, que detecta la presencia de los gránulos de Birbeck en el interior del citoplasma de las células histiocitarias, ha disminuído la utilización del microscopio electrónico en los últimos años (3-6).

El diagnóstico diferencial debe incluir entidades benignas con agregados localizados de células de Langerhans como son la linfadenitis dermatopática, la cual se caracteriza por la presencia de pigmento melánico en el citoplasma de las células histiocitarias y en la que se suelen observar eosinófilos, aunque en menor medida que en la HCL. Las infecciones parasitarias deben tenerse en cuenta debido a la presencia

de abundantes eosinófilos. La enfermedad de Kimura suele mostrar abundantes eosinófilos, incluso formando abscesos eosinofílicos, sin embargo, se diferencia por la marcada hiperplasia de los centros germinales que usualmente están muy vascularizados y por la hialinización de los vasos paracorticales. Otras entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son las reacciones por hipersensibilidad, la enfermedad por arañazo de gato y los ganglios linfáticos reactivos (1,4,5,6).

Además, deberá diferenciarse de enfermedades malignas como la enfermedad de Hodgkin, la cual puede presentar una afectación ganglionar focal o difusa, con células inflamatorias que incluyen eosinófilos e histiocitos epitelioides. Sin embargo, la ausencia de células de Reed-Stemberg clásicas y la negatividad inmunohistoquímica para CD15 y CD30, descarta el

diagnóstico. Otras entidades malignas a descartar son el melanoma maligno, el carcinoma papilar de tiroides y la histiocitosis maligna que, mediante el empleo de técnicas de inmunohistoquímica y debido a las características citológicas de malignidad, excluyen el diagnóstico de HCL (1,4,5,6).

La HCL tiene una sintomatología muy variada que depende del órgano afectado. La afectación ganglionar puede formar parte de una enfermedad sistémica o encontrarse de forma aislada, lo cual es un hecho excepcional y escasamente descrito en la literatura actual. El diagnóstico de esta entidad mediante PAAF es aún más infrecuente. Para realizarlo, es importante la correlación clínica, tener en cuenta las características citológicas y la utilización de técnicas de inmunohistoquímica, hoy día posible en el material de punción gracias a la citología líquida (1,4,5,6).

El tratamiento en los casos de enfermedad sistémica es la quimioterapia, sin embargo, cuando la afectación es exclusivamente ganglionar, se recomienda una actitud expectante y control clínico y radiológico frecuente (1,6).

El pronóstico de la HCL es variable teniendo en cuenta los órganos afectados y la forma de presentación clínica. En el caso de la afectación ganglionar aislada es muy favorable incluso sin tratamiento, encontrándose cifras de supervivencia global mayores del 95% (1,4,6).

### Bibliografía

1. Lee LY, Kang CJ, Hsiesh YY, Hsuesh S. Diagnosis of nodal langerhans cell histiocytosis by fine needle aspiration cytology. *Chang gung med* 2005;28(10):735-739.
2. Pohar-Marinsek Z, Us-Krasovec M. Cytomorphology of langerhans cell histiocytosis. *Acta Citol* 1996;40(6):1257-1264.
3. Valdivielso M, Bueno C. Histiocitosis de células de langerhans. *Actas Dermosifiliogr* 2005;95(5):275-284.
4. Kakkar S, Kapila K, Verma K. Langerhans cell histiocytosis in lymph nodes. Cytomorphologic diagnosis and pitfalls. *Acta cytol* 2001;45(3):327-332.
5. Edelweiss M, Medeiros J, Suster S, Moran C. Lymph node involvement by langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Human Patol* 2007;38:1463-1469.
6. Lee JS, Lee MC, Park CS, Juhng SW. Fine needle aspiration cytology of langerhans cell histiocytosis confined to lymph nodes. A case report. *Acta Cytol* 1997;41(6):1793-1796.
7. Scuderi R, Makani S, Channick C, Renner J, Alexander T, Brumund K, et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis diagnosed in a cervical lymph node. A case report. *Acta Cytol* 2010;54(4):618-622.

# Tumor mucinós papil·lar intraductal del pàncrees

Roser Esteve León, CMIAC  
Hospital Clínic. Barcelona

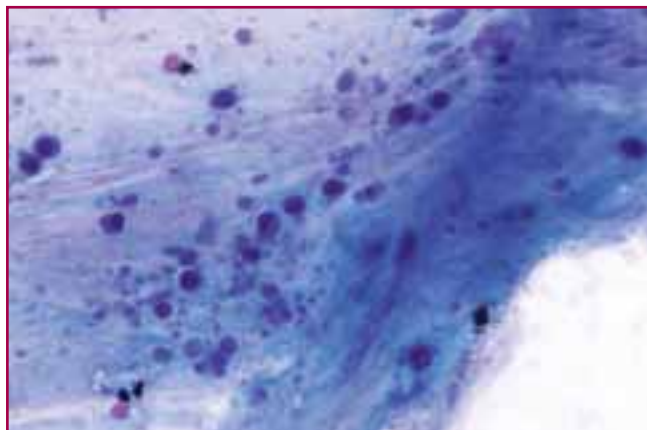
## Definició

Aquest terme s'aplica a una sèrie de proliferacions de l'epiteli ductal que van des de lesions de baix grau a l'adenocarcinoma "in situ", però totes produeixen moc. Això provoca una dilatació del conducte que es veu per tècniques d'imatge. Hi ha altres patologies com la pancreatitis crònica, en que també es poden veure conductes dilatats, per tant s'ha de confirmar que es un tumor. De totes maneres, l'endoscopista ens orienta molt el diagnòstic.

La transcendència del diagnòstic es gran perquè el tractament es una pancreatectomia, ja que solen ser lesions multifocals o difuses i es consideren precursoras de l'adenocarcinoma de pàncrees. Es una intervenció molt agressiva i deixa al pacient diabètic, no podem sobrediagnosticar.

## Descripció

A les extensions es veu el moc i normalment cèl·lules d'atípia variable, inclús absent, que solen estar aïl·lades o en grups petits, però també poden formar papil·les o llençols.



**Figura 1.** Moc amb cèl·lules aïllades surant que recorden macròfags.

## A. El moc

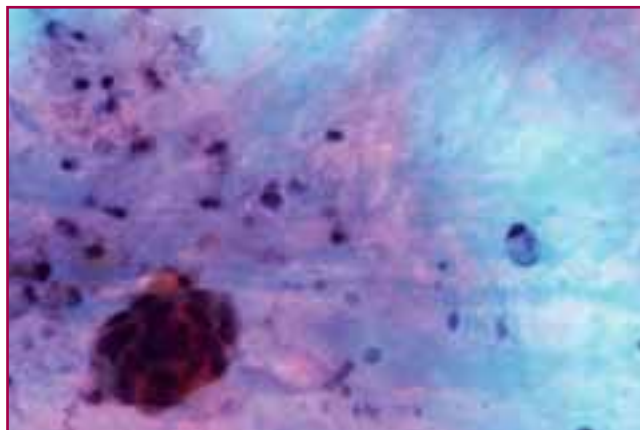
En aquesta lesió es molt important fer una avaluació macroscòpica del moc que acompanya el tumor. Hem provat de fer tincions de moc i anàlisi bioquímica, però el mes fiable es l'aspecte macroscòpic.

Al microscopi s'identifica aquest moc. Pot veure's filant, difús. També es pot veure intracel·lular o amb cèl·lules surant en ell (Fig. 1).

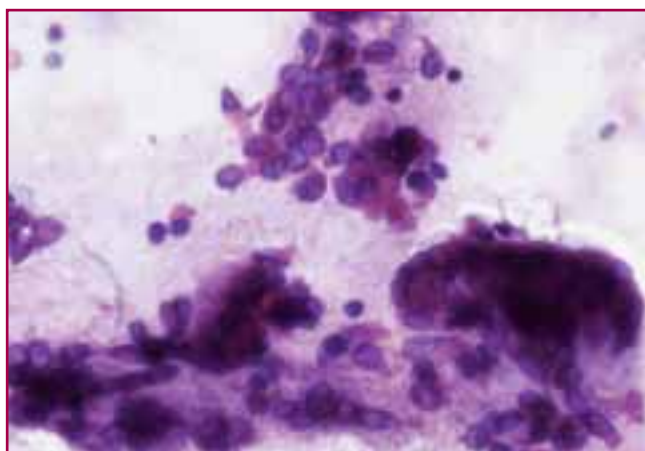
## B. L'epiteli

Respecte a l'epiteli, pot ser molt variable. Es poden identificar estructures papil·lars, tubulars, inclús fragments molt grans o amb un eix central però es més freqüent veure un llac de moc amb cèl·lules poc atípiques surant al mig i que recorden i van acompanyades de macròfags (Fig. 2).

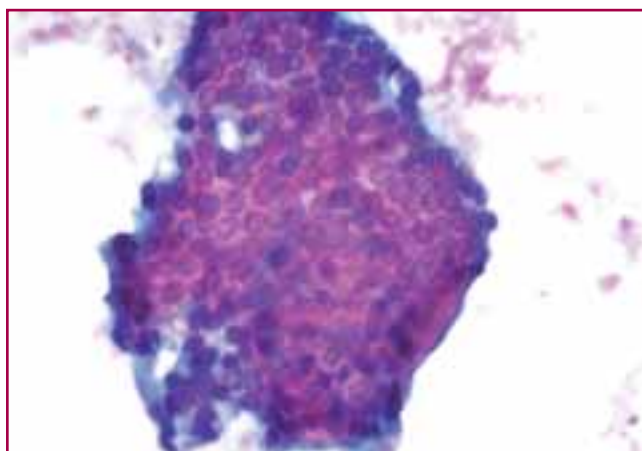
Respecte a l'atípia, pot anar de severa a pràcticament nul·la, amb nuclis buits i fenedures típics de carcinoma papil·lar, molt semblant al carcinoma papil·lar de tiroides. Poden tenir un petit nuclèol i son cèl·lules mucosecretoras (Fig. 3).



**Figura 2.** Moc amb petita papil·la i macròfags.



**Figura 3.** Cèl·lules atípiques amb nuclis buits i fenèdres.



**Figura 4.** Fragment de TMPI que recorda duodé.

### Avaluació ràpida: paper de la citotècnica

Fa quatre anys que les citotècniques compartim torn amb els patòlegs, i també anem a avaluar el material de punció que obtenen els endoscopistes al fer una ecoendoscòpia. Es un grau més de responsabilitat que assumim de bon grau, i sabem que sempre podem demanar ajuda a un citopatòleg.

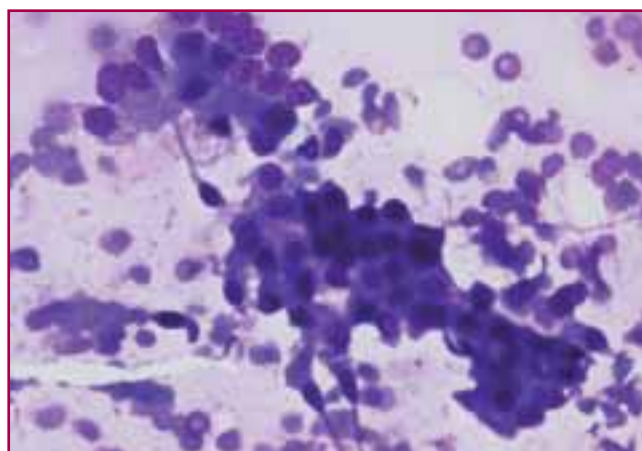
Una de les coses que hem hagut d'aprendre es la valoració del moc dels TMPI i la gestió del material. La integració de la informació ofereix una alta rentabilitat diagnòstica, veiem molta patologia i gestionem nosaltres el material, tasca no sempre fàcil. Decidim si necessitem una altre punció perquè es faci citometria si sembla o pot ser un limfoma, o si caldrà fer tècniques immunohistoquímiques i per tant han de fer una punció extra per tenir un bon bloc cel·lular, o si cal portar material a microbiologia... De totes maneres, seguim la norma de que sempre val més que en sobri que no que en falti.

### Dificultats diagnòstiques

La mucosa duodenal o gàstrica pot complicar molt l'avaluació. Pot semblar que han obtingut molt material i ser només mucosa, s'ha d'aprendre a diferenciar i són epitelis que s'assemblen molt. El TMPI, pot tenir cèl·lules cal·liciformes com el duodè (Fig. 4).

La mucosa duodenal pot semblar atípica. Sempre buscarem grups amb una atípia que ens deixi convençuts de que es un tumor (Fig. 5).

Si punxen la cua o el cos del pàncrees ho fan travessant l'estómac. La mucosa gàstrica també pot complicar molt l'avaluació. Es un epitelí també secretor i molt actiu.



**Figura 5.** Cèl·lules de TMPI que recorden mucosa duodenal. Les de dalt són més atípiques.

S'ha d'anar amb compte perquè a l'estómac i al duodè també hi ha moc. Si veiem moc amb bacteris pensarem que no és del tumor.

### Conclusions

Els TMPI són lesions en les què és fonamental l'avaluació adequada de la mostra en el moment de la punció. Per una banda tenim l'avantatge de que és una lesió productora de moc que podem identificar sense gaires problemes macro i microscòpicament, i això orienta molt bé la lesió. I com a gran inconvenient, quan no hi ha atípia, podem tenir greus problemes amb la contaminació de l'epitelí gàstric o intestinal, que per la seva banda de vegades tenen atípia perquè son epitelis sotmesos a agressions continuades.



# Angiosarcoma epitelioides retroperitoneal

C. Parra, A. Buscà, M<sup>a</sup> J. Fantova, R. Muns

Servei d'Anatomia Patològica

Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona

## Història clínica

Home de 53 anys sense antecedents patològics d'interès que consulta per quadre de dolor abdominal difús de tipus còlic, amb augment del perímetre abdominal. Es realitza ECO i TAC abdominal que mostren una massa sòlida, heterogènia, localitzada entre melsa, cua de pàncreas i ronyó E. Es realitza PAAF.

## Estudi citològic

S'obté un material hemàtic fosc amb abundant cellularitat, constituïda per cèl·lules aïllades i en grups o plaques, sovint al voltant d'eixos vasculars, amb citoplasmes elongats o poligonals i nuclis grans, molt irregulars, hiperromàtics amb nucleols evidents. Freqüents mitosis. En ocasions es veien cèl·lules aïllades amb nucli excèntric i citoplasma vacuolat amb incursions eosinòfiles.

El diagnòstic diferencial que vam fer, segons les característiques morfològiques i a la localització de la lesió va ser entre:

- Sarcomes:
  - Liposarcoma
  - Leiomioma
  - Histiocitoma fibrós maligne
- Altres sarcomes
- Paraganglioma
- Metàstasis de carcinoma, carcinoma renal.

## Estudi Immunocitoquímic i Diagnòstic citològic

Les cèl·lules tumorals van ser negatives per Citoqueratines, EMA, Sinaptofisina, S-100 i CD-10, i positives per Vimentina i F-VIII. La negativitat de CK, EMA, CD 10 descartava un carcinoma, i la dels marcadors neuroendocrins el paraganglioma. La positivitat de vimen-

tina i F VIII, junt amb les característiques morfològiques, suggeria que es tractés d'un angiosarcoma. Així doncs el diagnòstic citològic va ser de sarcoma, probablement un angiosarcoma d'alt grau.

## Estudi histològic

El pacient va ser intervingut quirúrgicament, es va fer una exèresi en bloc de la tumoració, juntament amb el ronyó E, melsa, i cua de pàncreas.

La peça de resecció mostrava una tumoració aparentment ben delimitada, que al tall mostrava afectació del ronyó i estava constituïda per nòduls blanquinosos de consistència elàstica i extenses àrees friables d'aspecte hemorràgic. La tumoració en conjunt mesurava 17,5x13x9 cm.

A l'estudi microscòpic la tumoració estava constituïda per una proliferació difusa de cèl·lules amb nuclis vesiculosos amb nucleol prominent i citoplasmes amplis, freqüentment amb glòbuls hialins i alguns eritròcits. Índex mitòtic elevat (40 x10CGA), amb àrees hemorràgiques i focus de necrosi.

## Estudi immunohistoquímic

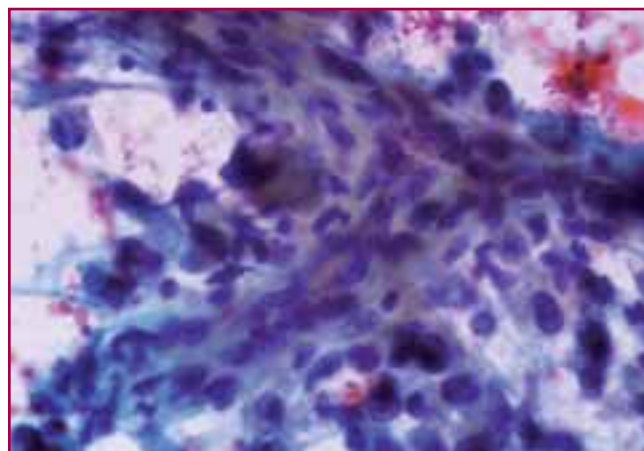
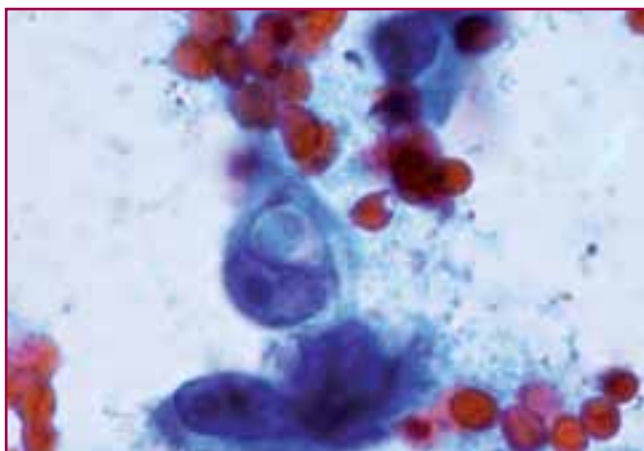
Vimentina, F-VIII i CD31, positiu en cèl·lules tumorals i CD34, HMB45, Actina, Citoqueratines, CAM 5.2 i EMA, negatius en cèl·lules tumorals.

## Diagnòstic histològic

Angiosarcoma epitelioides d'alt grau.

## Discussió

L'angiosarcoma és una neoplàsia maligna poc freqüent, d'origen vascular, que representa aproximadament el 1 % dels sarcomes. Es dona principalment en adults i hi ha un pic de màxima incidència a la 7<sup>a</sup>



década. Es pot trobar a múltiples localitzacions: pell, teixits tous, mama, os, fetge, melsa etc.

De causa desconeguda en la majoria dels casos, si bé la literatura refereix en ocasions antecedents d'història d'exposició a clorur de polivinil, irradiació prèvia, fistules arteriovenoses, tumors benignes preexistents, malformacions vasculars, etc.

La clínica dels angiosarcomes d'origen retroperitoneal, és bastant inespecífica, es solen presentar com una massa asimptomàtica, de gran tamany. Poden donar quadres neurològics per compressió, i en un 30% aproximadament dels pacients pot haver episodis d'hemorràgia o coagulopatia, anèmia, o sagnat gastrointestinal.

Macrosòpicament son molt hemorràgics. Microscòpicament la morfologia és molt variable i poden ser, des de ben diferenciats, simulant hemangioma fins a mal diferenciats, simulant carcinoma, melanoma maligne o altre tipus de sarcoma.

Citològicament, els d'alt grau, solen donar abundant material, amb cèl·lules aïllades o en grups pseudopapil·lars, amb cèl·lules fusiformes o poligonals, i nuclis ovals, hiper cromàtics, irregulars, alguns excèntrics. Poden presentar glòbuls hialins, que contenen alfa1-antitripsina, i eritrofagocitosi.

Els marcadors d'utilitat seràn els marcadors endotelials, entre ells el CD 31 és el més específic.

### Angiosarcoma epitelioid

És una variant d'angiosarcoma composta predominantment o exclusivament per cèl·lules endotelials grans, poligonals d'aspecte epitelial. Alguns expresen citoqueratines.

El tractament dels angiosarcomes és multidisciplinar, amb cirurgia, QT i RT, i el pronòstic és molt dolent, son tumors agressius amb alta recurrència i metastasis (freqüentment a pulmó, ganglis, parts toves), amb una supervivència en el 50% dels pacients de menys d'un any. El pacient del nostre cas va rebre varies tandes de quimioteràpia, amb resposta inicial però progressió de la malaltia intraabdominal i va ser exitus als 14 mesos del diagnòstic.

### Bibliografía

1. Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology. Ninth edition
2. Ng WK et al. Cutaneous epithelioid angiosarcoma: A potencial diagnostic trap for cytopathologists. Diagnostic Cytopathology 1997;16:160-167.
3. Wakely PE et al. Aspiration cytopathology of epithelioid angiosarcoma. Cancer 2000;90:245-251.
4. Jeon YK et al. Fine needle aspiration cytology of epithelioid angiosarcoma: Report of a case with nuclear grooves and indentations. Acta Cytologica 2004;48:223-228.
5. Siddaraju N et al. Fine Needle Aspiration Cytology of Epithelioid Angiosarcoma. A cas report. Acta Cytologica 2008;52:109-113.
6. Fulciniti F et al. Fine Needle Aspiration of Metastatic Epithelioid Angiosarcoma. A report of 2 cases. Acta Cytologica 2008;52:612-618.
7. Ceyhan K et al. Epithelioid Angiosarcoma. Acta Cytologica 2010;54:109-112.

# Tumor mullerià mixt maligne d'ovari

## Diagnòstic per punció aspiració amb agulla fina (PAAF)

C. Padilla, R. Orellana, I. Costa  
Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

### Història clínica

Dona de 70 anys amb història de dos mesos d'evolució de síndrome tòxica, distensió i dolor abdominal, que consulta al nostre centre per augment del dolor. A la TAC abdominal s'observa una massa complexa a pelvis d'uns 7 cm., abundant ascites, implants i adenopaties peritoneals múltiples, i adenopatia ilíaca interna dreta, que s'orienta com a probable neoplàsia d'ovari disseminada. Es practica paracentesi evacuadora i posteriorment PAAF de la massa pèlvica sota control ecogràfic.

### Troballes citològiques

Les extensions del líquid ascític eren de fons net, constituïdes per grups de cèl·lules ben definits i d'altres tridimensionals. Aquestes cèl·lules mostraven nuclis atípics i citoplasmes amplis, de vegades amb grans vacúols. El perfil immunocitològic va ser CK 7 +, CK 20 -, ESTR -, PROG +. Amb aquestes troballes es va fer el diagnòstic de: **positiu per a cèl·lules malignes d'adenocarcinoma**, i donat el perfil immunohistoquímic es va recomanar **descartar primari ginecològic**.

Posteriorment vam rebre la PAAF de la massa pèlvica. Les extensions, sobre un fons hemàtic, mostraven moderada quantitat de cel·lularitat disposada en plaques de límits irregulars i algunes cèl·lules aïllades. A més detall, però, veiem plaques de límits ben definits, d'aspecte epitelial, constituïdes per cèl·lules de nucli gran, cromatina grollera, nuclèol evident i de vegades irregulars. També observàvem grups de disposició tubular, tridimensional, acinars o pseudopapil·lars (Fig. 1). Alguns nuclis eren molt pleomòrfics i s'observaven figures de mitosi.

D'una altre banda destaca la presència de plaques de cèl·lules amb nuclis fusiformes, de mida gran, irre-

gulars, hiperromàtics, i ocasionalment, pleomòrfics, amb citoplasmes poc definits, en relació a un material de tipus matriu que podia ser més o menys laxa (Fig. 2).

Per últim, vam trobar cèl·lules amb nuclis irregulars i hiperromàtics, grans, amb escàs citoplasma poc diferenciat (Fig. 3).

Al bloc cel·lular s'observaven imatges semblants. D'una banda petits grups tridimensionals o acinars i d'una altra, un estroma laxa amb cèl·lules molt atípiques o bé àrees de cèl·lules indiferenciades (Fig. 4).

Les tincions d'immunohistoquímica sobre el bloc cel·lular van posar de manifest dos components:

- cèl·lules epitelials amb CAM 5.2 +, VIM -
- cèl·lules fusiformes i indiferenciades amb CAM 5.2 -, VIM +

Ambdós components eren CD 10 - i expressaven positivitat nuclear per a p53, que ens confirma que es tracta d'un tumor d'alt grau de malignitat.

### Diagnòstic citològic de la PAAF

El diagnòstic de la PAAF de massa pèlvica va ser:

- **Positiu per a cèl·lules malignes, suggestiu de carcinosarcoma (Tumor müllerian mixt maligne)**

### Diagnòstic histològic

Després de tres cicles de quimioteràpia neoadjuvant, es va fer cirurgia radical. Macroscòpicament, el tumor mesurava 5 cm de diàmetre màxim, amb àrees sòlides, nodulars, papil·lars i àrees d'hemorràgia. Les seccions histològiques van mostrar un component epitelial que, de vegades, formava glàndules o petits grups papil·lars constituït per cèl·lules atípiques, que mostren les mateixes característiques que les observa-

des a la citologia. Igualment, el component estromal recordava a la citologia amb algunes àrees d'estroma laxa, nuclis fusiformes atípics, de vegades molt pleomòrfics, i a més vam trobar altres àrees de cartílag atípic. Com a la PAAF, també s'observaven àrees indiferenciades que, només mitjançant la immunohistoquímica, es podia diferenciar el component epitelial i l'estromal. El perfil immunohistoquímic també va ser coincident.

### El diagnòstic histològic va ser

- **Tumor müllerià mixt maligne d'alt grau amb component heteròleg** de 5 cm, afectant ovari i trompa esquerra, amb trencament capsular i infiltració epiploica de 3 cm., sense afectació ganglionar.
- **Estadi IIIC (FIGO).**

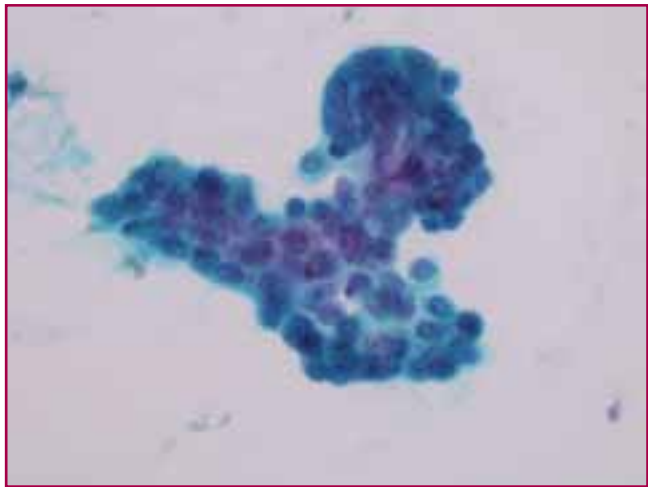


Figura 1.

### Evolució

Malgrat que la pacient va rebre quatre cicles més de quimioteràpia després de la intervenció, abans d'un any va presentar una adenopatia inguinal. Es practica PAAF que va mostrar les mateixes cèl·lules epitelials malignes de la punció anterior, sense representació del component estromal, i per tant el diagnòstic de la metastasi va ser: **Positiu per a cèl·lules malignes de carcinoma.**

### Discussió

El tumor müllerià mixt maligne representa de l'1 al 2% de les neoplàsies d'ovari. Afecta principalment a dones postmenopàusiques i és bilateral en el 30% dels casos. Són tumors grans, sòlids o quístics, amb àrees de necrosi i hemorràgia. El tractament és cirurgia radical i quimioteràpia. La supervivència promig postci-

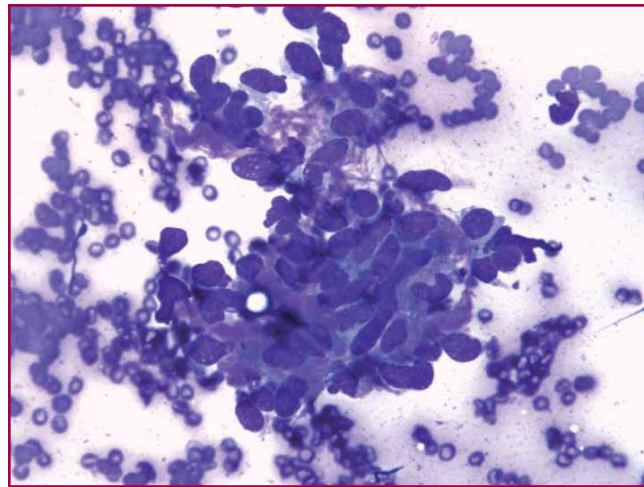


Figura 2.

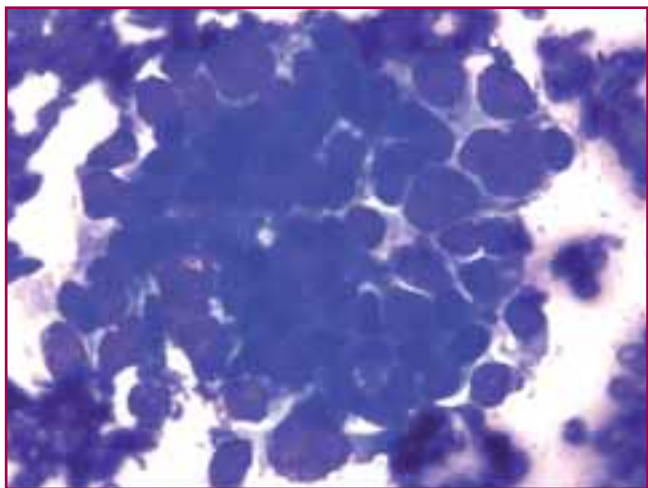


Figura 3.

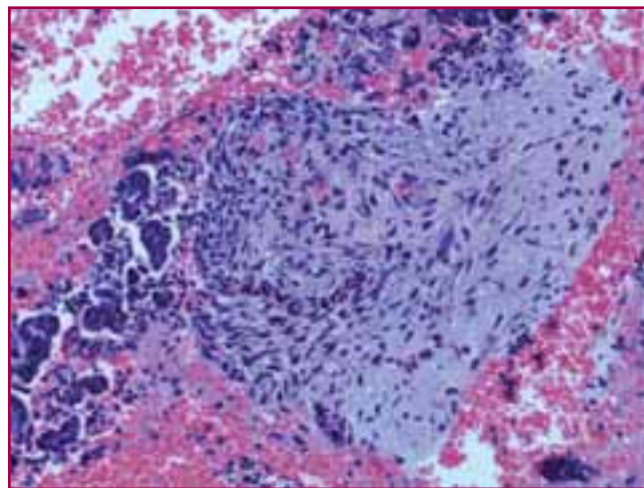


Figura 4.

rurgia és de 16 mesos i és inferior al 30% als cinc anys. El principal factor pronòstic és l'estadiatge, 2 de cada 3 casos debuten amb estadi II-IV.

Histològicament és un tumor bifàsic d'alt grau, amb un component epitelial maligne d'alt grau i un component mesenquimal maligne *sarcoma-like*. El component epitelial pot ser glandular i en aquest cas, amb més freqüència, de tipus carcinoma endometriode o carcinoma serós, i, més rarament, carcinoma de cèl·lules clares o carcinoma mucinos. També pot ser no glandular en forma de carcinoma indiferenciat o carcinoma escamós. El component mesenquimal pot ser homòleg semblant a sarcoma de l'estroma endometrial, leiomioma, histiocitoma fibrós maligne o sarcoma indiferenciat. Quan trobem elements heteròlegs el més freqüent és rhabdomyosarcoma, condrosarcoma, i menys freqüent osteosarcoma o liposarcoma. Altres localitzacions d'aquesta entitat són l'endometri, trompes, i, amb menys freqüència, cèrvix, vagina i peritoneu.

El diagnòstic diferencial s'ha de fer amb altres tumors d'ovari bifàsics: l'adenosarcoma, el sarcoma de l'estroma endometrial amb diferenciació glandular i el teratoma immadur. El *teratoma immadur* és una entitat freqüent en la infància i l'adolescència, que no era el cas de la nostra pacient, i típicament mostra epiteli embrionari, elements de neuroectoderm i cartílag fetal. L'*adenosarcoma* està constituït per un component epitelial benigne, amb atípia lleu, que forma glàndules quístiques i un component estromal de baix grau hipercel·lular que prolifera en forma de papil·les endoluminals, en canvi, en el nostre cas el component epitelial tenia trets clars de malignitat. Per últim, el *sarcoma de l'estroma endometrial* està constituït per un estroma que recorda al de l'endometri de tipus proliferatiu normal, amb presència d'arterioles i en el 50% dels casos podem trobar elements glandulars, a diferència del nostre cas en que el component estromal era marcadament atípic. A més a més, aquest tumor es caracteritza per presentar positivitats intenses i difuses per CD10, que en el nostre cas va ser negatiu.

No és habitual fer el diagnòstic de tumor müllerian mixt maligne per citologia ja que el component mesenquimal és molt difícil d'aspirar i per tant sovint no està representat en les extensions. A partir d'aquest cas, i revisada la literatura, pensem que, si tenim extensions representatives de la lesió, la citologia permet reconèixer les característiques morfològiques d'aquesta entitat i, amb l'ajut de tincions d'immunohistoquímica, podem arribar a un diagnòstic acurat.

## Bibliografia

1. Nucci MR, Oliva E. *Gynecologic Pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p.261-317.
2. Prat J. *Pathology of the Ovary*. Philadelphia: Saunders; 2004. p.133-44.
3. Gray W, McKee GT, editors. *Diagnostic Cytopathology*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p.805-07.
4. Skafida E, Grammatoglou X, Katsamagkou E, Glava Ch, Firfiris N, Vasilaki T. Primary malignant mixed müllerian tumor of the fallopian tube. Report of a case. *Eur J Gynecol Oncol*. 2010;31 (1):126-8.
5. Shen YM, Xie YP, Xu L, Yang KX, Yu N, Yu Y, Wang JH. Malignant mixed müllerian tumor of the fallopian tube: report of two cases and review of literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Jun;281(6): 1023-8.
6. Buza N, Tassavoli FA. Comparative Analysis of p16 and p53 expression in uterine malignant mixed müllerian tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2009 Nov; 28(6):514-521.
7. Kato N, Motoyama T. Ascitic fluid cytology of a malignant mixed müllerian tumor of the peritoneum: a report of two cases with special reference to p53 status. *Diagn Cytopathol*. 2009 Apr; 37(4):281-5
8. Silva RG, Dahmouh L, Gerke H. Pancreatic metastasis of an ovarian malignant mixed müllerian tumor identified by EUS-guided fine needle aspiration and trucut needle biopsy. *JOP J Pancreas (Online)* 2006; 7(1): 66-69.

# Metaplàsia escamosa de conductes galactòfors (malaltia de Zuska)

C. Caupena, T. Muntal, MA. Carrasco, F. Garcia

Capio Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès. Barcelona

## Historia clínica

Dona de 45 anys amb antecedents de múltiples quists mamaris i mastitis esquerra recidivant. Actualment presenta telorrea de líquid espès i lleugerament hemàtic en la mama dreta, ecogràficament presenta una mama normal, Bi-rads 1.

Es realitza extensió citològica de la secreció mamària.

## Descripció microscòpica

Les extensions cel·lulars presenten abundants neutròfils polimorfonuclears (fig.1), cèl·lules gegants multinucleades de tipus histiocitari (fig.2), metaplàsia escamosa sense atípia amb abundants escames anucleades i acumulats de queratina (fig.3).

## Diagnòstic citològic

Inflamació aguda amb reacció granulomatosa a queratina.

Nota: Material suggestiu d'abscess subareolar recurrent, Malaltia de Zuska.

## Mostres prèvies

La primera mostra que tenim de la pacient al nostre laboratori, és una citologia de secreció de mama esquerra al **febrer del 2000**, citològicament era exactament igual que la citologia actual i el seu diagnòstic va ser de "compatible amb abscess subareolar".

Al cap d'un any, **març del 2001**, la pacient va presentar un nòdul periareolar de tipus quístic el qual es va biopsiar. En la biòpsia s'observava un conducte galactòfor amb un infiltrat inflamatori al seu voltant i un focus de metaplàsia escamosa que substituïa l'epiteli normal del conducte. El diagnòstic histològic va ser de "mastitis subareolar fistulitzada. Malaltia de Zuska".

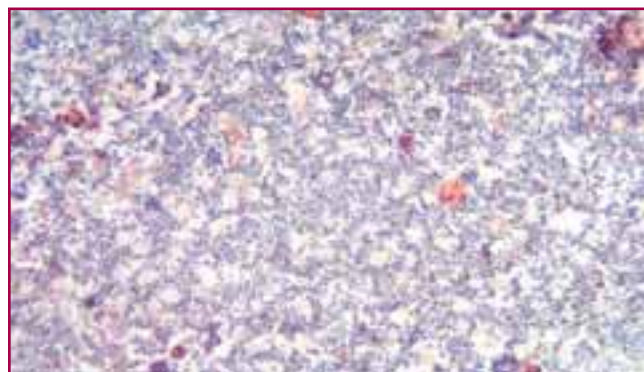


Figura 1.

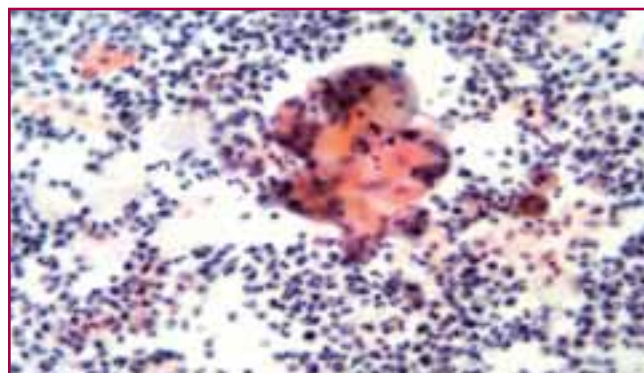


Figura 2.

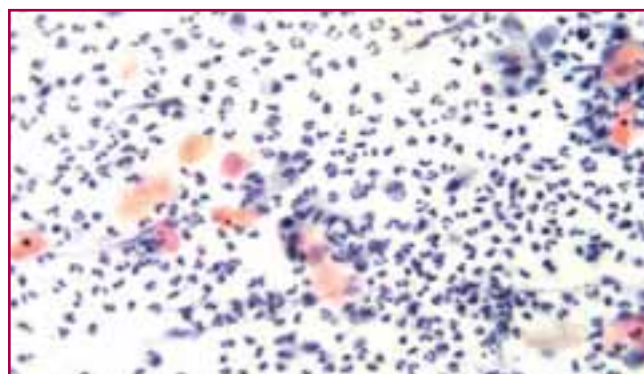


Figura 3.

## Discussió

La metaplàsia escamosa de conductes galactòfors (MECG) afecta dones entre 14-66 anys, essent més freqüent en la 5a dècada, solen tenir antecedents de múltiples i recurrents abscessos mamaris. Pot ser unilateral o bilateral.

Clínicament es caracteritza per una secreció mamària lletosa en dones no lactants. Pot presentar-se també com una massa eritematosa subareolar, sovint dolorosa, pell de taronja i inversió del mugró, simulant una lesió maligna.

L'epiteli escamós queratinitzant de la pell normalment penetra als conductes del mugró aproximadament d'1 a 2 mm. No obstant, quan aquest epitel·li s'estén amb més profunditat dins del conducte, la queratina s'acumula i s'obstrueix simulant un quist epidermoide. La ruptura del conducte produeix que aquest material queratinitzat penetri a l'estroma, produint una reacció inflamatòria de tipus granulomatós i és quan es produeix la fístula cutània i el drenatge d'aquest material a través del mugró. Són freqüents les colonitzacions bacterianes i sobreinfeccions.

Citològicament es caracteritza per cèl·lules de metaplàsia escamosa, abundants escames anucleades i queratina, i una intensa reacció inflamatòria de tipus granulomatós amb cèl·lules gegants multinucleades de tipus histiocitari i abundants polimorfonuclears. Normalment no s'observen cèl·lules ductals.

El diagnòstic diferencial és bàsicament clínic. Com s'ha citat anteriorment aquesta malaltia es pot presentar com una massa mamària, pell de taronja, secreció i inversió del mugró. Aquests trets clínics s'han de tenir en compte alhora de fer el diagnòstic diferencial amb el carcinoma de mama. Aquesta malaltia citològicament es idèntica al material obtingut d'un quist epidermoide, amb la diferència que el quist es presenta com un nòdul perifèric i sempre s'obté el material a través de punció aspiració d'aquest.

El tractament és bàsicament conservador, sobretot en dones joves, per tant s'administren antibiòtics. En pacients de més edat i amb múltiples recidives s'opta per la cirurgia tenint en compte fer una bona resecció de tots els conductes afectats per metaplàsia escamosa per evitar recidives als pocs mesos del tractament.

## Conclusions

La Malaltia de Zuska és una malaltia molt freqüent i comú però té un baix diagnòstic ja que hi ha molta confusió terminològica, i no sempre es contempla el diagnòstic com a Malaltia de Zuska, utilitzant diagnòstics descriptius com: inflamació amb reacció granulomatosa a queratina, abscess mamari, mastitis granulomatosa. La idea es que aquest terme sigui conegut tant per citòlegs, patòlegs, cirurgians i clínics per tal de sospitar i diagnosticar aquesta malaltia.

Un cop es fa el diagnòstic es molt important conèixer la seva evolució pel posterior tractament. Com ja hem dit és una malaltia que sovint pot presentar moltes recidives i per tal d'evitar això s'ha de fer una bona resecció quirúrgica.

## Bibliografia:

1. Richard M DeMay " The Art & Science of Cytopathology, Aspiration Cytology" ASCP Press, 1996
2. Guadagni M, Nazzari G. "Zuska's disease" G Ital Dermatol Venereol, 2008 apr; 143(2):157-60
3. Passaro ME, Broughan TA, Sebek BA, Esselstyn CB Jr. "Lactiferous fistula" J Am Coll Surg, 1994 Jan; 178(1):29-32
4. Trigos Micoló I, Herrán Motta FS, Curiel Valdés J. "Qué es la enfermedad de zuska". Cirurgia Plastica, 2000 Mayo-Agosto; vol 10, num 2; pp 60-64

# Endometriosis cervical asociada a displasia escamosa de alto grado

## Diagnóstico citológico

Ana Fernández Mármol, Salomé Martínez González  
Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

### Caso Clínico

Mujer de 42 años, nulípara, con antecedentes de coinización cervical por displasia epitelial escamosa severa-carcinoma in situ (HPV: genotipo 16).

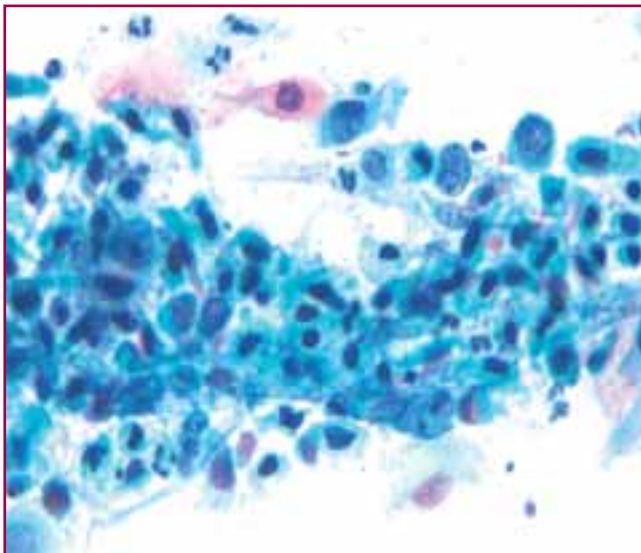


Figura 1.

Dos años después se realiza citología cérvico-vaginal de control, en la que, por un lado, se identifican abundantes células epiteliales escamosas atípicas, dispuestas de forma aislada y en grupos dehiscen-tes, con alteración de la proporción núcleo-citoplas- mática, núcleos hiper cromáticos, membrana nuclear irregular y citoplasmas densos, cianófilos y/o querati- nizados (Fig.1). Por otra parte se observan grupos epi- teliales tridimensionales de aspecto glandular, com- pactos, cohesivos, de celularidad de pequeño tama- ño, con núcleos ovales, membrana nuclear regular, cromatina granular, pequeño nucléolo y escaso citoplas- ma, en relación a material de aspecto fibrilar de tipo estroma (Fig. 2).

Se realiza el diagnóstico de SIL de alto grado asocia- do a atipias glandulares, probablemente de tipo en- dometrial.

A la paciente se le realiza histerectomía simple, don- de se confirma el diagnóstico de displasia escamosa severa-carcinoma escamoso in situ y se comprueba que las atipias glandulares corresponden a focos cer- vicales de endometriosis (Fig. 3).

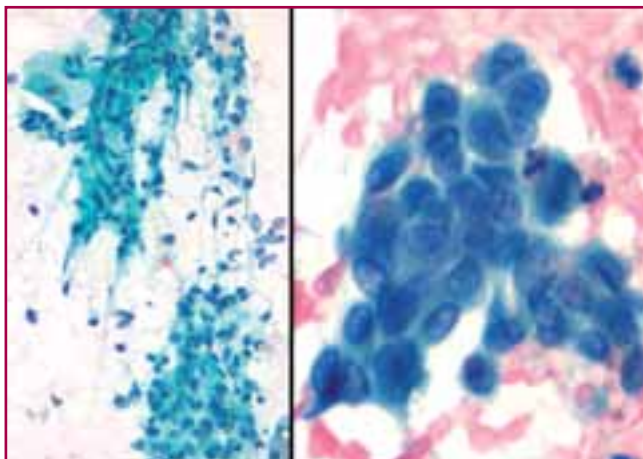


Figura 2.

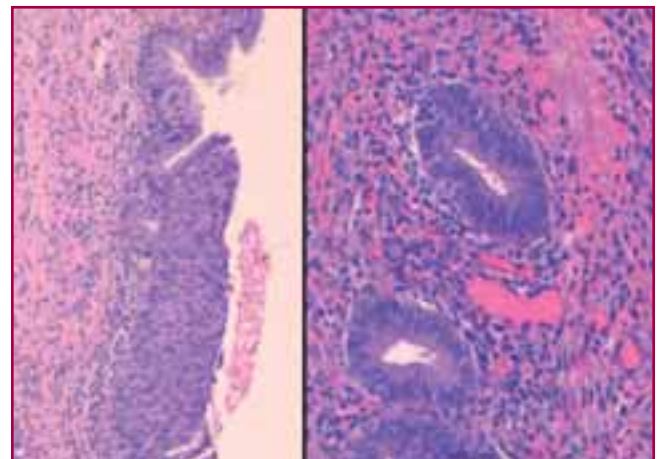


Figura 3.



## Discusión

La endometriosis es la presencia de endometrio (glándulas y estroma) de características normales fuera de la cavidad uterina. Fue descrita por Rokitansky en 1860 y así denominada por Sampson en 1921. La afectación ovárica es la más frecuente (52%), seguida de la tubárica y peritoneal. En cuello uterino es mas rara y suele asociarse a traumatismos previos tipo conizaciones (como el presente caso), cesáreas, etc.

Las características citológicas de la endometriosis no quedan bien establecidas en la literatura, probablemente debido a que estos complejos glandulo-estromales sufren cambios morfológicos en función de la fase del ciclo hormonal. Así, en la fase proliferativa se observan agregados celulares tridimensionales, con aumento en la relación núcleo citoplasma, núcleos ovales, con cromatina granular y discreto nucléolo, citoplasmas densos y mal definidos. En la fase secretora los núcleos son pequeños, hipercromáticos con nucléolos visibles y citoplasmas amplios y bien definidos.

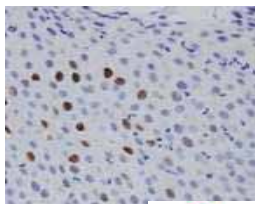
## Bibliografía:

1. Lundeen SJ, Horwitz CA, Larson CJ, Stanley MW. Abnormal cervicovaginal smears due to endometriosis: a continuing problem. *Diagn Cytopathol.* 2002 Jan;26(1):35-40. PMID: 11782085.
2. Szyfelbein WM, Baker PM, Bell DA. Superficial endometriosis of the cervix: A source of abnormal glandular cells on cervicovaginal smears. *Diagn Cytopathol.* 2004 Feb;30(2):88-91. PMID: 14755757.
3. Symonds DA, TP Reed, SM Didolkar, RR Graham. AGUS en la endometriosis cervical.
4. *J Reprod Med.* 1997 Jan; 42 (1): 39-43. PMID: 9018644.
5. Peralta-Venturino MN, Purslow MJ, Kini SR. Endometrial cells of the lower uterine segment (LUS) in cervical smears obtained by endocervical Brushings: a source of potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol.* 1995 May;12(3):263-8; discussion 268-71. PMID: 7621724.
6. Grismondi GL, Masin G. Endometriosis and vaginal cytology. *Minerva Ginecol.* 1972 Apr;24(6):289-92. Italian. No abstract available. PMID:4671756.

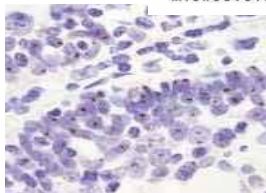


## DIAGNÓSTICO HPV TOTALMENTE AUTOMATIZADO CON EL SISTEMA BOND III

Sonda HPV bajo riesgo (subtipos 6, 11)



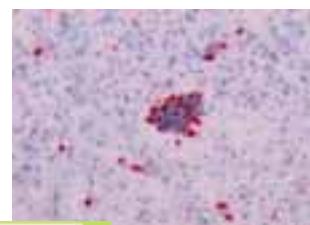
**Leica**  
MICROSYSTEMS



Sonda HPV alto riesgo (subtipos 16, 18, 31, 33, 51)



Citología Líquida



Corte Histológico

# Diagnòstic citològic del tumor *phyllodes* de la mama

M. Castella, A. Domínguez, C. Fernández-Cid, G. Fabra, C. Ramos, F. Tresserra

Serveis de Citologia, Anatomia Patològica i Diagnòstic Ginecològic per la Imatge

USP-Institut Universitari Dexeus. Barcelona

## Introducció

Al 1838 Johannes Müller va descriure el Tumor Phyllodes como una neoplàsia ben circumscrita, de creixement ràpid i estructura foliàcia, que està constituïda per epiteli i estroma (bifàsica) amb major quantitat de component connectiu.

La incidència varia segons el tipus racial, és més freqüent en dones caucàsiques d'origen llatí (2.8/100000).

Es presenta en dones entre 45-49 anys quan es tracta de tumors benignes i són lleugerament majors quan es tracta de tumors malignes. Amb freqüència és unilateral. I en homes la freqüència és molt baixa.

## Material i mètodes

Des de finals del 2009 fins a principis del 2010 en el laboratori de citologia s'han diagnosticat 4 casos de tumor *Phyllodes*.

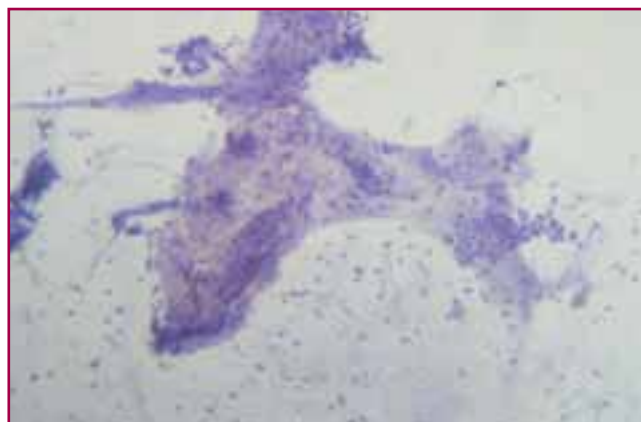
Es presenten els quatre casos correlacionats amb la histologia definitiva.

## Resultats

**Clinicament:** Massa llisa, multinodular i arrodonida, moltes vegades de creixement ràpid. La pell és fina i brillant i no hi ha retracció del mugró ni presència de ganglis.

**Taula.** Resultats

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Edat	46	35	60	29
Antecedents	Nòduls benignes bilaterals	Primer control Mx	T. <i>Phyllodes</i> (2004-2005)	Primer control Mx
Exploració Clínica	Nòdul retroareolar ME de 0.7cm ben delimitat	Nòdul retroareolar MD d'1cm	Zona fibrosa UCI MD	Nòdul de 2cm ME
Mamografia (Mx)	Nòdul retroareolar ME de 4cm, no vist en estudis previs	Imatge nodular lobulada de contorns ben definits, de 2.4cm retroareolar MD	Nòdul de 2.5x1.9cm en UCI MD no vist en estudis previs	Imatge nodular lobulada, de 2.7cm CSI ME parcialment ben definida
Ecografia	Nòdul de creixement ràpid retroareolar ME (+ altres nòduls)	Nòdul sòlid de 2.4cm retroareolar MD (¿FAD?)	Nòdul sòlid de 2cm UCI MD de recent aparició. Sospitós	Nòdul hipoeoic, polilobulat de 2.7cm en CSI ME, amb nòduls satèl·lits
Axil·la	Negativa	Negativa	Adenopatia benigne	Negativa
A.P.	Tumor <i>Phyllodes</i>	Fibroadenoma	T. <i>Phyllodes</i> Borderline	Fibroadenoma <i>Phyllodes</i>



Té molta capacitat recidivant i metastatitzant, normalment la recidiva i el primari són iguals, tot i que hi ha casos en que el nou tumor és maligne.

**Mamogràficament:** L'aspecte és d'una neoplàsia benigne (massa de tamany variable, rodona, oval o polilobulada de marges ben definits), però el diagnòstic es fa degut al ràpid creixement.

**Ecogràficament:** Nòdul sòlid, hipoecogènic, arrodonit, oval o lobulat de marges ben definits. Presència d'una o varies àrees quístiques.

**Citològicament:** Existeix una doble població cel·lular: epitelial i estromal. Aquesta última de gran densitat i estructura foliàcia, amb matriu mixoïde metacromàtica i a vegades en fragments molt cel·lulars.

S'observen cèl·lules d'estirp fibroblàstica (grans, amb citoplasma i nuclis amb cromatina fina) i nuclis bipolars.

El component epitelial es presenta en grans plaques de cèl·lules en monocapa i característiques d'hiperplàsia. Algunes plaques adopta estructura arborescent, el que pot portar a confondre amb un fibroadenoma.

### Conclusions

La citologia pot contribuir al diagnòstic de tumors Phyllodes si es té en compte la informació clínica, així com les tècniques d'imatge.

Tot i així hem de pensar en què:

L'estroma mixoïde es veu tant en fibroadenomes com en phyllodes. Però en els primers acostuma a estar distribuït de forma homogènia.

L'estroma en el phyllodes a vegades apareix hiperplasiat, i les cèl·lules presenten citoplasma, en canvi en el fibroadenoma predominen els nuclis bipolars aïllats.

L'epiteli pot fer una transformació metaplàstica a escatós i pot arribar a acumular queratina (en els casos en els que a més, s'observen cèl·lules escumoses, fa falta fer el diagnòstic diferencial amb els quists epidermoïdes).

### Bibliografia

1. Rosen P P. Rosen's breast pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:176-200.
2. Izquierdo M, Grases PJ, Salas F, Navarro B, López Marín L, Fernandez-Cid A. Tumor filodes. A Fernández-Cid A (ed). Mastología. Barcelona: Masson. 2000:749-756.
3. Grases PJ. Patología ginecológica. Bases para el diagnóstico morfológico Barcelona: Masson. 2003:473-489.
4. Carrillo-Vadillo R, Martínez Valle E, Salinas Martín M V, Madrid Rondón J L, de León Carrillo J. Tumor *phyllodes* de mama. Revisión de 35 casos. Revista de Senología y patología mamaria 2007; 20 (4), PP. 158-161.

## RD-100i

# OSNA – La nueva generación de análisis de ganglios centinela en cáncer de mama

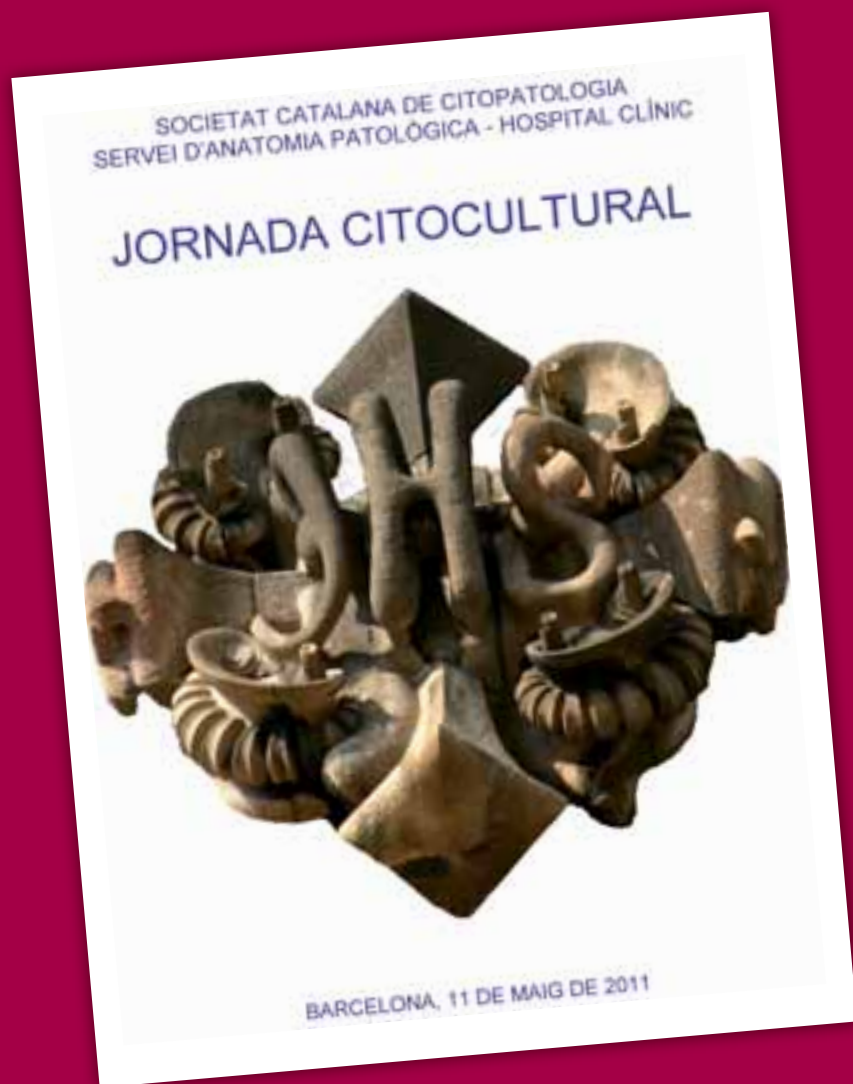
La biopsia de ganglios centinela se ha establecido rápidamente como el procedimiento quirúrgico de referencia para el estudio de metástasis en pacientes con cáncer de mama en fase temprana con ganglios clínicamente negativos. El análisis intraoperatorio convencional de ganglio centinela hasta ahora se realizaba mediante corte por congelación o impronta citológica con tinción rápida en hematoxilina y eosina (H&E). Estos métodos histopatológicos, debido a que de forma intraoperatoria únicamente permiten examinar una pequeña proporción del ganglio centinela, tienen una baja sensibilidad. A consecuencia de ello, existe un riesgo considerable de obtener falsos negativos, resultados negativos en el análisis intraoperatorio que son identificados como positivos en el estudio postoperatorio, haciendo que sea necesaria una segunda intervención quirúrgica para realizar el vaciamiento axilar.

El análisis OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification, amplificación de ácidos nucleicos en un solo paso) constituye un nuevo enfoque diagnóstico que ya está ampliamente establecido y que, por primera vez, permite analizar la totalidad del ganglio linfático de manera intraoperatoria. De esta forma es posible tomar una decisión clínica definitiva sin necesidad de realizar un segundo procedimiento quirúrgico o un análisis histopatológico confirmatorio.



SESSIÓ CITOCULTURAL

# VISITA A LA SAGRADA FAMÍLIA DE BARCELONA







# Infecció per poliomavirus en citologia d'orina d'un individu immunocompetent

Manel Solé

Hospital Clínic. Barcelona

## Introducció

La infecció per poliomavirus és causa ben coneguda de falsos positius en citologia urinària. Generalment es relaciona amb pacients immunodeprimits, i la història clínica ajuda a evitar errors diagnòstics. Es presenta el cas d'un individu immunocompetent amb una citologia de seguiment d'un tumor urotelial que va ser interpretada erròniament com a positiva.

## Cas clínic

Home de 47 anys, fumador i diabètic tractat amb insulina. Antecedent de nefroureterectomia esquerra per carcinoma urotelial de baix grau de pelvis renal (pTa). Cinc mesos després de la cirurgia es va realitzar control amb citologia seriada d'orina.

Les extensions de citocentrífuga contenien fons brut amb detritus i cèl·lules picnòtiques, juntament amb cèl·lules de nucli dens i citoplasma eosinòfil alternant amb d'altres amb marcada alteració de la relació nucleo-citoplasmàtica, amb nuclis grans, rodons, de cromatina grollera (Fig. 1). Es va diagnosticar com a "posi-

tiu per cèl·lules malignes, compatible amb carcinoma urotelial d'alt grau".

Un mes després de la citologia urinària es va practicar cistoscòpia que va resultar negativa, amb un rentat vesical diagnosticat d'atípies. Dos mesos més tard es va repetir la cistoscòpia amb biòpsies vesicals múltiples i rentat ureteral dret. Totes les proves van resultar negatives. Un nou control als tres mesos amb cistoscòpia i rentat vesical va tornar a ser negatiu. Es van revisar totes les mostres, comprovant que les atípies observades en la primera citologia no apareixien en cap dels estudis posteriors. La revisió de la mostra inicial va demostrar la presència de cèl·lules amb inclusions típiques de poliomavirus (Fig. 2). L'estudi immunocitoquímic amb SV40 sobre una de les laminetes tenyides va demostrar nombroses cèl·lules positives (Fig. 3).

## Discussió

El diagnòstic de carcinoma d'alt grau en citologia urinària es reconeix com a altament específic. En una revisió de l'experiència pròpia, en 50 casos consecutius de citologia urinària amb diagnòstic conclouent de

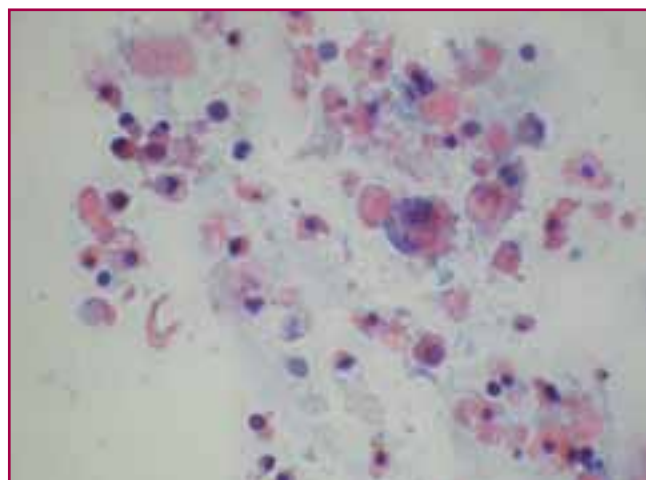


Figura 1.

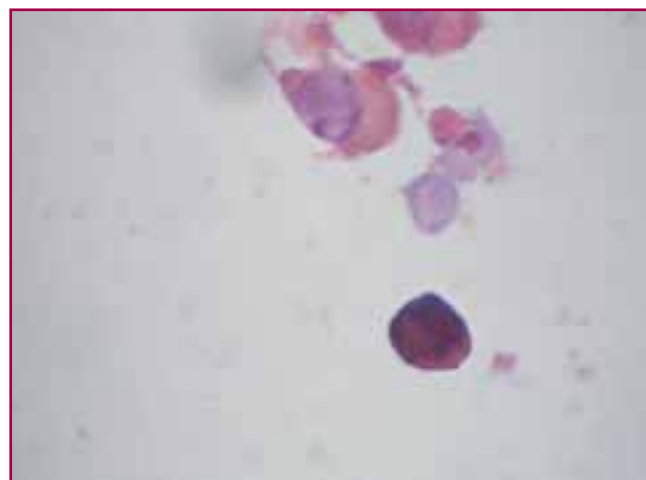


Figura 2.





Figura 3.

malignitat, només en un cas no es va demostrar tumor o carcinoma "in situ" després d'un seguiment de 18 mesos. En 15 casos d'aquesta sèrie, la cistoscòpia més pròxima al diagnòstic citològic va ser negativa; 6 van resultar ser carcinomes "in situ", però en altres 7 es va demostrar posteriorment l'existència de tumor, 6 dels quals eren carcinomes d'alt grau. Aquests resultats indiquen que un diagnòstic concloent de malignitat ha d'incloure a la pràctica de totes les exploracions necessàries per a la detecció de la lesió.

Si bé en citologia urinària hi ha un espectre de lesions reactives i tumors de baix grau que poden donar lloc a diagnòstics ambigus, n'hi ha poques que es puguin confondre amb un carcinoma d'alt grau. Els exemples més típics són la cistitis ràdica i la infecció per poliomavirus (1). En aquesta, són les orines dels pacients transplantats les que poden descamar cèl·lules atípiques abundants que simulen una neoplàsia. El present cas il·lustra com en individus immunocompetents aquesta confusió també és possible.

Els poliomavirus són un grup de virus implicats en neoplàsies en animals i en diverses malalties greus en pacients immunodeprimits: leucoencefalopatia multifocal progressiva, nefropatia y cistitis hemorràgica, entre altres. La detecció de cèl·lules infectades en l'orina es fa servir principalment com a marcador de risc de nefropatia en pacients transplantats renals. A aquestes cèl·lules se les denomina «decoy cells» (cèl·lules cimbell) precisament per la seva qualitat d'imitadores de cèl·lules de carcinoma, encara que aquest terme es va crear originalment per designar alteracions cel·lulars no necessàriament relacionades amb la infecció vírica. Les cèl·lules "decoy" es poden trobar amb certa freqüència en pacients amb diversos tipus d'immunodepressió (transplantats, pacients ne-

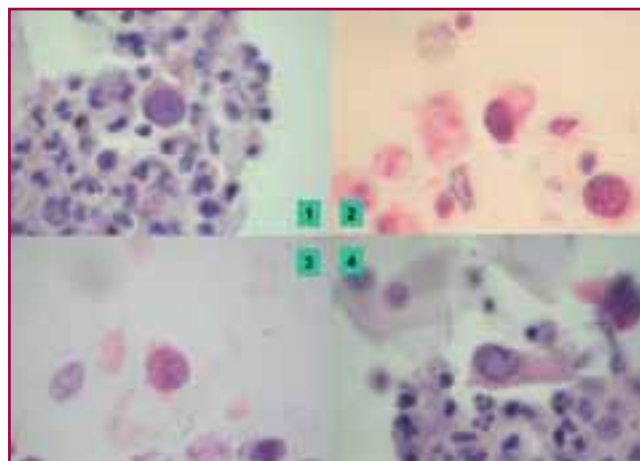


Figura 4.

oplàsics tractats amb quimioteràpia, etc), però també en individus amb situacions d'immunodepressió relativa, com són les dones embarassades i els diabètics (2). En població immunocompetent, la freqüència de detecció seria inferior al 0,5%, generalment en forma d'escasses cèl·lules aïllades.

La morfologia de les cèl·lules infectades és variable. S'han descrit quatre formes diferents (Fig. 4): El tipus 1 correspon a la inclusió opaca que ocupa gairebé tot el nucli, marginant la cromatina. El tipus 2 correspon a una inclusió més petita. En el tipus 3 el nucli és granular, mentre que en el tipus 4 és vesicular amb condensacions cromatíniques irregulars; són aquestes dues formes les que es confonen amb cèl·lules neoplàsiques. En general, els nuclis són de contorns rodons i llisos y les cèl·lules estan aïllades, però també poden ser pleomòrfiques, multinucleades i descamar en grups. La infecció vírica amb freqüència inactiva p53, de manera que les cèl·lules sobreexpressen aquest marcador. Per anàlisi d'imatge s'interpreten com a aneuploides, i amb tècniques de FISH poden ser aneusòmiques. Tot això implica que, en determinats casos, el diagnòstic diferencial pot ser impossible. Efectivament, s'han descrit carcinomes urotelials d'alt grau amb expressió difusa de l'antigen del poliomavirus per immunohistoquímica (4).

En conclusió, cal tenir en compte que cèl·lules infectades per poliomavirus poden aparèixer en l'orina fora del context del transplantament, que poden simular un carcinoma d'alt grau, i que els pacients infectats poden tenir també un tumor urotelial. Per tant, cal una anàlisi detallada dels criteris citològics de malignitat en citologia urinària, i una interpretació prudent de les tècniques complementàries en aquests casos.

## Bibliografía

1. Layfield LJ et al. Review of the state of the art and recommendations of the Papanicolaou Society of Cytopathology for urinary cytology procedures and reporting. *Diagnostic Cytopathology* 2003; 30:24-30.
2. Ashan N. *Polyomaviruses and Human Diseases*. Springer 2006.
3. Kipp BR. et al. Analysis of polyomavirus-infected renal transplant recipients' urine specimens. Correlation of routine urine cytology, fluorescence in situ hybridization, and digital image analysis. *Am J Clin Pathol* 2005; 124:854-861.
4. Herawi M. et al. Polyoma virus-associated cellular changes in the urine and bladder biopsy samples: a cytohistologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:245-250.

LABORATORY SOLUTIONS

**Cervista® MTA**  
Medium Throughput Automation

## Cervista® MTA

En fase de desarrollo, el instrumento Cervista® MTA permitirá la automatización de la extracción de DNA y procesamiento del test Cervista® HPV HR, requiriendo una sola operación para lotes de 24 o 48 muestras.

### Automatización Total

- Una sola operación permitirá al usuario cargar el Cervista® MTA, presionar inicio y volver para recoger los resultados a su conveniencia
- Capaz de procesar lotes de 24, 48 o 96 muestras

### Aseguramiento de la cadena de custodia

- Permite la carga digital del mapa de la microplaca asegurando la integridad de la muestra
- La lectura automática de la microplaca y su análisis de datos aseguran unos resultados fiables

### Sistema flexible y Fácil de Usar

- Mínimo tiempo de acondicionamiento y hasta 6 horas de funcionamiento autónomo
- Interface de pantalla táctil de fácil uso con seguimiento de progreso a tiempo real
- Los resultados son leídos automáticamente cuando termina el procesamiento de la microplaca
- Su tamaño compacto permite una gran flexibilidad en su instalación en el laboratorio

### Dimensiones

Altura: 96,5 cm; Longitud: 142,5 cm; Profundidad: 71 cm

En Desarrollo



**HOLOGIC®**  
The Women's Health Company

ESP-11-017-ES-A. Este producto está actualmente en desarrollo por Hologic, Inc, y actualmente no está disponible para su venta o uso en investigación.

# Sarcoma filodes maligno. Descripción citológica de un caso

N. Domínguez, A. Clua, A. Carreras, E. Esteva, D. Martínez, E. Lerma

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Universidad autónoma de Barcelona. Barcelona

## Historia clínica

Mujer de 76 años de edad con lesión nodular de rápido crecimiento en la mama izquierda. Se procede a PAAF del nódulo y con el material extraído se realizan cuatro extensiones y un bloque celular que se tiñen con hematoxilina-eosina.

## Descripción citológica

Las extensiones muestran múltiples fragmentos de tejido fibroconectivo y no se observa componente epitelial. Los fragmentos estromales muestran celularidad abundante con pleomorfismo nuclear marcado. Algunos núcleos son fusiformes y otros lobulados. Con estos datos se diagnostica de compatible con tumor filodes maligno.

## Evolución

Posteriormente se realiza una mastectomía simple donde se identifica una masa tumoral mayor de 20cm de aspecto carnosos y coloración grisácea. Microscópicamente presentaba una proliferación mesenquimal fibrosarcomatosa difusa de elevado grado nuclear en la que no se pudo encontrar ningún foco de componente epitelial.

## Comentario

Los tumores filodes representan del 0,3 al 1% de las neoplasias primarias de mama y la mayoría de los casos (60-80%) son benignos. Suele presentarse en mujeres de mediana edad como una masa única de crecimiento rápido (1-3).

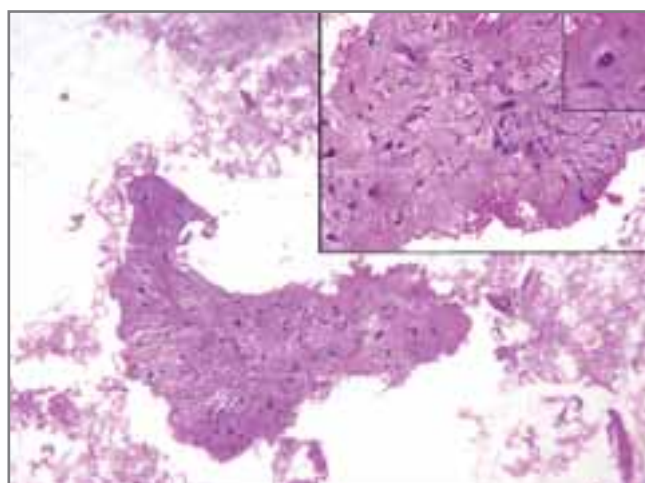
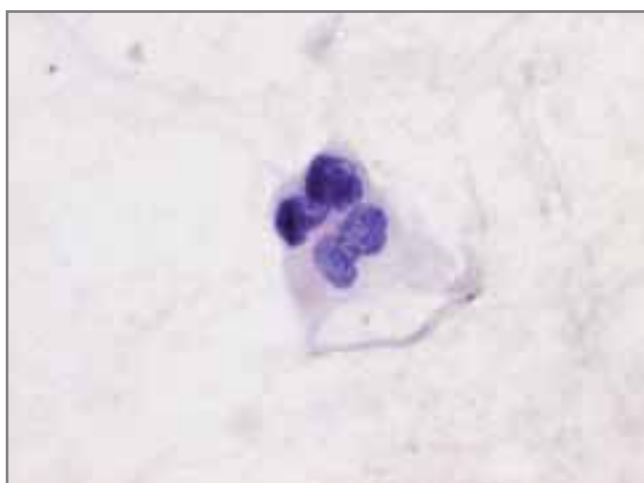
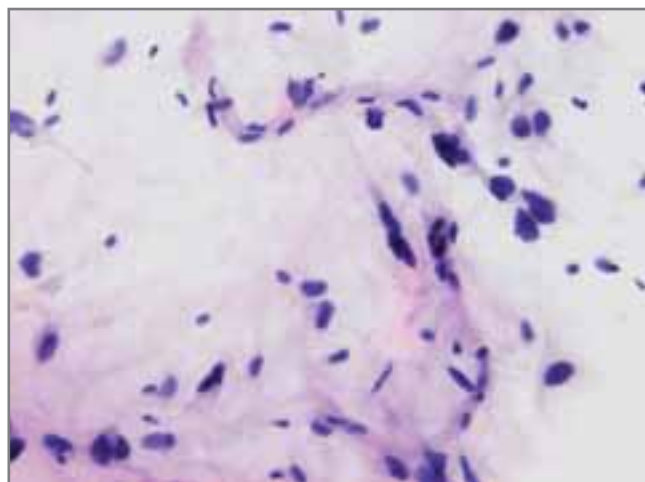
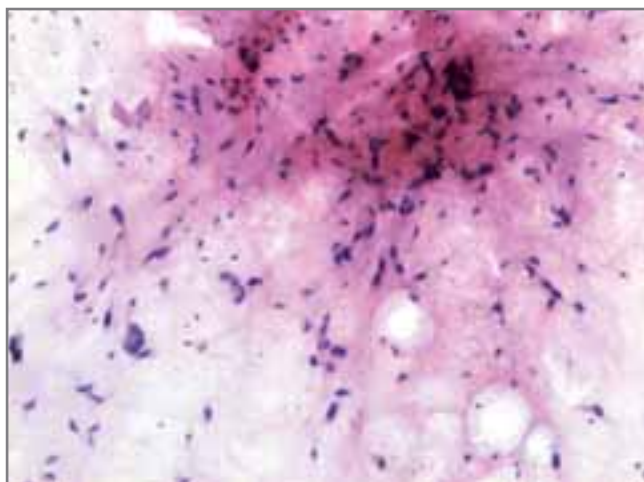
Se trata de un tumor bifásico con un patrón histológico característico foliáceo formado por proyecciones de tejido mesenquimal revestidas por epitelio (1-3). En citología se observan elementos epiteliales y fragmen-

**Taula 1.** Tumor Filodes: criterios citopatológicos de diagnóstico

Tumor Filodes: criterios citopatológicos de diagnóstico
Celularidad abundante
Componente epitelial muy escaso
Pleomorfismo variable
Componentes heterólogos

**Taula 2.** Tumor Filodes: tipos y criterios clínico-patológicos fundamentales

	Benigno	Borderline	Maligno
Frecuencia	60%	20%	20%
Hiper-celularidad estromal	Leve	Leve	Marcada
Pleomorfismo celular	Leve	Moderado	Marcado
Mitosis	0-4/10 CGA	2-5/ 10 CGA	Mas 10/10 CGA
Márgenes	Expansivos	Cierta irregularidad	Infiltrantes
Patrón estromal	Uniforme	Expansión heterogénea	Marcado sobrecrecimiento
Diferenciación heteróloga	Rara	Rara	Ocasional
Recidiva local	17%	25%	27%
Metastasis venosas	0%	4%	22%



tos de estroma celular, es esta hiper celularidad lo que lo distingue del fibroadenoma. Además, en el tumor filodes, los núcleos de las células estromales son alargados y fusiformes, con contornos irregulares y nucleolos ocasionales en contraste con los núcleos bipolares del fibroadenoma (4, 5).

Los tumores filodes malignos se caracterizan por la presencia de márgenes infiltrativos y un sobrecrecimiento del componente estromal de tipo fibrosarcoma con hiper celularidad, pleomorfismo marcado y más de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento. Ocasionalmente se puede encontrar diferenciación heteróloga (liposarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma o rabdomyosarcoma) y la presencia de estos elementos parece indicar un pronóstico especialmente malo. Los tumores filodes borderline presentan rasgos intermedios y su estroma recuerda al de un fibrosarcoma de bajo grado (1-3).

Tanto los tumores filodes benignos, como los borderline y los malignos pueden recidivar. El riesgo de reci-

diva oscila entre el 8% y el 65% según las series (1-3, 6, 7). Aunque se han publicado índices más altos de recidiva en los tumores filodes malignos que en los benignos, algunos investigadores sugieren que el riesgo de recidiva está más relacionado con la calidad de la resección que con los rasgos histológicos del tumor. Las metástasis, que suelen ser hematógenas, principalmente a pulmones y hueso, se producen en un 22% de los tumores filodes malignos y en un 4% de los tumores borderline. Generalmente, están constituidas solo por componente estromal. Se han usado varios marcadores como Ki-67 (índice de proliferación celular) o p53 que se correlacionan con la categoría histológica, siendo más alta su expresión en los tumores malignos, pero no se ha demostrado que sean factores predictores independientes de la evolución clínica. La expresión de c-kit (CD117) también puede ser un indicador de malignidad y recidiva, aunque los estudios al respecto son limitados (6, 7).

**Bibliografia**

1. O'Malley FP, Pinder SE. *Breast Pathology. A volume in the series foundations in diagnostic pathology*. Elsevier, 2006.
2. Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathogenesis and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Tract*. Second edition. Lyon: IARC Press; 2003. p 100-103.
3. Schnitt S. *Biopsy interpretation of the breast*. Lippincott Williams and Wilkins, 2009. p 166-177.
4. Bibbo M, Wilbur DC. *Comprehensive cytopathology*. Third edition. Elsevier, 2008. p 753-756.
5. Kocjan G. *Fine needle aspiration cytology. Diagnostic principles and dilemmas*. Springer, 2006. p 182-188.
6. Esposito NN, Mohan D, Brufsky A et al. Phyllodes tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1516-21.
7. Jara-Lazaro AR, Tan PH. Molecular pathogenesis of progression and recurrence in breast phyllodes tumors. *Am J Transl Res*. 2009; 1(1):23-34.



# Solución completa para el Servicio de Anatomía Patológica

## **Análisis molecular**

Detección VPH de 12 genotipos de alto riesgo y genotipo 16 y 18.  
Detección de mutaciones en B-RAF, K-RAS\* y EGFR\*



## **Análisis morfológico**

Roche Tissue Diagnostics ofrece la tecnología más innovadora para realizar técnicas de:

### HISTOQUÍMICA:

- Symphony
- Tinciones especiales

### INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN *IN SITU*

- Serie BenchMark
- BenchMark GX
- BenchMark XT
- BenchMark Ultra

### SISTEMAS DE ANÁLISIS

- Ventana Digital Pathology

### SOLUCIONES DE WORKFLOW

- Vantage
- Comunicación al LIS

\* pendiente marcado CE



*Innovación para la salud*

# XXVIII Jornades Citològiques Catalanes

## Citopatologia ocular

**Organiza:**

Fundacion Dexeus Salud de la Mujer  
Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción.  
USP-Institut Universitari Dexeus.

# Citología por impresión. Conjuntival y corneal en la patología de la superficie ocular

*María Fideliz de la Paz*

## Introducción

- Técnica no invasiva, rápida para un muestreo de las células superficiales de la superficie ocular.
- Diagnóstico de ojo seco, mucopolisacaridosis conjuntivitis neonatal por clamidia, queratitis por herpes simplex, herpes zoster, alergia ocular, quemaduras por alcalis, uveitis, etc.
- 1977, Egbert, Lauber y Maurice
  - Acetato de celulosa en la superficie ocular
  - 1979, Adams; mucosa conjuntival
  - 1980, Marner; aspecto serpentino de la cromatina nuclear en células epiteliales conjuntivales
  - 1982, Nelson; penfigoide ocular y ojo seco
  - 1984, Hatchell y Sommer; avitaminosis
  - 1986, Wittpen; avitaminosis
  - 1985, Tseng; metaplasia escamosa
  - 1986, Maskin y Bode; mucopolisacaridosis
- 77-80% resultado positivo confirmado por histología
- Alta sensibilidad y especificidad
- Ayuda en descartar diagnóstico diferencial: ojo seco intrínseco/extrínseco
- Evaluar la respuesta al tratamiento
- Recidivas o no de algunas enfermedades como neoplasias

## La superficie ocular

- Párpados
- Película lagrimal
- Conjuntiva bulbar, palpebral/tarsal
- Limbo
- Córnea

## Técnica

- Anestésico
- Aplicar papel de filtro (acetato celulosa) en la superficie ocular, nitrocelulosa
- Lado no brillante hacia abajo
- Presión aproximada de 40-45 gramos durante 2-3 segundos
- Despegar el papel suavemente
- Fijar

## Video

### Técnica

- Identificar la zona estudiada
- Antecedentes relacionados
- Celularidad para que sea una muestra válida
- 1-3 capas de células epiteliales obtenidas
- Tinción
- Microscopio convencional
- Inmunohistoquímica, citometría de flujo > antígenos, biomarcadores, etc. para aumentar su sensibilidad
- Microscopía electrónica

### Técnica

- Indicar la zona de la muestra, si es posible dibujar en la hoja de solicitud
- Muy importante la orientación
- Tinción
- Varios métodos de tinción
  - Nelson et. al.
  - Tseng et. al.
  - Murube et. al.



**PAS****Hematoxylin****Giemsa**

- Parametros estudiados
  - Estudio de la cantidad /calidad de la células de la superficie ocular
  - Conjuntiva: metaplasia escamosa
    - Densidad de las células caliciformes
    - Cambios morfológicos del epitelio
    - Nucleus:citoplasma
    - Queratinización
  - Córnea: presencia de células caliciformes confirma el diagnostico de una insuficiencia limbar
- Interpretación (Nelson)
- Interpretación (Murube)
- Interpretación (Tseng)

**Patología**

- Enfermedad extrínseca
- Queratoconjuntivitis Sicca
  - Metaplasia escamosa del epitelio conjuntival bulbar interpalpebral > conjuntiva bulbar inferior >> conjuntiva palpebral
  - Pérdida de células caliciformes (60-77%)
  - Mocos agregados a la conjuntiva bulbar
  - Escasa infiltración con células inflamatorias
  - Aumento en la estratificación epitelial
  - Diferenciación anormal, mismo fenotipo basal
  - Van Bijsterveld's Schema for dry eye
  - Oxford's Schema for dry eye
- Enfermedades intrínsecas
- Penfigoide Ocular Cicatricial o Síndrome de Stevens-Johnson
  - Perdida de células caliciformes en la conjuntiva bulbar (96-99%) y en la conjuntiva palpebral/tarsal (98-99%)
  - Infiltración con células inflamatorias proporcional al estadio de la enfermedad
  - Síndrome de Stevens-Johnson por sulfamidas
- Toxicidad por medicamentos

- Tumores de la superficie ocular
  - Decidir tipo de cirugía –más agresiva o menos agresiva
  - Respuesta al tratamiento
  - Recidiva
- Insuficiencia limbar – aniridia congénita, quemaduras químicas/térmicas, abuso de lentes de contacto, medicamentosa, queratoconjuntivitis atópica, múltiples cirugías, etc.
- Casos Clínico # 1
  - Mujer, 79 años
  - Operada de una “lesión” en el párpado superior del ojo derecho en otro centro
  - Quiere segunda opinión por otra “lesión” en el párpado superior del mismo ojo
- Caso Clínico # 2
  - Mujer, 54 años
  - Aniridia congénita: falta de iris total, patología del cristalino, glaucoma, hipoplasia macular, ojo seco, insuficiencia limbar primaria
  - Operada previamente con trasplante de limbo en anillo, trasplante central de la córnea
  - Opacificación del injerto central con vascularización a los 360°
- Caso clínico # 3
  - Varón, 21 años
  - Operado de LASIK hace un año
  - Resultado refractivo excelente
  - Dolor ocular al hacer esfuerzos visuales
  - Ojo rojo
  - Citología por impresión conjuntival en AO: metaplasia escamosa grado 3/5, células caliciformes escasas, NO se observa componente inflamatorio

**Conclusión**

- Citología por impresión conjuntival/corneal
- Técnica rápida, no invasiva
- Repetible
- Alta sensibilidad y especificidad
- Diagnóstico, pronóstico, respuesta al tratamiento
- Enfermedades intrínsecas/extrínsecas de la superficie ocular
- Correlación clínica es fundamental

# Citología de impronta conjuntival

Francesc Tresserra

Laboratorio de Citología. Departamento de Obstetricia,  
Ginecología y Medicina de la Reproducción  
USP-Institut Universitari Dexeus. Barcelona

El epitelio conjuntival esta constituido por células pavimentosas y células caliciformes mucosecretoras intercaladas. Su proporción es variable de una zona a otra. Este epitelio contribuye a la formación de la lágrima y su metaplasia, que representa la transformación de un epitelio secretor a otro no secretor, da lugar a alteraciones en la composición de ésta y a la sequedad ocular.

La impronta conjuntival es un procedimiento incruento que permite estudiar el grado de metaplasia y queratinización de la superficie ocular y estudiar otras patologías que puedan afectar a la conjuntiva y a la córnea.

**Tabla 1:** Técnica de PAS modificada para la impronta conjuntival.

Reactivo	Tiempo
Alcohol 70°	2 minutos
Agua	10 sumergidas
Acido peryódico	2 minutos
Agua	10 sumergidas
Leucofucsina	2 minutos
Agua	10 sumergidas
Metabisulfito sódico	2 minutos
Agua	10 sumergidas
Hematoxilina	2 minutos
Agua	10 sumergidas
Alcohol 95°	2 minutos
Alcohol 95°	2 minutos
Alcohol 95°	2 minutos
Xilol	5 minutos
Montaje con DPX	

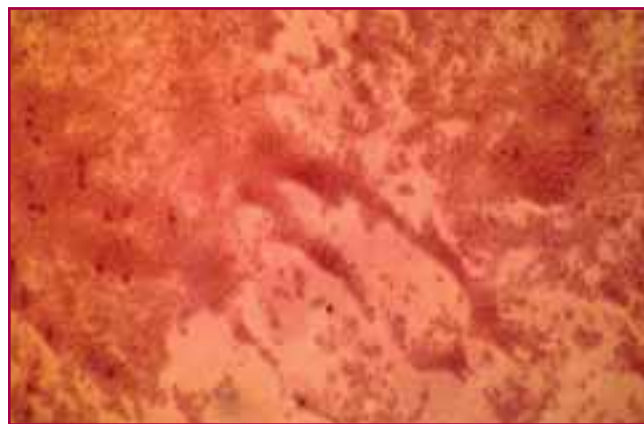
La toma de la muestra se efectúa con un filtro Millipore®, habitualmente de 0.025 µm y se identifica convenientemente la zona del ojo de la que procede la muestra y la lateralidad.

Con la finalidad de identificar la proporción de células caliciformes el filtro se tiñe con la técnica de PAS modificada (Tabla 1) con la que estas células mostrarán un citoplasma PAS positivo.

A mayor grado de metaplasia disminuye o desaparecen las células caliciformes, aumenta la relación núcleo-citoplasma, el núcleo se vuelve picnótico y el citoplasma adquiere morfología filamentososa.

Las categorías diagnósticas de la técnica son: epitelio conjuntival normal, pérdida de células caliciformes sin queratinización (Fig. 1), pérdida total de células caliciformes sin queratinización, queratinización leve, queratinización moderada y queratinización severa (Fig. 2).

En un periodo de 13 años, en nuestro centro hemos estudiado 689 improntas conjuntivales (621) o corneales (68) pertenecientes a 280 pacientes. El promedio de filtros fue de 2 por paciente con un rango de 1 a 5. En las improntas conjuntivales el material

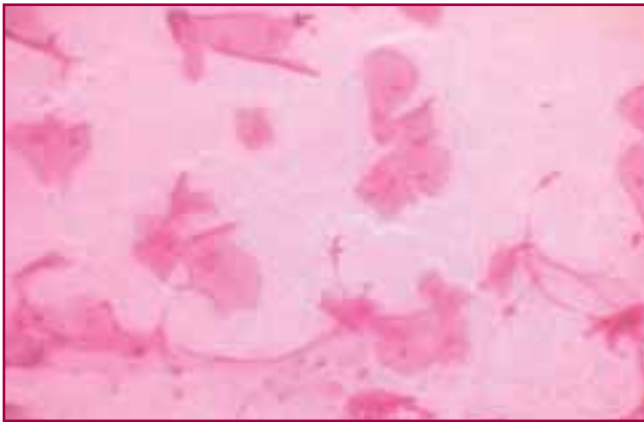


**Figura 1.** Pérdida parcial de células caliciformes sin queratinización.

fue óptimo en 572 (92%) casos y en las corneales en 50 (74%).

La presencia de células calciformes en la impronta conjuntival fue normal en 76 casos (13%), perdida parcial en 218 (39%) y total en 269 (48%). La queratinización fue leve en 127 (23%) casos, moderada en 70 (12%), severa en 5 (1%) y ausente en 361 (64%). La ausencia de células calciformes está relacionada con la presencia de queratinización.

Otras patologías que pueden diagnosticarse mediante esta técnica son la presencia de células atípicas, le-



**Figura 2.** Queratinización severa.

siones pigmentadas de la conjuntiva e incluso lesiones linfoproliferativas.

La técnica de la impronta conjuntival mediante un filtro permite establecer el grado de queratinización de la conjuntiva, diagnosticar algunas lesiones y es útil en el seguimiento de lesiones tumorales tras su exéresis.

#### **Bibliografía:**

1. Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728-733.
2. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1049-1051.
3. Vemuganti GK, Naik MN, Honavar SG, Sekhar C. Rapid intraoperative diagnosis of tumors of the eye and orbit by squash and imprint cytology. *Ophthalmology* 2004;111:1009-1015.
4. Boira M, Duch F, Tresserra F. Citología de impresión y LASIK. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003;24:381-383.

# Anatomía e histología del ojo

M<sup>a</sup> Ángeles Martínez Lanao

Servei d'Anatomia Patològica. USP Institut Universitari Dexeus. Barcelona

## Introducción

Los ojos constituyen el órgano periférico de la visión que comprende los globos oculares situados en la porción anterior de las órbitas rodeados de un conjunto de tejidos blandos. Estos están formados por tejido conectivo laxo, como la fascia orbito-ocular o cápsula de Tenon; tejido adiposo; músculos extrínsecos; vasos sanguíneos y nervios entre los que destaca el nervio óptico que conecta a cada uno de los globos oculares con el encéfalo. Además, en el ángulo supero externo

orbitario se encuentra la glándula lagrimal que forma parte del aparato lagrimal ocular. Los párpados con las pestañas permiten que solo una sexta parte de la superficie ocular sea visible desde el exterior, confiriendo una protección suplementaria a las superficies expuestas. Las arterias oftálmicas (ramas de la arteria carótida interna) se encargan de la irrigación arterial mientras que en el retorno venoso participan las venas vorticosas que drenan en las venas oftálmicas y éstas en el seno cavernoso.

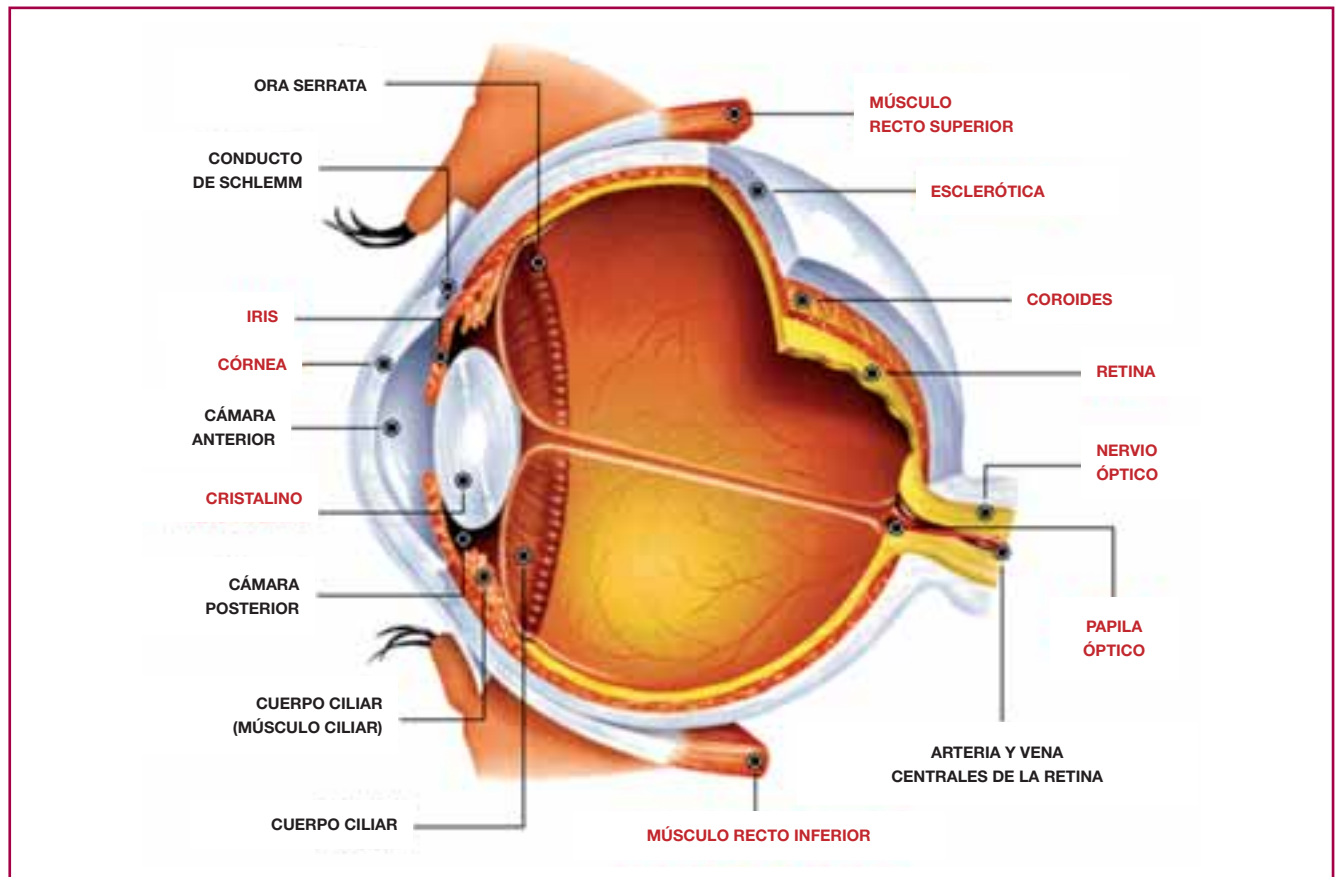


Figura 1. Anatomía del ojo humano

## Estructura del globo ocular

El globo ocular posee una forma aproximadamente esférica. Está formado por unas paredes constituidas por tres túnicas o capas concéntricas que desde la superficie al interior ocular son: la capa fibrosa externa, la capa vascular intermedia o úvea y la capa retiniana interna. Las paredes envuelven el contenido ocular que comprende: la cámara anterior y posterior, el iris con la pupila, el cristalino, la cámara vítrea, el humor acuoso y el humor vítreo.

La capa fibrosa externa está constituida por la córnea que ocupa el polo anterior ocular y por la esclera que abarca las zonas laterales y posteriores. Entre ambas se encuentra el limbo esclerocorneal.

La capa vascular intermedia contiene tres estructuras que en dirección antero posterior son el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. El iris y el cuerpo ciliar forman la úvea anterior y la coroides la úvea posterior.

La capa retiniana interna consta de dos partes: la porción óptica o visual de la retina, sensible a la luz y ubicada posterior y lateralmente; y la retina no visual o ciega situada anteriormente. Ambas porciones de la retina se unen por medio de una línea irregular llamada ora serrata a nivel del cuerpo ciliar.

## Córnea

La córnea es una estructura transparente, de forma elíptica, avascular y ricamente inervada. Está constituida por cinco capas que desde el exterior al interior del globo ocular son: el epitelio corneal, la capa de Bowman, el estroma corneal, la membrana de Descemet y el endotelio corneal. Puede considerarse una sexta capa al incluir como tal la lámina basal del epitelio corneal.

## Esclera

La esclera es una membrana fibrosa muy resistente, opaca y de coloración blanquecina en el adulto. Está atravesada, posteriormente, por el nervio óptico y por un conjunto de canales o conductos emisarios por los que entran y salen del globo ocular diferentes ramas vasculares y nerviosas. Histológicamente se divide en tres capas: la episclera, más externa; el estroma y la lámina fusca que se une a la coroides.

## Limbo esclerocorneal

Es la zona de transición entre la córnea y la esclera. Contiene estructuras como el sistema trabecular o el

canal de Schlemm involucrados en el drenaje del humor acuoso y es una vía de abordaje quirúrgico en numerosas intervenciones oculares.

## Conjuntiva

Es una delgada membrana mucosa que recubre: la porción posterior de los párpados (conjuntiva palpebral o tarsal) y parte de la superficie escleral a partir del limbo esclerocorneal (conjuntiva bulbar u ocular) uniéndose ambas en un fondo de saco denominado fórnix. Histológicamente consta de un epitelio columnar que contiene células caliciformes, más abundantes en la porción del fórnix y que se transforma en epitelio escamoso en las áreas de transición con el epitelio corneal y con la piel.

## Coroides

La coroides es la porción más posterior de la capa vascular intermedia y se sitúa entre la esclera por fuera, la retina por dentro y el cuerpo ciliar por delante. Está formada por estroma ricamente vascularizado, con numerosas arteriolas y vénulas anastomosadas que a medida que se dirigen hacia la retina convergen en la capa coriocapilar, una densa red de vasos capilares separados de la retina por la membrana de Bruch. Ésta constituye la membrana basal del epitelio pigmentario retiniano, la capa más externa de la retina. La coroides contiene abundantes melanocitos que dan un color parduzco a esta capa.

## Cuerpo ciliar

El cuerpo ciliar limita posteriormente con la coroides y anteriormente con el iris. Tiene una forma triangular formando un anillo completo alrededor del globo ocular. Anatómicamente existen dos partes bien diferenciadas: la *pars plana* y la *pars plicata*. Esta última contiene los procesos ciliares, conjunto de pliegues encargados de secretar el humor acuoso y origen de las fibras zonulares que van a insertarse en el cristalino formando el ligamento suspensorio. Histológicamente está constituido por un componente epitelial, estromal y muscular. El epitelio reviste la superficie interna del cuerpo ciliar y consta de una doble capa de células epiteliales: una interna no pigmentada y una externa pigmentada. El estroma está formado por tejido fibro-vascular laxo que con la edad se hialiniza. Fibras de músculo liso se disponen en haces radiales, circulares y longitudinales constituyendo el músculo ciliar.

### Iris

El iris es la porción más anterior de la capa vascular intermedia adoptando una disposición ventral en el interior del globo ocular a continuación del cuerpo ciliar. Tiene una forma de disco perforado en su centro por un orificio circular, la pupila y constituye la porción coloreada del ojo. Por su ubicación cabe distinguir una superficie anterior, enfrentada a la córnea; una superficie posterior que mira hacia la cámara posterior; un margen pupilar y una base o raíz, punto de inserción del iris al cuerpo ciliar. Al igual que este último también contiene un componente epitelial, estromal y muscular. El epitelio reviste la superficie posterior del iris y a diferencia del cuerpo ciliar las dos capas que lo componen están fuertemente pigmentadas. El estroma fibro-vascular contiene vasos de paredes colagenizadas que ofrecen una falsa imagen de arterioloesclerosis y el componente muscular se dispone formando el músculo esfínter y el músculo dilatador de la pupila. La cantidad de melanocitos presentes en el estroma determina la coloración del iris. La disposición radial de los diferentes elementos vasculares, estromales y musculares determina la formación de pliegues o crestas y surcos en la superficie anterior del iris que le confieren un aspecto trabecular.

### Retina

La retina visual o simplemente retina está formada por el epitelio pigmentario (capa más externa de la retina que descansa sobre la membrana de Bruch de la coroides) y por el neuroepitelio. Este último contiene diferentes tipos de neuronas y células neurogliales que se disponen en nueve capas. La más interna de ellas, la capa de fibras de las células ganglionares, converge en la papila óptica para dar origen al nervio óptico. A partir de la ora serrata las nueve capas del neuroepitelio se convierten en una única capa celular que junto con el epitelio pigmentario pasan a revestir la superficie interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris formando la retina no funcional o ciega. Así, el componente epitelial del cuerpo ciliar y del iris constituye la prolongación anterior de la retina.

### Cámara anterior

Es la cavidad situada entre la córnea por delante, el iris por detrás y el ángulo iridocorneal como límite periférico.

### Cámara posterior

La cámara posterior es el espacio comprendido entre el iris por delante, el cristalino por detrás y el cuerpo ciliar como límite periférico. Tanto la cámara anterior como la posterior están ocupadas por el humor acuoso.

### Cristalino

El cristalino es una lente intraocular, biconvexa, situada inmediatamente por detrás del iris y que mantiene su posición gracias a la acción de las fibras zonulares que constituyen el ligamento suspensorio del cristalino. Está formado por una cápsula y un epitelio de células cúbicas en la superficie anterior que se transforman en fibras progresivamente anucleadas hacia el interior o núcleo del cristalino.

### Cámara vítrea

Espacio comprendido entre la cara posterior del cristalino y la superficie interna de la retina. Está ocupada por el humor vítreo.

### Bibliografía

1. Richard L. Drake, Wayne Vogl, Adam W.M. Mitchell. Gray Anatomía para estudiantes. 1ª ed. Madrid: Elsevier España; 2005.
2. Abraham L. Kierszenbaum. Histología y biología celular. Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2008.
3. David J. Apple, Maurice F. Rabb. Ocular Pathology Clinical Applications and self-Assessment. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998.
4. Stephen S. Sternberg, M.D. Histology for Pathologists. Nueva York: Raven Press; 1992.

# Citologia de l'humor aquós i l'humor vitri

G.Fabra i Pañella

Laboratori de Citologia. Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Medicina de la Reproducció  
USP Institut Universitari Dexeus. Barcelona

**L'humor aquós** és un fluid segregat pel cos ciliar, flueix des de la càmera posterior a l'anterior, cap a l'angle entre còrnia i iris, i d'aquí, a través d'un entramat de trabècules entra al canal d'Schlemm. És una font de nutrients pel cristal·lí i la còrnia, transportant aminoàcids, àcid ascòrbic i glucosa. És un medi no refractari per la còrnia.

**L'humor vitri**, també anomenat cos vitri, és una massa gelatinosa transparent constituïda per col·lagen, proteïnes solubles, àcid hialurònic i aigua. És un medi no refractari pel cristal·lí.

Ambdós tipus de mostres s'obtidran per PAAF. Si el temps entre l'obtenció de la mostra i la recepció-processat de la mateixa és menor a una hora no cal fixarla. Però si el temps sobrepassa l'hora l'hauem de posar en un medi de cultiu (tipus albúmina de sèrum boví) o fer servir un fixador suau.

Una vegada tenim la mostra al laboratori, podem citocentrifugar-la a 500rpm/5min i/o fer cell-block, amb agar o parafina. I si hi han fragments de teixit es processaran com una biòpsia.

Segons el diagnòstic podem necessitar tècniques addicionals, fer tincions especials i/o immunocitoquímica.

Les mostres poden ser acel·lulars o cel·lulars, en el cas de que siguin acel·lulars podem trobar:

- **Escames:** contaminant per la punció a través de la conjuntiva.
- Fragments de **cataracta**.
- Dipòsits de **pigment**.
- Dipòsits de **Calci**.
- Cristalls de **colesterol**.
- Dipòsits d'**amiloide**.

Les mostres cel·lulars les classifiquem com:

**HEMORRÀGIQUES:** eritròcits, cèl·lules fantasma, hemosideròfags i fibrina.

**INFLAMATÒRIES:** limfòcits madurs. Si veiem macròfags, monòcits, cèl·lules plasmàtiques i leucòcits, ho diagnosticarem d'inflamació crònica inespecífica, sempre i quan s'exclouï la presència de microorganismes i cèl·lules neoplàsiques.

**INFECCIOSES:**

- **Abundants leucòcits** suggereixen endoftalmitis bacteriana.
- **Eosinòfils** suggereixen endoftalmitis per nematodes, descartar leucèmia mielòide eosinofílica.
- **Macròfags** suggereixen toxoplasmosis ocular, endoftalmitis per *Micobacterium*, *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Histoplasmosis*...



Figura 1. Amiloidosis (10x).



Figures 2 i 3. Limfoma intracel·lular (40x).

- **Macròfags i cèl·lules multinucleades** suggereixen un procés granulomatós per fongs o tuberculos, sarcoidosis, citomegalovirus, herpes, sífilis...

**NEOPLÀSIQUES:** (Poden simular inflamacions):

- Carcinomes metastàtics
- Melanomes
- Limfoma retinal
- Retinoblastoma
- Leucèmia

El limfoma intraocular és la neoplàsia que més fàcilment es pot confondre amb un procés inflamatori.

La majoria de limfomes intraoculars són limfomes no-Hodgkin de cèl·lula gran i de tipus B, extranodulars.

Tenen una incidència de 1% dels limfomes no-Hodgkin.

La mitjana d'edat és de 65 anys.

En un 75 % dels casos és bilateral.

Aproximadament un 60-80% dels pacients amb limfoma intraocular primari desenvolupen un limfoma al sistema nerviós central.

### Bibliografia

1. Coupland SE. The pathologist's perspective on vitreous opacities. *Eye*. 2008; 22: 1318–1329.
2. Sen HN, Bodaghi B, Hoang PL, Nussenblatt R. Primary Intraocular Lymphoma: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009; 17:133–141.
3. Davis JL. Diagnosis of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004; 12: 7–16.
4. Choi JY, Kafkala C, Foster S. Primary Intraocular Lymphoma: A Review. *Semin Ophthalmol*. 2006; 21:125–133.



# Roda de casos

# PAAF del granuloma central de cèl·lules gegants

Miriam Gené, Salomé Martínez

H.U. Joan XXIII. Tarragona

## Introducció

El granuloma central de cèl·lules gegants és una lesió poc freqüent, ràpidament expansiva, que afecta principalment l'esquelet facial, i que és considerada una de les lesions benignes de la mandíbula (1).

## Cas clínic

Dona de 17 anys amb tumoració al maxil·lar superior dret de 3x4 cm, dolorosa, amb aprimament de la cortical òssia, sense ruptura. Es realitza PAAF de la lesió obtenint-ne extensions de fons hemàtic, amb cel·lularitat constituïda per nombroses cèl·lules gegants multinucleades de tipus osteoclast, amb nuclis rodons i cromatina finament granular (Fig. 1 i 2), i cèl·lules mononucleades monomorfes, no cohesives, amb nuclis ovals o rodons, cromatina fina, nuclèol poc evident i escàs citoplasma, sense atípies citològiques (Fig. 2). El diagnòstic citològic va ser de proliferació de cèl·lules gegants suggestiva de granuloma central de cèl·lules gegants. L'extirpació de la lesió va mostrar una proliferació de patró difús, cons-

tituïda pels dos tipus cel·lulars ja descrits, immersos en estroma amb petits vasos de parets primes, concloent-ne el diagnòstic de Granuloma central de cèl·lules gegants (GCCG).

## Discussió

El granuloma central de cèl·lules gegants és una lesió expansiva, de creixement ràpid, que afecta principalment als maxil·lars (2). Correspon al 7% de totes les lesions benignes d'aquesta localització (1), afectant més freqüentment al sexe femení, entre la primera i tercera dècades de la vida (3).

Els principals diagnòstics diferencials s'han d'establir amb el tumor de cèl·lules gegants, el tumor marró del hiperparatiroidisme i el quist ossi aneurismàtic. Les dades clíniques, radiològiques i de laboratori permeten realitzar aquesta distinció.

La PAAF d'aquest tipus de lesions permet realitzar una aproximació diagnòstica i, en ocasions, substitueix l'estudi biòptic, sobre tot en casos de recurrències (4).

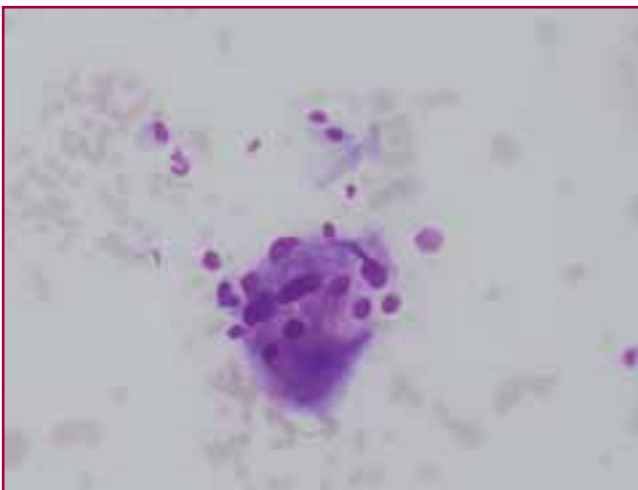


Figura 1.

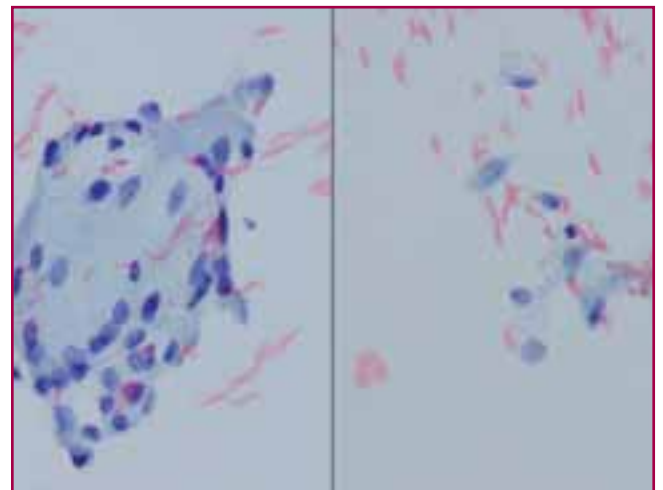


Figura 2.

**Bibliografia**

1. Sass SM, Pinto MC, Jebahi Y, Bortolon L. Giant cell reparative granuloma in the mandible. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Apr;76(2):273.
2. Bilodeau E, Chowdhury K, Collins B. A case of recurrent multifocal central giant cell granulomas. *Head Neck Pathol*. 2009 Jun;3(2):174-8. Epub 2009 Jun 11.
3. Akerman M, Domansky HA, Jonsson K. Fine-needle aspirates of Bone Tumors. *Monographs in Clinical Cytolgy*. Vol 19.
4. Castro WH, Filho EC, de Souza PE, Gomez RS. Immunocytochemistry of fine-needle aspirates from central giant cell granuloma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Aug;36(4):301-3.

# Tumor sòlid pseudopapil·lar de pàncreas

Maria Pané, Isabel Català, Pilar Gómez, Carme Loras\*, Núria Baixeras, Roger Llatjós  
Hospital de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona

\* Servei d'Àparell Digestiu. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.  
Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

## Història clínica

Dona de 37 anys amb troballa incidental de tumoració a cap de pàncrees en un estudi radiològic per pneumònia. Es practica estudi de la lesió mitjançant ecoendoscòpia i punció aspiració amb agulla fina (PAAF).

## Característiques citològiques

La tinció ràpida amb Diff Quik mostrava extensions molt cel·lulars amb presència de cèl·lules petites, rodones, amb poc citoplasma, disposades al voltant d'eixos fibrovascular, formant estructures pseudopapil·lars, amb presència d'abundants cèl·lules aïllades. Ocasionalment, s'observaven algunes cèl·lules gegants multinucleades. A la tinció de Papanicolaou, les cèl·lules mostraven nuclis rodons o ovalats, membrana nuclear regular, cromatina fina i nuclèol central. Part del material es va processar per a bloc cel·lular obtenint seccions que mostraven característiques similars a les extensions citològiques. A l'estudi immunocitoquímic, es va demostrar positivitats intenses per

a CD56, Vimentina i receptors de progesterona i positivitat feble per a CAM 5.2 i CD10. Les tincions per a Cromogranina, Sinaptofisina i receptors d'estrògens van resultar negatives.

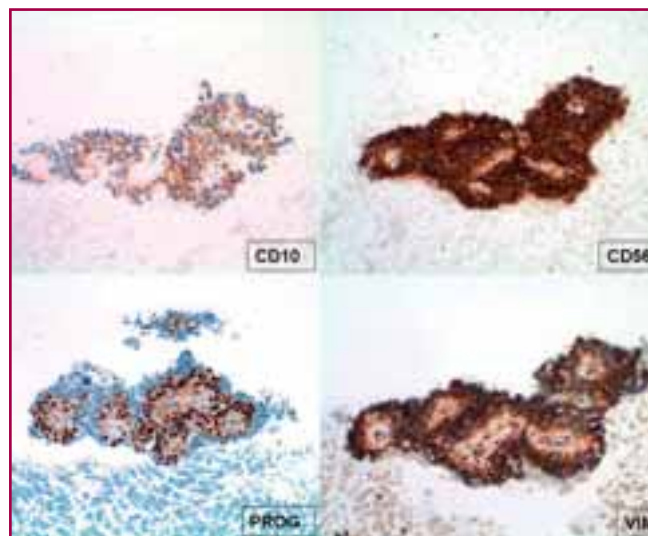
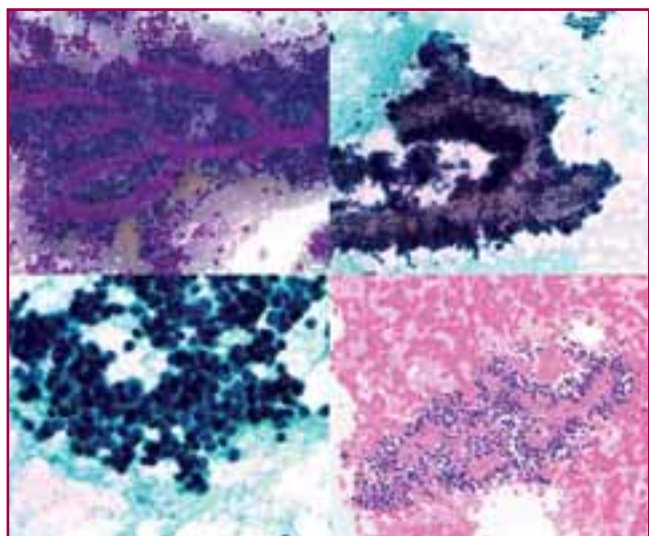
## Diagnòstic

Tumor sòlid pseudopapil·lar de pàncrees (TSP).

## Discussió

Els tumors pancreàtics poden classificar-se essencialment en dues categories: lesions sòlides i lesions quístiques. Dins les lesions quístiques trobem:

- Neoplàsies quístiques **mucinoses**.
- Neoplàsies quístiques **seroses**.
- Neoplàsies **mucinoses papil·lars intraductals**.
- Tumor sòlid pseudo-papil·lar.
- Pseudoquist.
- Quist de retenció.



Les lesions majoritàriament sòlides inclouen:

- Adenocarcinoma ductal.
- Tumors endocrins.
- Tumor sòlid pseudo-papil·lar.

El nostre cas va presentar-se com una lesió sòlida, ben delimitada, localitzada a nivell de cap de pàncrees. Tenint en compte les dades clíniques i l'aspecte citològic de la lesió, els principals diagnòstics diferencials a considerar són els tumors neuroendocrins, l'adenocarcinoma acinar i la neoplàsia mucinosa quística.

Els **tumors neuroendocrins** solen presentar-se com a tumors sòlids, normalment a cos o cua de pàncrees. Citològicament, es caracteritzen per la presència de cèl·lules de mida petita-mitjana, amb nuclis rodons i cromatina en "sal i pebre", disposades en petits grups amb formació de rosetes. No es freqüent la presència d'estructures papil·lars. Habitualment expressen marcadors neuroendocrins (sinaptofisina i cromogranina A), citoqueratina i E-cadherina (tinció de membrana). A diferència del TSP, és infreqüent l'expressió de vimentina. La tinció per a  $\beta$ -catenina és de membrana als tumors neuroendocrins i nuclear i citoplasmàtica al TSP.

El **carcinoma acinar** és més freqüent en homes, a diferència del TSP (ratio dones:homes 10:1). Es presenta a les extensions citològiques en forma de grups dehiscent de cèl·lules amb nuclis grans i nuclèol prominent. Solen presentar necrosi. A l'estudi immunohistoquímic, s'observa positivitat per a citoqueratina,  $\alpha$ 1-antitripsina, lipasa i  $\beta$ -catenina (tinció de membrana) i negativitat per a marcadors neuroendocrins i vimentina.

La **neoplàsia quística mucinosa** es presenta usualment com una massa quística, unilocular constituïda per cèl·lules de tipus columnar arranjades en fragments papil·lars o grups de mida variable, nedant en

un fons mucoide. Les cèl·lules mostren nuclèol prominent i vacúols intracitoplasmàtics i poden presentar diferents graus d'atípia nuclear. Les tincions immunohistoquímiques revelen positivitat per a citoqueratines i  $\beta$ -catenina (tinció de membrana) i negativitat per a vimentina, marcadors neuroendocrins i receptors de progesterona.

## Bibliografia

1. Chatzipantelis P, Salla C, Apostolou G, Christodoulou L, Kakiopoulos G, Patralexis C. Endoscopic ultrasound-guided Fine Needle Aspiration cytology diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. A report of 3 cases. *Acta cytologica* 2010; 54 (5):701-706.
2. Bardales R, Centeno B, Shawn Mallery J, Lai R, Pochapin M, Guiter G, Stanley MW. Endoscopic ultrasound-guided Fine Needle Aspiration cytology diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. A rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorphologic features. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:654-662.
3. Burford H, Baloch Z, Liu X, Jhala D, Siegal GP, Jhala N. E-cadherin/b-catenin and CD10. A limited immunohistochemical panel to distinguish pancreatic endocrine neoplasm from solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas on endoscopic ultrasound-guided Fine-Needle Aspirates of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:831-839.
4. Jhala N, Siegal GP, Jhala D. Large, clear cytoplasmic vacuolization. An under-recognized cytologic clue to distinguish solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas from pancreatic endocrine neoplasms on Fine-Needle Aspiration. *Cancer* 2008; 114:249-254.

# Metastasi d'adenocarcinoma d'endometri a citologia urinària

Roser Esteve, Manel Solé

Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona

## Resum d'història clínica

Dona de 58 anys, amb antecedent d'adenocarcinoma d'endometri tractat amb quimioteràpia i cirurgia. Quatre mesos després de la cirurgia presenta hematuria. Cistoscòpia sense lesions tumorals. Es practica rentatge vesical.

## Característiques citològiques

Mostra hemorràgica amb cel·lularitat escassa en les mostres processades de forma convencional. El processament amb ThinPrep permet observar cèl·lules atípiques aïllades o en grups tridimensionals sense arranjament definit. Les cèl·lules són de nuclis grans, rodons, hiper Cromàtics i amb un o més nuclèols petits. Els citoplasmes són relativament escassos y poc densos. (Fig. 1 i 2).

## Diagnòstic

Positiu per cèl·lules malignes, compatible amb metastasi d'adenocarcinoma d'endometri.

## Comentari

En aquest cas el diagnòstic es basa en gran mesura en les dades de la història clínica que, com és habitual, no s'aportaven en la sol·licitud d'estudi citològic. En realitat, la pacient havia debutat amb malaltia disseminada i es va diagnosticar inicialment en una adenopatia supraclavicular, nou mesos abans. Poc després de la histerectomia va presentar progressió de la neoplàsia, amb compromís greu d'òrgans abdominals. Tot i que la cistoscòpia no va identificar masses tumorals, la paret era difusament edematosa, amb una imatge que podria correspondre a infiltració neoplàsica. Va ser exitus sis dies després de la cistoscòpia.

L'aspecte citològic i l'agressivitat de la neoplàsia ens van fer pensar en un carcinoma serós papil·lar d'endometri. La p53, però, no va mostrar el patró de positivitat difusa característic, i la histologia de les mostres prèvies era més pròpia d'un adenocarcinoma endometriode d'alt grau.

En una mostra de rentat vesical, un carcinoma d'alt grau és urotelial mentre no es demostrï el contrari.

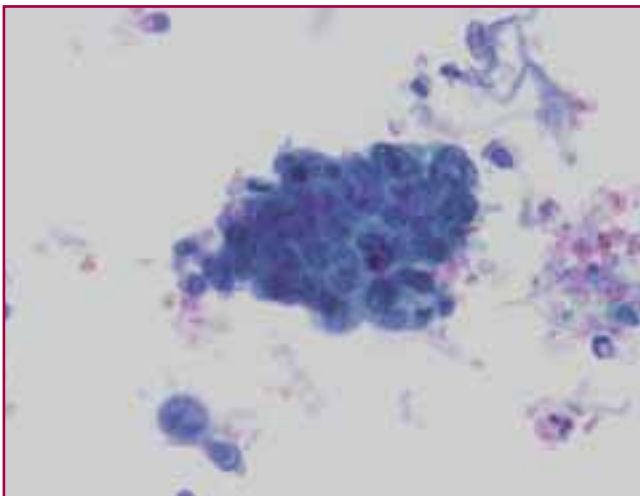


Figura 1.

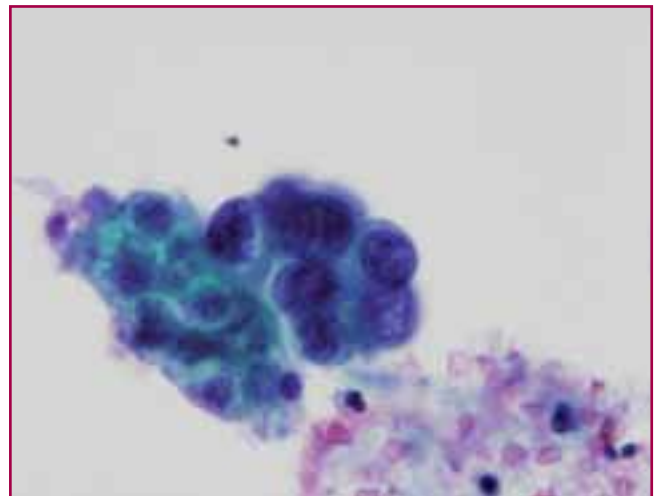


Figura 2.

La morfologia del carcinoma urotelial d'alt grau és molt variada, tot i que, en citologia exfoliativa, tendeixen a adoptar un patró més dispers que els tumors de baix grau. En un cas en què predominen els grups tridimensionals, encara es podrien plantejar altres opcions de tumors primaris, com els carcinomes micropapil·lars d'uroteli o els adenocarcinomes vesicals.

Les neoplàsies “secundàries” de la bufeta urinària es poden produir per extensió directa d'òrgans adjacents, per metastasi o per afectació de limfoma/leucèmia (1). El carcinoma d'endometri sol afectar per extensió directa, encara que aquest fenomen és molt més freqüent en càncer colorectal, de pròstata i de coll uterí. En aquest cas, l'afectació va ser probablement per via hematògena o limfàtica. Els orígens més freqüents de metastasi a bufeta urinària són estòmac, melanoma, pulmó i mama. Pràcticament tots aquest tipus tumors tenen el seu imitador en l'uroteli (adenocarcinomes uracals de tipus intestinal, carcinomes escamosos primaris, carcinomes urotelials amb pigment, i fins i tot carcinomes utotelials amb trets similars a carcinoma lobel·lar de mama) (2).

Es possible que la major part de les infiltracions neoplàsiques a bufeta urinària no arribin a descamar a

la llum. Hi ha molt poques referències de metastasis diagnosticades per citologia urinària (3,4). Aquesta possibilitat, però, s'ha de tenir en compte en pacients amb neoplàsies d'altres localitzacions, especialment quan les característiques citològiques són inusuals.

### Bibliografia

1. Bates AW, Balthun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology* 2000; 36, 32–40.
2. Morichetti D, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. Secondary neoplasms of the urinary system and male genital organs. *BJU Int.* 2009; 104:770-6.
3. Bardales RH, Pitman MB, Stanley MW, Korourian S, Suhrland MJ. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder adenocarcinoma. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1998;84:335-43.
4. Edgerton ME, Hoda RS, Gupta PK. Cytologic diagnosis of metastatic ovarian adenocarcinoma in the urinary bladder: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 1999 Mar;20(3):156-9.

# Tumor germinal maligne a líquid cefaloraquidi

Francesc Alameda, Gloria Famades, Empar Quiñonero, Nuria Juanpere  
Hospital del Mar. Barcelona

## Resum d'història clínica

Noi de 19 anys amb cefalea frontal d'uns 20 dies d'evolució amb mareig, náusea i vòmits. Una TC mostra hidrocefalia supratentorial de predomini a VL, amb un tumor cerebral a la línia mitja afectant els forats de Monro. No es veuen d'altres llesions.

El malalt es intervingut i es recull líquid cefaloraquidi dels ventricles laterals que ens és enviat immediatament.

## Descripció microscòpica

Líquid hemàtic em el que es veuen alguns limfòcits i grups de cèl·lules de nucli clar, gran, irregular amb nuclèol marcat. El citoplasma és escàs.

Donada la poca representació cel·lular s'informa com a positiu per a cèl·lules malignes de tumor embrionari i l'estudi immunohistoquímic es fa a la peça quirúrgica.

## Diagnòstic final

Teratoma amb tumor germinal maligne que mostra els següents components: Seminoma, Tumor del sac vitelí, i Teratoma inmadur (component neuroectodèrmic inmadur).

## Discussió

L'estudi del LCR en temps intraoperatori és una situació inusual. De fet en aquest cas no es va processar com una intraoperatoria sino com si fós un líquid cefaloraquidi usual. El 90% dels LCR són negatius per a tumor. La sensibilitat del LCR per al diagnòstic de malignitat de qualsevol tipus és de aproximadament el 60% pero augmenta en relació a les següents variables: a) Quantitat enviada per a estudi (més sensibilitat a més quantitat) b) Repetició de la extensió (que es pot fer si s'en té suficient quantitat). I c) afectació del LCR per el tumor, ja sigui a l'espai subaracnoidal o al sistema ventricular.

L'especificitat és en general del 95%.

Els tumors que poden ser representats al LCR són el grup limfoma/leucèmia, metástasi (pulmó i mama com a primaris principals) i tumors primaris. D'aquests un petit grup tenen tendència a afectar el LCR i són: els medul·loblastomes, els tumors de la pineal, els tumors del plexe coroidal, els ependimomes, i els astrocitomes, quan afecten a l'espai subaracnoidal.

Els tumors germinals són tumors de la línia mitja i poden afectar també la pineal. Es classifiquen com els de l'ovari o el testicle, són més freqüents als homes a les tres primeres dècades de la vida i citològicament també són iguals que els de testicle i d'ovari. Rarament són intraparenquimàtics. Acostumen a produir beta HCG, alfa-fetoproteïna i CEA. Poden ser purs (Seminomes, Yolk sac, etc), o mixtes i usualment aquests són teratomes més o menys madurs, associats a seminomes, carcinomes embrionaris, etc.

El LCR es pot utilitzar per al seguiment d'aquests malalts operats. Alguns autors utilitzen directament la determinació de gonadotrofina coriònica o CEA al LCR.

## Bibliografia

1. Burger PC, Scheithauer BW, AFIP. Atlas of tumor Pathology. Tumors of the CNS. AFIP. Washington, 2007.
2. Vaquero J, Coca S, Martinez R, Atlas de Diagnostico intraoperatorio en tumours cerebrales. Editores Médicos SA, Madrid 2001
3. Timperley WR: Cerebrospinal Fluid examination and direct brain preparations. Chap 43, pp 943-75, en Gray W, McKee GT. Diagnostic Cytopathology. Churchill Livingstone Elsevier Science, 2003
4. Cibas E. Cerebrospinal Fluid Cytology. Theoretical-practical course of Non-Gyn Cytopathology. Barcelona 2011.



# PAAF de carcinoma mucoepidermoide de tràquea

R. Muns

Hospital de Mataró. Barcelona

Dona de 50 anys que consulta per dísipnea. Havia estat intervinguda 13 anys abans per un carcinoma adenoide quístic (CAQ) de glàndula submaxil·lar, i havia rebut posteriorment radioteràpia. La broncoscòpia mostrava a nivell de la tràquea, una lesió exofítica, pediculada, de la que es fa PAAF.

La citologia mostrava abundants cèl·lules generalment en grups o plaques, la major part d'elles amb citoplasmes poligonals, densos, ben definits alternant amb d'altres que tenen els citoplasmes vacuolats, i un o més nuclis discretament irregulars, hiperromàtics, amb nucleols i encara d'altres cèl·lules d'aparença escamoide. No vàrem veure cel·lularitat que suggerís un CAQ. Davant la presència de la cel·lularitat descrita, on semblava veure's una doble diferenciació, el nostre diagnòstic va ser de compatible amb carcinoma mucoepidermoide.(MEC)

La pacient va ser operada en un altre centre, confirmant-se el diagnòstic de MEC. Als 10 mesos de la intervenció la pacient està bé, lliure de malaltia.

Els tumors traqueals són infreqüents, constituint tan sols el 0'2% de les neoplàsies malignes de l'aparell respiratori als USA. En una revisió feta al Massachussets General Hospital, que comprenia 40 anys es van tro-

bar 153 tumors traqueals, dels quals 140 eren CAQ, 14 eren MEC i 3 adenomes pleomòrfics.

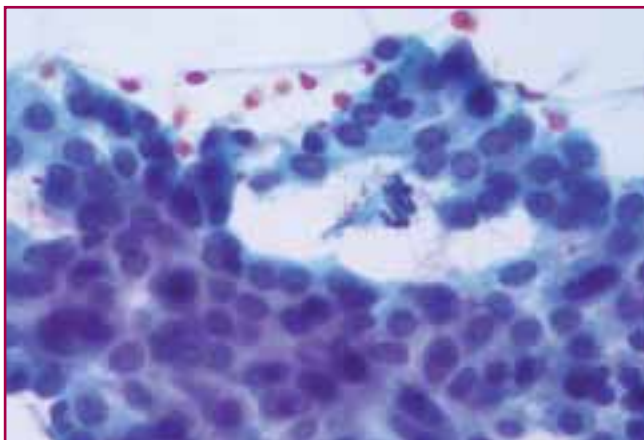
La simptomatologia sol ser tos, dificultat respiratòria, estridor i amb freqüència simula asma.

Els MEC són tumors que s'originen a glàndules submucoses traqueals. La seva morfologia és com la dels tumors de glàndula salival, ocasionalment també poden ser quístics. La majoria són de baix grau, que solen ser pediculats, però també n'hi ha d'alt grau.

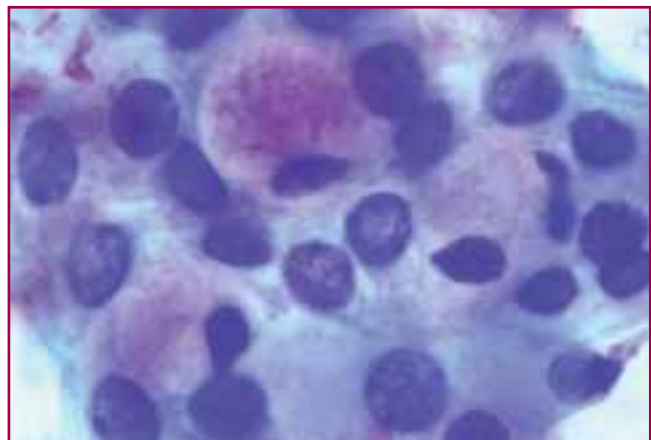
El tractament d'elecció és quirúrgic, que pot tenir diverses formes, però també es pot fer resecció endoscòpica i en els inoperables s'ha utilitzat radioteràpia, làser, criocirurgia, braquiteràpia etc. o la col·locació d'un stent.

Els MEC de baix grau solen tenir poca tendència a la invasió o a donar metàstasis, de forma que tenen bon pronòstic. Els d'alt grau són més agressius, amb una supervivència als 5 anys al voltant del 75%. Globalment, un 95% de pacients amb MEC de tràquea o pulmó són vius als 5 anys i al voltant de 86% als 10 anys.

Aquest cas és també remarcable pel fet de que la pacient hagi tingut dues tumoracions malignes de glàndula salival.



**Figura 1.** Plaques de cèl·lules intermèdies i d'aspecte escamoide



**Figura 2.** Algunes cèl·lules amb mucosecreció

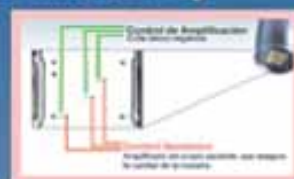
**Bibliografía**

1. Gaissert HA et al.: Tracheobronchial gland tumors. Cancer control, Vol 13 n° 4, 286-294, 2006.
2. Molina, JR et al.: Primary salivary gland-type lung cancer. Spectrum of clinical presentation, histopathologic and prognostic factors. Cancer 110, 2253-9, 2007.
3. Whitt JC et al.: Multiple malignant salivary gland neoplasms: mucoepidermoid carcinoma of palate and adenoid cystic carcinoma of floor of the mouth. Head Neck Pathol 2 (1) 41-8, 2008.

# CLART® HPV2

Genotipado de Papilomavirus Humano mediante microarray

- **Detección específica de 35 tipos de HPV.**
- Lectura de resultados automática/software específico.
- Alta especificidad y sensibilidad.
- Para muestras de citología líquida, forundas y tejido incluido en parafina.
- Tecnología microarray de bajo coste.



# CLART® ENTHERPEX

Genotipado de 8 tipos de Herpesvirus Humano y Enterovirus mediante microarray

VIRUS HERPES SIMPLEX TIPO 1
VIRUS HERPES SIMPLEX TIPO 2
VIRUS VARICELLA-ZOSTER
VIRUS EPSTEIN-BARR
CITOMEGALOVIRUS
VIRUS HERPES HUMANO 6
VIRUS HERPES HUMANO 7
VIRUS HERPES HUMANO 8
ENTEROVIRUS HEMERICO Coxsackievirus, Poliovirus, y Echovirus



- Tira de 8 pocillos CLART® Strip.
- Procesamiento conjunto de 8 a 96 muestras.
- Lectura de 8 a 96 muestras al mismo tiempo.

CE - IVD



# Metàstasi tiroïdal d'adenocarcinoma

Tarroch X., García F.

Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona

## Història clínica

Home de 50 anys.

Antecedents patològics:

- Ex-enòlic sever.
- Virus C detectat en 1999. Cirrosi hepàtica.
- Fa 6 anys, orquiectomia dreta per seminoma espermatocític multinodular
- Fa 5 anys, duodenopancreatectomia cefàlica per adenocarcinoma ben diferenciat de l'ampolla de Vater.

Motiu de consulta: durant el control del malalt es detecta per TAC una lesió hipodensa a hemitiroïdes dret. Per Ecografia el nòdul dret era sòlid-quístic, heterogeni, de 2,4 cm. de diàmetre màxim, i s'observava a lòbul esquerre dos nòduls, sòlids de 0,6 i 1 cm. de diàmetres màxims, amb alguna calcificació. Amb el TAC també es van identificar dos nòduls pulmonars bilaterals (a lòbul mig dret i superior esquerre) sospitosos de metàstasi. Totes les lesions es captaven amb el PET.

Es va fer PAAF del nòdul de tiroïdes dret.

Al mateix temps es va estudiar les lesions pulmonars amb BAS, BAL i biòpsia.

## Troballes citològiques

Extensions de fons hemàtic, amb molt escàs col·loide. Cel·lularitat moderada, composta per una doble població amb cèl·lules fol·liculars, disposades en plaques i macrofol·liculs i cèl·lules epitelials disposades aïllades, en grups tridimensionals i plaques, algunes amb un ribet perifèric de cèl·lules cilíndriques. Les cèl·lules eren de nuclis rodons u ovals, de cromatina fina, amb escassa atípia i citoplasma delicat, clar, ocasionalment cilíndric. (Figs. 1-3).

Diagnòstic citològic: Adenocarcinoma metàstàtic.

## Discussió

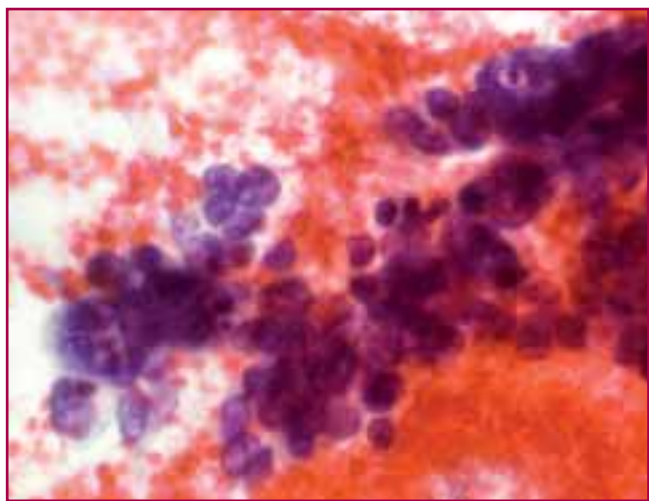
Al mateix temps també es van diagnosticar les lesions pulmonars com a metàstasi d'adenocarcinoma amb un perfil immunohistoquímic (Citoqueratina 7 i 20 positives i TTF1 negatiu) compatible amb el seu primari de regió ampular. Les troballes citològiques del BAS i BAL van ser similars a les del tiroïdes (Fig. 3).

Es va fer hemitiroïdectomia dreta i resecció parcial del lòbul esquerre. El diagnòstic definitiu va ser de metàstasi d'adenocarcinoma ben diferenciat, sobre adenoma oxifílic de tiroïdes, a lòbul dret i de nòdul hiperplàsic esquerre. (Fig. 4).

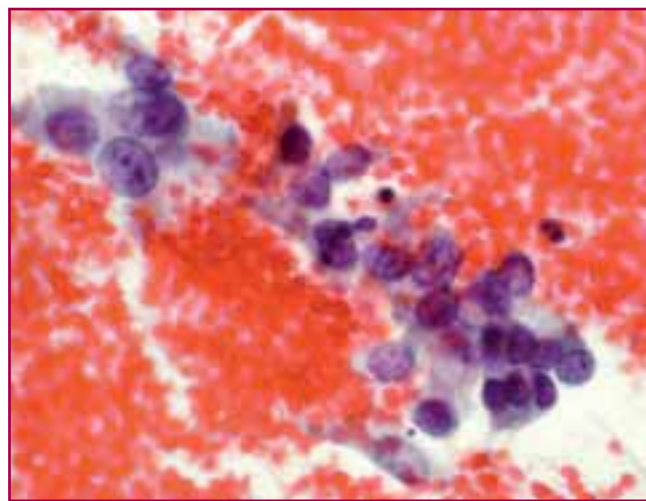
Amb els resultats de la immunohistoquímica i els antecedents del malalt, l'origen del tumor probablement era l'adenocarcinoma de la regió ampular. Es va fer tractament amb quimioteràpia, amb progressió de la malaltia pulmonar i posteriorment radioteràpia paliativa, donat que no es podien ressecar les metàstasis pulmonars.

Les metàstasis són molt poc freqüents al tiroïdes, encara que en sèries autòpsiques poden arribar a veure's fins al 24% de casos de malalts amb neoplàsia disseminada. Els orígens més freqüents són ronyó, pulmó i mama. Poden aparèixer anys després del tumor primari (entre 8 mesos i 15 anys) i en molts casos coincidint amb metàstasis en altres localitzacions.

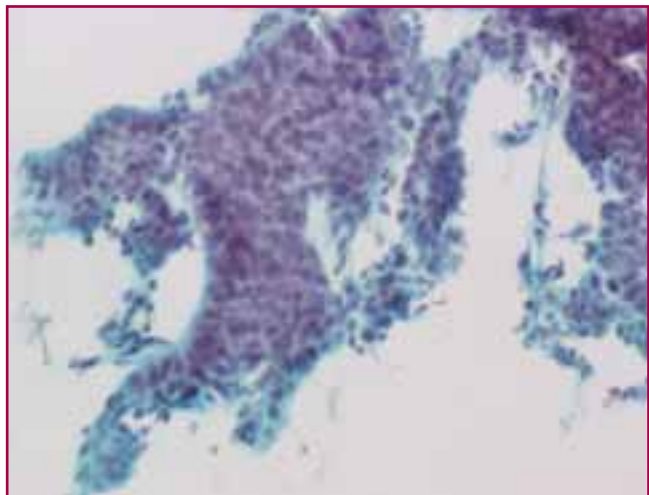
S'ha de pensar en la possibilitat d'una metàstasi, especialment en pacients amb antecedents de neoplàsia. En aquest cas les troballes citològiques són similars a les del tumor primari i a vegades pot ser difícil de diferenciar d'un tumor primari de tiroïdes, especialment d'un carcinoma indiferenciat o pobrament diferenciat. En el nostre cas, donat que es tractava d'un adenocarcinoma molt ben diferenciat, amb molt poca atípia citològica, el problema es diferenciar-lo de macrofol·licles, d'un goll benigne. L'estudi immunohistoquímic pot resoldre el problema, en aquest cas.



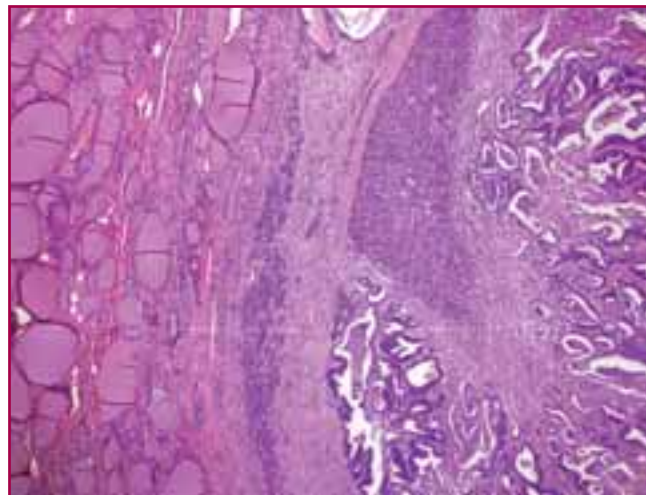
**Figura 1.** PAAF tiroides: Grup tridimensional de cèl·lules tumorals amb nuclis rodons, cromatina fina i citoplasma clar o vacuolat. (PAP, 200x).



**Figura 2.** PAAF tiroides: Grup tridimensional de cèl·lules tumorals amb mínima atípia nuclear, citoplasma delicat, clar, cilíndric. (PAP, 200x).



**Figura 3.** BAS: Placa de cèl·lules tumorals, amb ribet perifèric de cèl·lules cilíndriques. (PAP, 200x).



**Figura 4.** Tiroïdectomia dreta: Adenocarcinoma a la zona central del nòdul oxifílic. (H&E, x 100).

### Bibliografia

1. Rizzo M, Rossi RT, Bonaffini O, Scisca C, Sindoni A, Altavilla G, Benvenga S. Thyroid metastasis of clear cell renal carcinoma: Report of a case. *Diagn Cytopathol* 2009; 37(10):759-62.
2. Gong Y, Jalali M, Sataerkerl G. Fine needle aspiration cytology of a thyroid metastasis of metaplastic breast carcinoma: a case report. *Acta cytol.* 2005; 49(3): 327-30.
3. Kim TY, Kim WB, Gong G, Hong SJ, Shong YK. Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Clin Endocrinol*, 2005; 62(2): 236-41.
4. Kumamoto K, Utsumi Y, Sugano K, Hoshino M, Suzuki S, Takenoshita S. Colon carcinoma metastasis to the thyroid gland: report of a case with a review of the literature. *Tumori.* 2006; 92(3): 252-6.

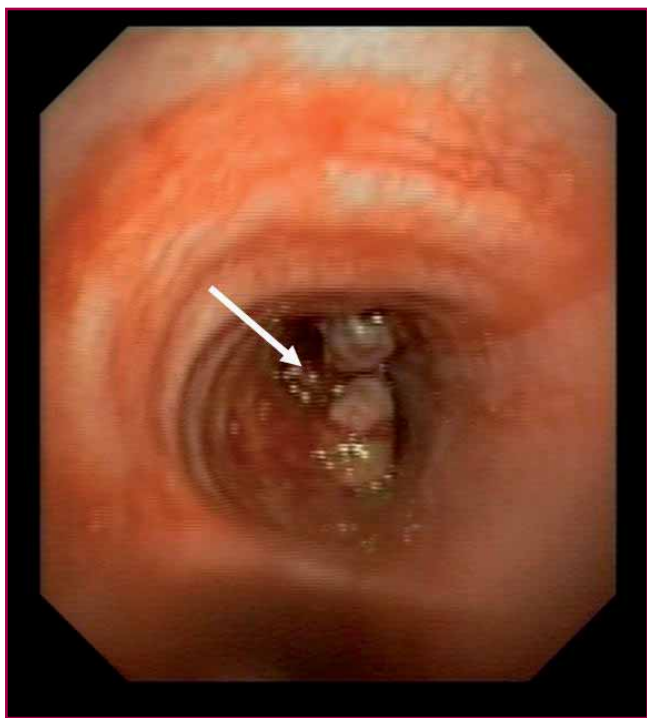
# Tumor tipus glàndula salival primari pulmonar

M. Vidal, N. Combalia, MR. Escoda, E. Sanfeliu, A. Bueno, H. Merino, R. Bella, M. Rey  
Servei de Patologia UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

## Cas clínic

Dona de 25 anys, no fumadora, amb antecedents de pneumònies de repetició (amb requeriment d'un ingrés) i episodis d'hemoptisi, actualment asimptomàtica. És derivada al nostre centre per estudi d'una massa hiliar dreta de 25 mm, detectada per TC durant l'ingrés per pneumònia. Es realitza broncoscòpia que mostra una tumoració polipoide endoluminal al bronqui principal dret (Fig 1). Es recull BAS i biòpsia del tumor.

El **BAS** mostra unes extensions de fons mucoides amb macròfags alveolars i cèl·lules bronquials sense atípia. S'observen grups compactes de cèl·lules petites amb nuclis rodons, cromatina fina amb ocasional nu-



**Fig 1.** Broncoscòpia. Lesió polipoide endobronquial (fletxa). (Cortesía del Dr Gallego. Servei de Pneumologia Hospital Parc Taulí).

clèol, i citoplasma escàs o absent. Aquestes cèl·lules es troben en relació a un material amorf, metacromàtic, d'aspecte fibril·lar (Figs 2,3 i 4). També s'observen ocasionals plaques de cèl·lules fusiformes sense atípies (Fig 5).

Amb aquestes troballes es realitza el diagnòstic citològic de **Compatible amb tumor de tipus glàndula salival**.

Per altra banda, l'estudi histològic de la biòpsia bronquial mostra una proliferació constituïda per abundant estroma condromixoide amb cèl·lules fusiformes i estructures ductals, que estan constituïdes per unes cèl·lules luminals de mida petita-intermitja, nucli rodó ovalat, cromatina fina i escàs citoplasma, envoltades per altres cèl·lules de mida petita i nucli hiper-cromàtic (mioepiteliales) (Figs 6-8). A l'estudi immunohistoquímic (Fig 9) les cèl·lules neoplàsiques mostren positivitat per a CAM5.2 i negativitat per Cromogranina i Sinaptofisina. Les cèl·lules mioepiteliales són també positives per a S-Actina i focalment per a proteïna S-100.

El diagnòstic de la biòpsia va ser **Tumor benigne de glàndula salival, compatible amb adenoma pleomorf (tumor mixt)**.

## Discussió

L'**Adenoma Pleomorf** o tumor mixt benigne (AP) és la neoplàsia més freqüent de glàndules salivals, però la localització pulmonar és molt rara, i de difícil diagnòstic citològic en material recollit per BAS. S'han descrit casos entre els 11 i 75 anys, amb un pic d'incidència entre la sisena i setena dècada de la vida, i un discret predomini en dones. La majoria es localitzen a nivell central, com una massa polipoide endobronquial d'entre 1 i 16 cm, donant habitualment clínica obstructiva. El diagnòstic definitiu requereix l'exèresi completa de la lesió.

**Citològicament** mostra les mateixes característiques que l'AP primari de glàndula salival, com és el patró bifàsic, presentant cèl·lules epitelials ductals i cèl·lules mioepitelials, de mida petita, nuclis rodons-ovalats i citoplasmes densos variables, envoltades per una matriu condromixoide, d'aspecte fibril·lar i desflecada. Histològicament l'AP pulmonar no presenta un component glandular ni cartílag madur, tan prominents com a la glàndula salival. Immunohistoquímicament els dos tipus cel·lulars mostren positivitat per citoqueratines de baix pes molecular i variable per proteïna S100, i les cèl·lules mioepitelials i estromals són positives per Vimentina, S-Actina i Proteïna Àcida Fibril·lar Glial.

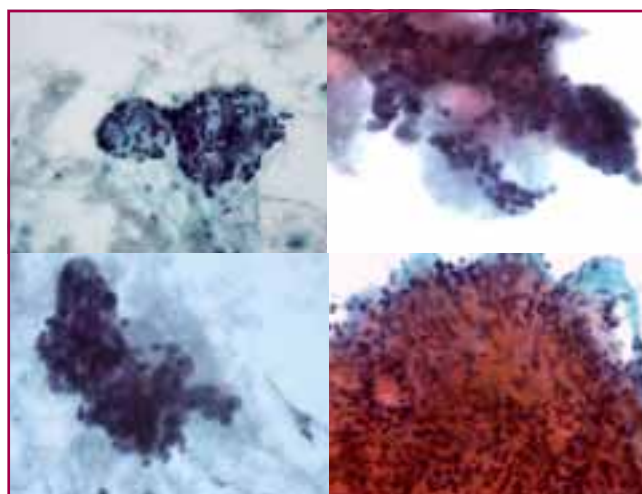
El **diagnòstic diferencial** citològic, el considerarem per una banda amb els tumors de glàndula salival, i per altra amb les entitats més freqüents d'aquesta localització, presentació i edat.

Entre els tumors de tipus glàndula salival, el diagnòstic diferencial principal és amb el carcinoma adenoide quístic (CAQ), sobretot amb la variant cel·lular o sòlida. Els dos presenten cèl·lules epitelials i mioepitelials, aquestes són més abundants a l'AP i al CAQ presenten aspecte més basaloide i anguloses amb atípia variable, però el tret més diferencial és la matriu. A l'AP és un material fibril·lar que sol tenir cèl·lules mioepitelials incloses, mentre que al CAQ és esfèric o tubular, homogeni, ben delimitat i acel·lular.

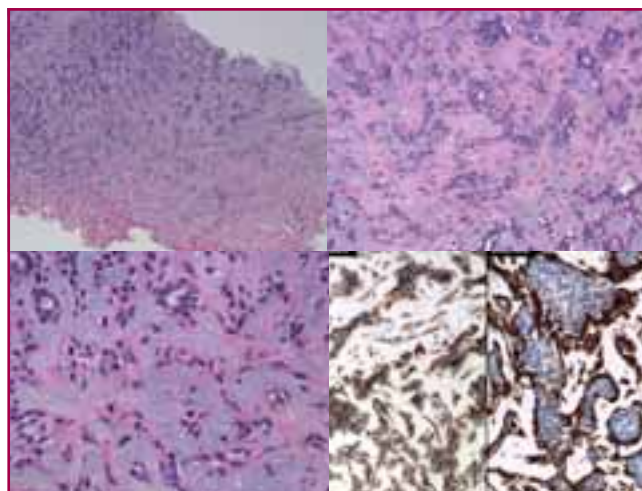
Entre els tumors pulmonars que es solen presentar com a masses polipoides endobronquials i per l'edat de la pacient, es pot plantejar també el diagnòstic diferencial amb el tumor carcinoide i amb l'hamartoma condroide. El tumor carcinoide, presenta també cèl·lules petites rodones i uniformes, però a diferència de l'AP, la cromatina és típicament neuroendocrina i solen presentar abundant vascularització. L'hamartoma condroide mostra una matriu condromixoide, fibril·lar citològicament i positiva per proteïna S100, plaques de cèl·lules bronquials i freqüentment cartílag madur que no és tan habitual en l'AP.

També s'ha de descartar una possible metàstasi, sobretot de cap i coll o mama, i altres neoplàsies com el blastoma pulmonar i el carcinosarcoma, en les que observariem cèl·lules epitelials i estroma amb trets de malignitat.

L'AP té un comportament clínic similar als primaris de glàndula salival. Les lesions ben circumscrites sense evidència de malignitat solen presentar un curs indolent, mentre que lesions menys delimitades amb característiques infiltratives mostren tendència a la re-



**Figs 2, 3 i 4.** BAS. Grups compactes de cèl·lules petites, rodones, monomorfes, en relació a material amorf d'aspecte fibril·lar. **Fig 5.** Fragment d'estroma amb cel·lularitat fusiforme, sense atípia.



**Figs 6, 7 i 8.** Biòpsia bronquial. Abundant estroma condromixoide, cèl·lules epitelials i mioepitelials. **Fig 9.** Positivitat de les cèl·lules epitelials i mioepitelials per CAM5.2 i S-Actina.

currència i a metastatitzar, inclús anys després de la cirurgia, i són considerades neoplàsies de baix grau de malignitat. Alguns autors descriuen que la presència de 5 o més mitosis/10 camps de gran augment s'associa a un comportament més agressiu.

Hi ha molt pocs casos descrits a la literatura, aproximadament 20, i per tant poca informació en quant a l'etiopatogènia, maneig i el pronòstic de l'AP pulmonar, tot i això l'exèresi quirúrgica complerta continua sent el tractament d'elecció, i es recomana un seguiment a llarg termini per la possibilitat de progressió maligna. En els casos de recurrència o metàstasi s'ha observat una resposta parcial a la radio o quimio-

ràpia. Hi ha grups que estudien la valoració de l'índex proliferatiu com a factor pronòstic, així com l'expressió genètica de p53, p16, c-myc, c-erb-2, K-ras i bcl-2 entre d'altres, però l'escassa incidència d'aquesta entitat no ha permès arribar a cap conclusió.

En el nostre cas, posterior al diagnòstic es realitza un PET que mostra únicament captació patològica del tumor pulmonar, confirmant que es tracta d'un primari i l'absència de malaltia metastàsica.

### Bibliografia

1. Y Erozan, I Ramzy. Pulmonary Cytopathology. Springer. 2009
2. W Faquin, C Powers. Salivary Gland Cytopathology. Springer. 2008.
3. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press. Lyon 2004.
4. Leslie K, Wick M. Practical Pulmonary Pathology. A diagnostic approach. 2005
5. Carretta A, Libretti L, Taccagni G, Zannini P. Salivary gland-type mixed tumors (pleomorphic adenoma) of the lung. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2004;3:663-5.
6. Moran CA, Suster S, Askin FB, Koss MN. Bening and malignant salivary gland-type mixed tumors of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. Cancer. 1994;73:2481-90.

# Histiocitosis de células de Langerhans

E. Esteva, A. Clua, A. Carreras, D. Martínez, E. Lerma  
Hospital de Sant Pau. Barcelona

## Historia clínica

Niña de 3 años de edad de etnia china, sin antecedentes patológicos conocidos y al corriente de las vacunaciones. Es remitida a nuestro hospital para seguimiento y confirmación de una enfermedad de varias semanas de evolución, con varias adenopatías cervicales.

Se procede a PAAF de una adenopatía retroauricular derecha y se realizan dos extensiones que se tiñen con hematoxilina-eosina y un bloque celular.

## Descripción citológica

Las extensiones muestran un fondo hemático con abundante celularidad variable constituida por linfocitos, eosinófilos y células de origen histiocitario, mononucleadas con frecuentes fenómenos de binucleación y multinucleación, amplio citoplasma y ocasionalmente variables en tamaño, de coloración pálida y en ocasiones microvacuolados, de núcleos ovalados con frecuentes hendiduras o pliegues lineales en la membrana nuclear, muy característico en este tipo de tumores. Realizamos el estudio inmunohistoquímico para **CD1A**, que fue intensamente positivo, confirman-

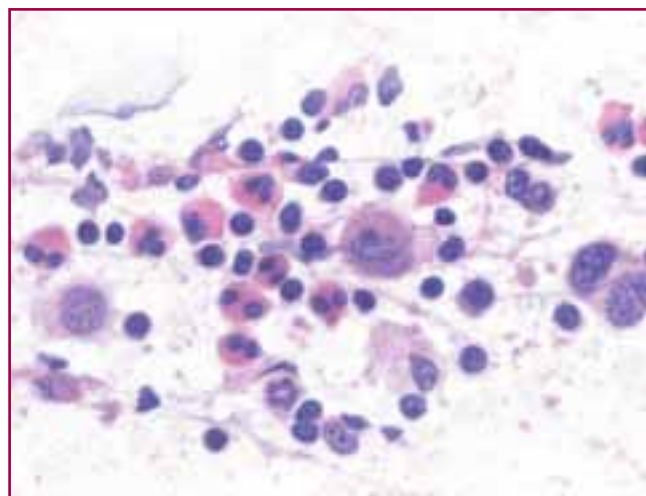
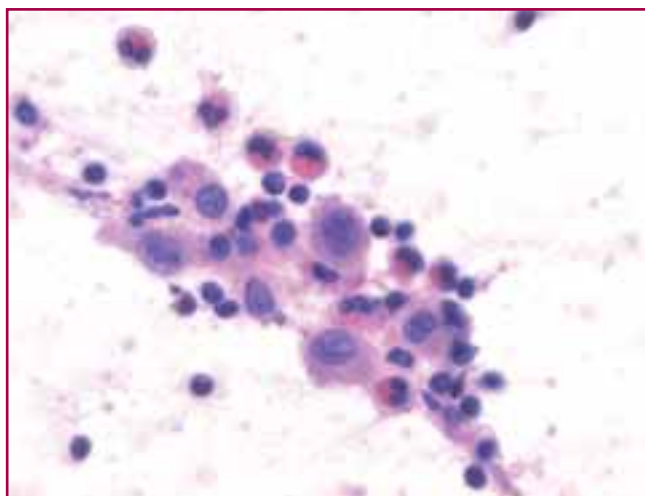
do el diagnóstico de **HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**. Se revisaron las preparaciones de una de las adenopatías previamente resecadas y un estudio inmunohistoquímico (**S-100 positivo**).

## Comentario

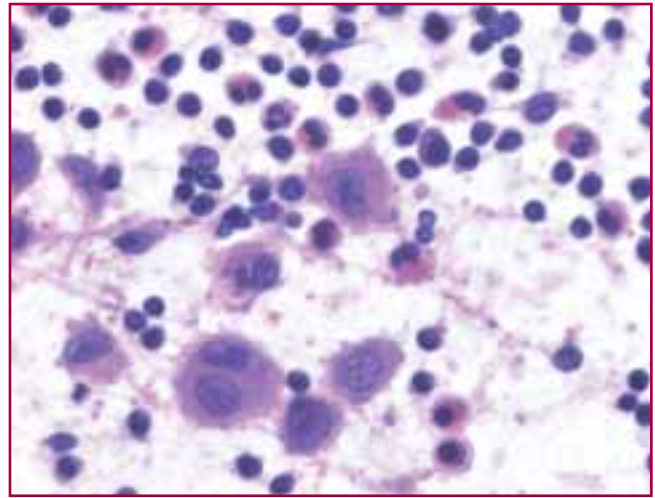
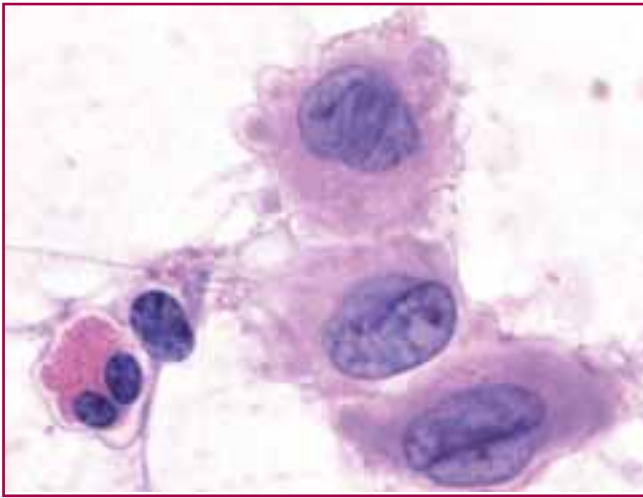
La “histiocitosis de células de Langerhans” es una proliferación de células de etiología desconocida y que puede afectar a cualquier edad. La localización más frecuente es la ósea donde puede presentarse como lesión única o múltiple, con afectación o no de la piel u otros órganos, como los ganglios linfáticos. En nuestro caso la afectación era exclusivamente en los ganglios.

El diagnóstico de “histiocitosis de células de Langerhans” se basa en la morfología de las células proliferantes, la identificación ultraestructural de gránulos de Birbeck y el estudio inmunohistoquímico del tejido, presentando positividad para la proteína S-100 (no específica), CD207 (Langerina) y CD1A. En nuestro caso, la positividad para este último, confirmó el diagnóstico.

La paciente fue tratada con Vinblastina y Prednisona según protocolo y actualmente se encuentra en







remisión completa, con dosis de mantenimiento de Vinblastina.

La presencia de eosinófilos junto con células de aspecto histiocitario, en una citología, debe de hacer sospechar la presencia de esta enfermedad, pero para confirmar el diagnóstico es necesario que la tinción de CD1A sea positiva.

La forma multi-sistémica de esta enfermedad (enf. de Letterer-Siwe), se asocia a pacientes de menor edad, tiene un pronóstico frecuentemente ominoso y es más difícil de diagnosticar, pues los eosinófilos son muy escasos y los histiocitos pueden presentar mayor atipia.

### Bibliografía

1. Langerhans cell histiocytosis. Histocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines.
2. Patología estructural y funcional. Octava edición. Robbins y Cotran, pag. 596, 631-632, 632f sinusal, 596.
3. Punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos. Rodríguez Costa y de Agustín Vázquez, pag. 139.
4. Comprehensive cytopathology. Second Edition. Bibbo, pag. 502, 717, 718.

# Seminoma anaplàstic

C. Cachot, C. Iglesias, I. Sansano, M. Alberola, C. Dinarès,  
S. Ramón y Cajal, N. Tallada

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## Cas clínic

Home de 30 anys amb antecedents d'orquiectomia esquerra per seminoma clàssic als 22 anys que presenta tumoració axil·lar esquerra d'uns 4 cm des de fa 1 mes. Es realitza PAAF. S'obté material citològic i es realitzen tincions de Papanicolaou i Diff Quick (DQ).

## Descripció citològica

Extensions amb restes necròtiques i presència d'abundant cel·lularitat aïllada de característiques clarament atípiques i de mida mitjana-gran. Les cèl·lules mostren nuclis rodons o ovals amb marcat pleomorfisme i hiper Cromàsia i sovint amb nuclèol prominent (Figs. 1,2,3,4). S'acompanyen de limfòcits en quantitat discreta, d'aspecte madur i sense atípia. La tècnica immunohistoquímica per a PLAP sobre extensió citològica mostra positivitat citoplasmàtica d'intensitat lleu-moderada en algun dels elements tumorals.

## Diagnòstic citològic

Invasió per tumor maligne marcadament pleomòrfic.  
SEMINOMA ANAPLÀSTIC.

## Discussió

El seminoma és un tumor originat de les cèl·lules germinals dels túbuls seminífers del testicle. Els tumors de cèl·lules germinals (TCG) tenen un origen en cèl·lules pluripotencials i es donen a la línia mitja del cos, en localització gonadal (testicle i ovari) o extragonadal (retroperitoneu, mediastí, àrea sacrococcígia o glàndula pineal). Moltes vegades la metastasi és la primera manifestació de la malaltia. Són més freqüents en homes, amb tres pics d'incidència: a la infància, dels 25 als 40 anys i als 60 anys. Representen el 90-95 % dels tumors primaris de testicle. Els TCG són els tumors sòlids més freqüents en homes de 20-35 anys. L'1-2% són bilaterals i poden aparèixer de forma sin-

crònica o asincrònica. Tenen marcadors sèrics específics, que són l'AFP, la BHCG i la LDH. Hi ha diverses publicacions que fan referència a les característiques citològiques d'aquests tumors (1,2,3).

## Etiologia

Se'n desconeixen les causes, però el seu origen es relaciona amb factors congènits i adquirits com la Síndrome de Klinefelter (cariotip 47XXY), criptorquídia, antecedents familiars, infecció pel VIH, disgenèsia gonadal i teràpia prèvia materna amb dietilbestrol. Són més freqüents a la raça blanca. Tot i que aquests factors poden augmentar-ne el risc, no necessàriament han de causar la malaltia.

## Classificació

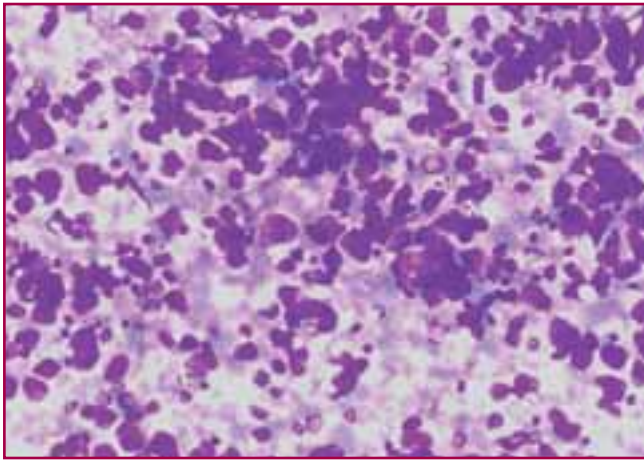
Es classifiquen en dos grups: **seminomes** i tumors de cèl·lules germinals **no seminomatosos**. Els seminomes representen el 40-50% i se'n reconeixen tres tipus histològics: clàssic (82-85%), anaplàstic (5-10%) i espermatocític (2-12%). Tots ells són molt sensibles a la radioteràpia. Els no seminomatosos representen el 20% (carcinoma embrionari, yolk-sac, coriocarcinoma i teratoma). La combinació de diversos tipus de TCG (tumors **mixtes**) representa el 40-50%. La diferència entre seminoma i no seminoma és fonamental per a dissenyar l'estratègia terapèutica.

## Citogenètica

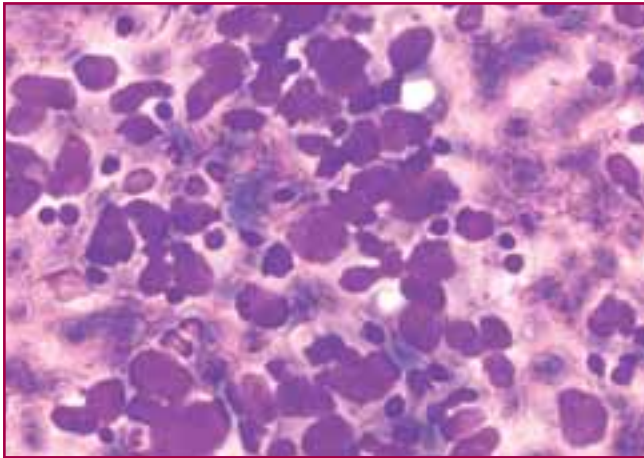
En els pacients amb TCG freqüentment es troben hiperdiploidies (triploïdies o tetra). Són característiques dues alteracions en el cromosoma 12: la presència d'un isocromosoma en el braç curt [i(12p)] i delecions en el braç llarg [del(12q)], afavorint la pèrdua de funció de gens supressors que regulen la proliferació normal de les espermatogònies. Aquestes alteracions es poden detectar en material procedent del bloc de parafina.

## Metàstasi

La disseminació dels TCG gonadals és cap als ganglis retroperitoneals, retrocrurals, mediastítics posteriors



**Figura 1.** Seminoma anaplàstic. Cèl·lules aïllades amb atípia marcada de mida mitjana-gran i limfòcits en quantitat discreta. DQ: 10x10.



**Figura 2.** Seminoma anaplàstic. Detall de l'atípia nuclear. DQ: 40x10.

i supraclaviculars esquerres. Els tumors del cantó dret drenen inicialment als ganglis interaortocavos i tenen una major disseminació contralateral. Els del cantó esquerre van als ganglis paraaòrtics. Altres llocs de metastasi són pulmó, fetge, cervell, os, ronyó, suprarenal i melsa. El coriocarcinoma es caracteritza per una disseminació hematògena precoç, sobretot a pulmó.

### Citologia

- **Seminoma clàssic:** S'ha descrit característicament un fons amorf *tigrat*, més evident en el DQ, tot i que no sempre és visible. Aquesta substància és PAS+ i podria correspondre a material citoplasmàtic trencat. També s'observen filaments cromatínics formant un entramat. La cel·lularitat és moderada-abundant, en forma de cèl·lules grans, aïllades o en grups dehiscent poc cohesius. El citoplasma és moderat-abundant, fràgil,

vacuolat i ric en glicògen (PAS+). Els nuclis són grans, rodons-ovals, centrals, de cromatina granular i nuclèol prominent. El component limfocitari acompanyant és variable, amb ocasionals cèl·lules plasmàtiques i granulomes (Fig. 5). El 10-15% pot tenir component trofoblàstic, amb cèl·lules gegants multinucleades de sincitiotroblast (BHCG). Són freqüents en la 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> i fins la 6<sup>a</sup> dècada. El PLAP ha estat considerat un bon marcador i discriminatori pel seminoma. Tot i això, en un estudi recent (4) realitzat sobre 93 tumors germinals extragonadals i metastàtics amb nous marcadors immunohistoquímics, es demostra que OCT 3/4, AP-2g, D2-40 i c-Kit s'expressen amb més freqüència i intensitat que el PLAP i es recomana el D2-40 per a discriminar entre seminoma i carcinoma embrionari. Són positius ocasionalment i de forma focal per Cam 5.2 i negatius per CD30 i AFP.

- **Seminoma espermatocític:** És rar que s'acompanyi d'altres components no seminomatosos. Té un baix potencial de metastasi. No s'observa fons tigrat. Inclou tres tipus de cèl·lules diferents: cèl·lules semblants a espermatòcits, d'altres similars a limfòcits petits i ocasionals cèl·lules gegants "bizarres". No sol aparèixer component limfocitari ni granulomes. És més freqüent en homes de 60 anys. Solen ser negatius per PLAP i PAS.
- **Seminoma anaplàstic:** És rar, però més agressiu que el clàssic. El fons presenta més necrosi i s'observa marcat pleomorfisme nuclear i més activitat mitòtica. Té una taxa superior d'invasió local i major freqüència de metastasi. El component limfocitari és escàs o absent. La producció de BHCG sol ser elevada. Es dona a la mateixa edat que el clàssic, al voltant dels 40-50 anys.

### Tractament

El tractament és similar per als tres tipus. Són molt sensibles a la **radioteràpia**. El tractament inicial pels TCG testiculars és l'orquiectomia radical, amb lligadura de cordó espermatí. El resultat de l'anatomia patològica en determinarà les teràpies subsegüents. Els pacients amb seminoma clàssic rebran radioteràpia retroperitoneal i als ganglis limfàtics ipsilaterals, tant si hi ha evidència clínica o radiològica de metastasi com si no. La quimioteràpia només es dona als pacients amb estats avançats o quan hi ha recidiva després de la radioteràpia. Tot i que el seminoma anaplàstic té una història natural i característiques diferents, el tractament és el mateix que pel clàssic. En el cas de l'espermatocític també es farà tractament

quirúrgic però es qüestiona la combinació amb la radioteràpia.

### Pronòstic

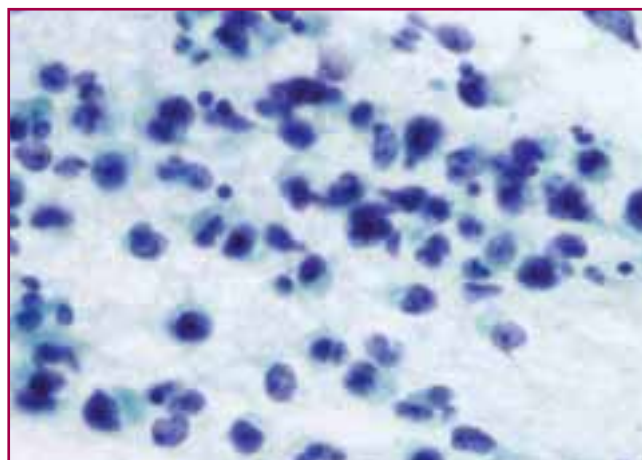
Actualment més del 90% dels pacients que es diagnostiquen de TCG es curen. El pronòstic variarà depenent de l'estadificació clínica i el tipus de tumor. Sempre que sigui possible s'ha de fer constar el tipus de seminoma pel seu valor pronòstic. El seminoma clàssic té un pronòstic excel·lent, donat que més del 95% dels pacients amb malaltia limitada als testicles (estadi I) o als ganglis limfàtics subdiafragmàtics (estadi II) són curables. Encara és millor pel seminoma espermatocític, ja que aquests pràcticament mai metastatitzen.

### Diagnòstic diferencial

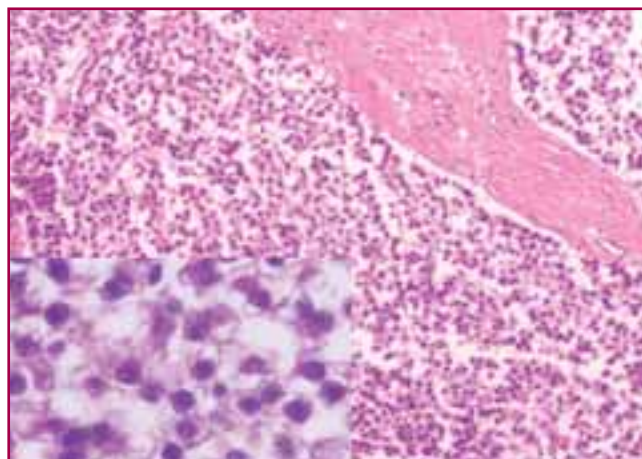
Davant d'una citologia tumoral amb cèl·lules grans s'han d'establir diferents diagnòstics diferencials, que variaran en funció de la localització del tumor.

- **Timoma:** no té fons tigrat ni granulomes i els nuclis poden tenir nuclèol prominent. És positiu per CD5 i cKit.
- **Limfoma de cèl·lules grans:** al fons hi ha cossos limfoglandulars, són cèl·lules aïllades de nuclis irregulars i indentats positives per CD45 i marcadors limfoides i el PAS és negatiu.
- **Melanoma:** sovint mostra pigment melànic, intracel·lular o extra. Sol presentar nuclèol prominent i inclusions intranuclears. És positiu per MelanA i HMB45
- **Carcinoma embrionari:** es dona en homes de 20 a 40 anys. El fons és necròtic i els grups cel·lulars més cohesius, amb estructures papil·lars o glandulars. Les cèl·lules són més atípiques i amb més pleomorfisme nuclear. Les vores citoplasmàtiques són borroses. No s'observa component limfocitari ni granulomes (Fig. 6). La tinció nuclear per OCT 3/4 és la més específica (4). També expressen CD30 i AFP. EMA és negatiu. YOLK-SAC: és més freqüent en nens i joves. Té un fons mucoide, amb grups papil·lars o pseudopapil·lars travessats per capil·lars i escasses cèl·lules aïllades. Són característics el cossos de Shiller-Duvall, tot i que no sempre es veuen. S'observen inclusions intracitoplasmàtiques o extra, eosinòfiles, PAS+/diastasa resistents. Pot haver també material tipus membrana basal i mucífags. Els nuclis són rodons i de cromatina fina. L'atípia i el pleomorfisme són discrets. És positiu per citoqueratina i AFP, amb PLAP +/- i EMA -.

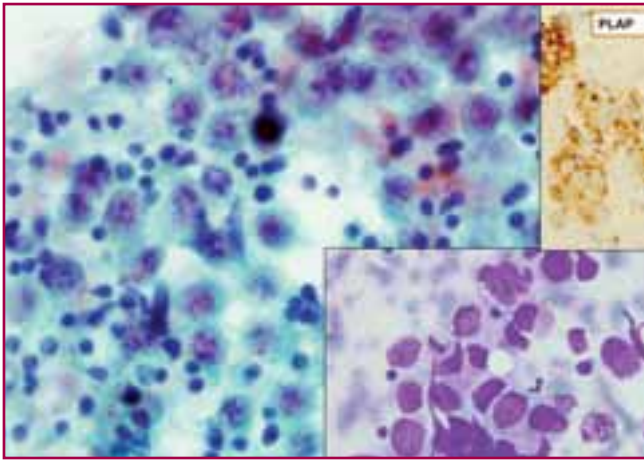
- **Coriocarcinoma:** és més freqüent entre els 20-30 anys. Té un fons hemorràgic i necròtic. S'observen cèl·lules mononucleades molt atípiques, amb relació nucli-citoplasma alta i nuclèol prominent (citotrofoblast) i cèl·lules gegants multinucleades (sincitotrofoblast). Presenta disseminació hematògena precoç. És citoqueratina i BHCG positiu.
- **Teratoma:** apareix més sovint en nens, i també pot veure's en joves i adults. Està constituït per una barreja de teixits madurs, havent-se de reconèixer cèl·lules o teixits de les tres capes embrionàries (ectoderm, mesoderm i endoderm). El teratoma pot ser MADUR (sense criteris d'atípia o malignitat, on sol predominar el cartílag) o IMMADUR (amb components tissulars immadurs). Rares vegades s'observa transformació maligna



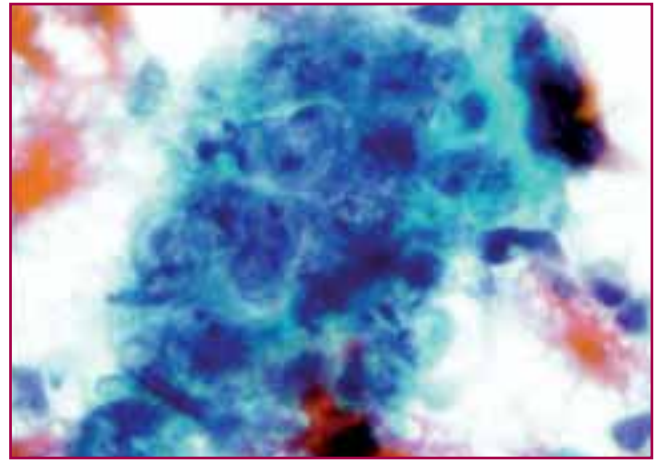
**Figura 3.** Seminoma anaplàstic. Nuclis amb marcat pleomorfisme i hiper cromàsia, nuclèol prominent. PAP: 40x10.



**Figura 4.** Secció histològica del tumor primari en la peça d'orquiectomia. Imatge gran: H/E 10x10. Imatge inferior esquerra: H/E 40x10.



**Figura 5.** Diagnòstic diferencial: seminoma clàssic. Cèl·lules amb més citoplasma, nuclis amb atípia moderada i component limfocitari més abundant. PAP: 40x10. DQ: 40x10. IHQ per a PLAP: 20x10



**Figura 6.** Diagnòstic diferencial: carcinoma embrionari. Grups cel·lulars cohesius, amb atípia marcada. No s'observa component limfocitari. PAP: 40x10.

cap a adenocarcinoma, carcinoma escamós, rabdomiosarcoma o angiosarcoma. Pot ser difícil el diagnòstic per PAAF si no es troben tots els elements. El patró immunohistoquímic dependrà de la cel·lularitat aspirada.

Quan en el tumor estan presents components de SEMINOMA I NO SEMINOMA, aquest es classifica com NO SEMINOMA i es tracta com a tal, ja que no és sensible a la radioteràpia.

Tal com hem assenyalat no és rar el debut clínic amb metàstasi ganglionars.

La PAAF és ràpida, fiable i poc invasiva, permetent realitzar un diagnòstic en localitzacions extragonadals.

El pleomorfisme cel·lular típic d'aquestes neoplàsies obliga, tal com s'ha dit, a un diagnòstic diferencial ampli, essent imprescindible la utilització de tècniques complementàries d'immunohistoquímica que permetin un diagnòstic correcte i específic.

### Bibliografia

1. Ruchika Gupta, Sandeep R, Mathur. Cytologic Features of Extragonadal Germ Cell Tumors. *Cancer Cytopathology*. 2008;114:504-511.
2. Agnese Assi, Roberta Patetta. Fine-Needle Aspiration of Testicular Lesions. *Diagnostic Cytopathology*. 2000; 23: 388-392.
3. Wilma J Higman, R T D Oliver. Diagnosis of metastases from testicular germ cell tumours using fine needle aspiration cytology. *J Clin Pathol*. 1987; 40: 1324-1333.
4. Kenneth A. Iczkowski, Samantha L. Butler. Trials of new germ cell immunohistochemical stains in 93 extragonadal and metastatic germ cell tumors. *Human Pathology*. 2008; 39: 275-281.

# Diagnòstic citològic invisible que es fa realitat amb microscopi de llum polaritzada, silicosi pulmonar. A propòsit d'un cas

Montserrat Castro Fornas\*, Núria Rodríguez\*\*, Salud Santos\*\*\*, Margarita Andreu\*\*\*\*, Esther Ferré\*, Yolanda Belmonte\*\*\*, Josep Ramirez\*\*\*\*\*

## Resum

L'estudi citològic del broncoaspirat (BAS) i del rentat broncoalveolar (BAL) amb microscòpia convencional en un pacient afecte de silicosi no és específic. Aquestes mateixes mostres observades amb microscòpia amb llum polaritzada poden ser concloents de silicosi conjuntament amb la clínica, la radiologia i la biòpsia pulmonar per toracoscopia.

Presentem el cas d'un pacient baró de 27 anys afecte de febre de tres dies d'evolució, sense antecedents d'interès, professional de la construcció. Es presenta el cas clínic-radiològic, les troballes citològiques i el diagnòstic diferencial de les malalties intersticials

idiopàtiques i adquirides (pneumoconiosis) incidint amb la silicosi.

## Introducció

Les malalties pulmonars intersticials difuses constitueixen un grup d'entitats amb manifestacions clíniques, radiològiques i funcionals semblants. Les principals alteracions anatomopatològiques d'aquestes entitats afecten a les estructures alveolointersticials. El diagnòstic citològic en conjunt és inespecífic. La combinació entre clínica, patró radiològic i estudi anatomopatològic permet arribar al diagnòstic. Les pneumoconiosis són un tipus de malaltia pulmonar

## Taula A. Malaltia pulmonar intersticial

<b>Pneumònies intersticials idiopàtiques:</b>	<b>Pneumònies de causes conegudes o associades:</b>	<b>Primàries o associades a altres processos no ben definits:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrosis pulmonar idiopàtica. (AP: NIU)</li><li>• Pneumònia intersticial aguda.</li><li>• Pneumònia intersticial no específica NINE</li><li>• Bronquiolitis respiratòria amb malaltia pulmonar intersticial</li><li>• Pneumònia intersticial descamativa.</li><li>• Pneumònia organitzada criptogènica (NOC)</li><li>• Pneumònia intersticial linfocítica.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Associades a malalties de la col·làgena</li><li>• Causades per pols inorgànics (Pneumoconiosis)</li><li>• Induïdes per fàrmacs y radioteràpia.</li><li>• Causades per pols orgànics (alveolitis al·lèrgiques extrínseques).</li><li>• Associades a malalties hereditàries (Enf. Hermansky-Pudlak, etc).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sarcoïdosis.</li><li>• Proteïnosis alveolar.</li><li>• Microlitiasis alveolar.</li><li>• Linfangioleiomiomatosis.</li><li>• Eosinofílies pulmonars.</li><li>• Histiocitosis X.</li><li>• Amiloïdosis.</li></ul>

\* Patologia, Consorci Laboratori Intercomarcal de l'Hospital de Vilafranca

\*\* Pneumologia de Centre Sanitari d'Alt Penedès, Vilafranca del Penedès

\*\*\* Servei de Pneumologia de Hospital de Bellvitge, Servei de Medicina Interna, Hospital de Vilafranca

\*\*\*\* Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Clínic Provincial de Barcelona

intersticial adquirida (Taula A) a partir de pols inhalada, orgànica o inorgànica que comporta una reacció tissular pulmonar no neoplàsica. La reacció dependrà de les propietats de la pols, del tamany de les partícules, el temps d'exposició i la susceptibilitat individual. Segons el tipus de pols la lesió que comporta en el pulmó es diferent (Taula B).

#### Taula B. Pneumoconiosis

- Asbest: Fibrosis pulmonar intersticial
- Beril·li: Reacció granulomatosa
- Sílice: Fibrosis nodular difusa
- Oxigen: Alveolitis fibrosant
- Carbó: Bronquiolitis

#### Cas clínic

Pacient de 27 anys que consulta per febre de tres dies d'evolució, mal de cap i mal estat general. El malalt era natural del Marroc, vivia a Vilafranca del Penedès des de feia 4 anys i estava casat amb quatre fills que eren tots al Marroc. Ex-fumador de 10 paquets/any, sense al·lèrgies conegudes, sense antecedents de contactes amb malaltia tuberculosa, no hipertensió arterial ni diabetis ni dislipèmies, no feia cap tractament farmacològic en el moment de l'ingrés. Va explicar que no tenia animals de companyia i que era professional de la construcció. Feia 6 mesos que havia estat durant un mes i mig al seu país com únic detall a destacar.

Durant l'ingrés va presentar tos que inicialment era mucosa i posteriorment es va fer purulenta. En cap

moment va presentar-se dispnea, hemoptisis o síndrome tòxic, però sí desconfort centrocòrpic en relació als moviments respiratoris.

Tant la radiografia de tòrax com el TAC es van valorar inicialment com compatibles amb tuberculosi miliar. Es va realitzar broncoscòpia amb obtenció de BAS i BAL per estudi citològic i cultiu de Lowenstein, fongs i bacteris que van ser tots negatius. Es va realitzar biòpsia bronquial no conclouent. Malgrat la negativitat dels cultius per micobacteris el malalt va realitzar tractament antituberculostàtic complet durant 12 mesos sense presentar milloria radiològica donat que els antecedents, la clínica i la radiologia podien ser compatibles. Aquest fet va fer revalorar el cas plantejant el diagnòstic diferencial radiològic amb les entitats que es poden presentar amb patró nodular. També es va revisar la citologia i es va repetir la biòpsia transbronquial en un altre centre.

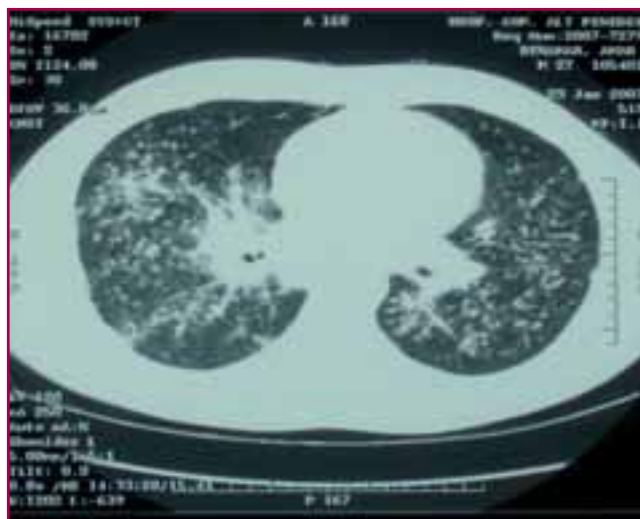
#### Estudi citològic i anatomopatològic diagnòstic

El processament i recollida del BAS i del BAL va ser mitjançant la tècnica convencional. Les tincions de Papanicolau es van realitzar a partir de 2 cc de líquid blanquinós corresponen a BAS i 10 i 15 cc de líquid d'aspecte transparent de BAL.

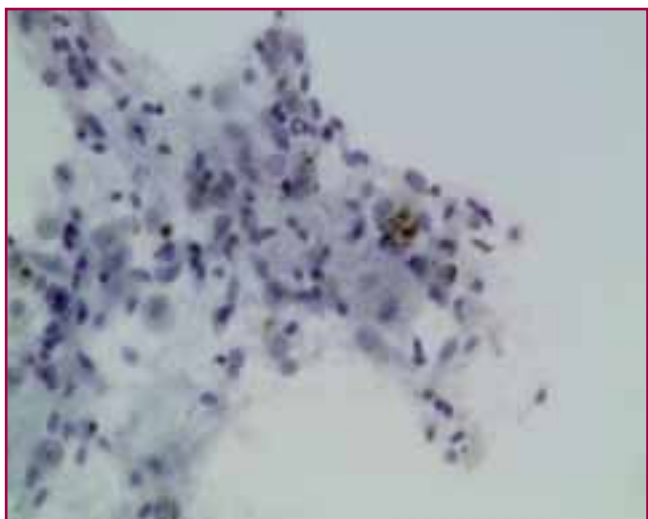
El diagnòstic citològic mitjançant microscopia convencional va ser de negatiu per a cèl·lules malignes amb presència d'abundants macròfags amb pigment hemosiderínic intracitoplasmàtic (Fig. 3). El BAL va ser representatiu i de característiques semblants. La tinció de Zielh-Nielsen pel despistatge de micobacteris va ser negativa. Es va realitzar tinció d'immunohis-



**Figura 1.** Rx Tòrax patró difús micronodular



**Figura 2.** TAC patró micronodular difús amb engruiximent pleural i adenopaties mediastíniques.



**Figura 3.** BAL NPCM amb macròfags i hemosiderina



**Figura 4.** BAL amb llum polaritzada i birefringència positiva

toquímica amb anticossos CD 4 i CD8 observant-se una relació discretament augmentada de CD4 / CD8. Les troballes citològiques podien ser compatibles amb diferents entitats (pneumonia descamativa, hemorràgia intrapulmonar per una vasculitis, síndrome de Good Pasture o una hemosiderosis pulmonar idiopàtica). Cap d'aquestes entitats es contemplaven en el diagnòstic clínic i radiològic. La biòpsia pulmonar transbronquial no va ser concloent de diagnòstic d'especificitat.

Després del tractament tuberculostàtic el diagnòstic diferencial radiològic que es plantejava segons el patró nodular del TAC pulmonar (Carcinoma bronquioloalveolar, Limfangitis Carcinomatosa, Sarcoïdosis, Pneumònia per hipersensibilitat i Silicosi) es va revisar la citologia inicial (BAS / BAL) confirmant-se la negativitat de la mostra. La relació CD4 / CD8 no descartava el diagnòstic de la sarcoïdosis motiu pel qual es va plantejar repetir la biòpsia transbronquial. L'absència d'eosinòfils no feia gaire probable el diagnòstic de pneumònia per hipersensibilitat. I per descartar la silicosi, tant el BAS com el BAL, es van revisar amb microscopi de llum polaritzada amb intenció de posar de manifest la presència de pols de sílice. Tant en el BAS com en el BAL es va evidenciar presència de material birefringent en l'interior del citoplasma dels macròfags corresponent a cristalls de diferents tamanys i formes aciculars (Fig. 4) recolçant així, el diagnòstic de la biòpsia transbronquial realitzada al Hospital Clínic de **NEUMOCONIOSIS AMB PATRÓ TIPO MICRO-NODULAR CONCORDANT AMB SILICOSI EN FASE DE PREDOMINI CEL·LULAR.**

### Discusió

Parkes va definir la pneumoconiosis com la presència de pols inhalada en el pulmó capaç d'induir per ella mateixa una reacció no neoplàsica en el pulmó. Actualment les pneumoconiosis estan incloses dins les malalties pulmonars intersticials adquirides i s'inclouen en el grup de patologies ocupacionals i mediambientals. La majoria de la pols té capacitat fibrogenètica i pot comportar diferents tipus de reacció tissular pulmonar. L'asbest, per exemple, fa fibrosi intersticial difusa. El beril·li i el talc provoquen inflamació granulomatosa. Però el sílice (pols de quars) pot desencadenar diferents tipus de resposta tissular segons la forma de presentació de la silicosi. En el cas de silicosi crònica i la forma accelerada es presenta com a nòduls hialins silicòtics concèntrics purs. Mentre que la forma aguda sembla una proteïnosi alveolar-like. Això té importància en el diagnòstic de les mostres de biòpsia i citologia. Però en tot cas, el que cal és buscar les formes amorfes o cristal·lines de la pols de sílice birefringents amb microscopi de llum polaritzada per confirmar el diagnòstic que no es veuen amb microscopi convencional. El sílice el podem trobar en la ceràmica, vidre i en ciments entre altres materials de construcció. L'acció citotòxica del sílice té lloc per l'alliberament de factors d'estimulació de la fibrosi a través dels macròfags alveolars que intenten fagocitar les diferents partícules inhalades.

El cas que ens ocupa, inicialment es va interpretar i tractar com una tuberculosi miliar i clínicament va millorar coincidint amb la separació temporal del pacient de l'ambient laboral. Cal tenir en compte que en la tuberculosi miliar la sensibilitat del cultiu per mi-



cobacteris del BAS i BAL augmenta amb estudi de PCR per micobacteri que no es va realitzar. La revaloració del cas va permetre el diagnòstic de pneumoconiosi en fase cel·lular corresponent a una silicosi crònica accelerada. Reinterrogant al malalt aquest havia treballat durant un mes tallant rajoles en un magatzem tancat i exposat a altes concentracions de pols inorgànica. Si bé doncs la silicosi crònica es presenta després d'exposició al sílice d'entre 20 i 40 anys, la silicosi accelerada el temps d'exposició és entre 5 i 15 anys. I la forma aguda només entre 1 i 3 anys i amb contacte a concentracions molt altes n'hi ha prou per presentar un quadre agut com el que també es pot veure en la fase accelerada. Però en la forma aguda la reacció pulmonar és molt diferent a la forma accelerada i semblant a una proteïnosi alveolar.

Les complicacions de la silicosi poden ser greus i amb mal pronòstic arribant inclús al trasplantament pulmonar. Algunes de les complicacions poden ser: fibrosis massiva progressiva, associació a tuberculosi, síndrome de Caplan, increment de risc de carcinoma pulmonar. I no està clar el risc de desenvolupar Esclerodèrma.

El rentat broncoalveolar permet fer diferents diagnòstics d'especificitat. Algunes d'aquestes patologies són: Proteïnosi alveolar (material PAS positiu), Histiocitosi X (Cèl·lules S100 i CD1 > 5%) i Eosinofilies pulmonars (> 40 % eosinòfils). També podem arribar amb un BAL a realitzar diagnòstics orientatius. Per exemple de sarcoïdosi mitjançant el coeficient de limfòcits CD 4 / CD 8 > 3.5). I davant de la sospita clínico-radiològica de pneumoconiosis (asbestosis) hem d'anar a buscar

els cossos ferruginosos. El cas comentat ens ha permès arribar al diagnòstic citològic de certesa de silicosi. Així doncs, davant la sospita de silicosi hem d'anar a buscar pols i cristalls de sílice en citologia pulmonar (Espot, BAS, BAL) mitjançant microscopia de llum polaritzada. La silicosi és doncs una entitat que cal incloure com a patologia possible de diagnòstic orientatiu citològic.

En conclusió, les mostres pulmonars de citologia i de biòpsia cal valorar-les amb microscopi de llum polaritzada per descartar una possible silicosi. Doncs la silicosi en citologia és un diagnòstic invisible que es fa realitat amb microscopi de llum polaritzada.

### Bibliografia

1. Surgical Pathology of non-neoplastic lung disease. Vol 13 (Major problems in pathology) pag 43-107.
2. Anales Medicina Interna 21 (nº 4) Abril 2004.
3. Anales Medicina Interna 28 (suppl 1) 2005.
4. Rev Mal Resp.1998 Sep;15(4):527-34. Acute silicosis. Clinical, radiologic, functional, and cytologic characteristics of the broncho-alveolar fluids. Observations of 6 cases. Duchange L.
5. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases, Volumen 1. Leopold G. Koss, Myron R. Melamed Pag 603-64.
6. Costabel U, Donner CF, Haslam PL, et al. Clinical role of BAL in occupational lung diseases due to mineral dust exposure. *Eur Respir Rev* 1992;2:89-96.

# PAAF de gangli axil·lar

MA. Verdaguer, T. Parra, J. Autonell, M. Sardà, A. Gimenez,  
J.L. Molinero, M.J. Martinez, D. Badia  
Consorti Hospitalari de Vic. Vic. Barcelona

## Gas clínic

Noi de 32 anys d'edat, enviat a l'hospital pel seu metge de capçalera per alteracions de l'analítica hepàtica. A l'exploració es detecten nòduls a l'aixel·la esquerra i en l'ecografia també se'n veuen de contralaterals, més petits. És fa una PAAF ecodirigida del gangli axil·lar esquerre més gran (36x14mm), amb l'orientació d'etiologia reactiva-inflamatòria.

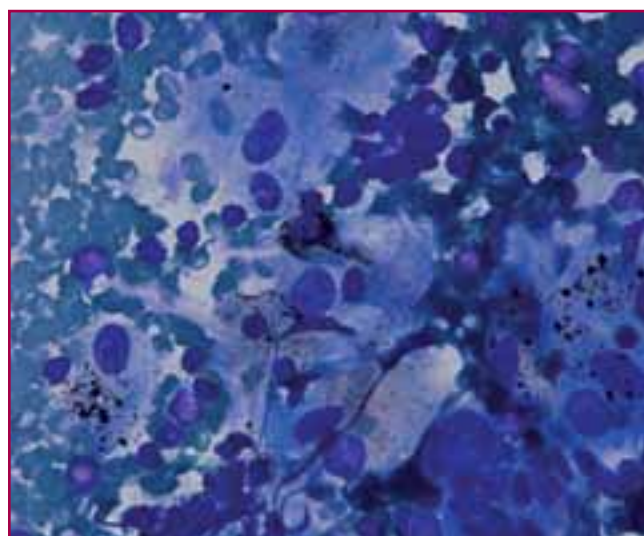
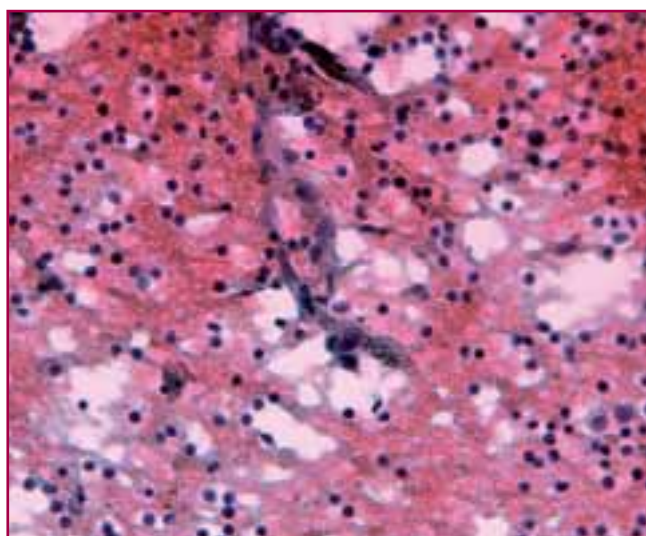
A les extensions s'observen limfòcits en diferents estadis de maduració amb predomini de limfòcits petits i abundants macròfags, alguns multinucleats i també de formes més epitelioides. Tant dins del citoplasma dels macròfags com per fora hi ha pigment de color negre de mides nanomètriques molt diferents.

## Discussió

La presència de pigment en un gangli limfàtic planteja el diagnòstic diferencial amb: melanoma metastàtic, limfadenitis dermatopàtica, hemosiderosi, acumulació de lipofucsina, antracosi, metal·losi i reacció a la tinta del tatuatge.

En la majoria d'aquests diagnòstics el pacient presenta una clínica que pot explicar la presència de pigment en el gangli.

- **Melanoma metastàtic.** Melanòcits malignes amb pigment. És el diagnòstic diferencial principal i més important que cal fer.
- **La limfadenitis dermatopàtica** és la conseqüència d'algunes malalties de la pell. El pigment és melanina (de cèl·lules epidèrmiques deteriorades) i sol estar acompanyat de petits vacúols de lípids.
- Podem trobar ganglis axil·lars amb **sideròfags** després de ferides o intervencions quirúrgiques, com pot ser una cirurgia mamària.
- **La lipofucsina** es forma per una mala oxidació de lípids i lipoproteïnes en diferents òrgans com medul·la òssia, adrenal, ronyó, fetge, cor, testicles, ovari, cèrvix, cervell i medul·la espinal. És més freqüent en gent gran. L'acumulació de lipofucsina en els ganglis es mostra com un pigment amb varietat de formes, mides i colors segons el grau d'oxidació.



	Pigment	Color	Atípia citològica	Polarització	Tinció especial
<b>Melanoma metastàtic</b>	Melanina	De groc...marró fosc	SÍ	NO	HMB45, MELAN A S-100
<b>Limfadenitis dermatopàtica</b>	Melanina	De groc...marró fosc + vacúols de lípids	NO	NO	S-100
<b>Hemosideròfags</b>	Ferro	marró	NO	NO	Mallory
<b>Lipofucsina</b>	Lipofucsina	De groc...marró (segons grau oxidació)	NO	NO	
<b>Antracosi</b>	Carbó (+silici)	negre	NO	SÍ (pel silici)	
<b>Metal·losi</b>	Metalls, polietilè, ciment	negre	NO	SÍ (pel polietilè)	Oil Red O modificat
<b>Tatuatges</b>	Negre... carbó <sup>1</sup>	negre	NO	NO	

1. El color del pigment fagocitat dependrà dels materials dels colorants utilitzats.

- **De pigment antracòtic** en ganglis hiliars pulmonars i axil·lars en podem trobar en persones que han treballat en mines de carbó i, principalment, en grans fumadors. Hi ha una relació de proporcionalitat directa amb els anys de contacte amb la pols del carbó o amb la quantitat de tabac fumat.
- El moviment o deteriorament de pròtesis metàl·liques pot ser la causa de trobar ganglis amb pigment granular negre prop de la zona de l'artroplàstia (**metal·losi**).
- En fer un **tatuatge**, ens saltem la barrera protectora de la pell i posem pigment a la derma. Aquest el podem trobar després fagocitat en macròfags ganglionars.

En el nostre cas la citologia mostrava una marcada reacció macrofàgica, però no atípia ni mitosi. Hi havia molt pigment, tant a dins com a fora dels macròfags, d'un intens color negre i no polaritzava. Pel clínic vàrem saber que el noi portava un tatuatge al braç.

### Diagnòstic citològic:

#### Limfadenitis reactiva secundària a pigment de tatuatge

"Tatuatge" prové de la paraula polinèsia "Ta-tatau", i es descriu com la implantació de pigment a la pell. Ara i aquí ja no té el significat de duresa, valentia... dels qui a finals del segle XVIII-XIX els portaven. Això, acompanyat de les millores higièniques i instrumentals, ha fet que el tatuatge s'hagi popularitzat.

Tot i que a la majoria de gent un tatuatge no els causa cap problema, hi ha qui sí li'n provoca. Normalment són reaccions cutànies, just després de fer-se'l, anys

més tard o inclús després de la seva excissió. En **tatuatges temporals** (henna per exemple) trobem des de *dermatitis de contacte al·lèrgica*, *hipopigmentació* o *reaccions cicatricials*. En **tatuatges permanents** ens podem trobar també amb *reaccions inflamatòries no granulomatoses*, o *granulomatoses tant de tipus sarcomatoide com a cos estrany*. Aquestes reaccions sovint es troben focalitzades sobre un color de pigment determinat. Les sals metàl·liques (mercuri, plom) que porten alguns pigments, principalment el vermell, en poden ser la causa. Podem tenir també reaccions no cutànies sinó ganglionars, com és en el cas que presentem, en que la resposta macrofàgica és prou marcada per produir una *Limfadenitis*.

### Bibliografia

1. D P O'Malley; T I George; A Orazi; S L Abbondanzo. Atlas of Nontumor Pathology. Bening and Reactive Conditions of Lymph Node and Spleen.
2. M Munichor; H Cohen; G Volpin; H Kerner; T C Iancu. Chromium-Induced Lymph Node Histiocytic Proliferation After Hip Replacement. Acta Cytologica 2003, March-April; vol 47, pag 270-274.
3. CM Jack; A Adwani; H krishnan. Tattoo pigment in an axillary lymph node simulating metastatic malignant melanoma. Int Semin Surg Oncol. 2005; 2:28.
4. A Henedige; L Joseph; A Zeiton. An unusual case of tattoo pigments and systemic lymphadenopathy. European Journal of Dermatology 2009 nov-dec; vol 19, 6, pag. 654-5.
5. J. Mataix y J.F. Silvestre. Reacciones cutáneas adversas por tatuajes y piecings. Actas Dermosifiliogr.2009;100:643-56.

# Carcinomatosi meníngia com a primera manifestació d'un tumor vesical

Mariona Llatjós, Laura Tria, Isabel Cano, Marisol Martínez, Eva Castellà

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

## Introducció

La carcinomatosi meníngia és una forma poc freqüent de metàstasi. Les neoplàsies primàries més freqüents que afecten a les leptomeninges són el carcinoma de mama i de pulmó.

## Cas clínic

Home de 76 anys que ingressa a urgències per codi ic-tus i sospita de meningoencefalitis infecciosa. Se li realitza una punció lumbar que objectiva un LCR tèrbol, amb pleocitosi limfocitària i elevació de l'ADA.

En el laboratori de citologia es reben 0,5 cc de líquid tèrbol que resulta ser molt cel·lular. L'estudi citològic del LCR és compatible amb una carcinomatosi meníngia. Per la morfologia de les cèl·lules tumorals suggereix un primari urotelial. Degut a aquesta troballa i que el pacient havia tingut un antecedent d'hematúria macroscòpica es sol·licita una citologia d'orina. El diagnòstic citològic de la mostra d'orina és Carcinoma Urotelial. D'altra banda, l'abundància de cel·lularitat del líquid permet realitzar 3 extensions més per a tècniques d'immunocitoquímica (citoqueratines 7 i 20 i TTF1), resultant les cèl·lules tumorals positives per a citoqueratina 7 i 20.

Posteriorment, es realitza una cistoscòpia en la que s'observa una tumoració d'aspecte sòlid en la paret lateral esquerra. Biòpsia vesical: Carcinoma urotelial d'alt grau amb patró micropapil·lar infiltrant extensament la capa muscular pròpia.

## Discussió

La carcinomatosi meníngia de carcinoma de cèl·lules transicionals és molt poc freqüent. S'ha especulat sobre si pot ser secundària a tractaments amb quimioteràpia sistèmica amb M-VAC (metrotexate, vinblastina, doxorubicina i cisplatí) ja que aquesta produeix un augment de la permeabilitat vascular facilitant el

pas de cèl·lules malignes a través de la barrera hematoencefàlica. Altres autors anomenen l'augment de la supervivència com a factor. En el nostre cas, el pacient no havia rebut cap tipus de quimioteràpia ja que el diagnòstic d'afectació meníngia fou anterior al de carcinoma vesical.

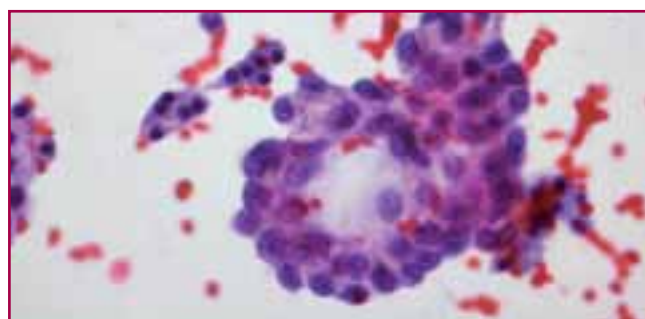


Figura 1. LCR.

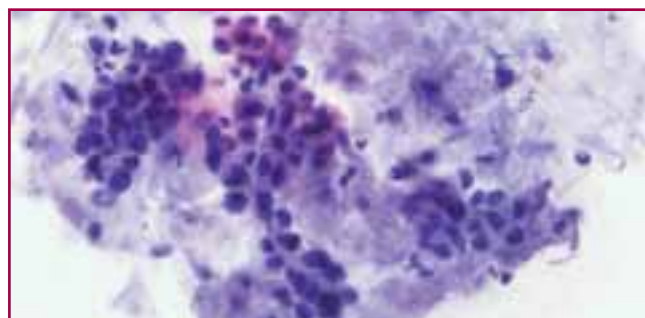


Figura 2. Orina.

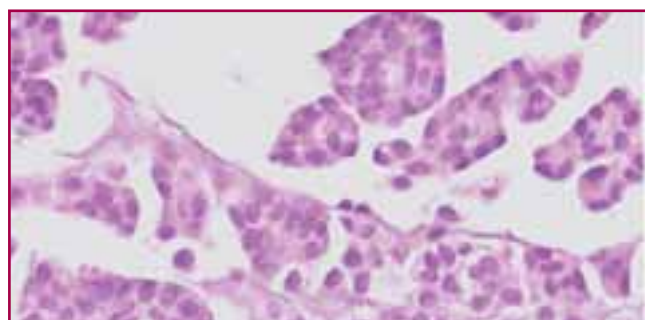


Figura 3. Biòpsia tumor vesical.

# Carcinoma tipo “glassy cell” del cuello uterino

*Fernández-Cid Villasenín, C., Fabra Pañella, G., Castella Rufat M., Domínguez Casares, M.A., Ramos García, C., Amalrich M.D., Tresserra Casas, F.*

Laboratorio de Citología. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción  
USP- Institut Universitari Dexeus. Barcelona

## Introducción

El carcinoma tipo “glassy cell” es una variante rara del carcinoma adenoescamoso pobremente diferenciado y que constituye menos de un 1% de los tumores del cuello uterino. Se caracteriza por un comportamiento agresivo, con mala respuesta al tratamiento y mal pronóstico (1-3). Hay hallazgos morfológicos que en ocasiones permiten el diagnóstico de este tumor mediante el estudio citológico (4-8). Se presenta un caso clínico de un tumor de este tipo con los hallazgos citológicos e histopatológicos.

## Caso clínico

Mujer de 34 años sin antecedentes familiares que acude a revisión ginecológica por metrorragias. En la exploración clínica se visualizó una ectopia cervical sangrante, friable y sospechosa de neoplasia. El útero era hipertrófico.

El estudio colposcópico mostró una tumoración exofítica sospechosa de proceso neofornativo (Fig. 1).

La ecografía transvaginal evidenció una tumoración de configuración nodular en el labio anterior cervical protruyendo hacia el canal y que medía 45 x 35 mm. El estudio Doppler color mostró abundante vascularización tanto periférica como central. (Fig. 2).

Se tomaron muestras para citología y biopsia. Las extensiones citológicas mostraban células de citoplasma amplio finamente granular. Núcleos grandes y nucleolos prominentes. Se distinguía un infiltrado inflamatorio constituido por abundantes leucocitos polimorfonucleares eosinófilos (Fig. 3). El diagnóstico fue de carcinoma escamoso no queratinizante. El diagnóstico de la biopsia fue de carcinoma infiltrante pobremente diferenciado compatible con la variedad “glassy cell”

(Fig. 4) El estudio inmunohistoquímico demostró expresión de citoqueratina (7), expresión nuclear de p63 y parcheada para CEA. No se detectó expresión de receptores estrogénicos ni de progesterona. La paciente fue remitida a otro centro donde se le practicó una linfadenectomía aórtica y pélvica izquierda identificándose 16 y 3 ganglios negativos respectivamente. La paciente se trató con quimio y radioterapia concomitantes y radicales.

## Discusión

El carcinoma “glassy cell” del cuello uterino es poco frecuente, afecta a mujeres jóvenes y presenta un comportamiento agresivo, con crecimiento rápido y metástasis a distancia (1,2). Fue descrito en 1956 por Glucksmann y Cherry (3).

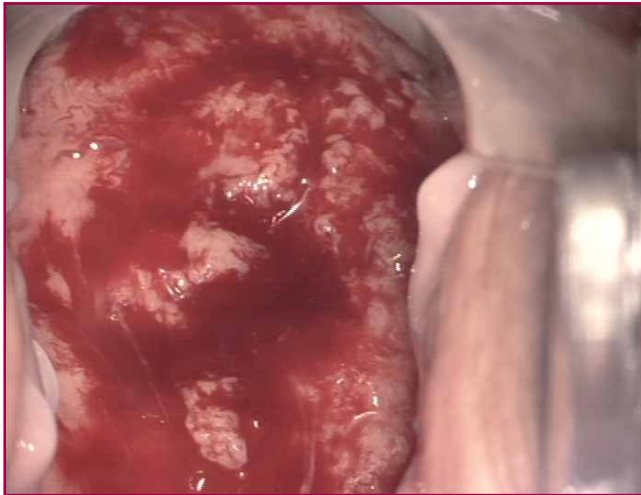
Mediante estudios de imagen y macroscópicamente adopta una morfología en tonel y microscópicamente está constituido por células poligonales, uniformes con citoplasma finamente granular, eosinófilo y PAS positivo, en aspecto de vidrio esmerilado y membrana bien definida. Los núcleos son grandes y contienen un nucleolo eosinófilo prominente. Las figuras de mitosis son abundantes. En las formas puras no se identifican puentes de unión intercelulares, ni disqueratosis ni glucógeno intracitoplasmático (5), aunque hay formas mixtas en las que puede identificarse componentes de adenocarcinoma y/o carcinoma escamoso. En el estroma destaca un prominente infiltrado inflamatorio constituido por abundantes leucocitos polimorfonucleares eosinófilos y células plasmáticas. En ocasiones se acompaña de hipereosinofilia en sangre periférica. En algunos tumores se ha identificado infección por el HPV 18 (9) y expresión de receptores hormonales de estrógenos y progesterona (8).

Citológicamente las extensiones se caracterizan por grupos o células sueltas con núcleo grande y nucleolo prominente. El citoplasma es finamente granular y presenta contornos bien definidos. El fondo es inflamatorio y con detritus proteináceos (4-7).

El diagnóstico diferencial debe establecerse a nivel citológico con la atipia reactiva en la que los núcleos son más irregulares y los contornos citoplasmáticos menos definidos (3). A nivel histológico debe diferenciarse del carcinoma escamoso no queratinizante de células grandes, particularmente en su variedad rica en eosinófilos en el que el citoplasma de las células no muestra el aspecto en vidrio esmerilado y se iden-

tifica, aunque sólo sea focalmente, diferenciación escamosa (10), y con el carcinoma linfopiteliomatoso en el que puede existir también un componente inflamatorio eosinofílico.

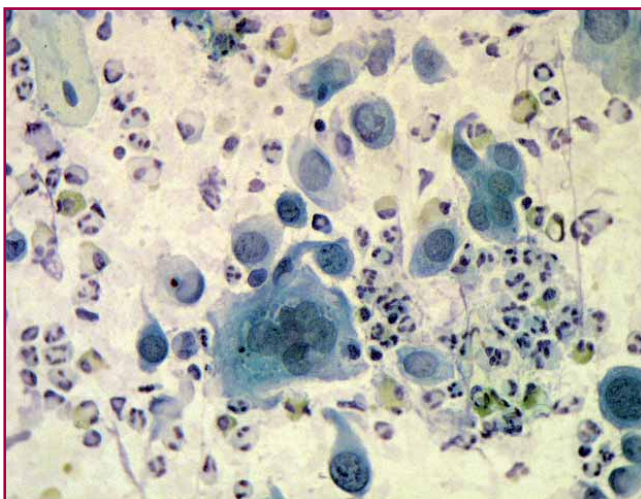
En conclusión, la citología puede ayudar a orientar el diagnóstico de la variedad “glassy cell” del carcinoma de cuello uterino por las características celulares y el componente eosinofílico de las extensiones. Pero las características morfológicas de la tumoración plantean el diagnóstico diferencial entre un carcinoma escamoso no queratinizante y un carcinoma de tipo “glassy cell” siendo conveniente establecer el tipo histológico definitivo en la pieza quirúrgica.



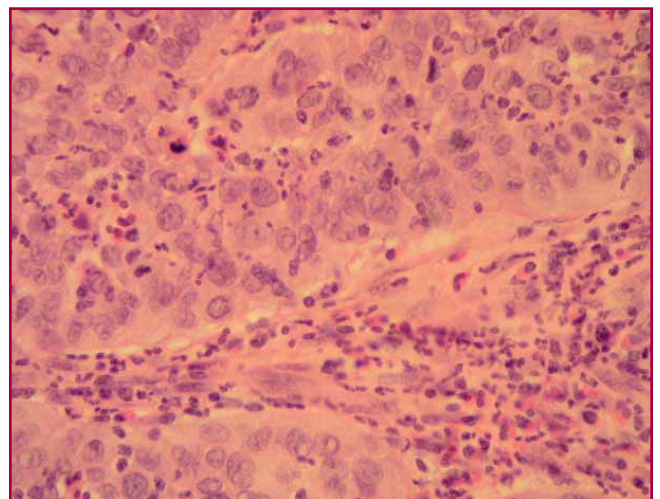
**Figura 1.** Colposcopia. Lesión exofítica en el labio anterior sospechosa de proceso neoplásico.



**Figura 2.** Ecografía transvaginal con Doppler color. Corte transversal de una lesión nodular hipervascularizada en el labio anterior.



**Figura 3.** Citología. Células de citoplasma amplio y finamente granular. Núcleo grande e irregular. Presencia de abundantes leucocitos polimorfonucleares eosinófilos.



**Figura 4.** Histología. Nidos de células con citoplasma en vidrio esmerilado, núcleos grandes con nucleolo prominente y un infiltrado por leucocitos polimorfonucleares eosinófilos en el estroma.

**Bibliografía:**

1. Tavassoli FA, WHO Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. IARC Pres: Lyon, 2003:277-278.
2. Gray HJ, Garcia R, Tamimi HK, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix revised. *Gynecol Oncol* 2002;85:274-277.
3. Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Atlas of tumor pathology. Tumors of the cervix, vagina and vulva. AFIP: Washington DC: 1992:97-100.
4. Pak Hy, Yokota SB, Paladugu RR, Agliozzo CM. Glassy cell carcinoma of the cervix. Cytologic and clinicopathologic analysis. *Cancer* 1983;52:307-12.
5. Ng WK, Cheung LK, Li AS. Liquid-based cytology findings of glassy cell carcinoma of the cervix. Report of a case with histologic correlation and molecular analysis. *Acta Cytol.* 2004;48:99-106.
6. Gray JA, Nguyen GK. Can glassy cell carcinoma of the cervix be diagnosed by Pap smear?. *Acta Cytol.* 2002;46:1168-70.
7. Reis-Filho JS, Fillus Neto J, Schonemann E, Sander-son A, Schmitt FC. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. Report of a case with cytohistologic and immunohistochemical study. *Acta Cytol.* 2001;45:407-10.
8. Chung JH, Koh JS, Lee SS, Cho KJ. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. Cytologic features and expression of estrogen and progesterone receptors. *Acta Cytol.* 2000;44:551-6.
9. Hirai Y, Kawamata Y, Takeshima N, et al. Conventional and array-based comparative genomic hybridization analyses of novel cell lines harboring HPV18 from glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Oncol* 2004;24:977-986.
10. Kapp DS, LiVolsi VA. Intense eosinophilic stromal infiltration in carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathological study of 14 cases. *Gynecol Oncol* 1983;16:19-30.

**Agradecimientos:**

A La Dra. Alicia Perez y a la Dra. Maria Angela Pascual del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción de USP-Institut Universitari Dexeus por

las imágenes colposcópicas y ecográficas. Al Dr. Angel García del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de la Vall d'Hebron por el estudio inmunohistoquímico.

# Citodiagnòstic del colangiocarcinoma intrahepàtic amb diferenciació escamosa.

## A propòsit d'un cas

T. Muntal, C. Caupena, F. Garcia, N. Perez, S. Simonetti, M. A. Carrasco  
Servei d'Anatomia Patològica. Capio Hospital General de Catalunya.  
Sant Cugat del Vallès. Barcelona

### Introducció

El colangiocarcinoma pot presentar-se amb característiques citològiques de carcinoma adeno-escamós. El carcinoma adeno-escamós primari de fetge és rar (2-3% dels colangiocarcinomes). Pels trets clínic-patològics i perfil immunohistoquímic alguns autors suggereixen que una gran part d'aquests carcinomes adeno-escamosos provindrien de la transformació escamosa d'un colangiocarcinoma preexistent. Això explicaria el comportament biològic més agressiu i pitjor pronòstic d'aquests pacients en front al colangiocarcinoma comú. Descriurem les característiques citomorfològiques d'un cas de colangiocarcinoma de fetge amb diferenciació escamosa i els resultats en la immunocitoquímica.

### Cas clínic

Dona de 79 anys en que la TAC mostrava fetge amb múltiples lesions focals hipodenses i dubtós engruiximent mural del colon ascendent, realitzant-se PAAF hepàtica. L' $\alpha$ -fetoproteïna no estava elevada. Estudi d'extensió negatiu.

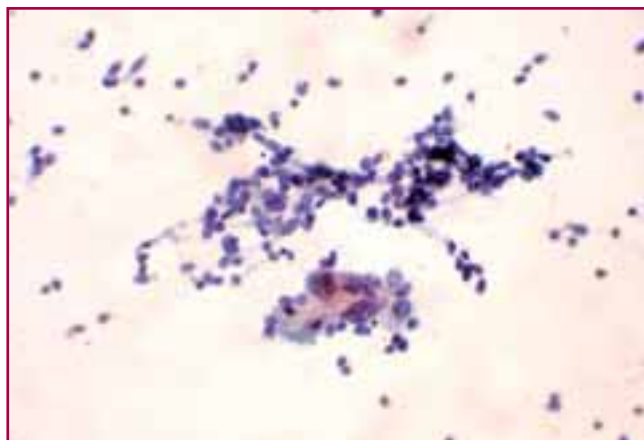


Figura 1.

El material obtingut de la PAAF mostrava abundant cel·lularitat solta i en agregats tridimensionals. En aquests grups les cèl·lules presentaven nuclis ovals, cromatina finament granular amb alguns nuclèols prominents i citoplasma vacuolat de marges mal delimitats. De manera més aïllada trobàvem algunes cèl·lules amb nuclis hiper cromàtics, de cromatina gruixuda i citoplasma eosinòfil ben definit (Figs. 1 i 2).

En l'estudi immunocitoquímic les cèl·lules tumorals van ser positives per p63, citoqueratines 7 i 20, CEA i TTF-1. Tot i que les troballes immunocitoquímiques van ser inespecífiques, el diagnòstic citològic va ser: **compatible amb colangiocarcinoma amb diferenciació escamosa.**

### Discussió

El colangiocarcinoma constitueix el 10% dels càncers primaris de fetge. Generalment es dona en pacients de més de 60 anys afectant a homes i dones en igual freqüència. Radiològicament és indistingible dels hepatocarcinomes més comuns. Amb clínica similar no s'associa a cirrosi preexistent ni presenta nivells alts

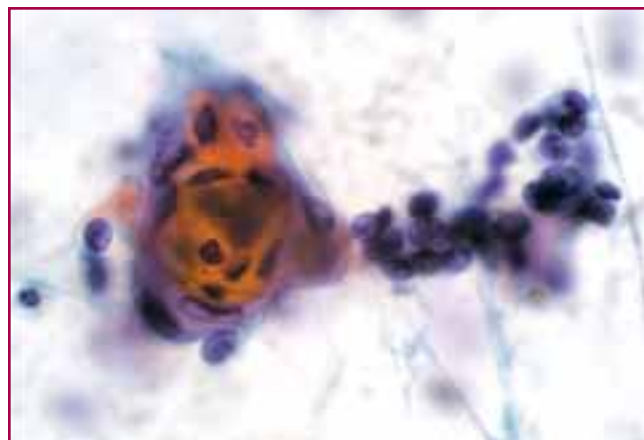


Figura 2.



en sèrum d' $\alpha$ -fetoproteïna com és el cas de l'hepatocarcinoma. Citològicament la cel·lularitat és similar a la de l'adenocarcinoma ben diferenciat però les troballes morfològiques poden variar i el tumor pot assemblar-se no solament a un adenocarcinoma productor de mucina sinó també tenir trets de carcinoma ade-no-escamós. En aquest cas els tumors poc diferenciats presenten característiques escamoses amb citoplasmes de marges ben delimitats. És rar però podem tenir una barreja de carcinoma hepatocel·lular i colangiocarcinoma. La mucina intracel·lular i la queratina son característiques del component biliar, mentre que l' $\alpha$ -fetoproteïna és característica del component hepàtic. Recordem que la nostra pacient no tenia aquesta proteïna elevada en sèrum. Les tècniques d'immunocitoquímica poden ser determinants pel diagnòstic en alguns casos.

### Bibliografia

1. Dusenber D. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Cytologic findings in four cases. Acta Cytol. 1997; 41 (3): 903-9.
2. Takashi Maeda. Adenosquamous carcinoma of the liver. Clinicopathologic characteristics and Cytoke-ratin Profile. Cancer 1997; 80: 364-71.

## HPV DIRECT FLOW CHIP

*El único Kit del mercado que no necesita extracción de DNA.*



Desarrollado y producido por:

 master diagnóstica  
www.masterdiagnostica.com

Distribuido por:

 vitro  
www.vitroweb.com

# Carcinoma metaplàstic de mama

**Miquel Casas Tarrús**

Hospital Universitari de Girona, Doctor Josep Trueta i Hospital de Palamós. Girona

## Història clínica

Dóna de 80 anys, amb història de nòdul dolorós i palpable a unió de quadrants inferiors de mama esquerra de ràpid creixement amb adenopatia axil·lar homolateral sospitosa de malignitat.

## Característiques radiològiques

Lesió sòlida i polilobulada de 6,5 x 5 cms de diàmetres màxims amb microcalcificacions, sospitosa de malignitat. BIRADS V.

Es realitza PAAF de la tumoració mamària i de l'adenopatia axil·lar.

## Descripció microscòpica

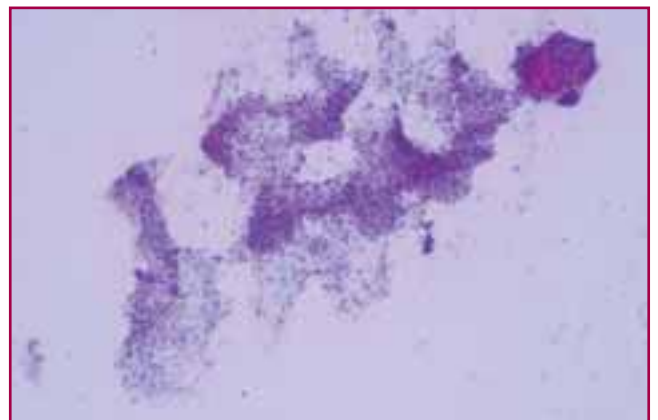
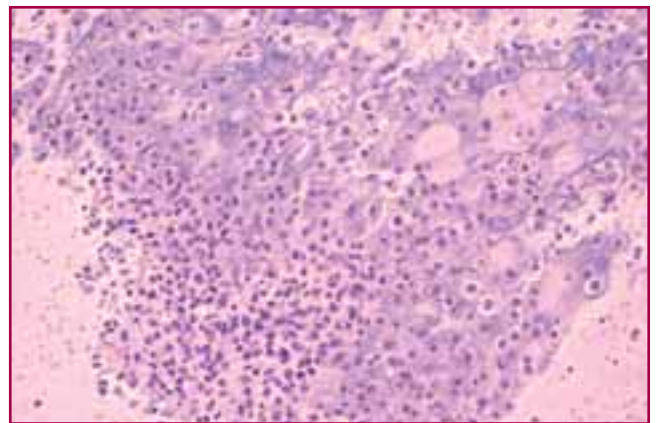
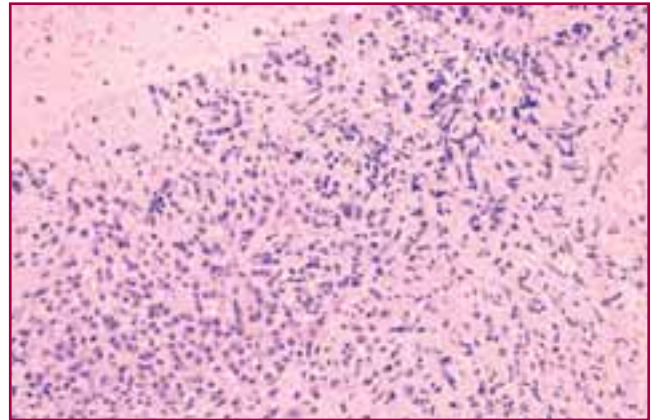
A les extensions s'apreciaven escasses cèl·lules malignes amb marcat pleomorfisme, que s'agrupaven en petits níus discohesius i en cèl·lules soltes, juntament a altres níus més nombrosos i cohesius de cèl·lules fusocel·lulars. Adjacents a aquests grups cel·lulars s'apreciava a la tinció de MGR un material d'aspecte metacromàtic, que en el bloc cel·lular es tractava de diferenciació condroide. En el mateix bloc cel·lular també s'observava mínima diferenciació escamosa.

## Diagnòstic citològic

Presència de cèl·lules malignes amb àrees de diferenciació condroide i fusocel·lular, compatible amb carcinoma metaplàstic de mama i metastasi d'adenopatia axil·lar.

## Discussió

Els carcinomes de mama exhibeixen normalment, pel seu origen a partir de l'epiteli glandular, característiques morfològiques d'adenocarcinoma. No obstant, rarament l'epiteli neoplàstic pot transformar-se en una part o en la seva totalitat cap a un altre patró de crei-



xement no glandular, per un procés conegut com a metaplàsia.

El carcinoma metaplàstic de mama és un tipus de carcinoma ductal infiltrant molt poc freqüent (menys del 5% de tots els casos) i d'alt grau histològic. Inclou un grup heterogeni d'entitats malignes infreqüents caracteritzades per presentar un component epitelial ductal infiltrant d'alt grau amb un component escamós o sarcomatoide que pot adoptar un fenotip variable (producció de matriu òssia, condroide o de cèl·lules fusocel·lulars).

D'aquesta manera els carcinomes metaplàstics es poden classificar segons l'aparença fenotípica del tumor en:

#### **A) Purament epitelials:**

Escamós, adenoescamós (inclòs mucoepidermoide) i l'adenocarcinoma amb diferenciació fusocel·lular.

#### **B) Mixtes (epitelials i mesenquimals):**

Carcinoma amb metaplàsia condroide, carcinoma amb metaplàsia òssia i carcinosarcoma.

Freqüentment aquest carcinomes metaplàstics poden presentar degeneració quística, particularment aquells amb extens component de carcinoma escamós.

Els carcinomes metaplàstics solen originar-se a partir de carcinomes ductals pobrament diferenciats, però rarament poden trobar-se en altres tipus de carcinoma, incloent el carcinoma lobel·lar infiltrant.

Aquests tumors es caracteritzen per presentar paràmetres de comportament agressiu, pel fet de ser de mida gran, d'alt grau histològic amb metastasis axil·lars i sense expressió de receptors hormonals ni de Her2/neu (fenotip basal-like), però clínicament presenten un pronòstic similar al del carcinoma ductal usual, si s'estratifica per estadis.

Finalment, hem de tenir en compte que canvis de metaplàsia escamosa es poden trobar en condicions normals a l'epiteli glandular de neoplàsies benignes de mama, tals com papil·lomes o fibroadenomes, així com proliferacions epitelials no neoplàsiques com la ginecomàstia, lesions quístiques i com a canvis reparatius secundaris a una biòpsia prèvia. Rarament els fibroadenomes poden presentar també elements heteròlegs en forma de cartílag o teixit ossi.

## **Conclusió**

Hem de considerar sempre la possibilitat diagnòstica d'un carcinoma metaplàstic de mama davant d'un carcinoma d'alt grau amb elements mesenquimals i/o epitelials associats.

En ocasions un sarcoma primari de mama pot ser citològicament indistingible d'un carcinoma metaplàstic sarcomatoide. En aquests casos l'estudi immunocitoquímic per citoqueratines i EMA ens determinaria l'origen epitelial del carcinoma metaplàstic.

## **Bibliografia**

1. Tse, G. M., P. H. Tan, et al. (2006). "Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review". *J Clin Pathol* 59 (10):1079-83.
2. J. S. REIS-Filho, F. Milanezi, D. Steele, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006, 49, 10-21.
3. Wargotz, E. S. and H. J. Norris (1990). "Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin". *Cancer* 65 (2): 272-6.
4. Chhieng, C., M. Cranor, et al. (1998). "Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous elements". *Am J surg Pathol* 22 (2): 188-94.
5. Wargotz, E.S., P.H. Deos, et al. (1989). "Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma". *Hum Pathol* 20 (8): 732-40.
6. Breast. Thomas J. Lawton. *Illustrated Surgical Pathology*. Series editor: Lawrence weiss. Cambridge, 2009.
7. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. World Health Organization Classification of tumours. Lyon, 2003.
8. Koss' *Diagnostic Cytology and its histopathologic bases*. Fifth edition. Leopold G. Koss. Ed. Lippincott Williams&Wilkins. 2006.
9. Rosen's. *Breast Pathology*. Paul Peter Rosen. Ed. Lippincott-Raven. Third edition. 2009.
10. *Tumors of the mammary gland*. AFIP atlas of tumor pathology series 4, vol. 10. Tavassoli, F., Eusebi, V. 2009.

# Metàstasi peritoneal tardana de melanoma de coroide

Clara Martí

Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona

## Història clínica

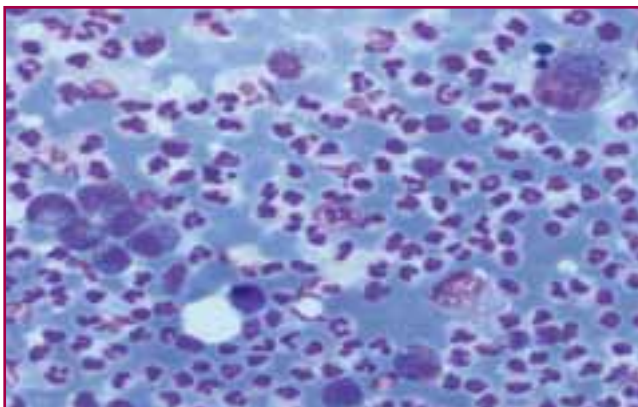
Dona de 77 anys que acut a urgències per hèrnia umbilical estrangulada. Com antecedents patològics, destaquem deteriorament cognitiu amb TAC cranial sense metàstasis al sistema nerviós central i enucleació ocular 15 anys abans per melanoma de coroide.

**Intervenció:** Es troba hèrnia atascada i carcinomatosi peritoneal de color negre. Es realitza omentectomia, ovariectomia dreta i es recull líquid ascític per a citologia.

## Descripció citològica

Extensions amb abundants polimorfonuclears neutròfils. Ocasionals histiòcits i cèl·lules mesotelials.

S'observen cèl·lules que es disposen aïllades amb nuclis augmentats de mida, contorn irregular, nuclèol prominent atípic i citoplasma excèntric amb inclusions d'un pigment marronós.



## Diagnòstic

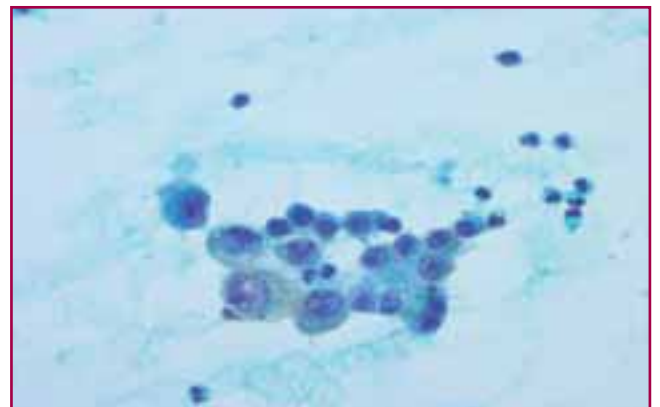
Citologia positiva per cèl·lules malignes.

Compatible amb metàstasi de melanoma maligne.

## Discussió

La localització més habitual del melanoma és cutània, però pot localitzar-se a qualsevol part del cos a on hi hagin melanòcits, com l'ull. El melanoma de coroide és el tumor ocular més freqüent i representa un 10% dels melanomes diagnosticats a Espanya.

Les metàstasis del melanoma de coroide són precoces (60% als 5 anys de seguiment) malgrat el tractament primari agressiu. En el 75% dels pacients les metàstasis són múltiples i la localització preferent és hepàtica, essent la carcinomatosi peritoneal rara. Poden aparèixer metàstasis amb localització infreqüent de forma tardana, més de 30 anys després del tractament primari.



# Tumor de cèl·lules de la granulosa

Noelia de la Torre

Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona

Dona de 39 anys amb àlgies pèlviques de mesos d'evolució, acompanyades de períodes d'amenorrea.

L'**exploració ginecològica** destaca una formació dreta, posterior a l'úter, quística, regular, mòbil i dolorosa, suggestiva de torsió ovàrica.

A l'**ecografia** s'objectiva a l'ovari dret, una imatge compatible amb endometrioma vs tumoració sòlida.

Posteriorment se li realitza una **TAC** a on s'observa una tumoració pelviana mixta de probable origen ovàric dret, sense signes d'extensió, de 65 x 46 mm, de vores ben definides i de localització molt posterior (presacre), en íntim contacte amb el recte-sigma.

Marcadors tumorals: normals (CEA:1,23 ng/mL, Ca 19.9: 5.16 UI/mL, Ca 12.5: 12,09 UI/mL). Hemograma i coagulació normals.

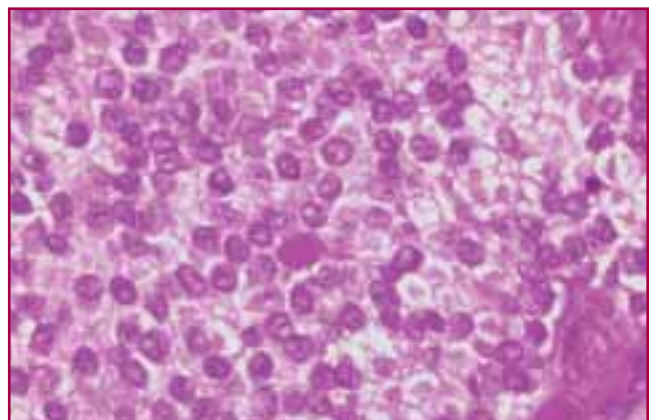
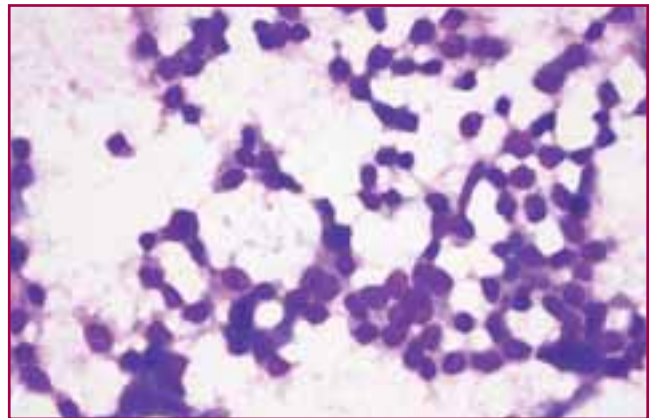
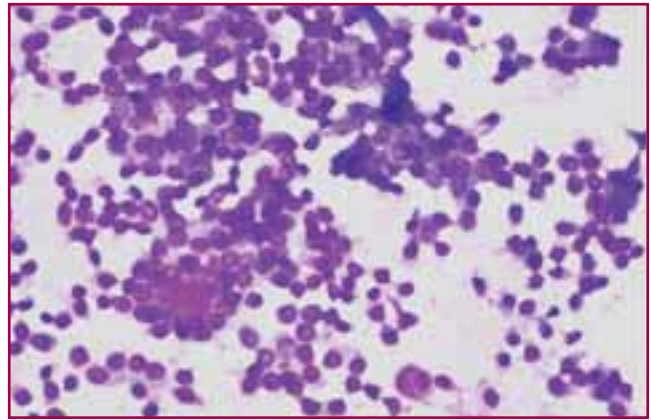
Amb la orientació clínica de **endometrioma vs tumoració sòlida a ovari dret** se li realitza una annectomia dreta.

Al servei **d'anatomia patològica** es rep en fresc per l'estudi peroperatori un annexe uteri constituït per una trompa de fal·lopi de 4,5 x 0,7 cm, sense alteracions significatives, i un ovari d'aspecte tumoral, sòlido-quístic i obert, de 7,5 x 4,5 cm. de superfície externa, llisa i blanquinosa.

La cavitat quística presenta àrees sòlides exofítiques, de superfície irregular, marronosa, tova, i groguenques a la secció. No s'observen àrees hemorràgiques ni necròtiques.

Es realitzen dues impromtes intraoperatòries de la lesió que és tenyeixen amb giemsa.

Les extensions són cel·lulars i es troben constituïdes per cèl·lules arrodonides de citoplasmes imprecisos, que tendeixen a disposar-se en agregats poc cohesius, donant lloc a una imatge de grups fol·liculars. La majoria tenen un nucli amb la cromatina granular i un nuclèol prominent.



En algunes bandes es poden veure com aquestes cèl·lules es disposen al voltant de cúmuls arrodonits d'un material eosinòfil i brillant de fons fibrillar, que són els anomenats **cossos de Call-Exner**.

El diagnòstic intraoperatori és de **Tumor dels cordons sexuals, més suggestiu de tumor de cèl·lules de la granulosa**.

Posteriorment amb l'estudi histològic es confirma aquest diagnòstic.

De la histologia cal destacar que el patró arquitectural és heterogeni, en àrees difús i en altres microfol·licular i amb zones luteïtzades. S'observen unes 2 mitosi per 10 camps de gran augment. I s'insinua alguna fenèdura.

El tumor de cèl·lules de la granulosa és un tipus de tumor dels cordons sexuals.

La majoria són del tipus adult. Normalment és unilateral i encapsulat.

Aquest tumors són positius per CD99, Alfa-inhibina, vimentina, citoqueratina, S100, calretinina i actina múscul específica, i negatius per CK7 i EMA.

En el **diagnòstic diferencial** s'han de considerar: els carcinomas endometrioides que poden mostrar formacions rosetoides similars als cossos de call-exner, però en els quals no són habituals les fenèdures.

Els carcinoides, que poden tenir també un patró trabecular, però que són positius per la cromogranina.

Les zones luteïtzades i trabeculars dels tumor de cèl·lules de la granulosa poden plantejar el diagnòstic diferencial amb un teratoma, en aquest cas la tinció de reticulina ens pot ajudar, ja que en el tumor de la granulosa les fibres de reticulina limiten els níus cel·lulars, mentre que en els tecomes envolten les cèl·lules individualment.

Respecte el pronòstic ha de quedar clar que els tumors de la granulosa tenen un potencial de comportament agressiu. D'un 10-50% dels pacients recorren.

El factor més important a nivell pronòstic és l'estadaiatge, també influeixen la mida tumoral, la bilateralitat, l'atípia citològica, el número de mitosi i l'edat de la pacient.

### Bibliografia

1. S. R. Orell, G. F. Sterret, D. Whitaker. Fine needle aspiration of cytology. Elsevier, fourth edition.
2. Cotran, Kurman, Collins. Patologia estructural i funcional. Mcgraw-hill. Interamericana. Sexta edició.
3. Fattaneh A. Tavassoli, P. Devilee (2003). Tumors of the Breast and Female Genital Organs. WHO.

# Metàstasi axil·lar de carcinoma de probable origen tubàric

Ll E. Pons, R. Bosch, T. Salvadó, M<sup>a</sup>.M. Barberà, B. Tomàs  
Servei de Patologia. HTVC

El cas que presentem és el d'una dona de 76 anys que consulta al seu metge de capçalera per adenopatia axil·lar esquerra, palpable a l'exploració, motiu pel qual es derivada al cirurgià. En l'estudi se li practica ECO-PAAF (dues masses de 4 i 2 cm respectivament; citologia corresponent a extensions remeses; fig 1).

En l'estudi citològic s'observa cel·lularitat atípica epitelial agrupada en plaques que tendeixen a la tridimensionalitat o bé a agrupar-se en grups papil·lars/pseudopapil·lars. El perfil IHQ sobre bloc cel·lular mostra: CK20-, CK7 amb positivitat focal i aïllada, RP-, RE amb positivitat focal i c-erb-B2-. El diagnòstic va ser de "POSITIU PER A CÈL·LULES MALIGNES, COMPATIBLE AMB METÀSTASI DE CARCINOMA".

En l'estudi per imatge no es detecta lesió tumoral mamària.

Es practica BAG de l'adenopatia amb diagnòstic similar, no concloent per a confirmar etiologia primària de la lesió, i en el que -davant la sospita clínica de primari mamari no localitzat (no es detectat cap altra foca litat), es realitza estudi de factors pronòstics.

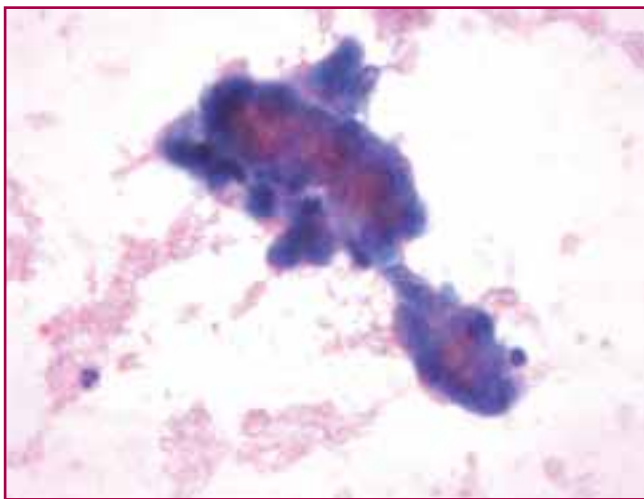


Figura 1.

Donada la absència de primari conegut un cop efectuat tot l'estudi oncològic, la pacient rep tractament com si es tractés d'una neoplàsia de mama (com a opció més probable), TxN2M0 amb neoadjuvència amb quimioteràpia segons esquema FEC, amb posterior limfadenectomia axil·lar esquerra (fig.2: imatges d'estudi histològic de limfadenectomia); seguida de tractament amb Aramides i radioteràpia sobre mama esquerra i regió supraclavicular esquerra.

Als 20 mesos del primer estudi citològic, la pacient refereix adenopatia engonal esquerra, que es punxiona i que mostra unes extensions (Fig.3) amb cel·lularitat i perfil IHQ similars als descrits en el primer estudi citològic corresponent a PAAF d'adenopatia axil·lar esquerra. En els estudis posteriors es detecta massa tubàrica esquerra, que sobre la peça quirúrgica d'histerectomia més doble annexectomia confirma la presència d'un carcinoma serós d'alt grau de localització tubàrica esquerra (amb imatges histològiques similars a les observades sobre l'estudi histològic en els estudis de les adenopaties axil·lars esquerres, Fig.4).

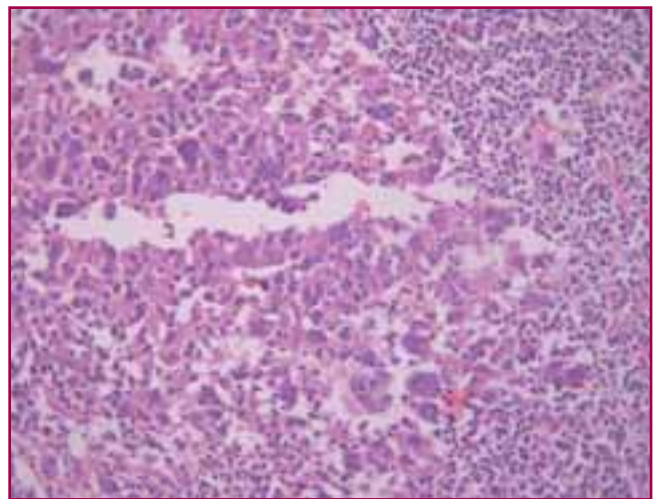
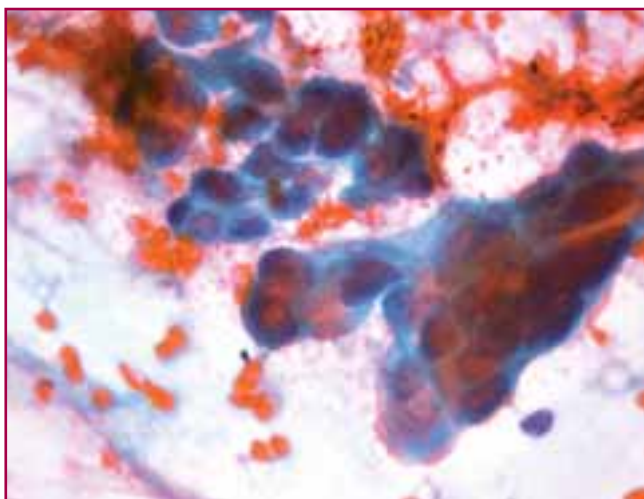


Figura 2.



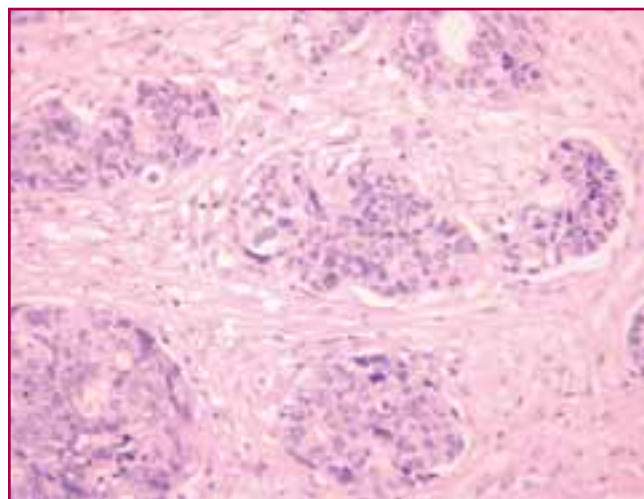
**Figura 3.**

S'interpreten les adenopaties prèvies axil·lars com a probables metàstasis de carcinoma serós d'alt grau tubàric homolateral.

Les metàstasi axil·lars i cervicals de primaris ginecològics, si bé són infreqüents, estan descrites; tant a nivell de cos uterí, com trompa, ovari i peritoneu (1, 2, 3, 4, 5, 6) i la seva presentació clínica (metàstasi de carcinoma axil·lar en dones, sense primari conegut), queda recollida com una de les presentacions freqüents dels carcinomes d'origen desconegut (7).

S'ha de considerar especialment davant la sospita de primari ginecològic, la possibilitat de carcinoma serós papil·lar (estirp histopatològica més freqüent en aquests casos). Alguns trets que poden ésser d'ajuda són la presència de cossos de Psammoma (1, 3), la història clínica, arquitectura papil·lar i l'immunoexpressió de WT-1 (3); especialment per a diferenciar-los de possible metàstasi de carcinoma mamari.

D'altra banda, davant el possible diagnòstic diferencial entre metàstasi axil·lar de carcinoma ginecològic, amb primari conegut, versus metàstasi de carcinoma mamari també conegut; en pacient que ha patit tots dos carcinomes, concomitants o no en el temps; l'interval de temps entre la metàstasi axil·lar i el primari, els nivells de CA125 i la història familiar de neoplàsia d'ovari o mama poden ser d'ajuda (6).



**Figura 4.**

### Bibliografia

1. Ng JS, Han AC, Edelson MI, Rosenblum NG. Uterine papillary serous carcinoma presenting as distant lymph node metastasis. *Gynecol Oncol.* 2001 Mar;80(3):417-20.
2. Papakonstantinou K, Antoniou A, Pali Alexis K, Politis E, Karvouni E, Fotiou S. Fallopian tube cancer presenting as inflammatory breast carcinoma: report of a case and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(5):568-71.
3. Recine MA, Deavers MT, Middleton LP, Silva EG, Malpica A. Serous carcinoma of the ovary and peritoneum with metastases to the breast and axillary lymph nodes: a potential pitfall. *Am J Surg Pathol.* 2004 Dec;28(12):1646-51.
4. Sanuki J, Uchida Y, Uematsu T, Yamada Y, Kasami M. Axillary mass suspected to be occult breast carcinoma: a case study of skipped axillary lymph node metastasis from endometrial carcinoma in which core-needle biopsy was useful for diagnosis. *Breast Cancer Volume 16, Number 1,* 72-76.
5. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Stage IV endometrial carcinoma: a clinical and histopathological study of 83 patients. *Gynecol Oncol.* 1984 Jan;17(1):75-84.
6. Karam AK, Stempel M, Barakat RR, Morrow M, Gemignani ML. Patients with a history of epithelial ovarian cancer presenting with a breast and/or axillary mass. *Gynecol Oncol.* 2009 Mar;112(3):490-5. Epub 2008 Dec 20.
7. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Mar;69(3):271-8. Epub 2008 Nov 1.



# Recidiva abdominal de tumor de la granulosa ovàric tipus adult

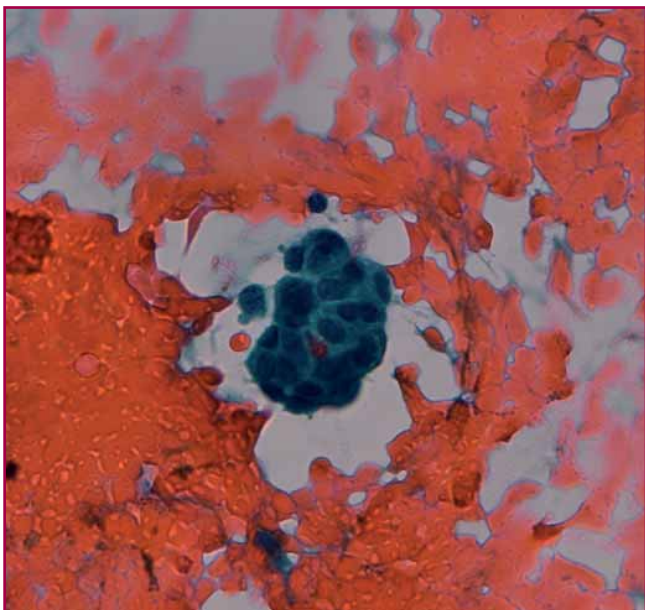
Ana Rubio, Guadalupe Giraldez, Gerard Oliver, Puri Regueiro, Tania Larios, Maria Alejo  
Consorci Sanitari Integral. Hospitalet de Llobregat. Barcelona

## Cas Clínic

Dona de 72 anys amb antecedent de tumor d'ovari dret que ingressa (novembre, 2009) per tumoració abdominal (9.2 cm) en hipogastri dret que desplaça bufeta urinària. Es realitza una PAAF obtenint 7.5 cc de líquid de coloració vermellosa. Es realitzen extensions directes tenyides amb Papanicolau i Giemsa, i la resta es processa en ThinPrep.

Les extensions tenien un fons hemàtic amb grups, plaques mono o tridimensionals, constituïdes per una població monòtona de cèl·lules amb escàs citoplasma nucli oval amb ocasionals fenedures. En alguna àrea hi havia microfol·licles. En mig es veien cèl·lules aïllades de nucli rodó i citoplasma ampli vacuolat.

Donat que les característiques citològiques del tumor ovàric de l'any 1997 i de la PAAF son iguals, es va fer el diagnòstic de **POSITIU PER A CÈL·LULES MALIGNES** compatible amb Recidiva abdominal als 12 anys de tumor ovàric de la granulosa tipus adult.

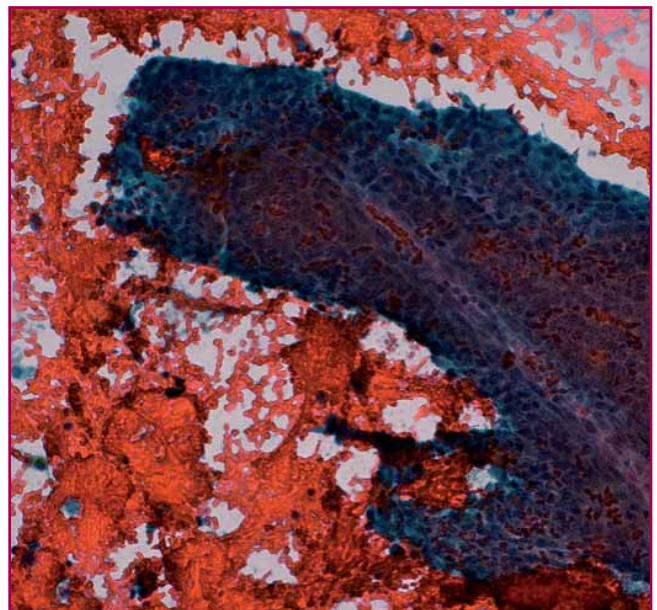


## Comentari

El tumor de la granulosa és un tumor dels cordons sexuals i estroma, representant un 1.5% de tots els tumors ovàrics. Hi ha el tipus Adult (95%) i el Juvenil (5%).

El tumor de la granulosa tipus adult (TGA) apareix, generalment en dones postmenopaüsiques, com una massa abdominal amb símptomes suggestius de tumor funcionant d'ovari. Les cèl·lules tumorals, que recorden a les cèl·lules de la granulosa preovulatòries, sintetitzen estrògens i inhibina. Per això, més del 50% presenten patologia endometrial (hiperplàsia i ocasionalment carcinoma) amb menorràgia o hemorràgia intermenstrual. El 97% d'aquests tumors tenen una mutació en FOX L2, factor clau en el desenvolupament i manteniment de l'ovari en les dones.

Macroscòpicament, són, generalment, tumors unilaterals, sòlid -quistics, groguencs amb àrees de hemorràgia. Estan constituïts per cèl·lules petites amb augment de la relació nucli -citoplasma, nuclèol in-



conspicu i prominents fenedures nuclears simulant “grans de cafè”. Aquestes cèl·lules es disposen aïllades, en grups papil·lars, i microfol·licles (cossos de Call – Exner). També hi ha cèl·lules luteïnitzades sense fenadura nuclear però amb un abundant citoplasma ple de lípids. Histològicament, l'estroma del tumor es fibrós, constituït per cèl·lules tumorals, fibroblasts i cèl·lules de la teca. Les mitosis i la necrosi son infreqüents en els tumors de la granulosa del adult.

Es difícil de fer el diagnòstic de tumor de la granulosa en el líquid ascític que acompanya alguns d'aquests tumors, degut a que les cèl·lules dels grups papil·lars tenen més hiper cromàsia, nuclèol més evident, no s'identifiquen amb facilitat fenedures ni cossos de Call – Exner.

El 70% dels tumors diagnosticats estan en estadi I. El factor més important relacionat amb el pronòstic és l'estadi del tumor, essent la supervivència del 91% als 5 a i del 86% als 10a, però aquesta baixa fins un 44%

en estadis avançats. Més del 10% de les pacients tenen recidives abdomino – pèlviques, el 0.5% en estadis inicials i el 33% en estadis avançats.

El tractament es quirúrgic, i només es fa tractament adjuvant (quimio-radioteràpia ) en casos de malaltia metastàtica o en estadis avançats amb una resposta d'un 50-90% dels casos.

### Bibliografia

1. Kavuri S, Kulkarni R and Reid-Nicholson M. Granulosa Cell Tumor of the Ovary. Cytologic Findings. *Acta Cytol* 2010;54:551-559.
2. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Fattaneh A. Tavassoli and Peter Devilee. IARC Press. Lyon 2003.

SOCIETAT  
CATALANA  
DE CITO  
PATOLOGIA



# VII Congrés Català de Citopatologia



**10 i 11 de juny de 2011**

Món Sant Benet

Camí de Sant Benet s/n

Sant Fruitós de Bages - Barcelona

[www.santbenet.com](http://www.santbenet.com)



**a+**  
althaia



## **Junta directiva** de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA:  
Dra. Neus Combalia

VICE-PRESIDENTA:  
Dra. Isabel Català

SECRETARIA:  
Dra. Carme Dinarès

TRESORER:  
Dra. Salomé Martínez

VOCAL:  
Dr. Francesc Alameda

VOCAL:  
Sra. Carme Cachot

## **Comitè organitzador**

Neus Combalia  
Isabel Català  
Carme Dinarès  
M. Salomé Martínez  
Francesc Alameda  
Carme Cachot  
M. Rosa Escoda

## **Comitè Organitzador Local**

Josep Miquel Badal  
Francesc Sant  
Victoria Villa  
Carme Vergara  
Oria Rosiñol

## **Comitè científic**

Xavier Tarroch  
Carmela Iglesias  
Lara Pijuan  
Ana Funes  
Francesc Sant  
Ruth Orellana  
Eva Castellà

## Programa

### Divendres, 10 juny 2011:

- 9.00h Lliurament de documentació
- 9.30h Acte inaugural: Il·lm. J. Rafart, Batlle de Sant Fruitós de Bages; Dr. M. Pons, Director de la Divisió d'Atenció Especialitzada. Althaia; Dr. J.M. Badal, Cap de Departament de Diagnòstic Biològic. Althaia ; Dra.N.Combalia, Presidenta de la Societat Catalana de Citopatologia.
- 10.00h Conferència: Raquel Ibáñez  
Unitat d'Infeccions i Càncer, Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer, Institut Català d'Oncologia  
Ús de la prova de detecció d'ADN de VPH en el seguiment d'un resultat d'ASC-US
- 10.45h Descans. Cafè
- 11.15h Conferència inaugural: **Dr. Fernando Schmitt**  
IPATIMUP, Oporto, Portugal  
CITOPATOLOGIA MOLECULAR
- 12.15h Taula Rodona: Citologia peroperatòria  
Modera: Dra. I.Català  
Participants: Dr. R.Llatjós, Dra.R.Bella, Dra.C.Iglesias, Dr.X.Tarroch, Dra.L.Pijuan
- 14.00h Dinar de treball
- 15.30h Conferència: Dr.J.M.Badal  
Una nova sol·lució per la traçabilitat de les Citologies en el Servei d'Anatomia Patològica
- 16.00h Roda de casos  
Coordina: Dr.R.Muns
- 20.00h Visita guiada al Monestir de St. Benet i Casa modernista de Ramon Casas
- 21.00h Sopar de gala i ball.

### Dissabte, 11 juny 2011:

- 9.00h Assemblea de la Societat
- 9.30h Comunicacions orals  
Moderadors: Dr.J.M.Badal, Dra.C.Dinarès
- 11.00h Descans. Cafè
- 11.30h Sessió Pòsters  
Moderadors: Dra.S.Martinez i Sra.C.Cachot
- 12.30h Seminari de casos: **Dr. F. Schmitt**
- 13.30h Acte de Cloenda.  
Lliurament de diplomes i premis
- 14.00h Dinar de comiat

# Ús de la prova de detecció de l'ADN del VPH en el seguiment de un resultat d'ASC-US

## Resultats de 5 centres del programa de cribratge de càncer de coll uterí a Catalunya

*Raquel Ibáñez<sup>1</sup>, Judit Moreno<sup>2</sup>, Montserrat Sardà<sup>4</sup>, Josefina Autonell<sup>4</sup>, Montserrat Fibla<sup>5</sup>, Cristina Gutiérrez<sup>6</sup>, Belen Lloveras<sup>7</sup>, María Alejo<sup>8</sup>, Isabel Català<sup>9</sup>, Francesc Alameda<sup>7</sup>, Miquel Casas<sup>3</sup>, F Xavier Bosch<sup>1</sup>, Silvia de Sanjosé<sup>1,10</sup>*

### Introducció

Catalunya té una població de 2.802.504 milions de dones de més de 25 anys al 2008. La incidència de càncer de coll uterí (CC) és de 7 per cada 100.000 dones, el que representa un 2,7% del total de casos de càncer a la regió (Marc-Gragera, y cols., 2008).

De juny de 2006 a octubre de 2007 un protocol de cribratge per a CC, entre les dones sexualment actives d'entre 25 a 65 anys, va ser implantat per augmentar la cobertura i establir un interval de tres anys entre citologies de cribratge (Protocol de les Activitats per al cribratge del càncer de coll Uterí a l'Atenció Primària, 2006). Una de les novetats més importants va ser la introducció de la prova de detecció de l'ADN del VPH sota determinades indicacions: dones amb cribratge inadequat (més de 40 anys i sense prova de Papanicolaou en els darrers 5 anys), dones amb resultats de cèl·lules escatoses atípiques de significat indeterminat (ASC-US) i dones que s'havien sotmès a tractament quirúrgic. En els casos d'ASC-US, la prova del VPH es realitza dins dels 3 mesos següents al diag-

nòstic d'ASC-US. Si la prova de VPH és negativa, el seguiment és cada 3 anys (interval de selecció establert per citologia), en cas contrari, es fa una colposcòpia.

### Objectiu

L'objectiu d'aquest estudi va ser avaluar la prova de detecció de l'ADN del VPH en el seguiment d'un resultat d'ASC-US com a marcador predictiu de lesió cervical intraepitelial de grau 2 o superior (CIN2 +)

### Pacients i mètodes

Un total de 611 pacients amb un diagnòstic citològic d'ASC-US es van seleccionar pel posterior seguiment amb una prova de detecció de l'ADN del VPH d'alt risc, realitzada mitjançant la tècnica de captura d'híbrids (HC2). Totes les dones pertanyen a diferents zones de Catalunya: Baix Llobregat litoral, Osona, Bages, Berguedà, Solsonès, Sant Martí i Ciutat Vella districtes de la ciutat de Barcelona, Gironès – Plà d'Estany and Tarragonès. Aquestes àrees centralitzen les seves pro-

- 
1. Unitat d'Infeccions i Càncer. Programa de recerca en Epidemiologia del càncer. Institut Català d'Oncologia
  2. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Institut Català d'Oncologia
  3. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
  4. Servei d'Anatomia Patològica. Consorci hospitalitari de Vic
  5. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Joan XXIII de Tarragona
  6. Àrea de Biologia Molecular. Laboratori Clínic ICS Camp de Tarragona. Hospital Joan XXIII de Tarragona. IISPV. Universitat Rovira i Virgili
  7. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar
  8. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital General L'Hospitalet
  9. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge
  10. CIBERESP

ves de VPH en 5 laboratoris de referència (H. U. Bellvitge, Consorci hospitalari de Vic, H. del Mar, H. U. Josep Trueta i H. U. Joan XXIII) que es van triar inicialment, abans de l'anàlisi de dades, com a àrees sentinelles per al seguiment de les noves activitats. Totes les dades histològiques, citològiques i moleculars dels casos, corresponents els següents 3 anys (interval de cribratge) van ser recuperats i avaluats per al seu diagnòstic final. Es va realitzar un anàlisi descriptiu de les dades i es va utilitzar un anàlisi de regressió logística per estimar el odds ratio de CIN2 +.

### Resultats

De la mostra total de 611 dones diagnosticades en els centres sentinelles, 493 (80,7%) van tenir, almenys, una visita de seguiment durant el període d'estudi. D'aquestes, 48,3% van ser VPH positives a l'inici. L'edat mitjana va ser de 35,2 anys. Al final del període de seguiment 37 casos de CIN2 + (18 CIN2, 16 CIN3, 2 càncers i 1 HSIL) van ser identificats i en tots, menys un CIN2, hi havia una prova de VPH positiva a l'inici del estudi. Entre les dones VPH positives, els casos de càncer i CIN2 es van diagnosticar amb més freqüència entre les dones de 55 anys o més (33,4%), amb una proporció creixent dels casos CIN2 + a mesura que anava augmentant l'edat des de les més joves fins a les dones més grans, encara que aquestes diferències no són estadísticament significatives ( $p$ -valor = 0,8). La gran majoria de les dones amb ASC-US VPH negatives van tenir un diagnòstic normal al final del seguiment. El odds ratio de CIN2 + entre els ASC-US VPH positius va ser de 45,3 (interval de confiança 95%: 6.2 a 333.0)

comparat amb el de les dones ASC-US HPV negatives. El valor predictiu negatiu (VPN) de la prova de detecció de l'ADN del VPH en els casos d'ASC-US per CIN2 + durant els tres anys de seguiment va ser de 99,6%.

### Discussió

La prova de VPH millora el seguiment dels casos d'ASC-US i proporciona, un interval de cribratge de tres anys, com a mínim, lliure de detecció de CIN2 + en el 91,4% de les dones VPH negatives. A més, serveix com un marcador predictiu robust de CIN2 + entre els casos VPH positius. Es confereix un risc de CIN2 + 45 vegades més gran entre les dones ASC-US VPH positives que la observada en les dones negatives. Aquest estudi dona suport a les recomanacions actuals establertes en el protocol de cribratge a Catalunya per a la vigilància d'ASC-US. No obstant això, la seva pràctica hauria de ser reforçada per maximitzar l'ús dels recursos.

### Bibliografia

1. Marcos-Gragera R, Cardó X, Galceran J, Ribes J, Izquierdo A, Borràs J. 2008. Cancer incidence in Catalonia, 1998-2002. *Med Clin (Barc)*. 131 Suppl 1:4-10
2. Protocol de les Activitats per al Cribratge del Càncer de Coll Uterí a l'Atenció Primària. Barcelona. Direcció General de Planificació i Avaluació. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. ISBN 978-84-393-7648-4.  
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/collut.pdf>



# Molecular Cytology: an overview

**Fernando C. Schmitt, MD, PhD, FIAC**

Associate Professor of Pathology, Medical Faculty of Porto University

Director of the Unit of Molecular Pathology – IPATIMUP

Secretary-General of the International Academy of Cytology (IAC)

President of the European Federation of Cytology Societies

Molecular technology applied in diagnostic field is reshaping the practice of cytopathology worldwide. Molecular cytopathology (MCP) can be defined as molecular studies applied on all types of cytological specimens, namely gynecology cytology, exfoliative non-gyn cytology and fine needle aspirates. MCP has been applied to detect specific organisms or oncologic changes at molecular levels. MCP techniques can be performed directly in the cytological specimens or on DNA/RNA extracted from smears, cell-blocks or cell suspensions. HPV testing in liquid-based cytology, for reflex test of ASC-US or even as a primary screening followed by cytological triage is a good example as molecular cytopathology is a reality. But other infectious agents can be identified in cytological material using molecular techniques. Recently, we demonstrated the feasibility of PCR to detect *Mycobacterium ulcerans* in FNA from lesions of Buruli ulcer, as previously demonstrated for Tuberculosis. In Oncology field, applications of in situ hybridization have been growing in the last decade. From a diagnostic point of view, ISH is used for detection of recurrence of transitional carcinomas on urine specimens and for diagnosis in equivocal lung cytology. Moreover, better probes to detect specific translocations will be extremely useful in the characterization of soft tissue tumors and malignant lymphomas in cytologic material. Cytopathologists will be also expected to include specific prognostic and predictive information in their reports, as well as to order ancillary tests and to contribute in clinical trials with their expertise. HER2, EGFR, c-KIT and K-RAS in breast, lung, GIST and colon cancer are markers that can be assessed on cytology, specially on metastatic sites. At the time of tumour progression, one could also consider assessment of newly acquired genetic alterations to select the next line of therapy.

Fine-needle aspiration (FNA) has an opening to emerge as a very important tool in pathological diagnosis and molecular analysis. It is rapid, minimally invasive, cost effective, and can address virtual any body-site. But, with aquisition comes the responsibility to correctly handle the tissue end-product--liquid fixation, cryopreservation, and other novel methods need to preserve nucleic acid integrity and safeguard material for tissue banking. Cytopathology lead the way in the transformative quantum leaps of using cellular aspirates and (pap) smears for the minimally invasive detection of cancer. But this was in the last century and we already are in the second decade of the new.Pathology is basic to the emergence and acceptance of new technologies and pathologists must lead this transition to tomorrow's medicine. Pathology centers must be prepared to collect tissue in novel ways compatible with next-generation sequencing. Pathology reports must make molecular findings an integral part of the clinical record. Early engagement of the pathology community with this new wave of biomarker research will reduce the time lag between the discovery and implementation of tomorrow's miracles.

Enhancement and improvement of FNA is crucial to this cause. Small samples obtained by minimally invasive methods exploited for morphological and molecular information are the model biopsies of the future. And, as with blood banks today, pathology-managed tumor and tissue banks will have the advantage of our culture's immersion in materials procurement, expert review, quality assurance, facilities management, etc. Pathologists' willingness to retool their eagerness with quality assurance processes and reapply their expertise in clinicopathological correlation will to define their future.

Molecular and genomic techniques (and familiarity with the bioinformatics involved in their implementation and use) need to become a significant component of the training curriculum of cytopathology. Without our commitment to the future, it is inevitable that these gaps will be filled by other medical specialties. Therefore, now is the time to engineer a core expertise in pathology that meets the future's needs; and, this opportunity that cannot be missed.

### References

1. Aparicio S, Huntsman D. Does massively parallel DNA resequencing signify the end of histopathology as we know it? *J Pathol* 220: 307-315, 2009.
2. DiLorito A, Schmitt FC. (Cyto)Pathology and sequencing: Next (or last) generation? *Diagn Cytopathol* 2011 (in press).
3. Eddyani M, Fraga AG, Schmitt F, Uwizeye C, Fissette K, Johnson C, Aguiar J, Sopoh G, Barogui Y, Meyers WM, Pedrosa J, Portaels F. Fine-needle aspiration, an efficient sampling technique for bacteriological diagnosis of nonulcerative Buruli ulcer. *Journal of Clinical Microbiology* 47: 1700-1704, 2009.
4. Eloy C, Amendoeira I, Schmitt FC. Fine-needle aspiration as an alternative method for frozen tissue banking of breast cancer. *Diagnostic Cytopathology* 37: 76-77, 2009.
5. Gomes AL, Bardales RH, Milanezi F, Reis RM, Schmitt F. Molecular analysis of c-Kit and PDG-FRA in GISTs diagnosed by EUS. *American Journal of Clinical Pathology* 127: 1-8, 2007.
6. Longatto-Filho A, Schmitt FC. Gynaecological Cytology: too old to be a pop star but too young to die. *Diagnostic Cytopathology* 35: 672-673, 2007.
7. Longatto-Filho A, Gonçalves A, Martinho O, Schmitt FC, Reis R. Liquid based cytology in DNA based molecular research. *Anal Quant Cytol Histol* 31: 395-400, 2009.
8. Schmitt FC. Cells carry the clue for targeted treatment: a new horizon for cytopathology. *Cytopathology* 18: 275-277, 2007.
9. Schmitt FC, Longatto A, Valent A, Leitão Vielh P. Molecular cytopathology: opportunities and challenges. *Journal of Clinical Pathology* 61:258-267, 2008.

# Patologia pulmonar. Estudi citològic intraoperatori

Lara Pijuan

Hospital del Mar. Barcelona

El diagnòstic i tractament de les lesions pulmonars sovint inclou l'estudi patològic intraoperatori amb la conseqüent generació de seccions en congelació. Les indicacions de l'estudi de congelació en patologia pulmonar són similars a les de qualsevol altre òrgan i típicament inclou:

- Establir si el material rebut és adient per a un diagnòstic.
- Valoració de la presència de la lesió i la seva naturalesa.
- Determinació dels marges quirúrgics de resecció.

En les lesions pulmonars, al patòleg se'l pot requerir per el diagnòstic d'un nòdul pulmonar (lesions de menys de 3 cm), d'una massa pulmonar (lesions de més de 3 cm) i/o el diagnòstic d'adenopaties hiliars o mediastíniques. El resultat de les seccions en congelació (informació sobre la histologia del tumor, estat dels marges i adenopaties) és crucial per determinar el curs de les accions intraoperatories i també important per al patòleg per poder decidir si del material s'ha de realitzar altres tipus d'estudis en fresc com cultius microbiològics i citometria de fluxe entre d'altres.

Recentment l'avenç en les tècniques d'imatge ha permès la detecció de lesions pulmonars nodulars encara més petites i asimptomàtiques. El diagnòstic diferencial d'aquestes lesions és molt variable i inclou tant neoplasies benignes com malignes, ganglis intraparenquimatosos i un rang ampli d'infeccions. Si el diagnòstic ja es coneix o es sospita, l'estudi en congelació es realitza per confirmar el diagnòstic o per donar informació sobre els marges. En casos en què no s'ha arribat a un diagnòstic previ a la cirurgia, la sospita

d'infecció (per ex. tuberculosi) ha d'estar sempre present i s'han de pendre les mesures adequades per reduir el risc d'exposició en la sala d'inclusió.

La valoració del material mitjançant extensions o impromptes citològiques és una bona metodologia ja reconeguda en altres òrgans com a senzilla, ràpida, gens costosa i poc laboriosa. El seu paper i el seu impacte en l'eficàcia en el diagnòstic intraoperatori està establert en altres òrgans com la mama. En cas del pulmó no hi ha una metodologia establerta però alguns estudis parlen de que també és útil la seva pràctica en peces pulmonars. Segons l'estudi publicat recentment al *J Clin Pathol* 2010 (1), la utilització d'impromptes citològiques pot arribar a ajudar al diagnòstic de lesions pulmonars en el 88 % dels casos, mostrant una alta sensibilitat i especificitat. Amb aquest material podem donar informació útil sobre el tipus histològic del tumor però és poc específic en la valoració del marge de resecció bronquial.

Tot i que no està reconeguda la utilització d'aquesta tècnica en pulmó, recordar que el seu us proporciona un mètode de diagnòstic ràpid i menys costós, utilitza menys quantitat de material i pot evitar riscos a la sala d'inclusió pel maneig de material en fresc en certes situacions com infeccions tuberculosos.

## Bibliografia

1. E A Rakha, A.H., S Patil, H Fourtan, Z Chaudry, I N Soomro., *Evaluation of touch preparation cytology during frozen-section diagnoses of pulmonary lesions.* *J Clin Pathol*, 2010. **63**: p. 675-677.

# Citologia intraoperatòria en tiroide

**Maria-Rosa Bella Cueto**

Servei de Patologia. UDIAT-Centre Diagnòstic

Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona.

Sabadell. Barcelona

La citologia té actualment un important paper en el maneig del nòdul tiroïdal. L'estudi preoperatori mitjançant punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) permet una orientació molt acurada respecte a quina ha de ser l'actuació medico-quirúrgica (seguiment més o menys especialitzat, lobectomia tiroïdal o tiroïdectomia total). Malgrat tot, ocasionalment podem arribar a la intervenció quirúrgica sense una decisió sobre la conveniència de realitzar lobectomia o tiroïdectomia total. En aquests casos, l'estudi intraoperatori pot ajudar a prendre la decisió, si evidència la presència d'una lesió maligna. I aquest estudi augmentarà el seu rendiment si el realitzem utilitzant tècniques histològiques i citològiques simultàniament.

La indicació més evident d'estudi intraoperatori es dona quan tenim un diagnòstic citològic suggestiu però no concloent de carcinoma papil·lar, tant si tenim poques cèl·lules amb els trets nuclears característics, com si aquests trets nuclears són poc evidents. En aquests casos, l'estudi citològic ens serà de gran ajuda, donat que els trets nuclears de carcinoma papil·lar seran molt més evidents en una preparació citològica que en una secció histològica de teixit congelat.

Altres indicacions d'estudi intraoperatori serien els casos de nòduls clínicament sospitosos dels que no s'ha pogut obtenir material adequat per a fer un diagnòstic citològic previ, i, de manera més controvertida, els casos de diagnòstic citològic previ de lesió fol·licular indeterminada o de neoplàsia fol·licular. En aquest últim cas, el rendiment de l'estudi intraoperatori acostuma a ser baix, i el paper de l'estudi citològic consistiria en descartar la variant fol·licular de carcinoma papil·lar. La perícia en la identificació dels trets nuclears característics a la PAAF prèvia variarà el rendiment i la indicació de l'estudi intraoperatori davant d'aquesta lesió.

És preferible obtenir el material citològic per rascat de la lesió i posterior extensió, ja que obtenim una mostra més abundant. En quant a les diferents tincions, és preferible una tinció de Papanicolaou ràpida sobre l'extensió fixada en alcohol, ja que ens permetrà una millor valoració de les característiques nuclears. També es pot realitzar una tinció de Diff-Quik®, que ens permetrà una millor valoració del citoplasma, així com del material col·loide i de les estructures vasculars. En la nostra experiència, la tinció amb Hematoxilina-Eosina resulta de menys qualitat, tot i que hi ha centres on s'utilitza.

Hi ha situacions molt concretes que ens poden dificultar la valoració intraoperatòria: si ens enfrontem a un tumor fol·licular encapsulat de potencial maligne incert, o a un carcinoma ben diferenciat sense altre especificació, ja que el tumor "per se" presenta característiques nuclears incompletes de carcinoma papil·lar; si ens trobem davant d'un carcinoma papil·lar predominantment quístic, que pot no quedar representat a alguna de les tècniques peroperatòries; i quan tenim un microcarcinoma papil·lar adjacent a una lesió fol·licular benigna, que ens pot portar a interpretar els canvis nuclears com propis de la lesió de mida més gran.

## Bibliografia

1. F. Basolo, C. Ugolini, A. Proietti, i col. 2007. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *EJSO*, 33, 769-775.
2. M.C. Miller, C.J. Rubin, M. Cunnane i col. 2007. Intraoperative Pathologic Examination: Cost Effectiveness and Clinical Value in Patients with Cytologic Diagnosis of Cellular Follicular Thyroid Lesion. *Thyroid*, 17(6), 557-565.

# Estudi peroperatori del gangli sentinella de mama amb tècnica OSNA: quin paper hi juga la citologia?

**Carmela Iglesias**

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

L'estadificació del càncer de mama és el factor més important a l'hora de planificar-ne l'estratègia terapèutica, i es fonamenta en l'estudi histològic del tumor primari i dels ganglis limfàtics regionals. Nombrosos treballs han demostrat, a dia d'avui, que l'estudi selectiu del gangli sentinella (GS) és una alternativa clara a la dissecció rutinària clàssica dels nivells I/II. La biòpsia del GS constitueix una "selecció funcional", essent teòricament la ubicació més probable d'una hipotètica metastasi regional. D'altra banda, l'estudi restringit a un o pocs ganglis permet al patòleg concentrar els seus esforços en la detecció de cèl·lules tumorals, afegint-hi tècniques addicionals que no s'apliquen rutinàriament a l'estudi de la limfadenectomia axil·lar. L'estudi exhaustiu del GS és capaç de fer una estimació de l'estat de la resta de ganglis amb un valor predictiu del 97.5%. Actualment, les indicacions més acceptades són el carcinoma en estadi T1 o T2 amb axil·la clínicament, ecogràficament i patològicament negativa i el carcinoma intraductal extens d'alt grau. El diagnòstic intraoperatori del GS permet evitar limfadenectomies innecessàries en malaltes amb resultat negatiu, amb la conseqüent disminució de iatrogènia derivada de la cirurgia.

Malgrat la gran expansió de l'estudi del GS en càncer de mama, amb gairebé dues dècades d'història i l'elevat volum de carcinomes de mama que s'intervenien a l'actualitat, no existeix encara un mètode de valoració ganglionar estàndard, essent diverses les tècniques i protocols d'estudi que conviuen en els laboratoris de patologia. Les tècniques clàssicament més usades han estat els talls en congelació, l'empremta citològica, la seriació i H/E en diferit, la immunohistoquímica, la PAAF o fins i tot la immunofluorescència i la citometria de flux, essent les dues primeres les més habituals en l'estudi peroperatori. Tots aquests mètodes tenen el defecte comú de valorar només una part del teixit ganglionar, assumint doncs un possible er-

ror de mostreig que en limita l'exactitud. És per això que s'han realitzat grans esforços per tal de cercar noves tècniques que aportin major fiabilitat diagnòstica. En els darrers anys han sorgit diferents mètodes moleculars que permeten l'anàlisi de tot o pràcticament tot el teixit ganglionar, en un temps acceptable i amb unes xifres d'entre 88-100% de sensibilitat i 94-96.7% d'especificitat. Totes elles es basen en l'amplificació de diferents gens expressats en les cèl·lules epitelials del carcinoma i no en les cèl·lules limfoides ganglionars. Les primeres en aparèixer analitzaven diversos RNAm presents en les cèl·lules tumorals de la mama (CEA, CK19, GA733-2, MUC1...) i usaven diferents mètodes de quantificació del producte amplificat (*Southern-blot*, bromur d'etidi...). Tot i que totes aquestes tècniques inicials milloraven l'exactitud de l'anàlisi ganglionar en avaluar gran quantitat de teixit, la necessitat d'un equip especialitzat i el temps que requerien les feia inhàbils per l'estudi peroperatori.

Actualment tenim disponible un mètode molecular validat per diferents agències internacionals pel seu ús clínic que es basa en la detecció de mRNA de CK19 en el teixit ganglionar (*One Step Nucleic Acid Amplification*, OSNA). Permet l'anàlisi molecular exhaustiva del GS, en un temps òptim i amb el valor afegit que és un mètode quantitatiu que permet diferenciar macrometastasi, micrometastasi, cèl·lules tumorals aïllades i absència de càrrega tumoral metastàtica. A partir del teixit ganglionar homogeneïtzat i sense extracció prèvia de RNAm es produeix una transcripció inversa amb amplificació isotèrmica mitjançant "bucles", tecnologia que s'anomena RT-LAMP (*reverse transcription-loop mediated isothermal amplification*). Posteriorment, la quantitat de producte amplificat es mesura en temps real mitjançant turbidimetria. El mètode utilitza sis primers diferents, la qual cosa li dona alta especificitat d'amplificació a més d'accelerar significativament el procés, obtenint-se la quantificació del producte am-

plificat en 16 minuts. S'han realitzat nombrosos estudis multicèntrics per tal de validar la tècnica, comparant-la amb les tècniques convencionals. Els resultats obtinguts han demostrat una concordança en el diagnòstic del 91.8-96.8%, amb sensibilitat del 95.3-100% i especificitat del 94.7-97.1% per a la tècnica molecular. El mètode OSNA analitza íntegrament el teixit ganglionar en un temps assumible durant l'acte quirúrgic i permet donar en peroperatoria un resultat definitiu de l'estat ganglionar, estimant-se el temps real de resposta en uns 30 minuts des que arriba la mostra al laboratori. Tot i el cost més elevat que suposa la tècnica molecular comparada amb l'estudi convencional del GS, la reducció en segones intervencions i en temps d'hospitalització fan que l'avaluació intraoperatoria mitjançant aquesta tècnica sigui alhora precisa i eficient.

Des del punt de vista del patòleg "clàssic" l'estudi molecular té l'inconvenient que, donat que requereix la totalitat del teixit ganglionar per a l'anàlisi, és incompatible amb l'obtenció de seccions histològiques. I, no ens enganyem, el que ens agrada als patòlegs és veure cèl·lules. El que sí que és compatible amb la tècnica molecular és l'obtenció d'una extensió citològica per empremta previ a la homogeneïtzació del gangli. Aquest fet és rellevant, i molt especialment per a nosaltres com a citopatòlegs, suposant un valor afegit i complementari a la tècnica molecular. En primer lloc ens aporta evidència morfològica de les cèl·lules metastàtiques i, en segon lloc, ha de permetre'ns avaluar -en cas d'haver-n'hi- hipotètica patologia ganglionar no relacionada amb la metastasi. Un tercer avantatge clara de l'estudi citològic és la rapidesa en l'obtenció del resultat, significativament inferior en la majoria dels casos als 30 minuts de temps de resposta mig calculat per l'OSNA. En aquest sentit, i donat que podem fer la valoració citològica concomitantment al procediment molecular, no n'endarrerim el temps de resposta i, en cas de positivitat citològica òbvia, ens permet avançar el diagnòstic peroperatori sense caldre esperar a la quantificació molecular definitiva.

Al servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Vall d'Hebron tenim incorporada la tècnica des del febrer del 2010. Per diferents raons, les circumstàncies en les quals la contraindiquem són: neoadjuvència, inclusió en assaig clínic, lesions no infiltrants i sexe masculí. Inicialment varem fer el nostre propi estudi de validació, amb un disseny superponible al de les sèries pu-

blicades (avaluant part del material mitjançant OSNA i part amb tècnica convencional, amb citologia concomitant en gairebé tots) i amb resultats globals similars. Posteriorment, hem fet un segon estudi retrospectiu per tal d'avaluar la capacitat de detecció de metastasi en les mostres citològiques realitzades concomitantment a la tècnica molecular, comparant-ne els resultats. La mostra inicial va incloure les primeres 115 malaltes tributàries d'estudi del GS mitjançant OSNA en el nostre hospital. Es van seleccionar els casos amb resultat molecular positiu i es va recuperar la mostra citològica per tal d'avaluar retrospectivament la presència o no de la metastasi. El disseny de l'estudi té defectes evidents, i pot criticar-se'n el fet que l'avaluació sigui retrospectiva, en una circumstància no estressant com és l'acte peroperatori, i d'altra banda sent coneixedors del resultat positiu previ en l'anàlisi molecular. És per això que els ganglis amb cel·lularitat sospitosa no concloent de malignitat varen ser considerats negatius. Cal considerar a més que l'estudi peroperatori requereix sempre d'un informe inequívoc. S'analitzà un total de 249 ganglis, amb una mitjana de 2,16 per malalta. En 33 pacients (28,69%) el resultat global amb OSNA va ser positiu, observant-se invasió tumoral en 50 dels 249 ganglis (20,08%). 39 dels 50 GS positius es van avaluar amb OSNA i 11 amb congelació (degut fonamentalment a un pes ganglionar inferior al mínim requerit per la tècnica). 26 dels 39 (66,6%) varen correspondre a macrometastasi (MM) i 13 (33,3%) a micrometastasi (mM). En 35 dels 39 es va realitzar addicionalment citologia, no podent-se obtenir en 2 MM i 2 mM. En 24 dels 35 (68,57%) la citologia va ser positiva i, més concretament, en 20 de les 24 MM (83,3%) i 4 de les 11 mM (36,36%). Els resultats descrits corroboren, cosa que ja sabíem, que l'estudi citològic té una sensibilitat molt acceptable per a detectar cèl·lules tumorals metastàtiques, fins i tot comparant-la amb una tècnica nova i de gran fiabilitat diagnòstica. Això ha estat especialment evident (com sembla lògic) en el cas de les MM, que suposen d'altra banda el grup majoritari dins l'estratificació MM/mM.

Amb tot, sembla indubtablement recomanable la realització d'estudi citològic paral·lelament a l'anàlisi del GS mitjançant OSNA, donat que aporta avantatges evidents sense suposar ni retard en el diagnòstic molecular ni disminució en els nivells de fiabilitat diagnòstica que ens ofereix aquesta nova tècnica de diagnòstic molecular.

## Bibliografia

1. Martin Martinez MD, Veys I, Majjaj S i cols. *Clinical validation of a molecular assay for intra-operative detection of metastases in breast sentinel lymph nodes*. Eur J Surg Oncol 2009; 35(4):387-92.
2. Whitworth P, Berry SM i cols. *Novel Intraoperative Molecular Test for Sentinel Lymph Node Metastases in Patients With Early-Stage Breast Cancer*. J Clin Oncol 2008; 26:3338-3345.
3. Blumencranz P, Whitworth P, Deck i cols. *Sentinel node staging for breast cancer: intraoperative molecular pathology overcomes conventional histologic sampling errors*. Am J Surg 2007; 194:426-32.
4. Bostick PJ, Chartterjee S, Chi DD i cols. *Limitations of specific reverse-transcriptase polymerase chain reaction markers in the detection of metastases in the lymph nodes and blood of breast cancer patients*. J Clin Oncol 1998; 16:2632-3640.
5. Douglas-Jones A i Woods V. *Molecular assesment of sentinel lymph node in breast cancer management*. Histopathology 2009; 55:107-113.
6. Visser M, Jiwa M, Hortsman A i cols. *Intraoperative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastase in breast cancer*. Int J Cancer 2008; 122:2562-2567.
7. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO i cols. *One-step nucleic acid amplification: a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group*. Virchows Arch 2009; 454 (2):2879-2884.
8. Yasuhiro T, Futoshi A, Takuji I i cols. *Molecular detection of Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients: Results of a Multicenter Trial using the One-Step Nucleic Acid Amplification Assay*. Clin Cancer Res 2009; 15(8):2879-2884.
9. Cutress RI, McDowell A, Gabriel FG i cols. *Observational and cost analysis of the implementation of breast cancer sentinel node intraoperative molecular diagnosis*. J Clin Pathol 2010; 63:522-529.
10. Tsujimoto M, Nakabayashi K i cols. *One-step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer patients*. Clin cancer Res 2007; 13:4807-4816.
11. Snook KL, Layer GT i cols. *Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma*. British Journal of Surgery 2010.
12. Feldman S, Krishnamurthy S i cols. *A Novel Automated Assay for the Rapid Identification of metastatic breast Carcinoma in Sentinel Lymph Nodes*. Cancer 2011; 1-9.

# Citologia intraoperatoria SNC

Xavier Tarroch

Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona

L'ús de la citologia intraoperatoria va començar ja fa més de 70 anys, i el seu ús s'ha anat incrementant progressivament. L'aparició de noves eines diagnòstiques (neuroimatge) i terapèutiques (estereotàxia), han permès diagnosticar lesions cada vegada més petites i de localitzacions abans inaccessibles. En conseqüència, cada vegada es demanen diagnòstics més precisos amb mostres més petites, i això exigeix un maneig molt curós, per tal de no artefactar, ni desaprofitar el material. En aquest sentit, l'estudi intraoperatori del teixit mitjançant impromptes citològiques, permet un examen morfològic òptim, sense artefactes de congelació, i a l'hora permet preservar material per l'estudi histològic convencional o per estudis addicionals.

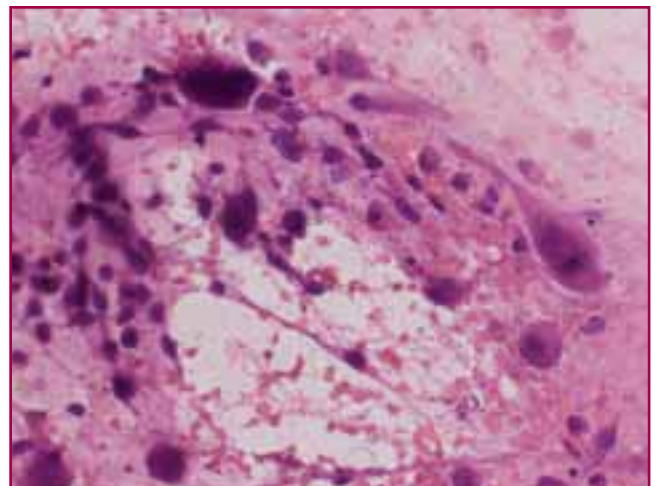
En neuropatologia les indicacions de l'examen intraoperatori són les següents: determinar si hi ha material representatiu i adequat per fer el diagnòstic; establir el tipus de lesió (tumoral vs inflamatori); confirmar la localització de la lesió en llocs anatòmics complexos, per fer una resecció adequada; establir el grau de malignitat en tumors glials, si modifiquen la actitud quirúrgica; i determinar la necessitat d'obtenir més material per estudis addicionals.

L'exactitud diagnòstica de la citologia intraoperatoria, independentment del tipus de lesió i de la seva localització, és variable segons les sèries, però es troba al voltant del 85%. Per localitzacions, sembla que és millor en lesions localitzades en cervell que en les de la medulla espinal. Per tipus de mostra, seria millor en mostres de cirurgia a "cel obert" que en estereotàxiques, segurament perquè s'obté més quantitat de material. Les lesions on s'obté millor correlació amb el diagnòstic definitiu serien els abscessos, astrocitomes d'alt grau (Fig. 1), limfomes, metàstasi de carcinomes, schwanomes, meningiomes, cordomes, adenomes hipofisaris i germinomes; mentre que les lesions amb una pitjor correlació serien els tumors del plexes coroides, oligodendrogliomes, ependimomes i hemangiopericitomes.

Comparant l'estudi citològic i l'histològic per congelació, la citologia presenta certs avantatges: és més ràpida, simple, barata i requereix menys utilitatge, i es preserva millor la morfologia nuclear i citoplasmàtica, al no tenir artefacte de congelació. Els estudis que comparen ambdues tècniques, en general, descriuen una eficàcia diagnòstica lleugerament superior de l'estudi per congelació envers les impromptes citològiques, excepte quan les mostres són petites i/o friables on la citologia és superior. En totes les sèries, l'eficàcia diagnòstica sempre millora si s'utilitzen les dues tècniques combinades.

L'estudi intraoperatori per citologia, i també per congelació, té algunes limitacions: pot ser difícil o impossible el diagnòstic diferencial entre gliomes de baix grau de gliosi; i entre tumors molt indiferenciats (gliomes anaplàstics, limfomes o carcinomes); i assegurar el grau dels tumors glials, degut a la seva heterogeneïtat.

En conclusió, la citologia intraoperatoria permet obtenir un diagnòstic ràpid i fiable, també en lesions del SNC. L'estudi citològic té una eficàcia diagnòstica superior a l'examen per congelació en mostres petites i/o friables.





**Bibliografia**

1. Uematsu Y, Owai Y, Okita R, Tanaka Y, Itakura T. The usefulness and problema of intraoperative rapid diagnosis in surgical neuropathology. *Brain Tumor Pathol.* 2007; 24:47-52.
2. Goel D, Sundaram C, Paul TR, Uppin SG, Prayaga AK, Panigrahi MK, Purohit AK. Intraoperative cytology (squash smear) in neurosurgical practice-pitfalls in diagnosis experience base don 3057 samples from a single instituion. *Cytopathology.* 2007; 18(5):300.-8.
3. Brommeland T, Lindal S, Straume B, Dahl IL, Henning R. Does imprint cytology of brain tumours improve intraoperative diagnoses? *Acta Neurol Scand.* 2003; 108(3):153-6.
4. Goh SG, Chuah KL. Role of intraoperative smear cytology in the diagnosis of anaplastic oligodendroglioma. *Acase report. Acta Cytol.* 2003; 47(2):293-8.
5. Firlik KS, Martinez J, Lunsford LD. Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotaxically obtained brain biopsies: a 19-year experience and survey of neuropathologists. *J Neurosurg* 1999; 91(3):454-8.
6. Hayden R, Cajulis RS, Frias-Hidvegi D, Brody BA, Yu G, Levy R. Intraoperative diagnostic techniques for stereotactic brain biopsy: cytology versus frozen-section histopathology. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995; 65(1-4):187-93.
7. Cajulis RS, Hayden R, Frias-Hidvegi D, Brody BA, Yu GH, Levy R. Role of cytology in the intraoperative diagnosis of HIV-positive patients undergoing stereotactic brain biopsy. *Acta Cytol.* 1997; 41(2):481-6.
8. Klysic M, Gavito J, Boman D, Miranda RN, Hanbali F, De las Casas LE. Intraoperative imprint cytology of central neurocytoma: The great oligodendroglioma mimicker. *Diagn Cytopathol.* 2010; 38(3):202-7.

## La citologia anal en la detecció precoç del càncer anal en homes que tenen sexe amb homes VIH positius

A. Navarro, R. Palhua, J. Hernandez-Losa, C. Iglesias, M. Alberola, C. Dinarès, V. Peg, S. Ramón y Cajal, N. Tallada  
 Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia  
 Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

**Introducció:** El càncer anal és freqüent en homes que tenen sexe amb homes VIH positius i es relaciona amb el VPH. La citologia anal, la detecció del VPH i la biòpsia dirigida per anuscopia són eines diagnòstiques essencials en la seva detecció precoç.

**Objectius:** Revisar en la nostra sèrie el diagnòstic citològic, la detecció i tipificació del VPH en citologia i la correlació citologia/biòpsia.

**Material i mètodes:** Es recullen 276 citologies anals líquides (ThinPrep®) procedents de 276 homes que tenen sexe amb homes VIH positius. En 275 es realitza detecció del VPH (Clart®HPV2, Genomica) i en 85 biòpsia anal addicional.

**Resultats:** Citologia: 121 negatives (43.85%), 155 positives (56.15%) [65 ASC-US, 82 L-SIL, 8 H-SIL].

Biòpsia: 25 negatives (29.42%), 60 positives (70.58%) [10 canvis coilocítics, 23 AIN1, 17 AIN2, 9 AIN3, 1 carcinoma].

Infecció per VPH: 27 negatives (9.81%), 248 positives (90.19%) [222 infeccions múltiples i 26 aïllades]. Els genotip més freqüent és el 16 (28.83%).

Correlació citologia/biòpsia: 30 discordants (35.29%) [11 citologies negatives/biòpsia positiva], 55 concordants (64.71%) [ambdues positives en 49 i negatives en 6].

Concordança en grau de lesió: 23/49 amb citologia i biòpsia de baix grau (BG), 5/49 amb citologia i biòpsia d'alt grau (AG), 20/49 biòpsies d'AG amb citologia de BG, 1/49 biòpsia de BG amb citologia d'AG.

Discordança citologia negativa/biòpsia positiva: en la revisió citològica reclassifiquem 5 com ASC-US i 2 com no valorables.

**Conclusions:** La infecció per VPH, habitualment múltiple, és molt freqüent en la població estudiada (genotip 16 el més constant). La citologia anal és una bona eina de diagnòstic precoç de displàsia anal i ens permet addicionalment fer la determinació del VPH. La concordança citologia/biòpsia en grau de lesió és molt més alta en BG. Cal avaluar sempre si la mostra és valorable per evitar falsos negatius.

## Estudi citològic, immunocitoquímic i molecular en mostres d'orina espontània. Utilitat en el diagnòstic de carcinoma vesical

A. Bueno\*, N. Combalia\*, R. Martos\*\*, A. Galvan\*\*\*, I. Costa\*, J. Prats\*\*, M. Rey\*, A. Gelabert\*\*\*

\* Servei de Patologia. \*\* Servei de Urologia, UDIAT i Hospital de Sabadell. CSUPT. Sabadell. Barcelona.

\*\*\* Servei de Urologia. Hospital del Mar. Barcelona

**Objectiu:** Valorar la utilitat diagnòstica de la citologia tenyida amb Papanicolaou, citoqueratina 20 (CK20), p16INK4a (p16) i Vysis UroVysion® (FISH) en mostres d'orina espontània, en pacients en seguiment per tumor vesical.

**Material i mètodes:** Estudi prospectiu en 137 pacients consecutius en control per tumor vesical diagnosticat prèviament. Recollida de mostres d'orina espontània prèvia a la cistoscòpia. El material es procesa amb ThinPrep®, es realitzen extensions que es tenyeixen amb Papanicolaou, CK20, p16 i FISH (n=116). Es realitza diagnòstic citològic, valoració semiquantitativa i comparació amb la cistoscòpia i la biòpsia concomitant en 50 casos.

**Resultats:** Dels 137 casos estudiats, la cistoscòpia va ser positiva en 41 i negativa en 96. Agafant aquesta com a gold estandar, la sensibilitat (S), especificitat (E) i precisió diagnòstica (PD) de les diferents tècniques és:

Citologia:	S:56%	E:92,7%	PD:81,7%
CK20:	S:58,5%	E:93,7%	PD:83,2%
p16:	S:41,4%	E:92,7%	PD:77,3%
FISH:	S:70,2%	E:87,3%	PD:81,8%

Els 50 casos biopsiats corresponen a 20 carcinomes d'alt grau (CAG), 16 de baix grau (CBG), 2 carcinomes in situ (CIS) i 12 casos normals (N). En 2 casos amb cistoscòpia negativa i citologia, CK20, p16 i FISH positius, la biòpsia mostrava un CIS i un CAG d'uretra.

**Conclusió:** La precisió diagnòstica de totes les tècniques estudiades és similar, sent la més baixa la p16. La de major sensibilitat és el FISH i la més específica la CK20.

La positivitat de totes les tècniques amb cistoscòpia negativa obliga a descartar una neoplàsia de vies altes o un CIS.

## Valor diagnòstic de la punció aspiració amb agulla fina guiada per ecoendoscòpia (USE-PAAF) en lesions pancreàtiques de tamany màxim 15 mm

Núria Baixeras, Ana Funes, Isabel Català, M<sup>a</sup> Cruz García, Joan Gornals\*, Roger Llatjós, Isabel Alarcón, Carme Loras\*\*

Secció de Citopatologia. Servei d'Anatòmia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Hospitalet de Llobregat. Barcelona

\* Unitat d'Endoscòpia Digestiva. Servei de l'Aparell Digestiu. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Hospitalet de Llobregat. Barcelona

\*\* Servei de L'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa. Barcelona

**Introducció:** la utilitat de la USE-PAAF en el diagnòstic de lesions pancreàtiques ha estat demostrada per diversos autors. No hi ha dades sobre el rendiment en les lesions de mida petita.

L'objectiu d'aquest estudi és determinar el valor diagnòstic de la USE-PAAF en lesions pancreàtiques menors o iguals a 15 mm.

**Mètodes:** vam revisar 33 casos d'USE-PAAF realitzades entre els anys 2007 i 2010. Segons la imatge ecoendoscòpica es van classificar en 13 lesions quístiques i 20 lesions sòlides. S'ha comparat l'orientació diagnòstica per ecoendoscòpia amb el diagnòstic citològic i el diagnòstic histològic.

**Resultats:** en 13 casos (39%) el material obtingut va ser insuficient per a diagnòstic: en 8 de 13 lesions quístiques (62%) i en 5 de 20 lesions sòlides (25%).

En 8 casos (24%) el diagnòstic citològic coincidir amb el diagnòstic ecoendoscòpic. En 4 casos (12%) el diagnòstic citològic va diferir de l'ecoendoscòpic, 1 cas es va confirmar per immunocitoquímica, en tres es va realitzar cirurgia, en dos van coincidir citologia i histologia i en 1 la histologia confirmar el diagnòstic USE.

Hi va haver 8 casos (24%) en els quals el diagnòstic es va realitzar mitjançant la citologia ja que la imatge USE va ser inespecífica.

En 7 de 33 casos es va realitzar cirurgia, en 5 la histologia confirmà el diagnòstic citològic.

**Conclusió:** l'USE-PAAF és una prova útil en el maneig de les lesions pancreàtiques ≤ 15 mm, sobretot en lesions sòlides. En lesions quístiques de dimensió reduïda el rendiment diagnòstic disminueix.

## Correlació de l'ecografia amb punció aspiració amb agulla fina (ECO-PAAF) i la histologia en gangli sentinella de càncer de mama. Estudi realitzat al Vallès Occidental, a l'Hospital Universitari Mútua Terrassa (2003-2009)

González-Mínguez C., Fernández-García A. \*, Casalots J., Ferrer C., Forcada P., González G., Morlius X., Surrallés M. Ll., Tarroch X., Salas A.

Servei d'Anatomia Patològica i \*Ginecologia. Unidad de Patologia Mamaria\*\*. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa. Barcelona

**Introducció:** La valoració axil·lar del càncer de mama és un factor determinant per seleccionar a les pacients per realitzar el protocol de biòpsia de gangli sentinella (BGC).

**Objectiu:** Valoració de la correlació entre la ECO-PAAF del gangli sentinella axil·lar i la histologia final.

**Material i mètode:** Des del Gener 2003 fins al Març 2009 es van avaluar prospectivament 520 ecografies axil·lars. En els casos d'ECO sospitosa de metastasi ganglionar, es va realitzar PAAF.

**Resultats:** L'edat de les pacients es trobava entre 25 i 95 anys, amb una mitjana de 58 anys. Els diàmetres dels tumors de la mama oscil·laven entre 0.3 i 9 cm, amb una mit-

jana de 2 cm. De 520 pacients estudiades, en 96 casos es va trobar ECO sospitosa i es va fer PAAF. En 76 casos la citologia va ser positiva i en 20 casos negativa. Tots els casos d'ECO-PAAF positiva van mostrar histologia positiva, i 8 casos dels 20 negatius, van resultar histològicament positius. L'aplicació d'ECO-PAAF va presentar una especificitat del 100% i una sensibilitat del 90%, amb una valor predictiu positiu (VPP) del 100% i un valor predictiu negatiu (VPN) del 60%.

**Conclusions:** La ECO-PAAF del gangli sentinella axil·lar al càncer de mama és un mètode sensible i específic, molt útil pel maneig de les pacients, perquè estableix pautes de conducta a seguir.

## Té valor la determinació de p16 en citologia d'orina per al diagnòstic de tumors urotelials de baix grau?

Alameda F., Juanpere N., Lloveras B., Gimeno J., Romero E., Quiñonero A., Bosch M., Soler I., Munné J., López L., Lloreta J., Serrano S.

**Introducció:** La citologia d'orina té una sensibilitat relativament baixa per al diagnòstic dels tumors urotelials de baix grau. Un dels canvis moleculars en la carcinogènesi dels tumors urotelials és LOH de P16 (9p21). L'expressió de p16, però, és variable.

**Objectiu:** determinar si la detecció immunohistoquímica de p16 incrementa la sensibilitat de la citologia d'orina per al diagnòstic dels carcinomes urotelials de baix grau.

**Material i mètodes:** Citologies d'orina seriadades de 83 pacients, sotmesos a cistoscòpia i biòpsia. Estudi immunohistoquímic per a p16. Es va avaluar com a positiu la presència de cèl·lules urotelials atípiques p16+ en nucli i citoplasma. Es van comparar amb el diagnòstic histològic.

**Resultats:** 48 biòpsies van ser de carcinoma urotelial de baix grau. En tots aquests casos excepte en un la citologia prèvia va ser negativa.

Les 35 biòpsies restants van ser negatives. D'aquestes, 12 citologies van ser informades com a positives i 23 com a negatives (S: 2%; E: 65.7%; VP: 33%; VPP: 7.7%).

P16: 55 citologies van ser positives, 36 d'elles amb biòpsia positiva i 19 amb biòpsia negativa (S: 75%; E: 47.8; VP: 57%; VPP: 65.5%, Taula II). Si s'estableix la llinda de positivitat en la presència de tres o més cèl·lules urotelials p16+, solament 38 casos resulten positius en la citologia. No obstant això, en 32 d'ells la biòpsia és positiva (S: 66.7%; E: 82.8%; VP: 64%; VPP: 84%, Taula III).

**Conclusions:** La detecció immunohistoquímica de p16 en citologia d'orina pot incrementar la sensibilitat de la citologia per al diagnòstic de carcinomes urotelials de baix grau.

## Rendiment de la punció-aspiració amb agulla fina en el diagnòstic de les lesions dels teixits tous

M. R. Taco, F. M. Pérez, R. Llatjós, X. Sanjuán, J. A. Narváez\*, I. Català

Serveis d'Anatomia Patològica i Radiologia\*. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

**Introducció:** Els tumors dels teixits tous constitueixen un subgrup d'especial dificultat diagnòstica per la seva baixa incidència, la seva heterogeneïtat i la superposició de patrons morfològics entre lesions benignes, border-line i malignes.

La PAAF s'ha considerat un procediment diagnòstic de segona línia, en aquests casos, sobretot perquè es considera que el material obtingut és massa escàs per poder establir el tipus i grau histològic dels tumors i, a més, no permet estudis complementaris.

No obstant, la PAAF és una tècnica diagnòstica molt més senzilla i barata, amb millor tolerància pel pacient i menor índex de complicacions que el tru-cut i, sobretot, la biòpsia oberta.

**Mètode:** Revisió dels resultats de les PAAF realitzades a lesions de parts toves entre 2008 i 2010 inclosos, comparant-los amb la histologia.

**Conclusió:** La PAAF és una tècnica útil, amb avantatges i limitacions. Ofereix rapidesa i baix risc de recidiva i/o complicacions.

L'eficàcia diagnòstica és alta, en conjunt, però el rendiment pot ser menor en lesions d'alt grau molt necròtiques o en tumors de baix grau amb un elevat component estromal.

L'ús de tècniques complementàries és possible i permet la correcta determinació del tipus histològic.

La correlació amb les dades clíniques i radiològiques és crítica de cara a obtenir el màxim rendiment diagnòstic.

Lesió	Total	PAAF diagnòstica	PAAF no diagnòstica
Sarcomes alt grau (II-III)	27	14	13
Carcinoma	13	11	2
Linfoma	8	6	2
Lesions border-line*	60	28	32
Lesions no tumorals	26	16	10

\* Tumors mesenquimals benignes i malignes de grau I.

## Metàstasi pancreàtiques: diagnòstic citològic mitjançant mètodes endoscòpics

**M. Magdalena García Bonafé, Lluís Ribot, Patricia Rodríguez, Aránzazu Quiñoa, Maria Company**  
Hospital son Llàtzer. Palma de Mallorca

**Introducció:** D'entre les lesions malignes de pàncrees del 3% al 5% corresponen a tumors metastàtics. Entre els tumors primaris més freqüents estan els que assenten a ronyó, mama, pulmó o colon.

Els mètodes utilitzats per el seu diagnòstic citològic preoperatori són: la punció aspiració amb agulla fina dirigida per ecoendoscòpia digestiva (PAAF) i el raspallat de lesions que afecten les vies biliars mitjançant la colangiopancreatretògrada endoscòpia (CPRE).

Presentem la nostra casuística de metàstasi pancreàtiques diagnosticades amb ambdós mètodes.

**Material i mètode:** Hem revisat 167 PAAF de pàncrees realitzades per ecoendoscòpia i 179 raspallats biliars per CPRE, del total 12 (3,4%) corresponien a metàstasi, 8 d'ells diagnosticats per PAAF i 4 per raspallat de colèdoc.

Les lesions es localitzaven: 10 en el cap i 2 en cos de pàncrees. La grandària dels nòduls oscil·lava entre 1 i 6cm. Quatre es presentaven amb un nòdul únic.

Es va obtenir bloc cel·lular en 7/8 punccions i amb el material de raspallat i sobre 4 d'ells es van realitzar tècniques de immunohistoquímia (IHQ).

**Resultats:** Els casos PAAF van ser: 2 limfoma, 5 adenocarcinomes (ADC) (1 gàstric, 2 de còlon i 2 de pulmó) i 1 carcinoma renal de cèl·lules clares. Els raspallats van correspondre a: 1 ca. de cèl·lules petites i 2 ADC pulmonars i 1 de còlon.

En un ADC pulmonar (raspallat), es va detectar la metàstasi com a primer diagnòstic, les tècniques de IHQ i el posterior estudi d'imatge (TAC) ho van confirmar.

Quatre blocs cel·lulars van ajudar a establir el diagnòstic amb la realització de tècniques d'immunohistoquímia.

**Comentaris:** Tal com apareix en diferents sèries, en la nostra, corresponent a la valoració citològica de lesions pancreàtiques, observem que el percentatge de metàstasi és inferior al 5% (3,4%). Els nostres resultats mostren que el 58% corresponen a ADC sent la metàstasi de primaris pulmonars la més freqüent.

En absència de malaltia disseminada, la resecció pancreàtica pot ser el tractament d'elecció proporcionant una supervivència a llarg termini. Sent el seu diagnòstic important ja que el seu pronòstic és millor que el del adenocarcinoma primari de pàncrees.

Mètodes mínimament invasius com l'ecoendoscòpia digestiva i la CPRE, són de gran utilitat per al diagnòstic de lesions pancreàtiques primàries o metastàtiques.

Una avaluació precisa de la clínica, les característiques citomorfològiques, amb la comparació del detall cel·lular amb la histologia dels tumors primaris, i la utilització de tècniques de IHQ, tant sobre les extensions cel·lulars com en els blocs, ajuda i en ocasions són essencials per a un diagnòstic precís en el cas de tumors pancreàtics no primaris.

## VPH 53. Genotip d'alt o baix risc?

**R. Palhua, A. Navarro, J. Hernandez-Losa, C. Iglesias, C. Dinarès, M. Alberola, V. Peg, S. Ramon y Cajal, N. Tallada**  
Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

**Introducció:** La infecció cervicovaginal persistent per un VPH d'alt risc és factor clau en el desenvolupament de càncer cervical. El VPH 53 forma part del grup altament prevalent de virus d'alt risc, conjuntament amb els genotips 16, 18 i 26.

**Objectiu:** Avaluat el tipus de lesió citològica associada a la infecció pel genotip 53 i la seva evolució en el temps.

**Material i mètodes:** De 2883 citologies líquides cervicovaginals (Thin Prep®) on s'ha realitzat detecció i tipificació de VPH (Clart® HPV2, Genomica), se'n seleccionen les 95 amb infecció única per VPH 53. Es compara el diagnòstic inicial amb els controls citològics posteriors, amb una mitjana de seguiment de 2 anys.

**Resultats:** Dels 95 casos, en 46 (48,42%) la primera citologia ha estat negativa i en 49 (51,58%) positiva: 21 ASC-US, 27 L-SIL i 1 H-SIL.

Per evaluar-ne el seguiment hem definit 5 grups:

1. Citologies sempre negatives: 30 (31,58%).
2. Citologia positiva aïllada amb negativització posterior: 19 (20%), incloent l'H-SIL.
3. Citologies positives persistents que es negativitzen en el darrer control: 16 (16,8%).
4. Citologies sempre positives: 23 (24,21%).
5. Citologia única sense seguiment: 7 (7,36%).

**Conclusions:** La infecció aïllada pel VPH 53 està generalment associada a citologia negativa o lesió de baix grau. La majoria d'aquestes lesions es negativitzen amb el temps, fet que donaria suport a la reclassificació del VPH 53 com un genotip de baix risc.

## Garcinoma mioepitelial ex adenoma pleomorfo: presentació de un caso y revisió de la literatura

O. Pinzón, R. Orellana, M. R. Bella, A. Ferrán, L. García, E. Sanfeliu, A. Bueno, M. Vidal, L. Palacio, L. Alós\*, M Rey

Servicio de Patología. UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

\*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona

**Introducció:** El carcinoma mioepitelial (CM) es una neoplàsia poco frecuente y su diagnóstico por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es difícil si no presenta alto grado histológico.

**Caso clínico:** Mujer de 43 años con historia de tumor submaxilar izquierdo de dos años de evolución. TAC: tumor de 4,5 cm., aspecto heterogéneo con quistes y microcalcificaciones. PAAF: extensiones hemáticas, escasas células de núcleo pequeño, redondo-oval, cromatina granular y escaso citoplasma, que se disponen en pequeñas placas de aspecto basaloide/mioepitelial. Inmunohistoquímica (IHQ): positividad para CK 5/6, actina específica de músculo liso (S-actina) y vimentina. Ki67: <5%. Diagnóstico: tumor epitelial benigno compatible con adenoma monomorfo. Submaxilectomía: tumor lobulado, homogéneo con ocasionales quistes. Microscópicamente: proliferación de células mioepiteliales con escasa atipia, crecimiento multinodular, septos hialinizados con focal extensión extraglandular; zonas de diferenciación ductal y estroma fibromixoide. Índice mitótico: < 1/10 CGA. IHQ: positividad para CK 5/6, S-actina, S-100 y vimen-

ina. Ki67: 15%. Diagnóstico: carcinoma mioepitelial sobre adenoma pleomorfo (AP).

**Conclusión:** El diagnóstico de CM por PAAF requiere la presencia de células mioepiteliales con pleomorfismo nuclear, cromatina cuarteada, nucléolo prominente, mitosis y necrosis; de no observarse se puede interpretar erróneamente como una lesión benigna. El diagnóstico diferencial incluye AP rico en células mioepiteliales, mioepitelioma y adenoma de células basales, todos ellos con similar patrón inmunohistoquímico. El patrón infiltrativo y Ki67 > 10 % presente en la pieza permite el diagnóstico de malignidad. El CM corresponde a < del 1% de las neoplasias de las glándulas salivares y puede presentarse de novo o sobre un AP.

## Correlació cito-histològica i detecció del virus del papiloma humà en citologies diagnosticades d'ASCUS i ASCUS-H.

M. L. Surrallés, X. Tarroch, X. Morlius, J. Casalots, C. Ferrer, P. Forcada, C. González, G. González, A. Salas.

Servei de Patologia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa. Barcelona

**Introducció:** La relació entre la infecció per HPV i el desenvolupament de les neoplasies de cervix està ben establerta. L'objectiu d'aquest estudi és valorar la utilitat de la detecció d'HPV en la predicció de lesions intraepitelials en pacients diagnosticades d'ASCUS i ASCUS-H.

**Material i mètodes:** S'han revisat les citologies diagnosticades d'ASCUS i ASCUS-H a l'Hospital Universitari Mútua Terrassa des de 2008 al 2010. En total 287 ASCUS i 26 casos ASCUS-H. Estudiem una sèrie de 172 casos d'ASCUS i ASCUS-H on es va fer la determinació de HPV amb la tècnica de captura d'híbrids, d'aquests teniem seguiment histològic en 71 (47%) casos (55 ASCUS i 16 ASCUS-H).

**Resultats:** Del total de 172 ASCUS i ASCUS-H, el HPV va ser positiu en 119 (69%) i negatiu en 53 (31%) casos. Per lesions de baix grau la sensibilitat de la determinació del HPV va ser del 94%, l'especificitat del 85%, el VPP del 46% i el VPN del 85%.

En els casos de lesions d'alt grau, la sensibilitat de la detecció del HPV va ser del 88%, l'especificitat del 22%, el VPP del 51% i el VPN del 66%. En els casos daignosticats d'ASCUS-H, la sensibilitat va ser del 92%, l'especificitat del 67%, el VPP del 92% i el VPN del 67%.

**Conclusions:** El baix resultat del VPP de la determinació del HPV en citologies diagnosticades d'ASCUS indicaria que aquest test no és molt útil per predir la presència de lesions d'alt grau i baix grau.

## Garcinoma pleomòrfic de pulmó. Revisió i estudi citomorfològic a propòsit de 17 casos

**Inessa Koptseva, Carme Dinarès, Susana Celaya, Montse Ochoa, Margarita Alberola, Carmela Iglesias, Santiago Ramón y Cajal, Natàlia Tallada**

Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducció:** El carcinoma sarcomatoide és un grup de carcinomes de cèl·lula no petita, poc diferenciats. S'identifiquen 5 subtipus: pleomòrfic, fusiforme, de cèl·lules gegants, carcinosarcoma i blastoma. Suposen el 0.3-1.3 %, de les neoplàsies pulmonars. Afecta principalment a homes menors de 60 anys, fumadors. Clínicament són molt agressius.

**Objectius:** Establir les característiques citològiques i clínico-patològiques del carcinoma pleomòrfic pulmonar.

**Material i mètodes:** S'han revisat: història clínica, extensions citològiques, bloc cel·lular i perfil immunohistoquímic de 16 casos diagnosticats entre el 2001 i 2011. Confirmació histològica en 3/16 (1 autòpsia i 2 lobectomies).

**Resultats:** 13 homes i 3 dones, amb edat mitja de 61 anys (40-78), fumadors en 8/16 i desconegut en 7/16. La presentació clínica és dolor toràcic (3 /16), hemoptisis (2/16), tos i disfonia (2/16), nòdul (2/16), desconegut (6/16) i metàstasis a adenopatia mediastínica (1/16). Radiològicament s'observa nòdul a lòbul superior dret (9/16). Citològicament mostren extensions molt cel·lulars amb fons necrohemàtic i in-

flamatori (15/16). S'observen cèl·lules pleomòrfiques (16/16), gegants multinucleades (14/16), atípiques d'adenocarcinoma (8/16), de carcinoma escamós (4/16) i fusiformes (3/16). Es disposen en plaques i aïlladament. S'observen majoritàriament mitosis atípiques, focalment fenòmens d'emperipolexis i ocasionalment fragments d'estroma fibrohialí. Immunohistoquímicament expressen positivitat per citoqueratines i vimentina en la majoria dels casos i TTF-1 en la meitat. L'evolució, en els casos que es coneix, és desfavorable amb una supervivència mitja de 5 mesos des del diagnòstic.

**Conclusions:** El carcinoma pleomòrfic de pulmó és una entitat amb característiques citològiques específiques que permeten el seu diagnòstic. És important saber-les reconèixer donada l'agressivitat en el seu comportament biològic.

## Citologia urinària positiva amb cistoscòpia negativa. Què significa?

**Manel Solé, Teresa Cuberes, Roser Esteve, Fuencisla Maderuelo**

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona

La cistoscòpia és una tècnica considerada d'alta sensibilitat per al diagnòstic de tumors vesicals. Les discrepàncies amb la citologia se solen atribuir a carcinoma "in situ" (CIS), tumors de vies urinàries altes o falsos positius de la citologia (FP). L'objectiu d'aquest treball és avaluar la magnitud del problema en un entorn hospitalari.

**Material i mètodes:** S'han revisat les històries clíniques de 50 casos consecutius de citologia urinària diagnosticats com a positius per a cèl·lules malignes (diagnòstic concloent) per un mateix patòleg (MS) en un període de 18 mesos. S'ha considerat la cistoscòpia més pròxima a la presa citològica (fins a dos mesos d'interval sense intervencions intercurrents).

**Resultats:** Els 50 casos corresponien a 4 citologies seriades i 46 rentats vesicals. En 47 es va practicar cistoscòpia, la major part (44) en el moment d'obtenció de la mostra. La cistoscòpia va ser positiva en 28 casos, negativa en 15, dubtosa

en 2 i no valorable en 2. Dels 15 casos amb cistoscòpia negativa 6 van resultar ser CIS i 7 tumors (6 carcinomes d'alt grau i un no confirmat histològicament), diagnosticats entre 1 setmana i 12 mesos després de la citologia (mitjana 5 mesos). Un cas es va considerar FP després d'un seguiment de 18 mesos. L'altre cas no té seguiment avaluable. Els 4 casos amb cistoscòpia dubtosa o no valorable i els 3 casos sense cistoscòpia corresponien a pacients amb tumors vesicals o CIS.

**Conclusions:** A part del CIS, els carcinomes d'alt grau són una causa freqüent de falsos negatius de la cistoscòpia. Quan el diagnòstic citològic és concloent per a malignitat, els FP són excepcionals.

## “Tiroide negra”: descripció d’un cas

Cachot M. C., Serra M., Campos R., Alós S., Koptseva I., Alberola M., Dinarès C., Iglesias C., Ramón y Cajal S., Tallada N.

Servei d’Anatomia Patològica. Secció de Citologia. Hospital Universitari de la Vall d’Hebron. Barcelona

**Història clínica:** dona de 46 anys amb nòdul a lòbul tiroïdal dret, d’anys d’evolució.

És remesa al nostre dispensari per realitzar PAAF.

**Troballes citològiques:** extensions de fons hemàtic amb presència de col·loide dens, irregularment distribuït.

Abundant cel·lularitat d’aspecte fol·licular que es disposa en plaques cohesives, grups tridimensional, microfol·licles i de manera aïllada. El nuclis són rodons o ovals, de cromatina vesicular i mostren un petit nuclèol. El citoplasmes són poligonals, ben definits i amplis destacant la presència de pigment microgranular en el seu interior i afectant a la majoria de dita cel·lularitat. La tinció per ferro va ser negativa (Perls).

Es va realitzar el diagnòstic de negatiu per a cèl·lules malignes, compatible amb nòdul hiperplàstic amb presència de pigment granular intracitoplasmàtic que podria correspondre a l’entitat de “TIROIDE NEGRE”.

**Comentaris:** El “TIROIDE NEGRE” va ser descrit per primera vegada per Attwood i Dennett al 1976. No implica alteracions en la funcionalitat tiroïdal ni altres associacions (com el carcinoma papil·lar, carcinoma fol·licular...). És, per tant,

una troballa casual ja que la majoria dels casos han estat diagnosticats de forma incidental a l’autòpsia, en peces de tiroidectomia o en el material de PAAF. Es caracteritza per un precipitat granular negre-marronós intracitoplasmàtic, fi, en cèl·lules epitelials fol·liculars i en els histiòcits. La seva etiologia és diversa, la més freqüentment descrita és com a producte de l’oxidació de la Minociclina (antibiòtic derivat de les Tetraciclins), encara que microscòpicament l’aspecte del pigment és molt semblant a la lipofuscina, melanina o ferro.

## Diagnóstico citológico del astrocitoma pilocítico mediante estudio del líquido cefalorraquídeo. Presentación de un caso

Elgezabal A.<sup>1</sup>, Gené-Hijos M.<sup>1</sup>, Boutayeb L.<sup>1</sup>, Bernal-Escoté X.<sup>1</sup>, Wessling H.<sup>2</sup>, Díaz M. L.<sup>1</sup>

Servicio de Anatomía Patológica<sup>1</sup> y Neurocirugía<sup>2</sup>. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

**Introducció:** El examen citològic del líquid cefalorraquídeo (LCR) és una eina diagnòstica en el estudi de neoplasies que afecten el sistema ventricular. La majoria dels tumors detectats són metàstasis de neoplasies hematològiques i sòlides. Les neoplasies primàries són les dos terceres parts de tots els tumors del sistema nerviós central i rara vegada se diagnostiquen en el LCR per la seva freqüent localització parenquimatosa.

**Caso clínic:** Dona de 34 anys amb cefalea i vòmits. La resonància magnètica mostrà una lesió de 1 cm. en el marge inferior del quart ventricle amb realce després de l’administració de contrast. De forma secundària produïa hidrocefalia obstructiva tetraventricular. Se prengueren mostres de LCR per estudi anatomopatològic, processades mitjançant citologia líquida. Aquesta estava constituïda per petits grups de cèl·lules amb nuclis ovalats, mínim pleomorfisme nu-

clear i citoplasma eosinòfil. De forma aïllada se observaven cèl·lules bipolars amb nuclis fusiformes. Se diagnosticà un astrocitoma de baix grau. Posteriorment se rebé material de biòpsia en el qual se confirmà el diagnòstic d’astrocitoma pilocític.

**Discussió:** Els astrocitomes pilocítics se presenten en nens i adults joves i constitueixen el 10% dels astrocitomes cerebrals i el 85% dels cerebelosos. El contacte amb aquests tumors amb el sistema ventricular és infreqüent i facilita la disseminació neoplàstica a través del LCR, fet que permet el diagnòstic mitjançant estudi citològic. El diagnòstic diferencial se planteja principalment amb cèl·lules no neoplàstiques glials, ependimàries, del plex coroides o amb macròfags. També cal descartar altres lesions malignes com els limfomes o astrocitomes anaplàstics.



## Lesions de mama tributàries de Punció Aspiració amb Agulla Fina (PAAF) i Biòpsia amb Agulla Gruixuda (BAG): correlació citològica i histològica amb el diagnòstic final

N. Villena, A. Bauzá, I. Laboa, A. Hereu, A. Petit, A. Gumà\*, R. Llatjós, I. Català  
 Serveis d'Anatomia Patològica i de Radiologia\*. Hospital Universitari de Bellvitge.  
 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

**Introducció - Objectiu:** Els excel·lents resultats de la PAAF de mama estan àmpliament documentats a la literatura. D'altra banda hi ha casos que pel maneig clínic-radiològic o per un resultat citològic no conclouent, precisen d'una BAG simultània o posterior. L'objectiu d'aquest estudi és, en aquests supòsits, valorar els resultats de les dues tècniques, correlacionant-los amb el diagnòstic final.

**Material i mètodes:** 135 lesions mamàries amb PAAF varen ser tributàries de BAG (any 2009). Els diagnòstics emesos s'han dividit en 2 categories: 1.-Benigne (diagnòstic PAAF i/o BAG: benigne, hiperplàsia, fibroadenoma) 2.-Requereix cirurgia posterior (diagnòstic PAAF i/o BAG: atípia, sospitós, carcinoma, lesió papil·lar, Fillodes). La correlació d'ambdues tècniques s'ha fet amb la histologia final o el seguiment clínic-radiològic, calculant-se sensibilitat, especificitat, VPP, VPN i coeficient de concordància Kappa.

**Resultats:** La sensibilitat, especificitat, VPP, VPN per a la PAAF en la detecció de lesions susceptibles de tractament

és de 90%, 76.19%, 92.65% i 69.57%, respectivament. (Kappa 0.641).

Per la BAG aquests valors són 92.5%, 98%, 98.67%, 89.09% respectivament. (Kappa 0.888)

Si es prescindeix del diagnòstic citològic d'atípia (24 casos) la sensibilitat, especificitat, VPP i VPN són de 86.54%, 100%, 100%, 69.57% amb Kappa de 0.752.

**Conclusions:** En lesions de mama que requereixen PAAF i BAG, els resultats són millors per aquesta última tècnica.

El diagnòstic d'atípia és un factor determinat pel punt anterior ja que valorant els resultats prescindint d'aquest diagnòstic, la PAAF obté resultats similars a la BAG amb un índex de concordància amb el diagnòstic final superior a 0.7%.

## Citología de impresión de la superficie ocular

F. Tresserra<sup>1,2</sup>, G. Fabra<sup>2</sup>, C. Fernandez-Cid<sup>2</sup>, M. A. Martinez<sup>1</sup>, M. A. Dominguez<sup>2</sup>, M. Castella<sup>2</sup>, C. Ramos<sup>2</sup>  
 Servicio de Anatomía Patológica <sup>1</sup>. Laboratorio de Citología. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción <sup>2</sup>. USP-Institut Universitari Dexeus. Barcelona

**Introducción:** La impronta de la superficie ocular (SO) es un procedimiento incruento que permite estudiar el grado de queratinización y estudiar otras patologías que puedan afectar a la conjuntiva y a la córnea.

**Material y métodos:** En un periodo de 13 años hemos estudiado 689 improntas, 621 conjuntivales y 68 corneales en 280 pacientes. La toma de la muestra se efectuó con un filtro Milipore® teñido con una técnica de PAS modificada.

Las categorías diagnósticas fueron: epitelio conjuntival normal, pérdida parcial de células caliciformes sin queratinización (PPCC), pérdida total de células caliciformes sin queratinización (PTCC), queratinización leve (QL), queratinización moderada (QM), queratinización severa (QS) y otros

**Resultados:** El promedio de filtros fue de 2 por paciente (1-5). En las improntas conjuntivales el material fue óptimo en 572 (92%) casos y en las corneales en 50 (74%). La presencia de

células caliciformes en la impronta conjuntival fue normal en 76 casos (13%), PPCC en 218 (39%) y PTCC en 269 (48%), La queratinización fue QL en 127 (23%), QM en 70 (12%), QS en 5 (1%) y ausente en 361 (64%). La ausencia de células caliciformes está relacionada con la presencia de queratinización. Otras patologías diagnosticadas fueron: presencia de células atípicas, lesiones pigmentadas de la conjuntiva y lesiones linfoproliferativas.

**Conclusión:** La técnica de la impronta de la SO permite establecer el grado de queratinización de la conjuntiva, diagnosticar otras lesiones y es útil en el seguimiento de lesiones tumorales tras su exéresis.

## Detecció de metàstasis ganglionars de carcinoma de mama per punció aspiració amb agulla fina (PAAF) guiada per ecografia

Vergara C.<sup>1</sup>, Villa V.<sup>1</sup>, Rosiñol O.<sup>1</sup>, Sant F.<sup>1</sup>, Lafulla C.<sup>1</sup>, Codina L.<sup>1</sup>, Diaz-Ruiz M. J.<sup>2</sup>, Badal J. M.<sup>1</sup>  
 Servei d'Anatomia Patològica<sup>1</sup>. Servei de Radiologia<sup>2</sup>  
 Fundació Althaia - Xarxa Assistencial de Manresa. Barcelona

**Introducció.** L'ecografia del gangli axil·lar permet identificar, valorar les seves característiques morfològiques i establir un grau de sospita que, mitjançant la PAAF, facilita l'estadi diagnòstic ganglionar.

**Objectius.** Analitzar la validesa diagnòstica de la PAAF guiada per ecografia en relació a les troballes histològiques de la cirurgia axil·lar (gangli sentinella/buidatge axil·lar) i ser utilitzada com a instrument per a la detecció de metàstasis ganglionars. Correlacionar els canvis ecogràfics a la cortical de les adenopaties axil·lars amb el resultat citològic de la PAAF.

**Mètode.** Estudi prospectiu de 341 aixelles corresponents a 332 pacients diagnosticades de CM entre juliol de 2005 i juny de 2009 al nostre Centre. A tota pacient amb carcinoma de mama se li va practicar una ecografia axil·lar i si es visualitzava gangli, es realitzava PAAF. Si la citologia és positiva per a metàstasi de carcinoma de mama es realitza un buidatge axil·lar. Si la citologia és negativa, un gangli sentinella.

**Resultats.** De les 341 aixelles avaluades mitjançant ecografia es van visualitzar 172 (50,4%). D'aquestes, 79 (52,3%) van ser positives mitjançant PAAF, realitzant-se un buidatge axil·lar. La PAAF va evitar el 18,1% dels ganglis sentinelles. La PAAF va presentar una sensibilitat: 77,5%, especificitat: 100%, VPP: 100%, VPN: 69,3%, i exactitud diagnòstica: 85,1%.

**Conclusions.** La PAAF és una prova intervencionista ràpida i econòmica amb bons paràmetres d'exactitud diagnòstica, útil en l'estadi prequirúrgic.

## PAAF de mama: tumor de cèl·lules granulars

Fibla M., Garcia- Fontgibell J. F.

Servei d'Anatomia patològica. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

**Introducció:** El tumor de Cèl·lules Granulars(TCG) és un tumor poc freqüent, en un 6% dels casos es presenten a glàndula mamària, les troballes clíniques i radiològiques simulen un carcinoma.

**Cas clínic:** Presentem el cas de una dona de 62 anys amb una lesió espiculada de 1.3cm. a mama esquerra de la que es va practicar PAAF. A les extensions citològiques s'observa un fons brut granular amb cel·lularitat formant agregats sincitials, i algunes de les cèl·lules es disposen soltes. El citoplasma és ampli i fràgil, amb abundants grànuls eosinòfils en la tinció de Papanicolaou i blau fosc amb la de Diff-Quick, els nuclis són petits, de cromatina fina amb nuclèol, redons i regulars, també els trobem despallats.

**Discussió:** Es va diagnosticar de tumor de cèl·lules granulars.

S'ha de fer el diagnòstic diferencial amb carcinoma primari o metastàtic, i lesions histiocítiques. Ens ajuda la morfologia monomorfa de nuclis arrodonits sense atípia i l'estudi

immunocitoquímic on les cèl·lules mostren positivitat per proteïna S-100, CD68, vimentina, CEA i enolasa, i negativitat per a citoqueratines.

Menys del 1% dels TCG són malignes, s'ha de sospitar quan la mida és major de 4cm., si la lesió no és heterogènia, o si presenta infiltració del teixit subjacent o presència de ganglis metastàsics.

**Conclusió:** Davant una sospita radiològica de tumoració de mama és important fer el diagnòstic de TCG, ja que permet fer un tractament més conservador.

## Noduls tiroïdals complexes amb PAAF no diagnòstica: resultats histològics i comparació de les variants citològiques (quístic versus acel·lular)

C. Ferrer, J. Casalots, X. Tarroch, P. Forcada, C. González, G. González, L. Garcia-Pascual\*, X. Morlius, M.Ll. Surrallés, A. Salas

Servei d'Anatomia Patològica i Endocrinologia. Hospital Universitari Mutua de Terrassa. Terrassa. Barcelona

**Objectiu:** El maneig dels nòduls tiroïdals complexes (NTC) és un problema comú degut a la seva elevada prevalença i a la freqüència amb que les PAAF són no diagnòstiques. Hem revisat la correlació del diagnòstic histològic de NTC amb PAAF no diagnòstica amb variants citològiques de PAAF.

**Material i mètodes:** Hem estudiat 927 casos de PAAF realitzades entre 2003 i 2008. Es van seleccionar pacients amb NTC ecogràficament i PAAF no diagnòstiques, intervinguts posteriorment, analitzant els resultats histològics comparant pacients amb nòduls benignes i malignes, intentant trobar possibles diferències entre pacients amb PAAF amb canvis quístics (PAAF-Q) i les acel·lulars o hemàtiques (PAAF-A).

**Resultats:** Es van incloure 36 pacients ( $45,7 \pm 13$  anys: 30 dones). Els resultats van ser: 27 (75%) amb hiperplàsia nodular; 4 (11,1%) amb carcinoma papil·lar; 3 (8,3%) amb adenoma fol·licular i 2 (5,6%) amb quist tiroglós. Pacients amb PAAF-Q (n=21) eren més joves ( $41,3 \pm 12,6$  vs  $51,8 \pm 11,2$  anys:  $p < 0,02$ ),

tenien més tiroïditis limfocitària (33,3% vs 0%;  $p < 0,02$ ), una taxa lleugerament superior de carcinoma (14,3 vs 6,6%; p:ns) i també de microcarcinoma papil·lar fora del nòdul (9,6 vs 0%; p:ns) que pacients amb PAAF-A.

**Conclusions:** Reportem una taxa de malignitat del 11,1% en NTC amb PAAF no diagnòstica. Nòduls amb la variant citològica de PAAF-Q semblen tenir una taxa de malignitat lleugerament superior a les de PAAF-A, el que podria estar en relació amb una edat menor i una més elevada prevalença de tiroïditis limfocitària en aquest grup de pacients.

## Detecció del VPH en el seguiment de les atípies de significat indeterminat (ASCUS). Resultat de tres anys

Montserrat Sardà Roca, Josefina Autonell Reixach  
Consorci Hospitalari de Vic. Barcelona

La incidència en el diagnòstic d'ASCUS s'aconsella, segons el CAP (Col·legi Americà de Patòlegs), que no ha excedir del 5% dels diagnòstics. Aproximadament entre un 40 - 50% de les dones amb un diagnòstic d'ASCUS tenen un VPH d'alt risc positiu. S'utilitzen dos mètodes pel control de qualitat: la relació ASCUS/VPH i la relació ASCUS/SIL. Utilitzant els dos mètodes és millora el control de qualitat.

**Objectiu:** Valorar el seguiment de les dones amb diagnòstic d'ASCUS i VPH (tècnica HC2). Observar si la relació ASCUS/VPH és similar a la que es descriu a la literatura. Correlacionar aquests resultats amb el seguiment, ja sigui per biòpsia, citologia i/o nova detecció del virus.

**Material i mètode:** Durant els anys 2007 al 2009 es varen diagnosticar 476 dones d'ASCUS que representa un 2,16% del total de les citologies cervicovaginals. D'aquets, 398 (84%) tenen determinació del VPH i 285 (72%) tenen segui-

ment. S'avalua la relació ASCUS/VPH (398 cassos) i els cassos d'ASCUS amb VPH i seguiment (285 cassos).

**Resultats:** La relació ASCUS/VPH+ és del 43%. De les 285 dones que tenen seguiment, 154 (54%) eren VPH+. D'aquestes 121 (79%) tenien patologia: 11 ASCUS, 88 LSIL i 22 CIN2+. El 21% restant, el seguiment va ser negatiu. De les 131 dones amb VPH- (46%), en el seguiment 112 (86%) continuaven essent negatives i 19 (14%) tenien patologia: 6 ASCUS, 12 LSIL i un carcinoma escamós vaginal. Els nostres resultats són similars als descrits a la literatura.

## Estudi descriptiu de les lesions cervicovaginals en un període de 10 anys en un Hospital comarcal

Montserrat Sardà Roca, M<sup>a</sup> Àngels Verdguer Autonell, Abraham Giménez Márquez, Josefina Autonell Reixach  
 Consorci Hospitalari de Vic. Barcelona

Un dels indicadors de control de qualitat en citologia cervicovaginal (cv) és la identificació dels cassos patològics en relació amb el número total de cassos, segons la categoria diagnòstica (ASCUS, LSIL, HSIL i carcinomes).

**Objectiu:** Analitzar el promig i l'evolució dels diagnòstics de les citologies cv a la comarca d'Osona entre els anys 2001 al 2010 i comparar els nostres resultats amb els publicats pel Col·legi Americà de Patòlegs (CAP) l'any 2009.

**Material i mètode:** Es varen rebre un total de 82.364 citologies cv, que es van tenyir segons el mètode de Papanicolau, utilitzant pel seu diagnòstic els criteris del sistema Bethesda 2001. S'utilitza el rang de percentatges que estableix el CAP, dels laboratoris que fan servir el sistema Bethesda, on es calcula la mitjana (50th), la seva desviació estàndard i la relació ASCUS/SIL. Es comparen els resultats.

**Resultats:** La mitjana de diagnòstics patològics dels 10 anys representen un 3'6% del total dels diagnòstics: 1'55% d'ASCUS-ASC-H, 1'68% de LSIL, 0'33% de HSIL i carcinomes

escamosos, 0'02% d'adenocarcinomes. Un 0'14% de les citologies eren insatisfactòries. Comparats amb els percentils del CAP 2009 s'observa que el nostre promig de diagnòstics patològics està entre els percentils 25% i 75%. El nostre percentatge ASCUS/SIL és de 0'77% i correspon al percentil 5% del CAP. S'observa un increment en la detecció d'ASCUS i LSIL al llarg dels 10 anys i els HSIL i Carcinomes es mantenen.

## Podem millorar la classificació de Bethesda en citologia cervical per a les lesions d'alt grau?

M. A. Carrasco, T. Muntal, C. Caupena, N. Pérez, S. Simonetti, F. Garcia  
 Servei d'Anatomia Patològica. Capio Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès. Barcelona

Al nostre centre a més de seguir les recomanacions de Bethesda classificant les citologies cervicals en lesions escamoses intraepiteliales de baix grau (LSIL) i d'alt grau (HSIL), hem mantingut alhora una codificació d'HSIL per diferenciar displàsia moderada (DM) de la severa (DS). Presentem les dades de correlació citohistològica dels darrers 5 anys.

Durant el període 2006-2010 hem recollit 298 casos amb diagnòstic citològic de lesió escamosa intraepitelial i estudi histològic. Hem diagnosticat 95 casos d'LSIL, dels quals 72 (75.8%) corresponen a un CIN 1 a la biòpsia, 21 (22.1%) han sigut un CIN 2, i 2 casos (2.1%) han sigut un CIN 3. Hem diagnosticat 203 casos com a HSIL, dels quals 174 (85.7%) tenen un diagnòstic histològic de CIN 2 o 3 (CIN2+) i 29 casos (14.3%) tenen un diagnòstic de CIN 1. Si dividim el grup d'HSIL segons la nostra codificació entre displàsia moderada i severa, la correlació és la següent: 59 casos s'han diagnosticat com DS i d'ells 56 (95%) tenen un diagnòstic histològic de CIN 2+ i 3 casos (5%) han estat diagnosticats com a CIN 1. Dels 144 casos de DM, 118 (82%) han tingut un diag-

nòstic de CIN 2+ i 26 (18%) han tingut un diagnòstic histològic de CIN 1.

**Conclusions:** L'especificitat d'HSIL de Bethesda per al diagnòstic de CIN 2+ es millora quan separem els grups de DM (82%) i DS (95%) enfront del 85.7% que té com a grup l'HSIL.

## Diagnòstic del carcinoma acinar de pàncrees mitjançant una PAAF per ecoendoscòpia. Presentació d'un cas

Gené Hijós M., Elguezabal A., Boutayeb L., Bernal Escoté X., Raventós Estellé A.

Presentem el cas d'una dona de 43 anys amb dolor abdominal, anorèxia i pèrdua de pes. La TAC evidencià una lesió hipodensa, de 38mm, a cos pancreàtic. Es va practicar una PAAF per eco-endoscòpia, que mostrà extensions amb cel·lularitat abundant, constituïdes per cèl·lules cuboidals, de tamany intermedi, amb nuclis rodons, isomorfs, amb petit nuclèol i citoplasma granular PAS i PAS diastasa positiu, disposades de forma difusa, en plaques i grups cel·lulars poc tridimensionals. L'estudi immunohistoquímic realitzat sobre el bloc resulta positiu per alfa-1-antitripsina, i negatiu per vimentina, CD56, sinaptofisina, receptors d'estrògens i progesterona, emetent-se el diagnòstic de carcinoma de cèl·lules acinars.

El carcinoma de cèl·lules acinars de pàncrees és una neoplàsia de mal pronòstic que constitueix l'1% dels tumors pancreàtics. Citològicament cal fer el diagnòstic diferencial amb entitats com el tumor sòlid pseudopapil·lar, que es pot diferenciar per l'arquitectura papil·lar dels grups, el citoplasma no granulat i el fons hialí i metacromàtic. El tumor neuroendocrí té característiques citològiques gairebé indis-

tingibles del carcinoma acinar, excepte una granulació citoplasmàtica més petita i menys irregularitat cel·lular. El bloc cel·lular permet realitzar immunohistoquímica, podent arribar a un diagnòstic definitiu, tintint en compte que el carcinoma acinar és positiu per alfa-1-antitripsina i negatiu per vimentina i marcadors neuroendocrins, a diferència del tumor pseudopapil·lar, que és positiu per vimentina, i el carcinoma neuroendocrí, que mostra positivitat per marcadors neuroendocrins

Cal remarcar la importància del bloc cel·lular en les tumoracions pancreàtiques per poder realitzar immunohistoquímica i fer un diagnòstic precís, determinant el pronòstic i el tractament de les entitats com el carcinoma de cèl·lules acinars.

## Tumors subepitelials del tracte digestiu. Diagnòstic per ecoendoscòpia amb punció aspiració amb agulla fina (USE-PAAF)

Míriam Gené, Filomena Tolosa, Núria Baixeras, Joan B Gornals\*, Isabel Català, Marta Terricabras, Maria Pané  
Secció de Citopatologia. Servei d'Anatomia Patològica. \*Unitat d'Endoscòpia Digestiva. Servei de l'Aparell Digestiu. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

**Introducció:** recentment s'han publicat treballs on s'estudia el valor diagnòstic de l'USE-PAAF en les lesions subepitelials del tracte digestiu.

**Objectiu:** determinar la utilitat diagnòstica de l'USE-PAAF comparant-la amb el diagnòstic histològic.

**Mètodes:** revisió de 27 casos de lesions subepitelials estudiats per USE-PAAF entre 2008 i 2011.

**Resultats:** dels 27 casos, 6 eren de localització esofàgica, 17 gàstrica, 2 eren duodenals i 2 rectals. Es va obtenir material per diagnòstic en 20 casos (74%). D'aquests 10 es van diagnosticar com Tumors de l'Estroma Gastro-Intestinal (GIST), 7 estaven localitzats a l'estómac, 2 al duodè i 1 al recte. Tres casos de localització esofàgica es diagnosticaren de liomioma; en ambdós casos el diagnòstic es basà en la morfologia i la immunocitoquímica, realitzada en el bloc cel·lular. Tres

lesions es diagnosticaren de carcinoma. La resta de casos es diagnosticaren com tumor estromal sense especificar (1 cas), suggestiu de schwannoma (1 cas), suggestiu de lipoma (1 cas) i benigne suggestiu de diverticle (1 cas). Es van intervenir quirúrgicament 17 pacients, en 13 casos (76%) el diagnòstic citològic i el histològic van concordar. Els altres 4 casos havien estat insuficients per diagnòstic citològic; tres de localització gàstrica es diagnosticaren de schwannoma, adenocarcinoma difús i pòlip fibroide inflamatori i un rectal d'heterotòpia prostàtica. Dels 10 casos no intervinguts es realitzà seguiment clínic.

**Conclusió:** l'especificitat de la USE-PAAF és molt alta quan s'obté material per realitzar estudi immunocitoquímic. L'USE-PAAF té valor diagnòstic i és útil en el maneig del pacient amb tumors subepitelials del tracte gastro-intestinal.

## Citologia de l'humor aquós i l'humor vitri

G. Fabra<sup>1</sup>, C. Fernández-Cid<sup>1</sup>, M.A. Domínguez<sup>1</sup>, M. Castella<sup>1</sup>, C. Ramos<sup>1</sup>, M.A. Martínez<sup>2</sup>, F. Tresserra<sup>1,2</sup>

Laboratori de Citologia. Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Medicina de la Reproducció<sup>1</sup>.

Servei d'Anatomia Patològica<sup>2</sup>. USP-Institut Universitari Dexeus. Barcelona

**L'humor aquós** és un fluid segregat pel cos ciliar. Transporta aminoàcids, àcid ascòrbic i glucosa.

**L'humor vitri** és una massa gelatinosa transparent constituïda per col·lagen, proteïnes solubles, àcid hialurònic i aigua.

Ambdós tipus de mostres s'obtiniran per PAAF. Si el temps entre l'obtenció de la mostra i la recepció-processat sobrepassa l'hora l'haurem de posar en un medi de cultiu o usar un fixador suau.

Una vegada al laboratori, podem citocentrifugar-la a 500rpm/5min i/o fer cell-block.

Segons el diagnòstic podem necessitar tincions especials i/o immunocitoquímica.

Les mostres poden ser acel·lulars o cel·lulars. En les acel·lulars podem trobar:

- **Escames**
- Fragments de cataracta
- Dipòsits de **pigment**
- Dipòsits de **Calci**
- Cristalls de **colesterol**
- Dipòsits d'**amiloide**

Les mostres cel·lulars les classifiquem com:

**HEMORRÀGIQUES:** eritròcits, cèl·lules fantasma, hemosideròfags i fibrina.

**INFLAMATÒRIES:** limfòcits madurs. Si veiem macròfags, monòcits, cèl·lules plasmàtiques i leucòcits, ho diagnosticarem d'inflamació crònica inespecífica.

**INFECCIOSES:**

- **Abundants leucòcits** suggereixen endoftalmitis bacteriana.
- **Eosinòfils** suggereixen endoftalmitis per nematodes.
- **Macròfags** suggereixen toxoplasmosis ocular, endoftalmitis per *Micobacterium*, *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*...
- **Macròfags i cèl·lules multinucleades** suggereixen un procés granulomatós.

**NEOPLÀSIQUES:**

- Carcinomes metastàtics
- Melanomes
- Limfoma intraocular
- Retinoblastoma
- Leucèmia

El limfoma intraocular és la neoplàsia que més fàcilment es pot confondre amb un procés inflamatori.

La majoria de limfomes intraoculars són limfomes no-Hodgkin de cèl·lula gran i de tipus B, extranodulars.

La mitjana d'edat és de 65 anys.

En un 75 % dels casos és bilateral.

Aproximadament, un 60-80% desenvolupen un limfoma al sistema nerviós central.

## Col-laboradors



**IA27011Mark.** ALIMTA 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. ALIMTA 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **Para una información más detallada, se encuentra a disposición de los profesionales sanitarios la Ficha Técnica del medicamento. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** ALIMTA 100 mg. Cada vial contiene 100 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico). Tras la reconstitución (ver sección 6.6 de la Ficha Técnica), cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Excipientes: Cada vial contiene aproximadamente 11 mg de sodio. ALIMTA 500 mg. Cada vial contiene 500 mg de pemetrexed (como pemetrexed disódico). Tras la reconstitución (ver sección 6.6 de la Ficha Técnica), cada vial contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Excipientes: Cada vial contiene aproximadamente 54 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1 de la Ficha Técnica. ALIMTA 100 mg y 500 mg es un polvo liofilizado de blanco a amarillo pálido o amarillo verdoso. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Mesotelioma pleural maligno:** ALIMTA en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseccable que no han recibido quimioterapia previamente. **Cáncer de pulmón no microcítico:** ALIMTA en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa (ver sección 5.1 de la Ficha Técnica). ALIMTA en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. El tratamiento en primera línea debería incluir un doblete formado por un platino con gemcitabina, paclitaxel, o docetaxel (ver sección 5.1 de la Ficha Técnica). ALIMTA en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa (ver sección 5.1 de la Ficha Técnica). **Posología y forma de administración.** Posología: ALIMTA debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica. **ALIMTA en combinación con cisplatino:** La dosis recomendada de ALIMTA es 500 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21-días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m<sup>2</sup> (ASC) administrados en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de pemetrexed durante el primer día de cada ciclo de 21-días. **Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes de recibir cisplatino, después o en ambas ocasiones** (consultar también el Resumen de Características del Producto de cisplatino para dosificación específica). **ALIMTA en monoterapia:** En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con quimioterapia, la dosis recomendada de ALIMTA es de 500 mg/m<sup>2</sup> (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21-días. **Pauta de premedicación:** Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed. El corticosteroide debe ser equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también un suplemento vitamínico (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la dosificación debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B<sub>12</sub> (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B<sub>12</sub>, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed. **Monitorización:** Antes de cada dosis se debe vigilar a los pacientes que reciben pemetrexed y realizar un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento diferencial de células blancas (WCC) y un recuento de plaquetas. Antes de cada administración de quimioterapia se deben realizar pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar la función renal y hepática. Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente: recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. El aclaramiento de creatinina debe ser  $\geq 45$  ml/min. La bilirrubina total debe ser  $\leq 1,5$  veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato transaminasa (AST o SGOT) y alanina transaminasa (ALT o SGPT) deben ser  $\leq 3$  veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT  $\leq 5$  veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado. **Ajuste de la dosis:** Los ajustes de la dosis al comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes pueden volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3, que son aplicables para ALIMTA empleado como agente único o en combinación con cisplatino.

**Tabla 1 - Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA (como agente único ó en combinación) y cisplatino - Toxicidades hematológicas.**

Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500 /mm <sup>3</sup> y nadir de plaquetas $\geq 50.000$ /mm <sup>3</sup>	75 % de la dosis previa (de ALIMTA y de cisplatino).
Nadir de plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75 % de la dosis previa (de ALIMTA y de cisplatino).
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm <sup>3</sup> con hemorragia <sup>a</sup> , con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50 % de la dosis previa (tanto de ALIMTA como de cisplatino)

<sup>a</sup> Estos criterios satisfacen la definición de hemorragia  $\geq$  Grado 2 establecida por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998).

Si los pacientes desarrollan toxicidades no hematológicas  $\geq$  Grado 3 (excluyendo neurotoxicidad), se debe retrasar la administración de ALIMTA hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento. Los ajustes de dosis por toxicidad no hematológica se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2 - Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA (como agente único ó en combinación) y cisplatino - Toxicidades no hematológicas.<sup>a,b</sup>**

	Dosis de ALIMTA (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
Cualquier toxicidad grado 3 ó 4 excepto mucositis	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarrea grado 3 ó 4.	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucositis grado 3 ó 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

<sup>a</sup> Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998).

<sup>b</sup> Se excluye neurotoxicidad.

En el caso de que aparezca neurotoxicidad, el ajuste de dosis recomendado de ALIMTA y cisplatino aparece en la Tabla 3. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento si se observa neurotoxicidad grado 3 ó 4.

**Tabla 3 - Tabla de modificación de la dosis de ALIMTA (como agente único ó en combinación) y cisplatino - Neurotoxicidad.**

Grado CTC <sup>a</sup>	Dosis de ALIMTA (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
0 - 1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

<sup>a</sup> Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTC v2.0; NCI 1998).

El tratamiento con ALIMTA debe suspenderse si el paciente presenta cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 ó 4 tras dos reducciones de dosis, o inmediatamente si se observa neurotoxicidad grado 3 ó 4. **Ancianos:** no

se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un riesgo mayor de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes. **Población pediátrica:** No hay datos relevantes del uso de ALIMTA en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico. **Pacientes con disfunción renal** (Fórmula estandarizada de Cockcroft y Gault o tasa de filtración glomerular medida por el método radioisotópico de aclaración sérica de Tc99m-DPTA): el pemetrexed se elimina inalterado principalmente por excreción renal. En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\geq 45$  ml/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Pacientes con disfunción hepática:** No se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina  $> 1,5$  veces el límite superior de la normalidad y/o transaminasas  $> 3,0$  veces el límite superior de la normalidad o ambas en ausencia de metástasis hepáticas, o transaminasas  $> 5,0$  veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas. **Forma de administración.** Para consultar las precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar ALIMTA, ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones". ALIMTA debe administrarse como perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21-días. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de ALIMTA antes de la administración, ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones". **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia materna (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia) (ver sección "Reacciones adversas"). La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con pemetrexed se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar pemetrexed a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas vuelva a ser  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup>. Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores (ver sección "Posología y forma de administración"). Se observó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grado 3/4, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con pemetrexed de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento (ver sección "Posología y forma de administración"). Se han comunicado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones cutáneas (ver sección "Posología y forma de administración"). Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min. Por tanto, no se recomienda el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 45$  ml/min (ver sección "Posología y forma de administración"). Los pacientes que presenten insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico ( $> 1,3$  g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada candidatos a ser tratados con pemetrexed, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs con semividas prolongadas durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes. El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de pemetrexed, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de pemetrexed o en su aclaramiento en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por lo tanto se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de pemetrexed, aunque puede que no sea necesario. Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con pemetrexed en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes de recibir el tratamiento, después o en ambas ocasiones. Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos (ver sección "Reacciones adversas"). El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados (ver secciones "Contraindicaciones" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). El pemetrexed puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pemetrexed (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes. Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El pemetrexed se elimina inalterado, por vía renal principalmente mediante secreción tubular y, en menor medida mediante filtración glomerular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (p. ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina debe vigilarse estrechamente. La administración concomitante de sustancias que también se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) pueden potencialmente resultar en un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Se debe tener precaución cuando se administren estos fármacos en combinación con pemetrexed. Si fuera necesario administrarlos, se debe vigilar estrechamente el aclaramiento de creatinina. En pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq 80$  ml/min), la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno  $> 1.600$  mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas ( $\geq 1,3$  g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia aumentar la aparición de efectos adversos asociados a pemetrexed. Por tanto, debe tenerse precaución durante la administración concomitante de altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico con pemetrexed en pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq 80$  ml/min). En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de pemetrexed con AINEs (p. ej. ibuprofeno) o ácido acetilsalicílico durante 2 días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas tales como piroxicam o rofecoxib, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, debe interrumpirse la administración concomitante con pemetrexed durante al menos los cinco días anteriores, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). El pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indicaron que no es previsible que pemetrexed produzca una inhibición clínicamente significativa del aclaramiento metabólico de los fármacos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2. Interacciones comunes a todos los citotóxicos: Debido al aumento del riesgo de padecer trombosis, en pacientes con cáncer, es frecuente el empleo de tratamiento anticoagulante. La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional), si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales. Uso concomitante contraindicado: vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer la enfermedad generalizada (ver sección "Contraindicaciones"). Uso concomitante no recomendado: vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto la fiebre amarilla, cuyo uso concomitante está contraindicado); riesgo de padecer la enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad que sufren. Si existe, se debe emplear una vacuna con microorganismos inactivados (poliomelitis) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Anticoncepción en hombres y mujeres: Las mujeres fértiles



deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pemetrexed. El pemetrexed puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este período. **Embarazo:** No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el pemetrexed, al igual que otros antimetabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos serios en el feto. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3 "Datos preclínicos sobre seguridad" de la Ficha Técnica). No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Lactancia:** No se sabe si el pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pemetrexed (ver sección "Contraindicaciones"). **Fertilidad:** Debido a la posibilidad de que el tratamiento con pemetrexed produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, se ha comunicado que pemetrexed puede causar atenuación. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si este acontecimiento ocurre. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad:** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en relación al tratamiento con pemetrexed, bien sea cuando se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de transaminasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía. Para vez se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. **Lista tabulada de reacciones adversas:** La tabla que aparece a continuación proporciona la frecuencia y gravedad de los efectos no deseados que se han comunicado en > 5 % de los 168 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino y pemetrexed y de los 163 pacientes con mesotelioma que aleatoriamente recibieron cisplatino como agente único. En los dos brazos de tratamiento, estos pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, recibieron suplementos con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. **Reacciones adversas.** Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), Raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles-notificaciones espontáneas). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed/cisplatino (N = 168)		Cisplatino (N = 163)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	56,0	23,2	13,5	3,1
		Disminución de leucocitos	53,0	14,9	16,6	0,6
		Disminución de hemoglobina	26,2	4,2	10,4	0,0
		Disminución de plaquetas	23,2	5,4	8,6	0,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación	6,5	4,2	0,6	0,6
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial	10,1	0,0	9,8	0,6
	Frecuentes	Alteración del gusto	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,4	0,0	0,6	0,0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	16,7	3,6	8,0	0,0
		Vómitos	56,5	10,7	49,7	4,3
		Estomatitis/faringitis	23,2	3,0	6,1	0,0
		Náuseas	82,1	11,9	76,7	5,5
		Anorexia	20,2	1,2	14,1	0,6
		Estreñimiento	11,9	0,6	7,4	0,6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema	16,1	0,6	4,9	0,0
	Frecuentes	Alopecia	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,7	0,6	9,8	1,2
		Descenso del aclaramiento de creatinina**	16,1	0,6	17,8	1,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad excepto el término "descenso del aclaramiento de creatinina".

\*\* Deriva del término "otros renal/genitourinario".

\*\*\* De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alteración del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de Grado 1 ó 2.

Para esta tabla se realizó un corte en el 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto adverso con pemetrexed y cisplatino. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se comunicaron en ≥ 1 % y < 5 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: fallo renal, infección, pirexia, neutropenia febril, aumento de AST, ALT y GGT, urticaria y dolor torácico. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes aparecidas en < 1 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió cisplatino y pemetrexed incluyen arritmia y neuropatía motora. La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han comunicado en > 5 % de los 265 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió pemetrexed como agente único con suplemento de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> y los 276 pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió docetaxel como agente único. A todos los pacientes se les había diagnosticado cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático y habían recibido quimioterapia previa.

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed (N = 265)		Docetaxel (N = 276)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de neutrófilos/granulocitos	10,9	5,3	45,3	40,2
		Disminución de leucocitos	12,1	4,2	34,1	27,2
		Disminución de hemoglobina	19,2	4,2	22,1	4,3
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Disminución de plaquetas	8,3	1,9	1,1	0,4
		Diarrea	12,8	0,4	24,3	2,5
		Vómitos	16,2	1,5	12,0	1,1
		Estomatitis/faringitis	14,7	1,1	17,4	1,1
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Nauseas	30,9	2,6	16,7	1,8
		Anorexia	21,9	1,9	23,9	2,5
		Estreñimiento	5,7	0,0	4,0	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Aumento de ALT (SGPT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Aumento de AST (SGOT)	6,8	1,1	0,7	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Exantema/descamación	14,0	0,0	6,2	0,0
		Prurito	6,8	0,4	1,8	0,0
		Alopecia	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia	34,0	5,3	35,9	5,4
		Fiebre	8,3	0,0	7,6	0,0

\* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer versión 2 para cada grado de toxicidad.

\*\* De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), la alopecia sólo debe notificarse como de grado 1 ó 2.

Para esta tabla se realizó un corte en 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes comunicadas en ≥ 1 % y ≤ 5 % de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: infección sin neutropenia, neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, aumento de creatinina, neuropatía motora, neuropatía sensorial, eritema multiforme y dolor abdominal. Las toxicidades CTC clínicamente relevantes que se comunicaron en < 1 % de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con pemetrexed incluyen arritmias supraventriculares. Las toxicidades de laboratorio clínicamente relevantes grado 3 y grado 4 fueron similares entre los resultados de los ensayos fase II, reunidos a partir de tres estudios con pemetrexed como único agente (n = 164) y el ensayo fase III con pemetrexed como único agente descrito anteriormente, con la excepción de la neutropenia (12,8 % frente a 5,3 % respectivamente) y el aumento de alanina transaminasa (15,2 % frente a 1,9 %, respectivamente). Esas diferencias se debieron probablemente a las diferencias en la población de pacientes entre ambos grupos, ya que los ensayos fase II incluyeron tanto pacientes sin quimioterapia previa como pacientes con cáncer de mama intensamente tratados previamente con metástasis preexistentes en hígado, función basal hepática anormal o ambos. La tabla que se incluye a continuación proporciona los datos de frecuencia y gravedad de reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con el medicamento en estudio y que han sido notificadas en > 5 % de los 839 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y pemetrexed, y de los 830 pacientes con CPNM que fueron aleatorizados a recibir cisplatino y gemcitabina. Todos los pacientes recibieron el régimen de tratamiento en estudio como tratamiento inicial para el CPNM localmente avanzado o metastático, y en ambos grupos de tratamiento los pacientes recibieron suplemento de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed/cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/cisplatino (N = 830)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Disminución de hemoglobina	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Disminución de neutrófilos/granulocitos	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Disminución de leucocitos	17,8	4,8*	20,6	7,6*
		Disminución de plaquetas	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Alteración del gusto	8,1	0,0***	8,9	0,0***

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed/cisplatino (N = 839)		Gemcitabina/cisplatino (N = 830)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Vómitos	39,7	6,1	35,5	6,1
		Anorexia	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Estreñimiento	21,0	0,8	19,5	0,4
		Estomatitis/Faringitis	13,5	0,8	12,4	0,1
	Diarrea sin colostomía	12,4	1,3	12,8	1,6	
	Frecuentes	Dispepsia/Ardor	5,2	0,1	5,9	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia	11,9*	0,0***	21,4*	0,5***
	Frecuentes	Exantema/descamación	6,6	0,1	8,0	0,5
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Elevación de creatinina	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	42,7	6,7	44,9	4,9

\* valor de p < 0,05 cuando se comparó pemetrexed/cisplatino frente a gemcitabina/cisplatino utilizando el test exacto de Fisher.

\*\* Referido a los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998) para cada grado de toxicidad.

\*\*\* De acuerdo con los CTC del Instituto Nacional del Cáncer (v2.0; NCI 1998), las alteraciones del gusto y la alopecia sólo deben notificarse como de grado 1 ó 2.

Para esta tabla se realizó un corte en 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed y cisplatino. Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de AST, aumento de ALT, infección, neutropenia febril, fallo renal, piroxia, deshidratación, conjuntivitis y disminución del aclaramiento de creatinina. Las toxicidades clínicamente relevantes que se comunicaron en  $< 1\%$  en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir cisplatino y pemetrexed incluyen: aumento de GGT, dolor torácico, arritmia y neuropatía motora. Las toxicidades clínicamente relevantes en función del sexo en pacientes que estaban recibiendo pemetrexed más cisplatino fueron similares a las de la población general. La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables considerados como posiblemente relacionados con el fármaco en estudio y que han sido notificados en  $> 5\%$  de los 441 pacientes aleatoriamente asignados para recibir pemetrexed en monoterapia y de los 222 pacientes aleatoriamente asignados para recibir placebo, en el estudio de mantenimiento con pemetrexed en monoterapia (Estudio JMEN). Todos los pacientes fueron diagnosticados con CPNM grado IIIB o IV, y todos habían recibido previamente un régimen quimioterápico basado en un platino. Los pacientes de ambas ramas del estudio recibieron suplemento con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed (N = 441)		Placebo (N = 222)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infeción	5,2	1,6	1,8	0,0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Hemoglobina	15,2	2,7	5,4	0,5
	Frecuentes	Leucocitos	6,1	1,6	1,4	0,5
		Neutrófilos	5,9	2,9	0,0	0,0
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial	8,8	0,7	4,1	0,0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	18,8	0,9	5,4	0,5
		Anorexia	18,6	1,8	5,0	0,0
	Frecuentes	Vómitos	8,6	0,2	1,4	0,0
		Mucositis/estomatitis	7,0	0,7	1,8	0,0
		Diarrea	5,2	0,5	2,7	0,0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	ALT (SGPT)	9,5	0,2	3,6	0,0
		AST (SGOT)	8,2	0,0	3,6	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema/descamación	10,0	0,0	3,2	0,0

Clasificación de órganos	Frecuencia	Acontecimiento*	Pemetrexed (N = 441)		Placebo (N = 222)	
			Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)	Toxicidad de todos los grados (%)	Toxicidad de grado 3-4 (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	24,5	5,0	10,4	0,5

Abreviaturas: ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa; CTC/AE = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; SGOT = oxalacetato glutámico transaminasa sérica; SGPT = piruvico glutámico transaminasa sérica.

\* Definición de los términos de frecuencia: Muy frecuente -  $\geq 10\%$ ; Frecuente -  $> 5\%$  y  $< 10\%$ . Para esta tabla se realizó un corte en 5 % para incluir todos los acontecimientos en los que el informador consideró que existía una posible relación del efecto con pemetrexed.

\*\* Referir a los Criterios CTC/AE del NCI (Versión 3.0; NCI 2003) para cada grado de toxicidad.

Las toxicidades clínicamente relevantes notificadas en  $\geq 1\%$  y  $\leq 5\%$  de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de pemetrexed incluyen: recuento de plaquetas disminuido, disminución del aclaramiento de creatinina; estreñimiento, edema, alopecia, nivel de creatinina incrementado, prurito/picor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad de la superficie ocular (incluyendo conjuntivitis), aumento del lacrimo y disminución de la tasa de filtración glomerular. Las toxicidades clínicamente relevantes que se comunicaron en  $< 1\%$  en los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir pemetrexed incluyen: neutropenia febril, reacción alérgica/hipersensibilidad, neuropatía motora, eritema multiforme, fallo renal y arritmia supraventricular. Se evaluó la incidencia de reacciones adversas en aquellos pacientes que recibieron  $\leq 6$  ciclos de pemetrexed, y se comparó con la que presentaron pacientes que recibieron  $> 6$  ciclos de pemetrexed. Se observó un incremento en las reacciones adversas (de todos los grados) a medida que aumentaba la exposición; sin embargo, no se vieron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a reacciones adversas de grado 3/4. Durante los estudios clínicos con pemetrexed se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio; habitualmente estos acontecimientos se han comunicado cuando se ha administrado pemetrexed en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se ha observado estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Durante los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado, raramente, casos de hepatitis potencialmente graves. En los ensayos clínicos con pemetrexed se han comunicado, poco frecuentemente, casos de pancitopenia. En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos se han notificado, con poca frecuencia, casos de colitis (incluyendo sangrado intestinal y rectal en algunos casos mortales, perforación intestinal, necrosis intestinal y fúlsis). En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria que, en algunos casos, fueron mortales. En pacientes tratados con pemetrexed se han notificado casos de edema de forma poco frecuente. En pacientes tratados con pemetrexed en ensayos clínicos, se han notificado de forma poco frecuente casos de esofagitis/esofagitis por radiación. En los ensayos clínicos con pemetrexed se ha notificado frecuentemente sepsis, que en algunos casos, fue mortal. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con pemetrexed: Con poca frecuencia se han notificado casos de fallo renal agudo con el uso de pemetrexed solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Con poca frecuencia se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En raras ocasiones se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes que habían recibido radioterapia previamente (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Con poca frecuencia se han notificado casos de isquemia periférica que, en ocasiones, han derivado en necrosis en las extremidades. Rara vez se han notificado casos de alteraciones bullosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica que en algunos casos fueron mortales. Rara vez se ha notificado anemia hemolítica en pacientes tratados con pemetrexed.

**Sobredosis.** Los síntomas de sobredosis que se han comunicado incluyen neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucositis, polineuropatía sensorial y exantema. Las complicaciones previsibles de sobredosis incluyen la supresión de la médula ósea que se manifiesta por la aparición de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Además, pueden observarse infección con o sin fiebre, diarrea y/o mucositis. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe vigilar a los pacientes realizando recuentos sanguíneos y deben recibir tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Debe considerarse el uso de foinato de calcio / ácido fólico en el tratamiento de la sobredosis por pemetrexed. **DATOS FARMACÉUTICOS. Incompatibilidades.** El pemetrexed es físicamente incompatible con diluyentes que contengan calcio, incluyendo el Ringer lactato para inyección y el Ringer para inyección. En ausencia de cualquier otro estudio de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** Alimta 100 mg: Viales sin abrir 2 años. Alimta 500 mg: Viales sin abrir 3 años. **Solución reconstituida y solución para perfusión:** Cuando la solución se prepara según las indicaciones dadas, las soluciones reconstituidas y para perfusión de ALIMTA no contienen conservantes antimicrobianos. Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de las soluciones de pemetrexed, reconstituida y para perfusión, es de 24 horas en refrigeración o a una temperatura de 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente tras su reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y no deberían ser mayores de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, a no ser que la reconstitución/dilución hayan tenido lugar en condiciones asepticas validadas y controladas. **Precauciones especiales de conservación.** Viales sin abrir: Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección "Periodo de validez". **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** 1. Usar técnicas asepticas durante la reconstitución y posterior dilución de pemetrexed para su administración mediante perfusión intravenosa. 2. Calcular la dosis y el número de viales de ALIMTA necesarios. Cada vial contiene un exceso de pemetrexed para facilitar la administración de la cantidad nominal necesaria. 3. Reconstituir los viales de 100 mg con 4,2 ml de solución de cloruro de sodio para inyección al 0,9 % (9 mg/ml) sin conservantes obteniendo una solución que contiene 25 mg/ml de pemetrexed. Agitar cuidadosamente el vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. La solución resultante es clara con un rango de color que puede variar desde incoloro a amarillo o amarilloverdoso sin que esto afecte de forma negativa a la calidad del producto. El pH de la solución reconstituida está entre 6,6 y 7,8. **Se requiere dilución posterior.** 4. Se debe diluir el volumen apropiado de la solución reconstituida de pemetrexed hasta 100 ml con solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) sin conservantes y administrada como perfusión intravenosa durante 10 minutos. 5. La solución de pemetrexed para perfusión preparada según las indicaciones anteriormente descritas es compatible con los sistemas y bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y poliolefina. 6. Los medicamentos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente previamente a su administración, para descartar la aparición de partículas o alteración del color. Si se observan partículas no se debe administrar el medicamento. 7. Las soluciones de pemetrexed son para un solo uso. Se debe desechar el medicamento y el material no utilizado según los requisitos locales. **Precauciones en la preparación y administración:** Como cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se debe poner especial cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de pemetrexed para perfusión. Se recomienda el uso de guantes para su manejo. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si las soluciones de pemetrexed entran en contacto con mucosas, lavar con agua abundante. Pemetrexed no es un fármaco vesicante. No existe un antídoto específico para la extravasación de pemetrexed. Se han comunicado algunos casos de extravasación de pemetrexed, los cuales no fueron valorados como graves por el investigador. La extravasación debe ser tratada según la práctica clínica habitual con otros fármacos no vesicantes. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 NL-3991 RA Houten, Holanda. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Información detallada de este producto se encuentra disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Alimta 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (C.N. 660437.3); P.V.P.: 290,91 €; P.V.P. IVA: 302,55 €. Alimta 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (C.N. 650405.5); P.V.P.: 1.255,91 €; P.V.P. IVA: 1.306,15 €. Medicamento Sujeto a Prescripción Médica. Uso Hospitalario.

ALIMTA<sup>®</sup>  
pemetrexed



*CONSTRUIR UNA ESTRATEGIA  
DE TRATAMIENTO DESDE LA SUPERVIVENCIA*

*Lilly*