



La revista de la **Societat Catalana de Citopatologia**

CITOPAT.CAT

Any 2013 / Vol. 5



EN AQUEST NÚMERO

EDITORIAL

•

SESSIONS

Expresident

Residents

Pitfalls

Taula rodona multidisciplinària

Citocultural

Citotècnics

•

VIII CONGRÉS CATALÀ
DE CITOPATOLOGIA

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



Sample & Assay Technologies

Editorial

Benvolguts companys,

Em primer lloc i en nom de tota la junta vull agrair l'esforç realitzat per totes les persones que han fet possible una nova edició de Cito-pat.cat.; aquesta revista, l'èxit de convocatòria del congrés així com la nombrosa assistència a les sessions mensuals posen de manifest que la nostra societat creix i es manté viva i dinàmica malgrat totes les dificultats del nostre entorn. Seria bo que poguéssim continuar en aquesta línia i això, sens dubte, és impossible sense la col·laboració de tots vosaltres.

No vull acomiadar-me com a presidenta sense donar les gràcies a tots els membres de la junta; amb ells he après molt, compartint feina, patiments, divertiments, i també he establert una bona amistat. M'agradaria ser prou convincent com per animar-vos a participar activament en futures juntes i, com no, en les activitats dels pròxims anys. És molt important crear "afició", aconseguir estimular als joves i que "els grans" no ens cansem; per això són necessàries dosis d'imaginació i empena.

Moltes gràcies a tots i ànims i il·lusió pel futur.

ISABEL CATALÀ

Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA:
Isabel Català Costa

TRESORERA:
Maria Salomé Martínez González

VICE-PRESIDENTA:
Magdalena García Bonafé

VOCAL:
Eva Maria Castellà Fernandez

SECRETARIA:
Carmela Iglesias Felip

VOCAL:
Antònia Bauzá López



Edita: J&C Edicions Medicas, S. L.
Aribau, 146, pral., 2^a 08036 – Barcelona
www.jc-edicionesmedicas.com
© 2013, J&C Ediciones Médicas, S.L.

Tots els drets reservats

Foto de la coberta per gentilesa de la Dra. Isabel Català
Fotos de la sessió citocultural cedides pel Dr. Alfons Nadal i Dr. Víctor Fumanal

Algo grande está a punto de suceder en Dako

Dako tiene preparadas nuevas soluciones para seguir contribuyendo en la mejora del diagnóstico del cáncer, nuestra máxima preocupación.

Nos gustaría que durante el Congreso de la SEAP, en Cádiz, compartiese con nosotros el lanzamiento de algunas de estas novedades.

La cita es en el stand de Dako, el día **23 de mayo** a las **13.30 h.**: tendremos preparado algo grande.

¡Le esperamos!



"Nuestra forma de hacer se centra siempre en las Personas, en los Procesos y en la Productividad."

Àngels Pardo
Key Account Manager

Sessions

Expresident

Residents

Pitfalls

Taula rodona multidisciplinar

Citocultural

Citotècnics

Una mirada al passat per entreveure el futur

Miquel Àngel Carrasco

Servei d'Anatomia Patològica

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

Els inicis de la citologia

L'any 1838, Johannes Müller (1801-1858), patòleg berlinès realitza les primeres extensions citològiques de tumors per raspats de les superfícies tumorals. El 1843, Gottlieb Gluge publica les primeres imatges citològiques d'un càncer cervical obtingudes per raspats i entre el 1843-1846, WH Walshe publica imatges de càncer de mama, sarcomes i les primeres cèl·lules neoplàsiques en un esput. El 1845, Hermann Lebert (1813-1878), patòleg francès nascut a Alemanya publica un atlas de patologia amb més de 250 imatges, moltes d'elles citològiques.

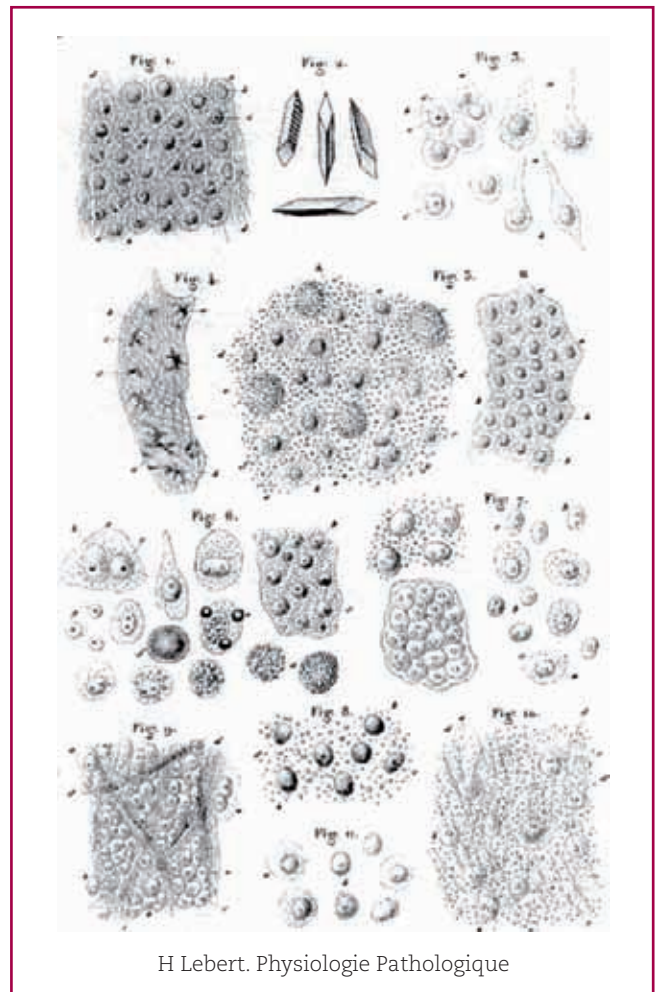
El 1853, James Paget presenta les primeres imatges de citologia per punció-aspiració d'un tumor mamari. Entre els anys 1856 i 1869, D. Lambl i WH Dickinson publiquen imatges de tumors en orina i en la dècada dels 1890 s'implanten els estudis d'orines, esputs, líquids ascítics... A Espanya l'any 1920 el Dr. Remigio Dargallo publica la primera monografia en citologia clínica (*Análisis Clínico de los Espustos*).

Als inicis del segle XX parlar del diagnòstic precoç del càncer de coll uterí es referia al diagnòstic d'un càncer que en la majoria d'ocasions quan era diagnosticat ja havia disseminat cap a la vagina, parametris, cos uterí, etc i el diagnòstic de la neoplàsia es realitzava mitjançant curetatge de la superfície del cèrvix per obtenir petites peces de teixit pel seu estudi histològic.

Un dels pioners de la citologia a Estats Units va ser el Dr. James Ewing (1866-1943) que en la dècada dels 1920 introdueix la citologia per aspiració en el *Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases of New York*. Per la seves contribucions en els camps de la Patologia, Oncologia i Citologia va ser portada de la revista TIME el 12-1-1931 com el "Cancer Man Ewing".

El Dr. George Nicolas Papanicolaou (1883-1962) nascut a Kymi (Grecia) arriba a Nova York el 19-10-1913.

Inicialment comença treballant com a tècnic al Departament de Patologia i Bacteriologia del Dr. Elser al *New York Hospital Cornell* i al setembre del 1914 passa al Departament d'Anatomia del Dr. Charles Stockard del mateix hospital, iniciant treballs d'investigació que el portarien a publicar al març del 1915 en la revista Science l'article "*Sex Determination and Sex Control in Guinea Pigs*". Degut a que necessitava oòcits de



H Lebert. Physiologie Pathologique

les conilletes d'índies en el moment de l'ovulació i la menstruació era molt poc evident, començà a inspeccionar in situ la vagina de les conilletes amb un espèculum nasal i realitzar preses citològiques que li van permetre publicar en l'*American Journal Anatomy* el 1917 l'article "*The existence of a typical oestrous cycle in the guinea-pig with a study of its histological physiological changes*" juntament amb el Dr. Stockard. Als inicis dels anys 1920 va iniciar estudis similars en dones i va fer les primeres observacions de cèl·lules malignes obtingudes per aspiració de les secrecions vaginals.

El gener del 1928 en la 3^a conferència *Race Betterment a Battle Creek* va presentar la citologia en societat com un nou mètode diagnòstic: "*New Cancer Diagnosis*". Però va tenir poca acceptació entre la classe mèdica argumentant el fàcil accés del cervix a la biòpsia que no feia necessària la citologia.

A Europa el Dr. Aurel Babes (Romania, 1886-1961) durant l'any 1927 va presentar davant la Societat de Ginecologia de Bucarest dues conferències referents al "Diagnòstic del càncer del coll uterí per frotis" i posteriorment va ser publicat a la *La Presse Médicale*, April 11, 1928 (36: 451-454, 1928): "*Diagnostic du Cancer*

de Col Uterin par les Frottis". El mateix any el Dr. Odorico Viana va publicar "*La Diagnosi precoce del cancro uterino mediante lo stricio*" en *Clinica Ostetrica* 1928; 30: 781-793. Aquestes publicacions pràcticament no van tenir cap impacte entre el món científic i no hi va haver continuïtat en la citologia ginecològica com una eina diagnòstica.

En els anys posteriors Papanicolaou va realitzar diferents treballs i millorà el mètode de tinció, però no és fins a l'any 1939 que comença a treballar a les ordres del Dr. Stockard amb el Dr. Traut i fruit d'aquesta col·laboració el 1941, Papanicolaou i Traut presenten a la Societat Obstètrica de Nova York: "*The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus*" i es publica en *Am. J. Obst. Gyn.* El 1942 publica a *Science* la tinció de Papanicolaou: "*A new procedure for staining vaginal smears*" i posteriorment el 1943, publica amb el Dr. Traut la monografia: "*Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear*".

El Dr. E. Ayre el 1944 inicia la presa citològica amb visualització del cervix i posteriorment el 1947 introdueix l'espàtula com a eina per a la recollida cel·lular disminuint de forma espectacular el nombre de falsos negatius.



The Cytology Laboratory, University of Tennessee

Poc a poc els problemes inicials de la citologia com a mètode diagnòstic es van resolent:

1. Desconeixement de la citologia normal dels diferents òrgans i cavitats
2. Desconeixement de les variacions normals cel·lulars
3. Fixació deficient de les preparacions que dificultaven la seva interpretació
4. Desenvolupament d'un bon mètode de tinció

I es comença a treballar en el diagnòstic citològic del càncer de coll uterí, pulmó, bufeta urinària, estómac, recte i sigma. Apareixen els primers problemes citològics en la interpretació dels frotis endometrials, els aspirats ureterals i pèlvics per la marcada atípia present en condicions normals, els líquids pleurals, peritoneals i pericàrdics per les atípies presents en les cèl·lules mesotelials i histiòcits, les secrecions mamàries, els canvis postradiació i finalment el desconeixement del significat pronòstic dels diferents patrons citològics cervicals preneoplàstics.

Així doncs la citologia als anys cinquanta ja està plenament acceptada entre la comunitat mèdica. L'*American Board of Pathology* inclou la citologia exfoliativa com un dels requeriments per obtenir el títol. El 1951 es funda la Societat Americana de Citopatologia (ASC). Malgrat que inicialment els diagnòstics van ser molt genèrics (PPCM) els coneixements de l'època ja permetien diferenciar entre diferents tipus de càncer i el seu origen malgrat que existia una gran dependència del resultat de la biòpsia per a la confirmació d'un càncer. En els anys cinquanta es comencen a fer els primers estudis poblacionals citològics i apareixen les primeres dades.

L'any 1947 Papanicolaou va organitzar el primer curs de citologia a Nova York en el *Cornell's Hospital* i als anys cinquanta ja estan plenament establerts els citotècnics com a professionals necessaris en el diagnòstic citològic.

En aquests primers anys de la citologia ja plenament establerta com a tècnica diagnòstica del càncer s'han de resoldre problemes que fins avui són tema de debat i consens com quan començar els estudis citològics en la dona, amb quina freqüència i fins quan.

La importància de George Papanicolaou en la implantació de la citologia com a tècnica diagnòstica i el gran impacte que han tingut aquests estudis en la disminució de la incidència del càncer cervical no han estat mai questionats, però aquest paper cabdal

mai va ser correspost amb el Premi Nòbel. Entre les raons argumentades pel comitè del Nòbel per rebutjar el seu nomenament està que el treball del Dr. Babes va ser publicat amb anterioritat als de Papanicolaou. Hi ha un fet que queda per a la història-ficció i es el fet que cap treball d'en Papanicolaou va recollir la cita bibliogràfica d'en Babes i aquí queda el misteri si va ser per desconeixement de la seva existència o un oblit intencionat.

L'any 1956 Leopold G. Koss introdueix el terme histopatològic d'atípia coilocítica, derivada de la paraula grega "koilos" que significa forat, per descriure els canvis existents en l'epiteli escamós d'algunes lesions cervicals. El Dr. Koss va ser estudiant amb el Dr. Papanicolaou i posteriorment deixeble del Dr. Ewing i l'any 1961 publica el primer text didàctic en citopatologia amb correlació histopatològica: "*Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*". L'any 1976 Meisels i Fortin publiquen els canvis citològics de les lesions condilomatoses del cervix i vagina relacionant el VPH amb els canvis citològics observats en aquelles lesions.

L'any 1996 l'FDA aprova el *ThinPrep* com alternativa de la citologia convencional i 3 anys més tard aprova el *SurePath*. Les avantatges de la citologia líquida cervical són:

1. Possibilitat de duplicar preparacions
2. Possibilitat de realitzar blocs cel·lulars del material sobrant
3. Possibilitat de realitzar alíquotes per a tests moleculars de VPH, Clamídies...
4. Possibilitat de realitzar immunocitoquímia (p16)
5. Possibilitat de realitzar screening automàtic
6. Revisió de les preparacions menys cansada
7. Increment en la detecció de lesions glandulars

La relació entre el càncer cervical i les seves lesions preneoplàsiques amb el Virus del Papil·loma Humà (VPH) es va iniciar l'any 1968 quan es van detectar partícules virals en els condilomes per microscòpia electrònica. L'any 1977 Hausen publica la possible relació entre el Virus del Papil·loma Humà (VPH) i el carcinoma escamós cervical i després de nombrosos treballs per fi l'any 1995 la IARC cataloga VPH 16 i 18 com a carcinògens i posteriorment el 2003 incorpora els VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82, i com a probables 26, 53 i 66. A partir d'aquest moment es comencen a desenvolupar diferents tests moleculars per a la detecció del VPH i la seva incorporació progressiva en el cribratge del càncer cervical.

Actualment el debat entre cribratge citològic o viral ha anat decantant-se a favor dels tests moleculars per la seva millor sensibilitat i la seva cada vegada millor especificitat, es a dir pel seu millor cost-efectivitat envers la citologia i ja trobem països com Holanda en que la primera prova en el cribratge poblacional es realitza per tests moleculars. Les indicacions futures de la citologia dins el cribratge poblacional quedarà relegada bàsicament als subjectes VPH positius. A tot això hem de sumar l'aparició de les vacunes per a VPH 16/18, de tal manera que la gran majoria de lesions d'alt grau (70-80%) quedaran eliminades per la vacuna.

La citologia ginecològica quedarà de forma progressiva relegada a un paper secundari i això comportarà una pèrdua de familiaritat amb les alteracions cel·lulars causades pel VPH i s'acabarà produint una disminució en la sensibilitat i especificitat de la citologia.

Davant d'aquestes perspectives tant negatives per a la citologia està en les nostres mans el canviar aquest futur tan obscur. Els nostres citotècnics han d'incorporar-se a nous camps de treball dins els nostres laboratoris com les tècniques d'immunocitoquímica i de diagnòstic molecular.

I per últim cal reivindicar la fiabilitat de la citologia catalana en front dels tests moleculars. Però això no ho aconseguirem només amb paraules, cal encetar programes multicèntrics de validació de la nostra citologia i pot ser, com ha passat a Austràlia davant de la bona Sensibilitat (78%) i Valor Predictiu Positiu (78%) de la seva citologia per detectar lesions d'alt grau, algun dia poguem dir: *“Because of the high accuracy of Australian (Catalonian) cytology, HPV testing alone, given its low PPV and high cost, is unlikely to be a viable alternative to cytology for primary screening in this country”*.

Bibliografia

1. CH Stockard and G Papanicolaou. The existence of a typical oestrous cycle in the guinea-pig with a study of its histological physiological changes. *Am. J. Anat* 1917, 22:2: 225-283.
2. A. Babes, C Daniel. *Diagnostic du Cancer de Col Utérin par les Frottis*. La Presse Médicale, Wednesday, April 11, 1928, 36: 451-454
3. Naylor B, Tasca L, Bartziota E, Schneider V. In Romania it's the Méthode Babe -Papanicolaou. *Acta Cytol.* 2002 Jan-Feb;46(1): 1-12.
4. GN Papanicolaou. A new procedure for staining vaginal smears. *Science* 1942; Vol. 95 no. 2469 pp. 438-439 . DOI: 10.1126/science.95.2469.438.
5. Papanicolaou, G. N. (1952), Present status and future trends of exfoliative cytology. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2: 50–56. doi: 10.3322/canjclin.2.2.50.
6. *Atlas of Exfoliative Cytology*. George N. Papanicolaou, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1954.
7. Erickson, C. C. (1955), Exfoliative cytology in mass screening for uterine cancer: Memphis and Shelby County, Tennessee. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 5: 63–64. doi: 10.3322/canjclin.5.2.63.
8. Steven I. Hajdu. *A Note from History: Rediscoveries in Pathology and Laboratory Medicine*. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36 (3): 359-361.
9. LG Koss, GR Durfee. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: Cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci* 1956; 63: 1245-1261.
10. Meisels A, Fortin R: Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic pattern. *Acta Cytologica* 1976, 20: 505-509.
11. Meisels A, Fortin R, Roy M: Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytologica* 1977, 21: 379-390.
12. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977; 78: 1-30.
13. Sl Hadju. The Link between Koilocytes and Human Papillomaviruses. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2006: 36 (4): 485-487.
14. Katki H, Kinney W, Fetterman B et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011; 12: 663–672.
15. Goldhaber JD, Stout NK, Salamon JA, et al. Cost-effectiveness of Cervical Cancer Screening with Human Papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 Vaccination. *JNCI.* 2008;100(5):308-320.
16. Díaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, Kim JJ. Cost-effectiveness of hu-

- man papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (16): 2973-85.
17. van Rosmalen J, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: Cytology versus human papillomavirus DNA testing. *BJOG* 2012; 119(6):699-709.
 18. de Kok IM, van Rosmalen J, Dillner J, Arbyn M, Sasieni P, Iftner T, van Ballegooijen M. Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. *BMJ*. 2012 Mar 5;344:e670. doi: 10.1136/bmj.e670.
 19. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, et al. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May. (Evidence Syntheses, No. 86s.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/>
 21. Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogo C, Carozzi F, Gillio Tos A, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P. Health Technology assessment Report: HPV DNA based screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev*. 2012 May; 36(3-4 Suppl 1): 1-72.
 22. Gage JC, Sadorra M, Lamere BJ, Kail R, Aldrich C, Kinney W, Fetterman B, Lorey T, Schiffman M, Castle PE; PaP Cohort Study Group. Comparison of the cobas Human Papillomavirus (HPV) test with the hybrid capture 2 and linear array HPV DNA tests. *J Clin Microbiol*. 2012 Jan;50(1):61-5. Epub 2011 Nov 9.
 23. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 2; 103(5):368-83. Epub 2011 Jan 31.
 24. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012 Apr; 137(4):516-42.
 25. Farnsworth, A. Screening for the Prevention of Cervical Cancer in the Era of Human Papillomavirus Vaccination: An Australian Perspective. *Acta Cytologica* 2011, 55 (4): 307-312.
 26. Skoog L, Tani E. Immunocytochemistry: an indispensable technique in routine cytology. *Cytopathology*. 2011 Aug;22(4):215-29.

Metástasis hepática de Tumor del Estroma Gastrointestinal (GIST)

Alex Castillo, Felip Vilardell, Javier Martín, M. Pilar Buetas, Sara Gonzalez, J.M. Panadés
 Servicio de Anatomía Patológica
 Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Caso clínico

Varón de 62 años sin antecedentes patológicos de interés, consulta con historia de 2 años de evolución que presenta dolor dorso lumbar. En la exploración física presenta dolor a la palpación a nivel de apófisis espinosas D4-D5 y L3. La TAC evidenció lesiones ocupantes de espacio (LOEs) hepáticas y fractura patológica de L3. Posteriormente se realiza PAAF hepática guiada por TAC, obteniéndose material hemático del cual se realizan 8 extensiones citológicas (2 Diff-Quick, 6 Papanicolaou).

Al estudio microscópico se observan, sobre un fondo hemático, escasos grupos celulares poco cohesivos, con citoplasmas mal delimitados levemente basófilos, y núcleos redondos u ovoides con cromatina granular (Fig. 1). Se realiza además bloque celular en el que se observan grupos celulares escasos, con abundante citoplasma fibrilar y núcleos de aspecto fusiforme, con cromatina granular (Fig. 2). El diagnóstico citológico fue: **Tumor maligno metastásico poco diferenciado de rasgos fusiformes.**

Sobre el bloque celular se realizó un primer panel inmunohistoquímico básico para pancitoqueratinas, vimentina y HMB45, observándose únicamente inmunoreactividad para vimentina. A continuación se realizó un segundo panel inmunohistoquímico pensando en un diagnóstico diferencial entre tumores de morfología fusiforme, obteniéndose tinción positiva para CD117/c-kit (Fig. 3), CD 34 y vimentina, y negativa para HMB45, CD45 y actina de músculo liso.

El diagnóstico final fue: **Compatible con metástasis de Tumor del Estroma Gastrointestinal (GIST).**

El paciente fallece a los 15 días del diagnóstico, no identificándose tumor primario ni obteniéndose permiso para realizar autopsia.

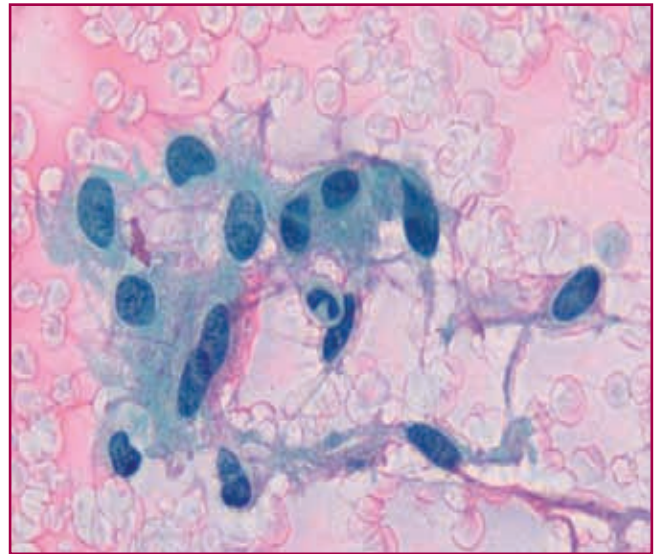


Figura 1.

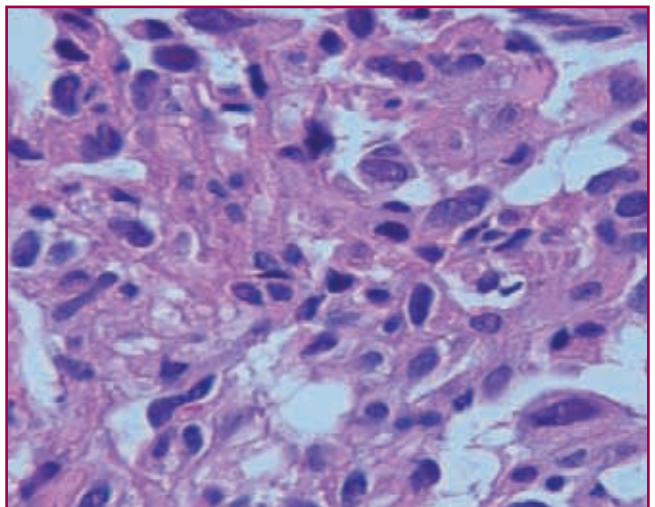


Figura 2.

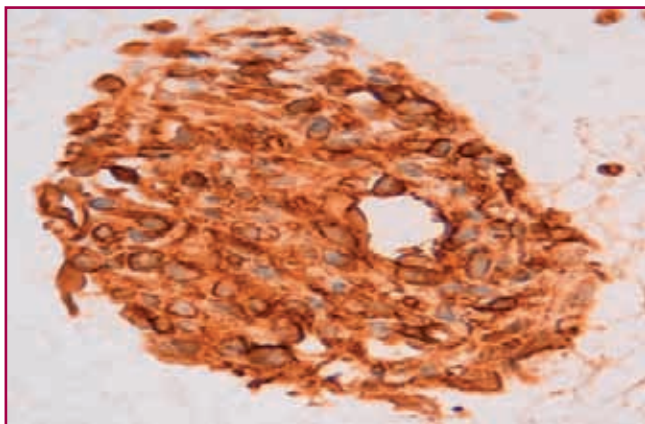


Figura 3.

Discusión

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) se originan de las células intersticiales de Cajal¹. Es más común entre los 50-60 años, con leve preponderancia masculina, y se describen entre 10-20 casos/millón personas/año. Las manifestaciones clínicas más comunes son: sangrado gastrointestinal, dolor abdominal, masa palpable, obstrucción y perforación. Los eventos centrales en la patogénesis de los GIST son mutaciones en los oncogenes KIT (80-85%) y PDGFR α , mutuamente excluyentes. El oncogen KIT codifica un receptor de tipo tirosin-kinasa cuyo ligando es el factor de crecimiento de células madre. Su activación da lugar a una cascada de fosforilaciones que acaban provocando finalmente la mitosis. Las mutaciones en el gen KIT conducen a la activación incontrolada del dominio tirosina-kinasa y por lo tanto una mayor proliferación celular. Las mutaciones pueden subdividirse en primarias y secundarias, estas últimas posteriores al tratamiento con mesilato de imatinib (Gleevec®), causando resistencia secundaria a los medicamentos. La ubicación de las mutaciones tiene valor pronóstico y predictivo de respuesta a imatinib. Las más frecuentes son duplicaciones en la región 3' del exón 11 de KIT, mientras que los tumores con deleciones se comportan de manera más agresiva que aquellos con mutaciones puntuales. Las mutaciones en el exón 17 se asocian a casos familiares. Las mutaciones en el exón 11 de KIT son predictivas de sensibilidad al Gleevec®, mientras que las que afectan al exón 9 necesitan doble dosis de Gleevec®. La presencia de mutaciones en el exón 18 de PDGFR α , así como la ausencia de mutaciones de c-KIT se asocian a mala respuesta a Gleevec®.

Estos tumores pueden presentarse en diferentes localizaciones del tubo digestivo, siendo el estómago la

más frecuente (60%), seguido de yeyuno-íleon (30%), duodeno (4-5%), recto (4%), colon y apéndice (1-2%), y esófago (<1%). Los subtipos histológicos más comunes son: células fusiformes (77%), células epitelioides (7%), y mixto (15%). El diagnóstico de GIST se puede realizar a través de técnicas de punción-aspiración guiada por imagen de una lesión³, sin embargo es necesario complementar el estudio citológico con técnicas de inmunohistoquímica, sobre bloque celular o en citología, para C-KIT y CD34⁵. Los diagnósticos diferenciales se realizan con tumores de morfología fusiforme, dentro de los cuales podemos incluir: leiomiomas, leiomiosarcomas, tumores malignos de vaina de nervio periférico, tumor fibroso solitario y melanoma amelanótico.

Los GIST son tumores potencialmente malignos, pero pueden subclasificarse en tumores de bajo riesgo, de riesgo intermedio y de alto riesgo de progresión según las clasificaciones de Fletcher y cols./ y de Miettinen y cols.⁴, para lo cual es imprescindible el estudio en pieza quirúrgica, valorando: localización (gástrica o intestinal), tamaño e índice mitótico por 50 campos de gran aumento.

Conclusiones

Los GISTs son tumores potencialmente malignos. El grado de malignidad dependerá de sus características histológicas, localización y tamaño. Para el diagnóstico rápido y fiable a través de técnicas de punción guiada mediante imagen, es necesaria la identificación de las características citológicas y confirmar mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Bibliografía

1. Kristel De Vogelaere, Vanessa Meert, Frederik Vandebroucke, Georges Delvaux, and Anne Hoorens. Unusual Appearance of a Pendulated Gastric Tumor: Always Think of GIST. Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Surgery, Volume 2012, Article ID 815941, doi:10.1155/2012/815941.
2. Alexander W. Beham & Inga-Marie Schaefer & Philipp Schüler & Silke Cameron & B. Michael Ghadimi. Gastrointestinal stromal tumors. Int J Colorectal Dis (2012) 27:689-700, DOI 10.1007/s00384-011-1353-y
3. Satoko Yoshida, Kazuya Yamashita, Masashi Yokozawa, Mitsuhiro Kida, Miyoko Takezawa, Tetuo Mikami and Isao Okayasu. Diagnostic findings of

ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for gastrointestinal stromal tumors: Proposal of a combined cytology with newly defined features and histology diagnosis. *Pathology International* 2009; 59: 712–719 doi:10.1111/j.1440-1827.2009.02433.x

4. Poveda, Andrés; Artigas, Vicens; Cervera, José; Delgado, Juan R.; García del Muro, Xavier; García Polavieja, Manuel; López Guerrero, José A.; López Martín, José A.; Pousa, Antonio López; Martín, Javier; Martínez, Virginia; Ortega, Luis; Ramos, Rafael;

Romero, Ignacio; José Safont. M. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST): actualización 2010. *Cir Esp.* 2011; 89(Supl.1):1-21 - vol.89 núm Supl.1

5. MD Lozano, A Panizo, JM Rodríguez, I Sola, FJ Pardo. Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. <http://www.conganat.org/seap/revista/v34-nExtra/2.pdf>

PAFF d'adenopaties mediastíniques

Xana Bernal Escoté, Salomé Martínez González

Servei d'Anatomia Patològica

Hospital Joan XXIII. Tarragona

Cas clínic

Dona de 68 anys exfumadora, amb malaltia pulmonar obstructiva crònica i hipertensió arterial. Presenta dolor abdominal i síndrome tòxica de llarga evolució. Es realitza colonoscopia i TAC abdominal on s'objectiva tumoració a cec, pel que es programa per a hemicolectomia dreta. A la peça quirúrgica s'observa una tumoració de 2,5cm de longitud, amb afectació de tot el perímetre intestinal. A l'estudi histològic, corresponia a adenocarcinoma intestinal infiltrant moderadament diferenciat que infiltrava fins a la serosa, amb imatges d'infiltració perineural i permeacions vasculars, amb quatre ganglis limfàtics metastàtics, un d'ells amb ruptura capsular i un implant peritoneal infiltrat pel mateix tumor (pT3N2a)

A la TAC toràcica per a estudi d'extensió s'identifica massa a lòbul mig pulmonar, de 3 cm de diàmetre màxim, de vores espiculades, suggestiva de procés neoplàsic, pel que es decideix realitzar una biòpsia. L'estudi histològic i immunohistoquímic van concloure que es tractava d'un carcinoma poc diferenciat d'origen pulmonar, probable adenocarcinoma (CK7 i TTF1 positius, CK20 negatiu)

Es realitza PET per a estadificació del tumor pulmonar en el que es descriuen dues adenopaties hipermetabòliques compatibles amb afectació metastàtica: una subcarinal i una paraesofàgica dreta. Es decideix PAAF per ecoendoscopia (USE-PAAF) d'ambdues.

Estudi citològic

PAAF de l'adenopatia subcarinal (Figs.1 i 2):

Extensions de fons hemàtic, amb abundants limfòcits petits i madurs propis del gangli limfàtic i cel·lularitat disposada solta o en petits grups, de mida gran, membrana nuclear irregular, nuclèols prominents, ocasionals binucleacions i citoplasma ample i dens. A l'estudi IHQ del bloc cel·lular, les cèl·lules tumorals van resultar positives per a CK7 i TTF1 i ne-

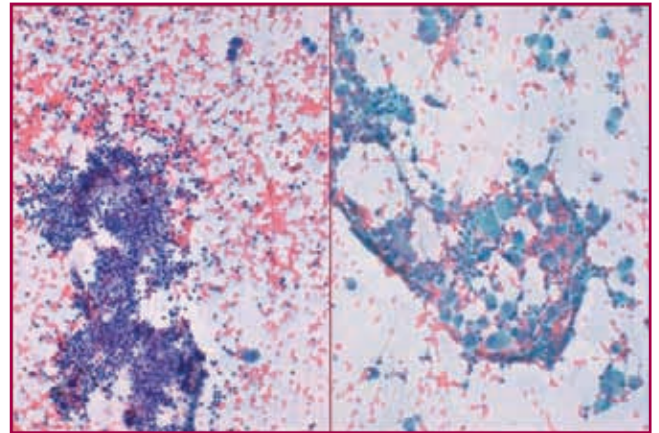


Figura 1.

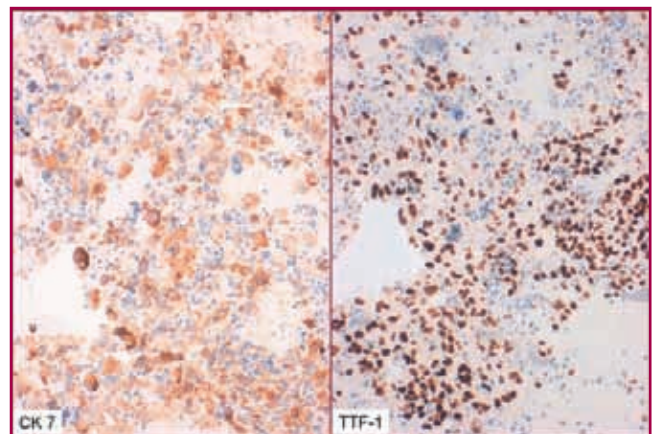


Figura 2.

gatives per a CK20. El diagnòstic fou de positiu per a cèl·lules malignes, metastasi de carcinoma d'origen pulmonar, probable adenocarcinoma.

PAAF de l'adenopatia paraesofàgica dreta (Figs.3 i 4):

Extensions de fons brut, necròtic, amb abundant cel·lularitat disposada en grups tridimensionals, densa-

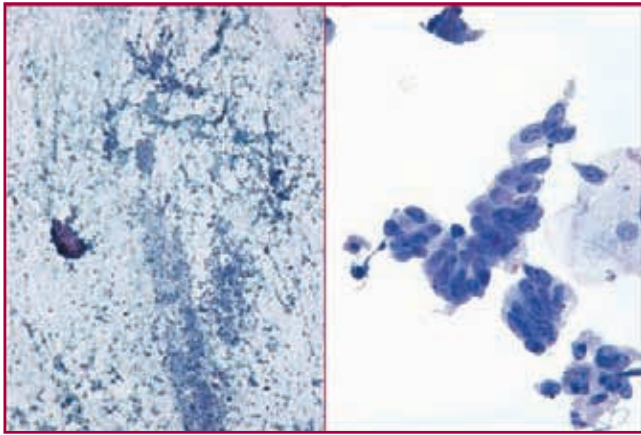


Figura 3.

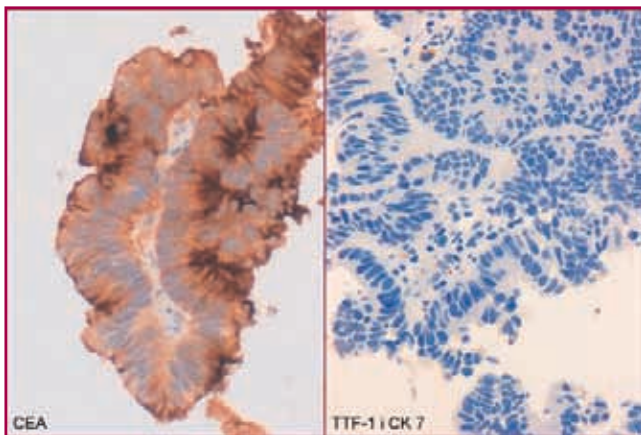


Figura 4.

ment cel·lulars, constituïts per cèl·lules cilíndriques, amb nuclis en cigar i tendència a disposar-se en estacada perifèrica. L'estudi IHQ va mostrar positivitat d'aquestes cèl·lules per a CEA, positivitat focal per a CK20 i negativitat per a TTF1 i CK7. El diagnòstic fou de positiu per a cèl·lules malignes, metastasi d'adenocarcinoma d'origen intestinal.

Discussió

Presentem una pacient amb dues tumoracions primàries (pulmó i còlon) amb metastasis ganglionars d'ambdues a territori mediastínic: el tumor pulmonar a l'adenopatia subcarinal i el tumor colònic a l'adenopatia paraesofàgica dreta.

La USE-PAAF d'adenopaties mediastíniques és de gran utilitat en l'estadiatge del càncer de pulmó. En el nostre cas, tot i que no hauria canviat l'estadiatge del tumor pulmonar (N2), ha resultat molt profitós realitzar la punció de les dues adenopaties. Així, en cas de tumors múltiples, és important realitzar un

mostreig ampli de les lesions detectades per tal d'obtenir un estadiatge més exacte.

L'excepcionalitat del cas rau en que les metàstasis de tumors del tracte gastrointestinal als ganglis mediastínics són extremadament inusuals. Hi ha pocs casos descrits a la literatura, i majoritàriament es descriuen quan el tumor ja ha donat metàstasis pulmonars o hepàtiques. Es proposen tres possibles vies de disseminació: a través del drenatge limfàtic hepàtic (però tots els casos tenien metàstasis hepàtiques), a través del plexe venós paravertebral o a través del drenatge limfàtic para-aòrtic, també anomenat "metàstasis en salts" (*skip metastasis*). Aquesta última podria ser la més probable en el nostre cas.

Evolució

Es va contraindicar la resecció quirúrgica del carcinoma pulmonar en comitè oncològic. La coexistència de dues tumoracions primàries que no comparteixen esquema quimioteràpic va requerir quimioteràpia pal·liativa.

A dia d'avui, als 10 mesos del diagnòstic, la pacient ha hagut d'interrompre el tractament per mala tolerància i segueix controls per oncologia.

Bibliografia

1. Eloubeidi MA, Khan AS, Luz LP et al. Combined use of EUS-guided FNA and immunocytochemical stains discloses metastatic and unusual diseases in the evaluation of mediastinal lymphadenopathy of unknown etiology. *Ann Thorac Med*. 2012 Apr;7:84-91.
2. Obeso Carillo GA, Rivo Vázquez JE, Cañizares Carretero MA et al. Nódulo pulmonar solitario: ¿primario, metastásico, o ambos?. *Arch Bronconeumol*. 2009 Nov;45:567-9.
3. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Mar;35:444-9.
4. Musallam KM, Taher AT, Tawil AN et al. Solitary mediastinal lymph node metastasis in rectosigmoid carcinoma: a case report. *Cases J*. 2008 Jul 31;1:69.
5. Tsubaki M, Nemoto K, Yoda N et al. Sigmoid colon cancer with mediastinal lymph node metastases. *Int Surg*. 2007 Jul-Aug;92:209-13.

6. Chen VK, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. Am J Gastroenterol. 2004 Apr;99:628-33.
7. Soria MT, Ginès A, Belda J et al. Utilidad de la punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasono-

grafía endoscópica (USE-PAAF) en el diagnóstico de extensión del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2002 Nov;38:536-41.

8. Kanemitsu S, Takao M, Shimamoto A et al. Synchronous primary lung carcinoma and lung metastasis from extrathoracic carcinoma. Ann Thorac Surg. 2001 Jul;72:270-2.

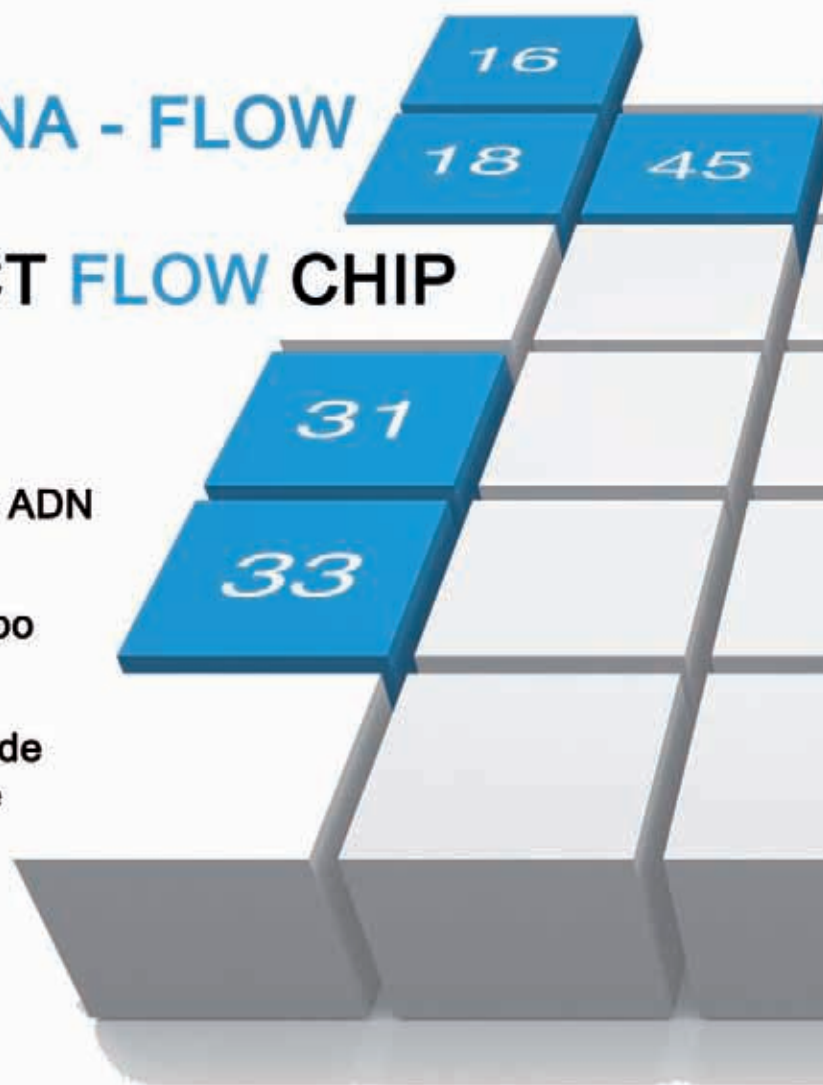
Tecnología DNA - FLOW

HPV DIRECT FLOW CHIP

Sin necesidad de extraer ADN

Válido para cualquier tipo de muestra

Detección y genotipado de HPV simultáneamente



Desarrollado y producido por:



www.masterdiagnostica.com

Distribuido por:



www.vitroweb.com

Sarcoma de cèl·lules dendrítiques fol·liculars

Leonardo Rodríguez-Carunchio, Ana Belén Larque, Sílvia Alòs, Roser Esteve,
Fuencisla Maderuelo, Francisco Pérez, Lluís Colomo
Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic. Barcelona

Història clínica

Dona de 83 anys, sense antecedents personals ni patològics d'interès. Consulta perquè es palpa una massa laterocervical de mesos d'evolució. S'inicia l'estudi a l'hospital de zona i s'orienta com a metastasi de probable origen otorrinològic. Es deriva a l'Hospital Clínic de Barcelona.

Es va realitzar una TC craniofacial que va demostrar la presència de dues masses: una massa laterocervical esquerra heterogènia, ben definida i de centre hipocaptant que mesura 3,4 cm de diàmetre i una altra amb les mateixes característiques en àrea parafaríngia ipsilateral, que s'estén a espai carotídi, músculs pterigoïdals i prevertebrals (Figs. 1 i 2).

En el nostre servei es va realitzar la punció per agulla fina del nòdul laterocervical. Amb el material obtingut es van obtenir 7 extensions i un bloc cel·lular.

Citologia de la PAAF

En les extensions citològiques del material obtingut es va observar una abundant cel·lularitat que es disposava formant grups arborescents i sincitials de cèl·lules grans, amb tendència al despreniment, presència de vasos i amb una matriu eosinòfila de fons (Fig. 3). Les cèl·lules presentaven nuclis ovalats o rodons amb cromatina vesiculosa, presència ocasional de nuclèols eosinòfils petits i escàs citoplasma

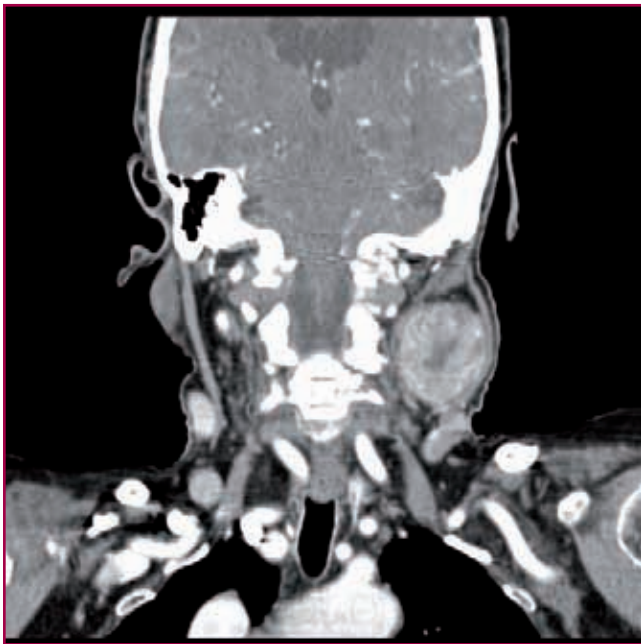


Figura 1. Secció axial de la TC craniofacial. S'observa una massa heterogènia, x.

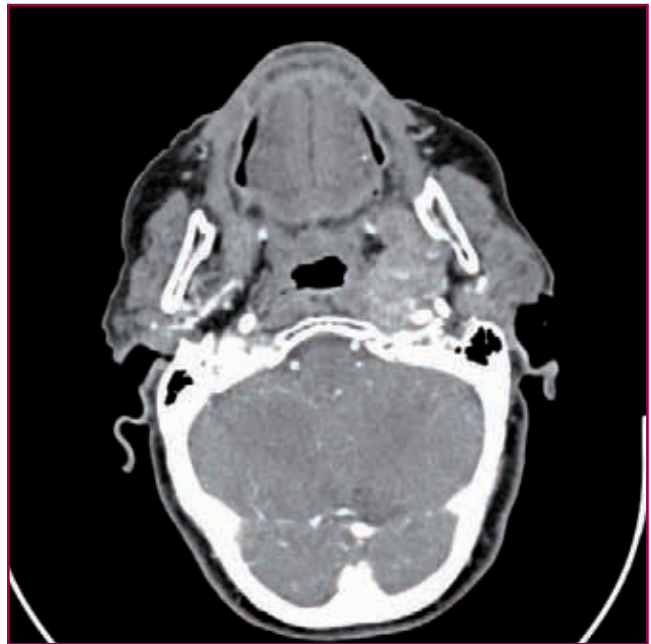


Figura 2. Secció coronal de la TC craniofacial. S'observa una massa ipsilateral i de similars característiques al nòdul cervical, però que presenta extensió a espai carotídi, músculs pterigoïdals i prevertebrals.

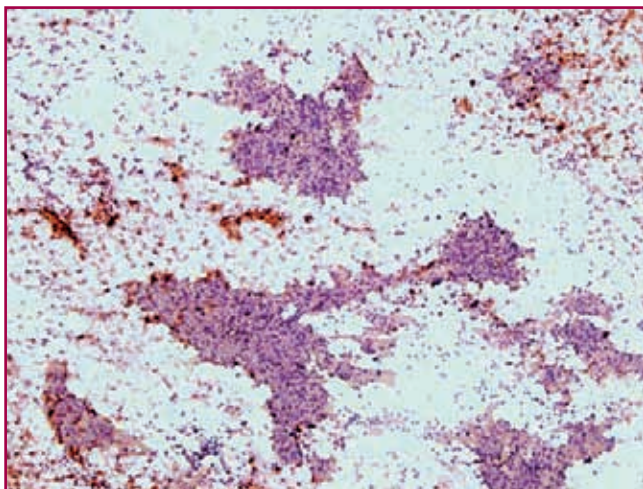


Figura 3. Grups cel·lulars que formen sincitis, s'estenen en patró arborescent i presenten matriu eosinòfila de fons.

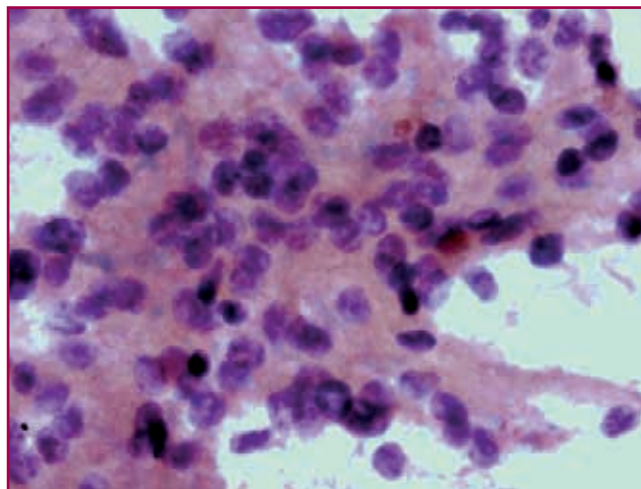


Figura 5. Presentació binucleada de les cèl·lules tumorals ("kissing cells").

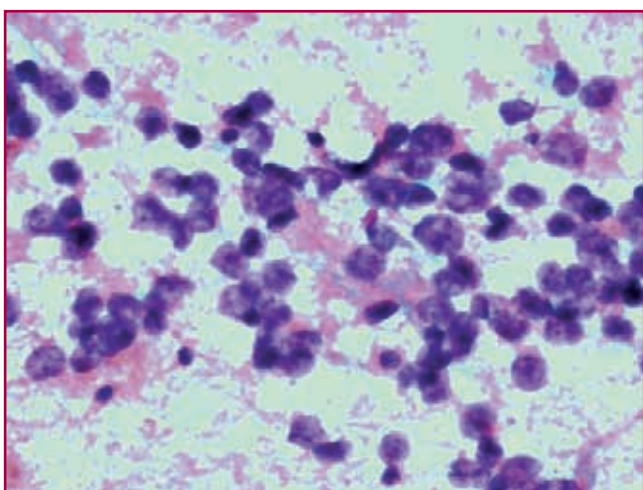


Figura 4. Les cèl·lules tumorals són grans, de nuclis rodons i ovalats i cromatina vesiculosa. Presència de nuclèols petits i eosinòfils.

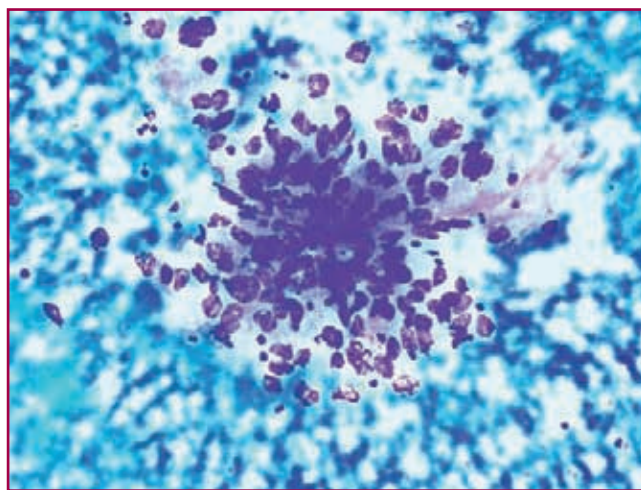


Figura 6. Infiltrat limfocitari de mida petita que es relaciona amb les cèl·lules tumorals.

(Figs. 4 i 5). A més, es podien observar moltes cèl·lules binucleades i una població limfocitària acompanyant, íntimament barrejada amb els grups cel·lulars (Fig. 6). No es van observar figures de mitosis.

Diagnòstic diferencial citològic

Amb aquestes troballes citològiques i la localització de les masses cervicals, es van plantejar com a primera opció la possibilitat d'un carcinoma metastàtic. Els possibles tumors primaris plantejats eren un carcinoma nasofaríngi, un carcinoma medul·lar de tiroïdes o un carcinoma amb diferenciació neuroendocrina. Es van realitzar tincions immunohistoquímiques sobre el bloc cel·lular per estudiar aquestes possibilitats. Les citoqueratines d'ampli espectre (AE1/AE3),

les de baix pes molecular (CAM 5.2) i l'EMA van resultar negatives. També l'estudi per hibridació "in situ" pel virus d'Epstein Barr (EBER) va ser negatiu, així com el TTF-1, CEA, calcitonina, sinaptofisina i CD56.

En segon lloc es va pensar en la possibilitat d'una metastasi de melanoma, però la proteïna S100 va ser negativa.

Finalment es va plantejar el diagnòstic d'una entitat hematològica, cosa per la que es va realitzar un pannel immunofenotípic inicial per descartar una síndrome limfoproliferativa i una leucèmia. La tinció pel CD45 va demostrar positivitat en limfòcits petits en relació als grups de cèl·lules grans, però negativitat en la cel·lularitat neoplàstica. El CD30, buscant descartar un limfoma anaplàstic, també va ser negatiu.

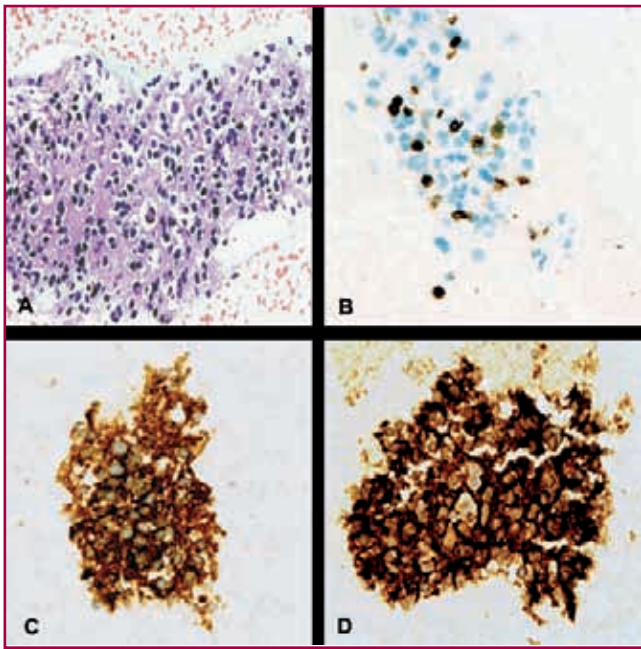


Figura 7. Panell immunohistoquímic del bloc cel·lular. **A:** H&E del bloc cel·lular; **B:** La tinció per CD45 mostra positivitat en limfòcits petits i negativitat en les cèl·lules tumorals; **C i D:** Els marcadors CD21 i CD35 per cèl·lules dendrítiques fol·liculars són intensament positius en les cèl·lules tumorals.

Altres marcadors hematològics de sèrie immadura i mieloide com el CD34 i CD123 van resultar negatius. Tanmateix no es va excloure l'opció d'una neoplàsia hematològica i es va pensar en altres menys freqüents, com són les neoplàsies de cèl·lules histiocitaries o dendrítiques. Els marcadors histiocitaris i macrofàgics com el CD68, CD1a, CD56 i HLA-DR van ser negatius, però es va demostrar positivitat intensa per marcadors de cèl·lules dendrítiques fol·liculars com el CD21, CD35 i de forma variable per CD23 en les cèl·lules neoplàsiques (Fig.7). L'EGFR era negatiu. La neoplàsia va presentar un índex proliferatiu baix (10-20% de les cèl·lules examinades), avaluat mitjançant la tinció per Ki67.

En conjunt, els trets citològics i immunofenotípics van suggerir el diagnòstic de sarcoma amb morfologia i fenotip característics de les cèl·lules dendrítiques fol·liculars dels ganglis limfàtics.

Diagnòstic citològic

El diagnòstic de la PAAF de massa laterocervical esquerra va ser:

- Presència de cèl·lules malignes, compatibles amb sarcoma de cèl·lules dendrítiques fol·liculars.

Discussió

El sarcoma de cèl·lules dendrítiques fol·liculars és una neoplàsia rara derivada de les cèl·lules dendrítiques fol·liculars. Aquest tumor es dona en adults (mitjana 44 anys) i es presenta generalment en territoris ganglionars, usualment com una gran limfadenopatia cervical. Pot haver afectació extranodal, típicament nasofaríngia, però també s'ha descrit en el mediastí i cavitat abdominal (fetge, melsa i tracte digestiu).

Existeix una associació entre aquesta entitat i la malaltia de Castleman tipus hialí-vascular; aquestes dues malalties poden tenir una aparició sincrònica o metacrònica i es postula que les cèl·lules dendrítiques fol·liculars atípiques o "displàsiques" del centres germinals de la malaltia de Castleman són poblacions cel·lulars de la neoplàsia.

Histològicament, el sarcoma de cèl·lules dendrítiques fol·liculars està constituït per cèl·lules ovalades i/o fusiformes de mida gran, amb patrons de creixement variables (nòduls, fascicles o remolins) i distorsió de l'arquitectura normal del gangli limfàtic. No és infreqüent la presència de bandes d'esclerosi que poden semblar un limfoma Hodgkin de tipus esclerosi nodular. Una característica freqüent d'aquests tumors són els nombrosos limfòcits petits entrelaçats entre les cèl·lules tumorals i de disposició al voltant dels vasos sanguinis. Les cèl·lules neoplàsiques mostren una quantitat moderada de citoplasma eosinòfil amb marges mal definits. Els nuclis són ovals i elongats amb una cromatina vesiculosa o finament granular i també es poden veure nuclèols petits i eosinòfils. Característicament es veuen agrupacions de dos nuclis en contacte ("kissing cells"). L'atípia citològica i l'índex d'activitat mitòtica és variable depenent dels casos, però normalment són neoplàsies de baix grau amb poques figures de mitosi.

Citològicament, són lesions molt cel·lulars amb tendència a l'agrupació i formació de sincitis ben vascularitzats. Els citoplasmes són abundants i de marges mal definits. Les cèl·lules són de mida gran i presenten nuclis allargats, ovalats i rodons. La cromatina és vesiculosa i finament granular. El fons té una matriu col·làgena i és típic observar un infiltrat limfocitari de mida petita que es relaciona amb les cèl·lules tumorals.

Aquests sarcomes són positius per a un o més dels marcadors de cèl·lules dendrítiques fol·liculars, com són el CD21, CD35, CD23, KiM4p i CNA.42. Molts casos expressen de forma variable marcadors com desmoplaquina, vimentina, fascina, EGFR, HLA-DR, EMA, S100 i CD68. Excepcionalment poden ser positius per citoqueratines, CD45 i CD20. Per contra, les

tincions per CD1a, lisozima, mieloperoxidasa, CD34, CD3, CD79a, CD30 i HMB45 son negatives.

El comportament d'aquests tumors és el dels sarcomes de baix grau. Es tracta de tumors que tendeixen a recidivar i metastatitzen en un 25% de casos, tot i que les referències es fonamenten en casos aïllats i sèries molt curtes. Per aquesta raó, el tractament de la malaltia no està ben definit. La resecció quirúrgica completa amb o sense quimioteràpia o radioteràpia adjuvant és el tractament d'elecció. Existeixen estudis que correlacionen troballes macroscòpiques i histològiques com la mida tumoral, la localització intraabdominal, la presència de necrosi coagulativa, l'alt índex mitòtic i l'atípia citològica amb un pitjor pronòstic.

Diagnòstic diferencial histològic

- El carcinoma nasofaríngic (carcinoma limfoepitelial/limfoepitelioma) es caracteritza per la presència de cèl·lules epitelials neoplàsiques d'aparença sincicial o cohesiva barrejats amb abundants limfòcits petits. Els sarcomes de cèl·lules dendrítiques fol·liculars poden semblar un limfoepitelioma o un carcinoma fusiforme. La presència de cèl·lules plasmàtiques i eosinòfils es troben sovint en els carcinomes nasofaríngis. L'expressió de citoqueratines separen els carcinomes del diagnòstic de sarcoma.
- El melanoma té morfologies molt variables, però típicament expressa proteïna S100 i altres marcadors com HMB45 i Melan-A.
- L'histiocitoma fibrós maligne, el tumor nerviós de beina nerviosa i altres sarcomes d'aparença fusiforme poden entrar dins del diagnòstic diferencial amb el nostre cas. Generalment aquestes entitats presenten una atípia citològica més important. La immunohistoquímica d'aquests tumors demostra la negativitat per marcadors de cèl·lules dendrítiques fol·liculars.
- Les cèl·lules del sarcoma histiocític són menys fusiformes que les de cèl·lules dendrítiques fol·liculars, sovint mostren més pleomorfisme i poden exhibir hemofagocitosi. L'anàlisi immunohistoquímic és molt útil ja que el sarcoma histiocític expressa antígens histiocitaris (CD68, lisozima, etc.) i són negatius per marcadors de cèl·lules dendrítiques.
- El sarcoma de cèl·lules dendrítiques interdigitants presenta cèl·lules menys allargades i grans que les dels fol·liculars, però en alguns casos poden ser molt fusiformes. L'estudi immunohistoquímic demostra positivitat intensa per la proteïna S100 i CD68 i negativitat per CD21, CD23 i CD35. CD45 pot ser positiu en aquests tumors.
- Els limfomes de cèl·lula gran tant de línia B o T en general no es presenten amb cel·lularitat fusiforme i expressen marcadors B o T. Els limfomes anaplàsics, però, poden ser fusiformes (variant sarcomatoide). Les cèl·lules "hallmark" d'aquesta entitat són positives per CD30 i ALK-1. El limfoma Hodgkin de tipus depleció limfocítica pot tenir aspecte sarcomatós i fons inflamatori. Les cèl·lules tumorals expressen CD30 i CD15.
- El pseudotumor inflamatori es caracteritza per la presència de cèl·lules fusiformes, vasos petits dins del gangli limfàtic i amb extensió trabecular. A més presenta un infiltrat inflamatori mixte i associat amb cèl·lules plasmàtiques. En comparació amb el nostre cas, les cèl·lules d'aquestes lesions no tenen tendència a l'agrupació en sincitis, no són atípiques i són negatives per antígens de cèl·lules dendrítiques fol·liculars.
- En el meningioma ectòpic, el patró sincicial i en remolí de les cèl·lules fusiformes i la positivitat per EMA pot imitar els sarcomes de cèl·lules dendrítiques fol·liculars.
- El timoma ectòpic pot simular un sarcoma de cèl·lules dendrítiques fol·liculars i el diagnòstic sense perfil immunohistoquímic pot esdevenir difícil. Les cèl·lules del timoma són positives per citoqueratines i els limfòcits petits són positius per antígens de línia T i TdT.

Seguiment

El comitè oncològic va decidir que la pacient no era tributària de rebre tractament quirúrgic, pel que va rebre quatre cicles de quimioteràpia amb pauta R-COP (Rituximab/Ciclofosfamida/Vincristina/Prednisona) amb una resposta parcial menor al 50%. A més, l'estudi d'extensió de la malaltia mitjançant una TC toracoabdominal i un aspirat de moll d'os van ser negatius. Actualment la pacient té bon estat general i està pendent d'iniciar radioteràpia.

Conclusions

El sarcoma de cèl·lules dendrítiques fol·liculars és un tumor molt infreqüent però diagnosticable. Cal pensar en aquesta entitat i incloure-la dins el diagnòstic diferencial de tumors amb afectació ganglionar i de l'àmbit nasofaríngic.

Bibliografia

1. Dennis H.Wright, Bruce J.Addis, Anthony S-Y Leong. Diagnostic Lymph Node Pathology. 2nd Edition ed. London: Hodder Arnold; 2011.
2. Elaine S.Jaffe, Nancy Lee Harris, James W.Vardiman, Elias Campo, Daniel A.Arber. Hematopathology. 1st Edition ed. St. Louis, Missouri: Saunders/Elsevier; 2011.
3. Harry L.Ioachim, L.Jeffrey Medeiros. Lymph Node Pathology. 4th Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer; 2009.
4. Herceg RJ, Nayar R, De Frias DV. Cytomorphologic appearance of follicular dendritic-cell tumor: a case report. *Diagn Cytopathol* 1999 Apr;20(4):237-40.
5. Jayaram G, Mun KS, Elsayed EM, Sangkar JV. Interdigitating dendritic reticulum cell sarcoma: cytologic, histologic and immunocytochemical features. *Diagn Cytopathol* 2005 Jul;33(1):43-8.
6. Karabulut B, Orhan KS, Guldiken Y, Dogan O. Follicular dendritic cell sarcoma of the nasopharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012 Feb;41(2):218-20.
7. Lin O, Frizzera G. Angiomyoid and follicular dendritic cell proliferative lesions in Castleman's disease of hyaline-vascular type: a study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 Nov;21(11):1295-306.
8. Mohanty SK, Dey P, Vashishta RK, Rajwanshi A. Cytologic diagnosis of follicular dendritic cell tumor: a diagnostic dilemma. *Diagn Cytopathol* 2003 Dec;29(6):368-9.
9. Ryley NG, Bastert J, Ferguson DJ, Payne MJ. Follicular dendritic cell sarcoma of lymph node--report of fine needle aspiration (FNA) cytological appearances. *Cytopathology* 1999 Oct;10(5):335-40.
10. Steven H.Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S.Jaffe, Stefano A.Pileri, Harald Stein, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition ed. Lyon: IARC Press; 2008.
11. Wang H, Su Z, Hu Z, Wen J, Liu B. Follicular dendritic cell sarcoma: a report of six cases and a review of the Chinese literature. *Diagn Pathol* 2010 Oct 11;5:67.:67.
12. Wright CA, Nayler SJ, Leiman G. Cytopathology of follicular dendritic cell tumors. *Diagn Cytopathol* 1997 Aug;17(2):138-42.
13. Ylagan LR, Bartlett NL, Kraus M. Interdigitating dendritic reticulum cell tumor of lymph nodes: case report with differential diagnostic considerations. *Diagn Cytopathol* 2003 May;28(5):278-81.

Enfermedad de Rosai Dorfman en partes blandas

Presentación de un caso

C. Delbene, M. Alberola, P. Jimenez, M.C. Dinarès, C. Iglesias, S. Ramón y Cajal, N. Tallada

Servei d'Anatomía Patològica

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

La Enfermedad de Rosai-Dorfman es una afección benigna autolimitada de etiopatogenia desconocida, en la que están involucradas las células histiocitarias. La forma clásica, *Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva*, se presenta con afectación del territorio ganglionar laterocervical, adenopatías dolorosas y síntomas sistémicos. Su pico de incidencia máxima es la primera o segunda década de la vida. Existen formas de presentación clínica con afectación de otros órganos. Aproximadamente el 10% de los casos se manifiesta en partes blandas donde suele presentarse en pacientes de mayor edad. En algunos casos es la única manifestación de la enfermedad.

Caso clínico

Mujer de 21 años de edad que consulta por presentar una tumoración de 4cm localizada en brazo izquierdo, no dolorosa y de rápido crecimiento.

El estudio de imagen por resonancia nuclear magnética informa de la presencia de una masa sólida subcutánea localizada en tercio distal de brazo izquierdo que abomba fascia muscular sin infiltrarla.

Con orientación diagnóstica de sarcoma se realiza PAAF en nuestro dispensario.

Hallazgos citológicos

Obtuvimos mediante tinción rápida (Diff-Quick) y de Papanicolaou extensiones de fondo inflamatorio a expensas de linfocitos maduros así como células plasmáticas y leucocitos PMN, pero llamaba la atención la presencia de células de mayor tamaño, tipo histiocitario, que se disponían de manera aislada (Figs. 1 y 2).

Estas células presentaban un citoplasma amplio, bien delimitado, microvaculado y núcleos redondos u

ovales, ligeramente indentados, de cromatina vesicular, ocasionalmente con nucléolo evidente. De forma característica se observaba la presencia de linfocitos intracitoplasmáticos intactos rodeados de un halo

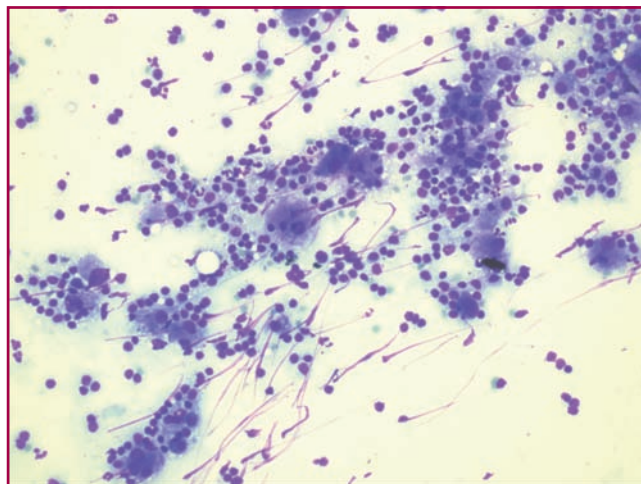


Figura 1.

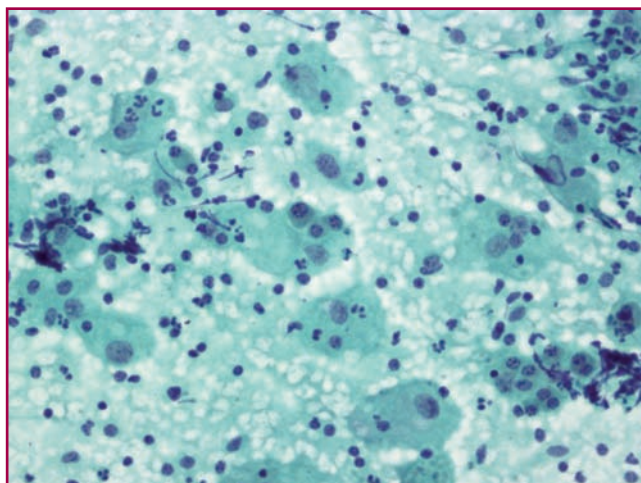
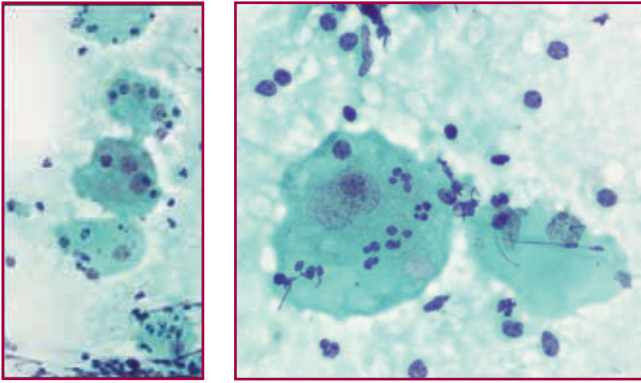


Figura 2.



Figuras 3-4.

claro perilinfocitario, fenómeno denominado emperipolesis (Figs. 3 y 4)

El diagnóstico citológico emitido fue de COMPATIBLE CON ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN.

Histología

Con posterioridad se realizó la exéresis quirúrgica de la lesión. Recibimos un fragmento de tejido de aspecto tumoral rodeado de tejido adiposo que, al corte, se correspondía a una lesión mal delimitada, de 3 x 2 x 2cm, coloración amarillenta y consistencia media (Fig. 5).

Histológicamente observamos una proliferación densamente celular, mal delimitada, que reproducía la celularidad descrita en la citología, es decir, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y células histiocitarias con emperipolesis (Fig. 6)

Se practicó estudio inmunohistoquímico para objetivar la estirpe histiocitaria y para descartar otros



Figura 5.

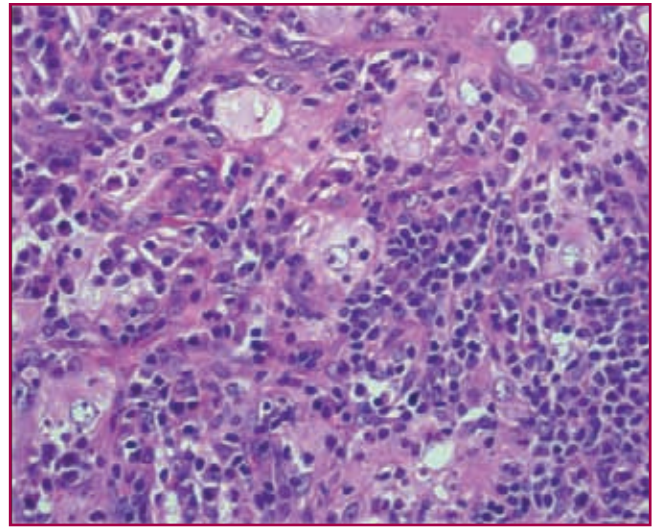


Figura 6.

diagnósticos diferenciales que se planteaban. Se demostró expresión para CD163, CD 68 y S100, confirmando el fenotipo histiocitario. Las células no expresaban CD1a.

El estudio histológico confirmó el diagnóstico de Enfermedad de Rosai-Dorfman.

Discusión

La Enfermedad de Rosai-Dorfman es una afección benigna autolimitada descrita por Rosai y Dorfman en 1969 y 1972¹. Según la clasificación actual de la OMS y de la Histiocyte Society se incluye en el Grupo II de las Histiocitosis y Enfermedades de las Células Dendríticas². Tiene buen pronóstico en general, aunque puede persistir con períodos de remisión y de exacerbación. La persistencia de los síntomas sistémicos y alteraciones inmunológicas asociadas empeora el pronóstico y sería la causa del fallecimiento de entre el 5 y el 11% de pacientes²⁻⁴.

La forma clásica se presenta con adenopatías laterocervicales dolorosas, bilaterales (histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva) asociadas a fiebre, leucocitosis, aumento de VSG e hipergammaglobulinemia policlonal. Su pico de incidencia máxima es en la primera y segunda década de la vida. Es más frecuente en población negra, con mayor incidencia en África y Caribe⁴.

Entre el 30 y el 40% de casos se describen con afectación extranodal y los órganos más frecuentemente afectados son ojos y anejos oculares, cabeza y cuello⁵. Otros sitios afectados son tracto respiratorio superior,

piel y tejido subcutáneo, hueso, músculo esquelético, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, glándulas salivales, tracto genitourinario, tiroides, mama, hígado, riñón, corazón, cérvix uterino ⁶⁻⁷.

Aproximadamente el 10% de los casos involucran a partes blandas donde suele presentarse en pacientes de mayor edad. En algunos casos es la única manifestación de la enfermedad ⁸⁻⁹.

La etiopatogenia del proceso es aún desconocida aunque actualmente se ha relacionado con la enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 y con una reacción inmunológica frente a una infección vírica (Herpes tipo 6 y Epstein-Barr) ¹⁰. La enfermedad se resuelve espontáneamente o con tratamiento con dosis bajas de corticoides aunque hay casos de cronificación

Dado que la Enfermedad de Rosai-Dorfman afecta principalmente ganglios linfáticos, desde el punto de vista citológico los diagnósticos diferenciales ³⁻⁹ que debemos plantearnos son:

- Linfadenitis reactiva inespecífica con hiperplasia folicular con macrófagos de cuerpo tingible
- Histiocitosis sinusal reactiva
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Sarcoma histiocítico
- Hemofagocitosis en el contexto de Síndrome Hemofagocítico.

Linfadenitis reactiva con macrófagos de cuerpo tingible:

Los macrófagos de cuerpo tingible están situados en los centros germinales.

Son histiocitos de tamaño variable con núcleos redondos u ovales, cromatina reticular fina y pequeño nucléolo cuyo citoplasma contiene fragmentos de células degradadas (cuerpos tingibles) ¹¹.

Son especialmente numerosos en hiperplasias reactivas y en ciertos linfomas de alto recambio celular. (Fig. 7)

Histiocitosis de células de Langerhans

La clásica célula de Langerhans se caracteriza por tener un núcleo hendido, indentado, cromatina fina, sin nucléolo y un citoplasma moderadamente abundante. (Figs. 8-9)

Se acompaña de componente inflamatorio linfoplasmocitario, histiocitos y eosinófilos.

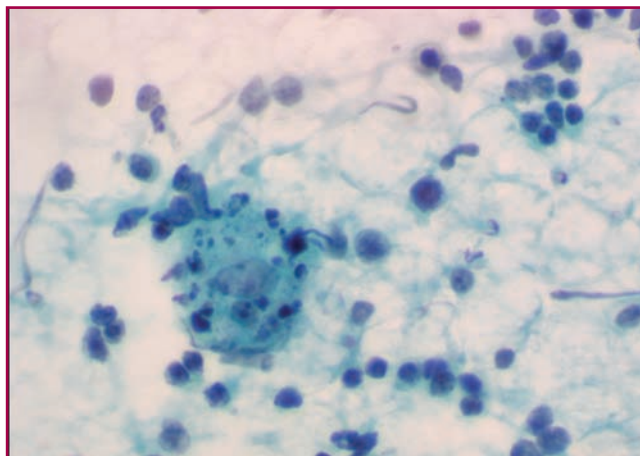


Figura 7.

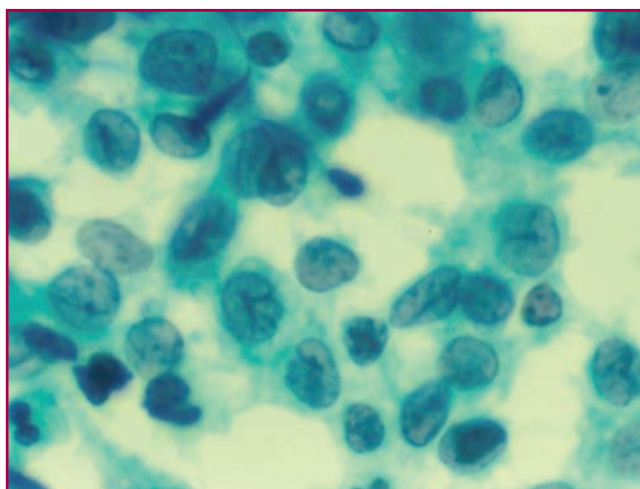


Figura 8.

Las células de Langerhans expresan de manera característica S100 y CD1a (Fig. 10)

Según su forma de presentación localizada o sistémica los más frecuentemente afectados son huesos (calota craneal, vértebras, pelvis, costillas) y pulmón (forma localizada) y ganglios, piel y vísceras en general en las formas sistémicas ²⁻⁹.

Sarcoma histiocítico

Como entidad maligna citamos el sarcoma histiocítico que se caracteriza por marcada atipia celular y mitosis.

Puede existir eritrofagocitosis aunque no se observa emperipolesis.

Las células del sarcoma histiocítico son CD 68 +, CD 163+, lisozima+, S100 -/+, CD1a -.

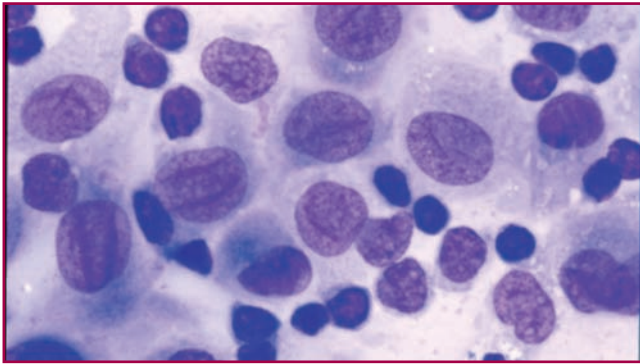


Figura 9.

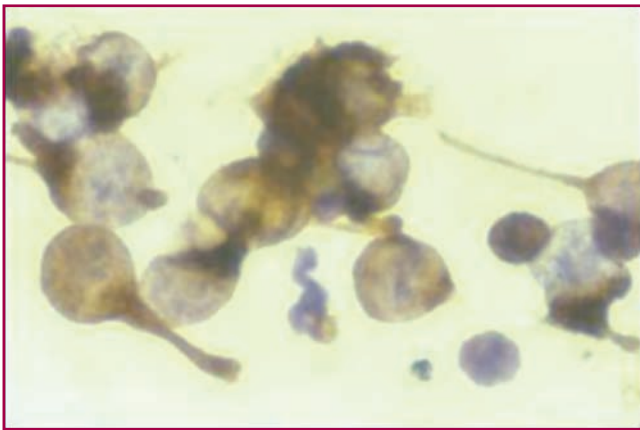


Figura 10.

Se presenta con fiebre, adenopatías y hepatoesplenomegalia.

En general es una enfermedad rápidamente progresiva y de mal pronóstico²⁻⁹.

Hemofagocitosis

Otra entidad que debemos tener en cuenta es el síndrome hemofagocítico que precisa para su diagnóstico cumplir una serie de criterios clínicos y de labo-

ratorio como son fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia.

Histológicamente se caracteriza por presencia de hematófagos intracitoplasmáticos (hemofagocitosis) generalmente en medula ósea, LCR, bazo o ganglios linfáticos¹².

En la tabla 1 se muestran las características del perfil inmunohistoquímico de las entidades anteriormente reseñadas y con las que se establece diagnóstico diferencial

Otros diagnósticos que deberíamos plantearnos en nuestro caso por localización en partes blandas³ es con proliferaciones histiocitarias benignas y malignas que presenten un patrón astoriforme, hecho que aunque ocasional puede darse en la entidad del Rosai-Dorfman cuando afecta partes blandas³. Puede haber similitud con el Histiocitoma Fibroso Benigno, Dermatofibrosarcoma Protuberans y Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado, principalmente con la variante inflamatoria. En la Enfermedad de Rosai Dorfman el componente inflamatorio acompañante es muy prominente y la imagen de emperipolesis determinante así como la ausencia de criterios de malignidad. Plasmocitoma/Mieloma por la intensidad del componente linfoplasmocitario acompañante, sin olvidarnos de las metástasis de adenocarcinoma. En este último supuesto con frecuencia se observa fagocitación de leucocitos en el citoplasma.

En resumen la Enfermedad de Rosai-Dorfman se caracteriza por ser una proliferación policlonal de histiocitos, cuyo origen es desconocido.

Afecta principalmente a ganglios linfáticos laterocervicales aunque puede presentarse en otras localizaciones, inclusive partes blandas como en nuestro caso.

Su signo morfológico principal es la emperipolesis.

Tabla 1

	Rosai-Dorfman	Histiocitosis reactiva	Histiocitos Langerhans	Sarcoma histocito	Síndrome hemofagocítico
CD 163	++	-	+	+	
CD68	+	+	-	+	+
S100	+	+	+	+/-	+
CD 1 a	-	-	+	-	-

Bibliografia

1. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Pathol.* 1969; 87:63-70.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17:3835-49.
3. Montgomery EA, Meis JM, Frizzera G. Ezinger and Weiss, "Rosai-Dorfman disease of soft tissue", *Am J Surg Pathol.* 1992 Feb;16(2):122-9.
4. Rosai, Ackerman's , *Surgical Pathology* ninth edition, vol II p.1911-1915.
5. Rodriguez-Galindo C, Helton KJ, Sanchez ND, Rieinan M, Jeng M, Wang W. Extranodal Rosai-Dorfman disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26:19-24.
6. Baden E, Caverivieri P, Carbonnel S. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Des-tombes-Rosai-Dorfman-syndrome) occurring as a single enlarged submandibular lymph node:A light and immunohistochemical study with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64:320-326.
7. Maric I, Pittaluga S, Dale JK, et al. Histologic features of of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Surg Pathol* 2005;29 903-911.
8. Weiss SW, Godblum JR, Ezinger FM. Benign fibro-histiocytosis Tumors. En: *Enzinger and Weiss soft tissue tumors.* 4th ed.vol.II.
9. Bipin Kumar, M.D., * Smriti Karki, M.D., and Punam Paudyal. Diagnosis of Sinus Histiocytosis With Massive Lymphadenopathy, (Rosai-Dorfman Disease) by Fine Diagnosis of Sinus Histiocytosis, Needle Aspiration Cytology, *Diagn. Cytopathol.* 2008;36:691–695. 2008.
10. Yoon AJ, Parisien M, Feldman F, Young-In Lee F. Extranodal Rosai- Dorfman disease of bone, subcutaneous tissue and paranasal sinus mucosa with a review of its pathogenesis. *J Int Skeletal Soc.* 2005;10:1007.
11. Maurice Bibbo , David C. Wilbur . *Lymph Nodes: Nancy A Young and Tahseen Al-Saleem, Comprehensive citopathology, Cytomorphology and Flow CytometryFlow,* 3^a ed.
12. J. Dapena Díaz, C. Díaz de Heredia Rubio, P. Bastida Vila et. al. Síndrome hemofagocítico:expresión de diversas entidades nosológicas.

Tumoració de galta esquerra

Esther Ferré

Consorti del Laboratori Intercomarcal. Hospital Vilafranca del Penedés. Barcelona

Presentació del cas

El pacient és un home de 41 anys que es presenta a consulta al trobar-se una tumoració a la galta esquerra de dos anys d'evolució, no dolorosa. Donada la troballa es decideix realitzar PAAF. Es rep al servei d'anatomia una xeringa amb molt escàs material hemàtic i es realitzen dues extensions tenyides amb papanicolaou i un bloc cel·lular. Les extensions mostren un fons hemàtic amb alguns grups de cel·lularitat epitelioide d'escàs citoplasma i nuclis regulars rodons i ovals, nombrosos nuclis despullats de cèl·lules mioepiteliais (Fig. 1) i material estromal mixoide amb cèl·lules fusiformes (Fig. 2). El bloc cel·lular mostra grups de cèl·lules epitelioides amb nuclis regulars. Amb aquestes troballes es diagnostica de **"Compatible amb Adenoma Pleomorfe"**.

Donat el diagnòstic, es decideix realitzar la tumorectomia amb ampliació de marges superficials i s'envia al servei d'anatomia patològica. Es rebem tres mostres formades per una tumoració nodular de superfície externa llisa marronosa, que mesura 3,5 x 3 x 2 cm, i cinc fragments irregulars de color marronós i consistència elàstica

que mesuren en conjunt 1 x 0.7 x 0.5cm. La tumoració al tall es homogènia de color blanquinós. Es tracta d'una proliferació cel·lular monòtona amb escassa atípia i sense evidència de necrosi ni hemorràgia. Produeix infiltració del teixit adipós i de musculatura estriada. Esta constituïda per cèl·lules de nucli rodó-oval i escàs citoplasma eosinòfil. Mostra un índex mitòtic de 6 mitosis per 10 camps de gran augment (Fig. 3). Les tècniques d'immunohistoquímica evidencien positivitat per a vimentina i CD34 i negativitat per a S-100, desmina, actina, bcl-2, EMA i citoqueratina CAM 5.2. Per les troballes morfològiques i immunohistoquímiques i els dubtes diagnòstics sorgits s'envia com a cas consulta a l'Hospital Clínic on es diagnostica de Sarcoma de baix grau.

Adenoma pleomorfe

Correspon al 60% de les tumoracions de glàndula salival amb predomini a la glàndula paròtida, amb una freqüència del 80%. Pot aparèixer en a qualsevol edat i sexe, predominant en les dones. Es manifesta com a massa mòbil, no dolorosa de creixement lent,

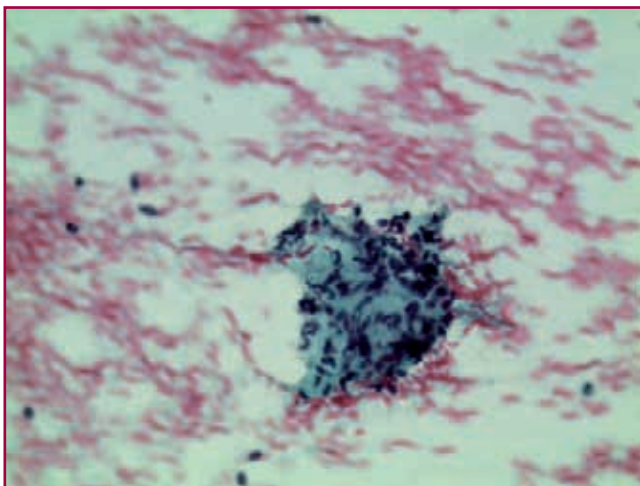


Figura 1. Extensions amb papanicolaou (x10): Fons hemàtic amb grups de cèl·lules epitelioides amb nuclis rodó i escàs citoplasma i nuclis despullats.

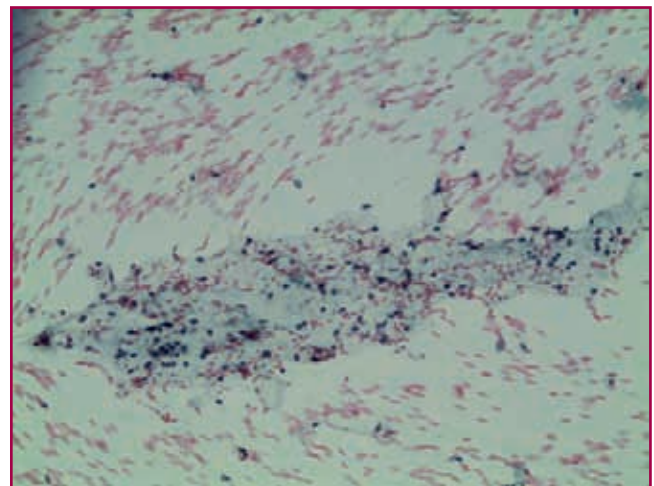


Figura 2. Material estromal mixoide amb cèl·lules fusiformes en el seu interior.

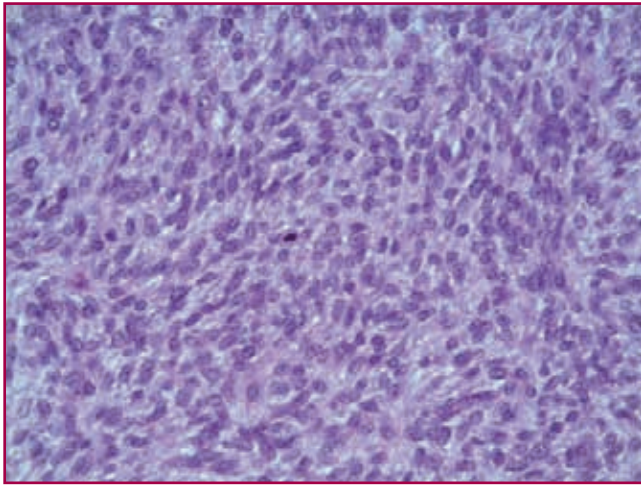


Figura 3. Tumoració constituïda per cèl·lules sense atípia, de nuclis oval-rodó amb escàs citoplasma i figures de mitosi.

freqüentment solitària, amb un tamany entre 2 i 5 cm. Es troba encapsulada amb un gruix variable de càpsula, que té tendència a sobrepujar-la i formar nòduls satèl·lit. La superfície de tall es homogènia, blanca o marronosa, brillant amb àrees de necrosi o hemorràgia.

Histològicament es tracta d'un tumor mixte, mesenquimal i epitelial, constituït per una matriu condromixoide, cèl·lules mioepiteliais i grups cohesius de cèl·lules epitelials. El component epitelial pot adoptar diferents morfologies i tipus cel·lulars.

Citològicament, la matriu pot ser mucoide, mixoide o mixocondroide, amb un aspecte fibril·lar amb vores indistingibles, amb coloració metacromàtica en preparació de Romanowsky i pàl·lida en tinció de Papanicolaou. Pot incloure en el seu interior cèl·lules mioepiteliais. Les cèl·lules epitelials són cuboïdals amb nucli oval amb petit nuclèol, citoplasma dens, distribuïdes en grups petits de vores ben definides en panal d'abella. El component mioepitelial mostra una disposició en grups dehiscent de distribució aleatòria o de forma aïllada, presenta múltiples patrons entre ells plamocitoide, epitelioides, poligonal fusiforme. Es tracten de cèl·lules de nucli oval, uniforme amb nuclèol indistingible.

L'adenoma pleomorfe pot mostrar predomini d'un component, atípia, canvis oncolítics, lipomatosos, degeneració quística, cristalls i ossificació.

Les tècniques d'immunohistoquímica depenen del tipus de component. Així, les cèl·lules ductals expressen citoqueratines, les cèl·lules mioepiteliais vimentina i citoqueratina 1, de forma variable, S-100, actina

de múscul llis, GFAP, calponina, CD10, actina muscular específica, p63.

L'adenoma pleomorfe es tracta d'una tumoració benigna amb tendència a la recurrència variable i a la transformació maligna. Les possibles causes de la recurrència són: variabilitat del gruix de la càpsula, la tendència a sobrepujar la càpsula, la naturalesa difluent.

Sarcoma de baix grau

Es tracta d'una tumoració mesenquimal atípica amb característiques de fibromatosi. La distribució anatómica es amplia amb predilecció per extremitats i cap (sobretot en llengua i cavitat oral). Es presenta en adults amb predomini en el sexe masculí. Es manifesta amb dolor, efecte massa i hemorràgia.

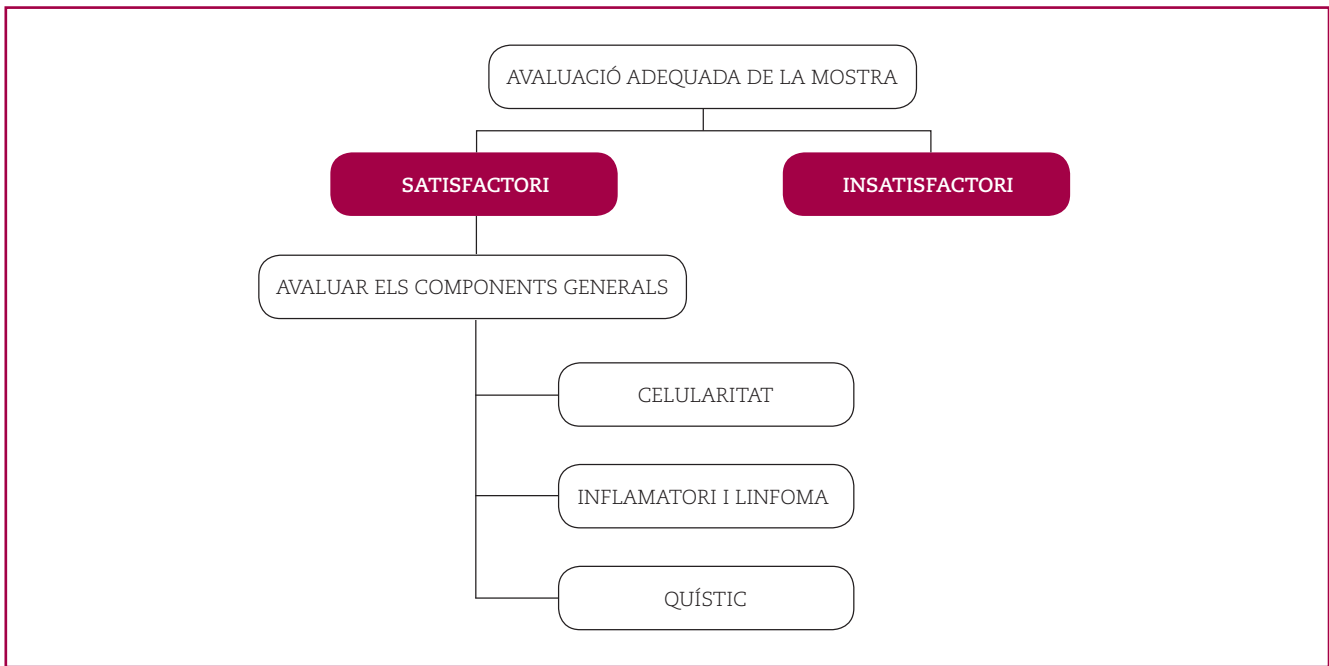
Correspon a una massa ferma, de creixement infiltratiu en profunditat, de vores mal definides i superfície pàl·lida. Histològicament, presenta cèl·lules fusiformes de distribució fascicular o arremolinada. Les cèl·lules mostren citoplasma eosinòfil, nucli fusiforme de cromatina densa amb indentacions i nuclèol petit. Es pot observar atípia cel·lular moderada, nombrosos capil·lars i escassos limfòcits i cèl·lules plasmàtiques acompanyants. Mostra un índex mitòtic lleuger. L'expressió immunohistoquímica és variable, podent-se trobar actina positiva/desmina negativa, actina negativa/desmina positiva, actina positiva/desmina positiva, fibronectina positiva, positivitat focal per a CD34 i CD99 i negativitat per S-100, marcadors epitelials, laminina, h-caldesmon.

La presència d'activitat proliferativa augmentada i necrosi tumoral s'associa a un comportament més agressiu.

Reflexió

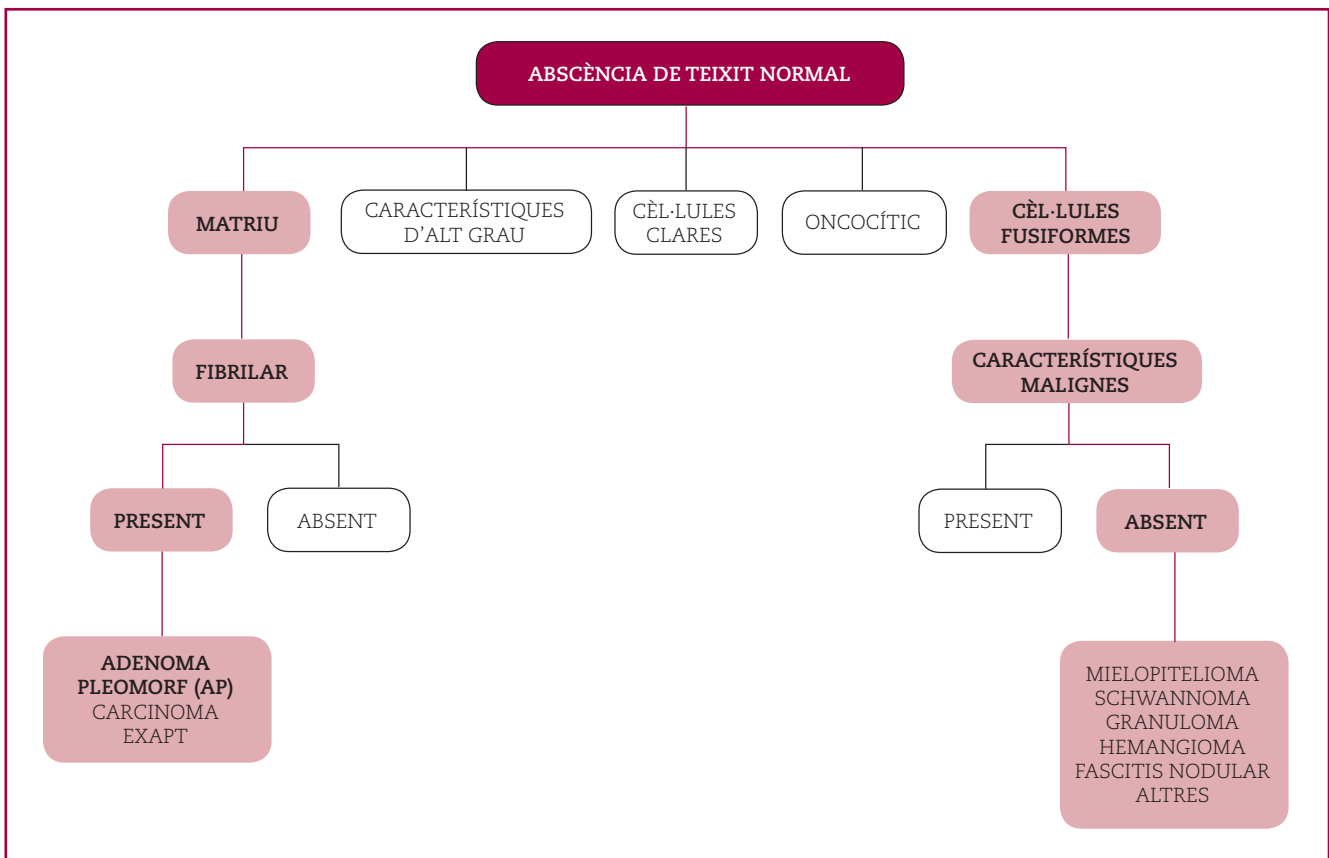
Veient el resultat de la peça quirúrgica i la discordança diagnòstica, es van tornar a revisar les extensions citològiques i el bloc cel·lular, seguint l'algorisme de PAAF.

Les extensions mostraven poca cel·lularitat que es va interpretar com epitelioides i material mixoide estromal. El bloc cel·lular mostrava cel·lularitat epitelioides a la qual, donat el context, no es va comprovar per immunohistoquímica. Es va interpretar que es tractava d'una tumoració de glàndula salival i es va realitzar el diagnòstic diferencial en aquest context. Avaluant la cel·lularitat present i la no existència de teixit glandular normal:



Seguint aquests algoritmes i retrospectivament, podem pensar que la cel·lularitat mesenquimal està en el contexte de matriu fibril·lar de l'adenoma pleomorf sense evidència d'elements epitelials. Malgrat

tot no compleix les característiques estrictes d'adenoma i la falta d'elements epitelials fa plantejar el diagnòstic diferencial de *Tumor Mesenquimal Fusocel·lular Sense Atipia*.



Bibliografia

William C Faquin, Celeste N Powers; Salivary Gland Cytopathology 2008; Essentials in cytopathology, series editor; Springer.

Winifred Gray, Grace T Mckee; Diagnostic Cytopathology 2n edition; Churchill Livingstone 2003.

Head and Neck Tumors, Pathology & Genetics, WHO Classification of Tumors; Edited by Leon Barnes,

John W. Eveson, Peter Reichart, Davis Sidransky; IARC Press Lyon, 2005.

Tumors os soft tissue and bone, Pathology & Genetics, WHO Classification of Tumors; Edited by Christopher D. M. Fletcher, K. Krishnan Unni, Fredrik Mertens; IARC Press Lyon, 2002.

Fals negatiu en la PAAF del Limfoma d'Hodgkin

Ramon Bosch

Servei d'Anatomia Patològica

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa. Tarragona

Història clínica

Dona de 27 anys amb adenopatia inguinal esquerra d'1,5cm de diàmetre, de consistència augmentada, de dos mesos d'evolució i acompanyada de sudoració nocturna. Es practiquen 2 PAAF, sense control ecogràfic, obtenint-se material d'aspecte hemàtic del que es fan estesos citològics que es tenyeixen amb tincions de Papanicolaou (Fig. 1a) i Diff-Quik (Fig. 1b). S'obté bloc cel·lular (Fig. 1c).

Estudi citològic del material de la PAAF

Estesos citològics amb fons molt hemàtic amb cel·lularitat en quantitat moderada disposada arquitecturalment en forma de cèl·lules soltes i aïllats grups tridimensionals de petita mida i constituïts per limfòcits petits. Presència de polinuclears neutròfils i ocasionals histiòcits i cèl·lules plasmàtiques. El bloc cel·lular conté dos fragments microscòpics de gangli amb població polimorfa de limfòcits petits. No s'observen cèl·lules amb morfologia atípica tant en els estesos com en el bloc cel·lular (tincions immunohis-

toquímiques sobre bloc negatives a CD30, p53 i ki67). Diagnòstic citològic: PAAF de gangli inguinal esquerre sense evidència de malignitat. Es recomana estudi histològic.

Diagnòstic histològic del gangli limfàtic: Limfoma d'Hodgkin subtipus esclerosi nodular.

Comentaris de la biòpsia ganglionar: Biòpsia ganglionar amb extensa esclerosi, amb disposició concèntrica perivascular i capsular, que delimita àrees cel·lulars amb cel·lularitat polimorfa amb un fons amb eosinòfils, alguns histiòcits i plasmàtiques entre les que es trobaven cèl·lules lacunars (variant morfològica de la cèl·lula de Reed-Sternberg [CRS] de l'esclerosi nodular), cèl·lules mononucleades d'Hodgkin i variants multilobulades de CRS (Fig. 1d).

Evolució de la pacient

Després de ser catalogada com un Limfoma d'Hodgkin estadi IV-B IPS:3, va ser tractada amb 6 cicles d'ABVD. Va fer una resposta completa de la malaltia i la pacient porta 25 mesos lliure de malaltia.

Comentaris

Es tracta d'un fals negatiu de limfoma d'Hodgkin en PAAF de gangli limfàtic.

D'entre els diferents factors extrínsecs (atribuïbles a les característiques de la mostra) causants de pitjors en citologia i descrits per Orell¹, podrien considerar que en aquest cas la mostra no era representativa de limfoma ja que les extensions i el bloc no presentaven cèl·lules tumorals. Addicionalment el material de PAAF estava molt contaminat amb sang i probablement s'havien fet extensions massa gruixudes que varen dificultar la fixació i l'observació microscòpica, característiques que podrien haver disminuït la sen-

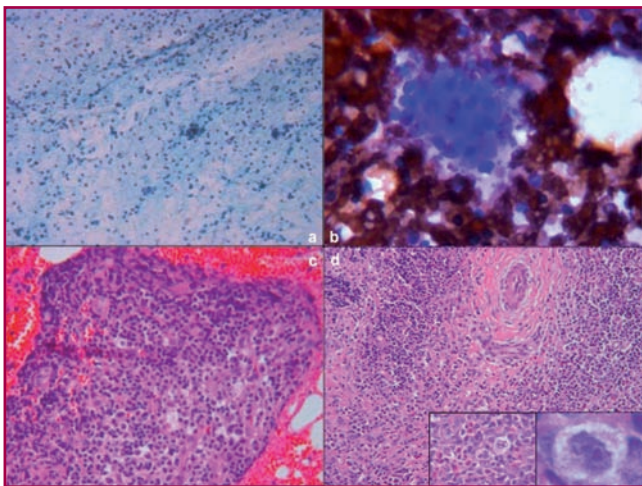


Figura 1.

sibilitat d'aquesta citologia. També s'haguessin pogut practicar noves punxions o, millor, fer una PAAF sota control amb *ecodoppler* que sabem que augmenta la sensibilitat de la PAAF en el diagnòstic dels limfomes d'Hodgkin². De totes formes es va optar per indicar la biòpsia ja que la repetició de la PAAF no garantia que s'aconseguís material i segur que suposaria un retard en el diagnòstic histològic del que semblava, clínicament, una neoplàsia limfoide (persistència en el temps d'adenopatia indolora acompanyada d'un símptoma B, amb consistència augmentada al tacte i sense antecedents d'altres neoplàsies).

Com a factors intrínsecs (atribuïbles al teixit estudiat) causants de *pitfalls*, és conegut que les cèl·lules tumorals del LH (CRS i variants) constitueixen menys d'un 1 % de totes les cèl·lules del teixit tumoral que ocupa el LH i això pot disminuir la sensibilitat en la seva detecció³; també es conegut que les cèl·lules tumorals de l'EN són de mides més petites a les CRS d'altres subtipus de LH la qual cosa dificulta la seva identificació especialment en citologies on hi ha moltes cèl·lules histiocitàries i polinuclears neutròfiles; addicionalment, s'ha publicat en múltiples articles que l'esclerosi del teixit dels casos de LH EN dificulta molt l'obtenció de material adequat i degut que l'EN és el subtipus més prevalent de LH, aquesta causa és probablement l'origen de la major part de falsos negatius causats per mostres no representatives.

Un altre aspecte molt important es conèixer les característiques no morfològiques (clíniques) que fan que una adenopatia hagi de ser considerada sospitosa independentment de la morfologia que observem i que, com en el nostre cas, faci recomanable el seguiment clínic i/o una biòpsia diagnòstica per assegurar-nos que el pacient no té realment un procés maligne. A vegades no disposem de la informació necessària com són l'edat del pacient, la localització en determinats territoris ganglionars, el nombre de territoris afectes, el temps d'evolució, la mida, consistència i l'adherència de les adenopaties a estructures veïnes⁴ que ens farien sospitar malignitat; aquest fet dificulta el judici clínic durant l'avaluació citopatològica d'aquestes PAAF.

En el nostre hospital la PAAF del gangli limfàtic va suposar, durant el 2012, un 15% (93/623) del total de les PAAF realitzades, per darrera de la PAAF de mama (38,2%) i de la PAAF del tiroide (28,4%). Un 10% de les PAAF de gangli limfàtic van ser diagnosticades citològicament de compatible o sospitós de síndrome limfoproliferatiu i d'aquestes, dos van tenir un diagnòstic histològic de LH, el que suposa un 0,32 % de totes les PAAF realitzades per aquest any, i indica

una baixa incidència d'aquesta malaltia. En aquest període no es va detectar cap fals negatiu entre totes les biòpsies de limfomes de LH amb citologia prèvia (2 casos) però si se'n va detectar un entre els LNH (un limfoma fol·licular que va ser interpretat com una limfadenitis reactiva).

Amb un intent d'avaluar els possibles falsos negatius en el diagnòstic per PAAF del LH, varem revisar els últims 15 casos de LH diagnosticats histològicament al nostre departament dels que tinguessin PAAF prèvia. La sensibilitat de la PAAF per diagnòstic de sospitós o positiu de síndrome limfoproliferatiu o proliferació limfoide atípica fou del 73,3% (11/15) sent la resta falsos negatius (26,7%). Tots aquests falsos negatius es van produir en LH de subtipus EN. Dels 4 falsos negatius tres foren informats com gangli limfàtic sense evidència de malignitat (el cas present i dos més) i l'altre com inflamació aguda (Fig. 2a). Els dos casos addicionals informats com sense evidència de malignitat mostraven citologies semblants a les descrites en el cas aquí presentat (Fig. 1) però a més a més en un dels casos el bloc cel·lular mostrava un parell de fragments de teixit fibrós amb abundant col·làgena (Fig. 2b) i un altre cas, al revisar-lo va mostrar dos cèl·lules de morfologia atípica en els estesos citològics i un bloc cel·lular que contenia molt aïllades cèl·lules atípiques (Fig. 2c) que no havien estat estudiades immunohistoquímicament en el moment del diagnòstic i que marquen per a CD30, p53 i ki67 quan varem fer-les per aquesta revisió. En dos d'aquests casos es va fer una recomanació d'estudi biòpsic basant-se en criteris clínics. Les causes d'aquests *pitfalls* es poden atribuir a l'absència de representació tumoral en un 50% (2/4), l'absència de cel·lularitat tumoral amb presència d'abundant component inflamatori (25%),

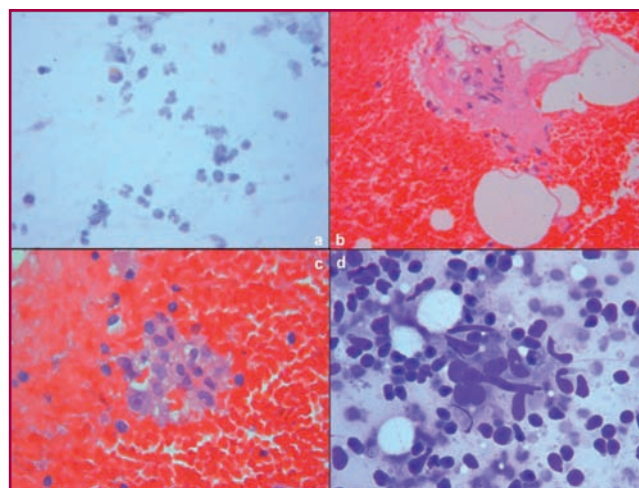


Figura 2.

a la escassa representació tumoral acompanyat d'un no estudi adequat del bloc cel·lular amb IHQ (25%).

Un dels 15 casos revisats mostrava també abundants histiòcits epitelioides (Fig. 2d) però la presència ocasional d'algunes cèl·lules tumorals amb morfologia de CRS i de les seves variants van permetre un diagnòstic de sospita de LH. És ben conegut que les citologies de LH amb component granulomatós es poden confondre amb limfadenitis granulomatoses i també que quan aquesta neoplàsia s'acompanya de necrosi es pot confondre amb limfadenitis granulomatoses necrotitzant^{3,5,6}.

Un altre cas revisat d'aquesta minisèrie era un LH PLN que fou diagnosticat citològicament com cel·lularitat limfoide atípica degut a l'existència d'una població limfoide monomòrfica (Figs. 3a i 3b) de cèl·lula B i de mida petita, acompanyada d'algunes cèl·lules d'aspecte dendrític que, a pesar d'haver estat estudiada immunohistoquímicament en el bloc cel·lular, no es va arribar a una conclusió diagnòstica en la PAAF si bé semblava que es podria tractar d'un procés limfoproliferatiu de cèl·lula petita i de baix grau. Recentment s'ha fet la primera publicació de les troballes citològiques de PAAF del LH PLN⁷ i a diferència del LH clàssic, en aquest, les cèl·lules tumorals són freqüentment mononucleades i mostren un fons amb abundants limfòcits petits i alguns histiòcits epitelioides. Les cèl·lules LP (de l'anglès *Lymphocytic Predominance*) tenen un contorn nuclear convolut que els va valdre el nom de cèl·lules en crispeta (Fig. 3c), es presenten amb freqüència com nuclis atípics despullats de citoplasma i mostren també un nuclèol prominent (Fig. 3d); aquestes cèl·lules solen envoltar-se d'una corona de limfòcits petits.

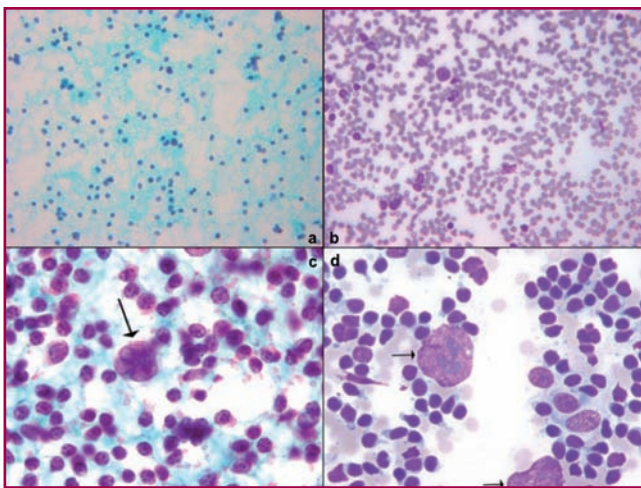


Figura 3.

A pesar de la millora de la IHQ i la citometria de flux en els darrers anys, el diagnòstic per PAAF del LH continua sent un desafiament per als citopatòlegs^{8,9}. La sensibilitat i la precisió diagnòstica publicada varia molt entre les diferents sèries i es troba també influïda pels criteris i la terminologia utilitzada. La sensibilitat observada en el nostre estudi, d'un 73% per diagnòstic o sospita de malignitat o atípia d'estirp limfoide, és semblant a l'observada per altres autors³. Alguna sèrie ha posat de manifest l'expertesa en el diagnòstic citològic del LH com un mecanisme per incrementar la sensibilitat de la PAAF que podria arribar a valors superiors al 85%¹⁰. Encara que algun autor ha publicat que si el diagnòstic de LH es confirma per morfologia i per immunohistoquímica en el material de PAAF, llavors es podria iniciar tractament,¹¹ en el moment actual únicament s'accepta que el diagnòstic definitiu del LH és fa per biòpsia i que per iniciar tractament es requereix d'aquest estudi a no ser de que sigui una recaiguda. Addicionalment també sabem que la subtificació del LH no es pot fer per PAAF². Per tant el paper principal de la PAAF de l'adenopatia sospitosa clínicament de limfoma ha de ser el de confirmar l'existència d'una proliferació limfoide atípica i la de descartar la naturalesa benigna reactiva/infecciosa¹² o maligna metastàtica.

Conclusions:

1. La PAAF del LH és poc freqüent i ha representat un 0,32% de totes les PAAF practicades durant el 2012 al nostre servei. La PAAF de la totalitat de limfomes (LH i no Hodgkin) i del gangli limfàtic en general representen un 1,5% i un 10% respectivament de totes les PAAF.
2. Els falsos negatius representen aproximadament un 25% en la PAAF de LH de nou diagnòstic en les nostres mans, i es produeixen en el subtipus esclerosi nodular.
3. El diagnòstic citològic dels falsos negatius per PAAF que hem fet i també els referits a la bibliografia són: sense evidència de malignitat⁸, inflamació aguda¹³ i limfadenitis granulomatosa (necrotitzant o no necrotitzant).
4. Les causes principals dels falsos negatius en la PAAF de gangli limfàtic es deuen a: a) les característiques de la mostra, ja que aquesta conté aïllades CRS o no en conté en alguns casos; b) a les característiques dels teixits ganglionars afectes pel LH, que molts cops contenen fibrosi intensa la qual dificulta l'obtenció de material citològic ade-

quat, c) una interpretació no adequada realitzada pel professional que estudia el material citològic que normalment és escàs o molt escàs.

5. Per minimitzar l'efecte del fals negatiu en la PAAF del gangli limfàtic cal valorar aspectes clínics i

radiològics i recomanar estudis biòpsics davant d'adenopaties clarament sospitoses des del punt de vista clínic i/o radiològic encara que citològicament no ens mostrin característiques que ens facin sospitar malignitat ni procés limfoproliferatiu.

Bibliografia

1. Orell SR. Pitfalls in fine needle aspiration cytology. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2003;14(4):173-82.
2. Zeppa P, Picardi M, Cozzolino I, Troncione G, Luca-riello A, De Renzo A, et al. Fine-needle aspiration cytology in the follow-up of Hodgkin lymphoma. *Diagnostic cytopathology*. 2008;36(7):467-72.
3. Chhieng DC, Cangiarella JF, Symmans WF, Cohen JM. Fine-needle aspiration cytology of Hodgkin disease: a study of 89 cases with emphasis on false-negative cases. *Cancer*. 2001;93(1):52-9.
4. Ferrer RL. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *American family physician*. 1998;58(6):1313-20.
5. Iyengar KR, Mutha S. Discrete epithelioid cells: useful clue to Hodgkin's disease cytodiagnosis. *Diagnostic cytopathology*. 2002;26(3):142-4.
6. Zardawi IM, Barker BJ, Simons DP. Hodgkin's disease masquerading as granulomatous lymphadenitis on fine needle aspiration cytology. *Acta cytologica*. 2005;49(2):224-6.
7. Subhawong AP, Ali SZ, Tatsas AD. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: cytopathologic correlates on fine-needle aspiration. *Cancer cytopathology*. 2012;120(4):254-60.
8. Das DK, Francis IM, Sharma PN, Sathar SA, John B, George SS, et al. Hodgkin's lymphoma: diagnostic difficulties in fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic cytopathology*. 2009;37(8):564-73.
9. Caraway NP. Strategies to diagnose lymphoproliferative disorders by fine-needle aspiration by using ancillary studies. *Cancer*. 2005;105(6):432-42.
10. Jimenez-Heffeman JA, Vicandi B, Lopez-Ferrer P, Hardisson D, Viguer JM. Value of fine needle aspiration cytology in the initial diagnosis of Hodgkin's disease. Analysis of 188 cases with an emphasis on diagnostic pitfalls. *Acta cytologica*. 2001;45(3):300-6.
11. Zhang JR, Raza AS, Greaves TS, Cobb CJ. Fine-needle aspiration diagnosis of Hodgkin lymphoma using current WHO classification--re-evaluation of cases from 1999-2004 with new proposals. *Diagnostic cytopathology*. 2006;34(6):397-402.
12. Monaco SE, Khalbuss WE, Pantanowitz L. Benign non-infectious causes of lymphadenopathy: A review of cytomorphology and differential diagnosis. *Diagnostic cytopathology*. 2012; 40(10):925-38.
13. Florentine BD, Cohen AN. Nodular sclerosing classical Hodgkin lymphoma masquerading as acute suppurative-necrotizing lymphadenitis. *Diagnostic cytopathology*. 2011.

Linfoma T anaplásico ALK negativo con patrón linfoepiteliode (Lennert). Posible causa de error diagnóstico

M.J. Fantova

Hospital de Mataró. Barcelona

Historia clínica

Paciente varón de 64 años controlado en nuestro hospital por odinofagia, que refiere aparición de un ganglio en codo izquierdo. Entre los antecedentes personales destacaba que era cuidador de animales (conejos y gallinas). Se realizó una TAC cervical que mostró una hipertrofia amigdalara derecha con adenopatías significativas regionales. Se realizó PAAF de una adenopatía laterocervical derecha y de la del codo.

Descripción microscópica

Las extensiones de ambas punciones mostraban abundante celularidad con predominio de histiocitos de aspecto epiteliode, aislados, en pequeños grupos o en acúmulos granulomatosos densos (Fig. 1) sin evidencia de necrosis y acompañados de un fondo linfoide polimorfo (Fig. 2) que se valoró como reactivo.

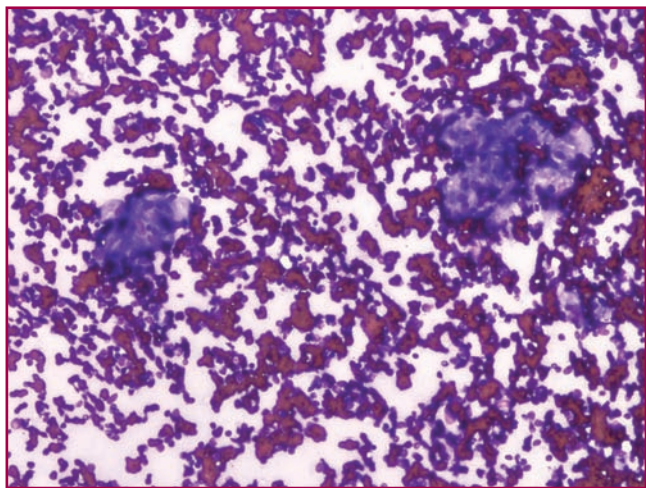


Figura 1. Agregados granulomatosos de histiocitos epitelioides (DQ 100x).

El bloque celular mostró acúmulos granulomatosos de histiocitos epitelioides con escasos linfocitos (Fig. 3).

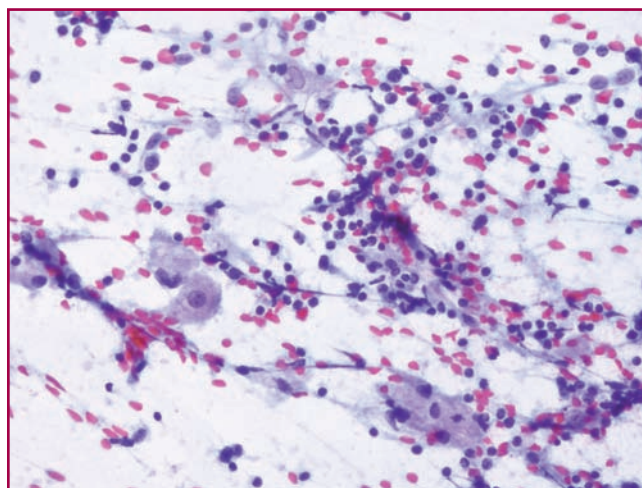


Figura 2. Histiocitos y población linfoide polimorfa (PAP 200x).

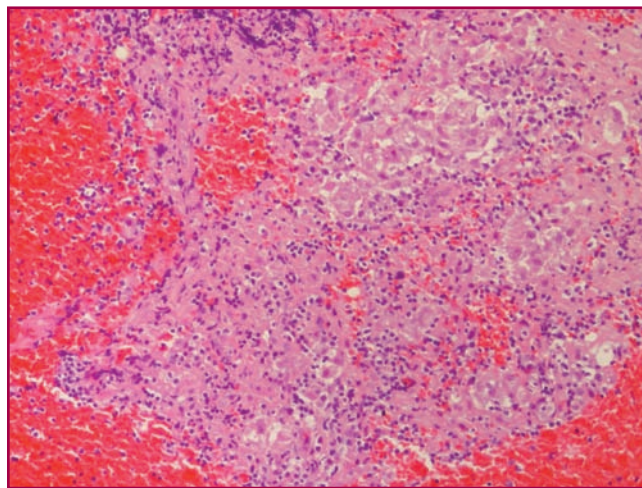


Figura 3. Bloque celular con agregados granulomatosos y escasos linfocitos (HE 100x).

Diagnóstico citológico

Proceso granulomatoso. Se recomendó descartar proceso sistémico, en especial tularemia dado el antecedente de contacto con animales.

Se realizó estudio microbiológico del ganglio con cultivo para micobacterias y hemocultivo que resultaron negativos. Las serologías para toxoplasmosis, Brucela, Francisella y Leishmania también fueron negativas

Estudio histológico

Se procedió a la exéresis de una adenopatía cervical y biopsia de la amígdala. Ambas mostraban el mismo aspecto con numerosos agregados granulomatosos de histiocitos epitelioides sin evidencia de necrosis y entre ellos se observaba una población linfoide polimorfa con presencia de numerosas células grandes con núcleos lobulados (Fig. 4)

El estudio inmunohistoquímico mostró expresión de CD2, CD3, CD4, CD5 y CD30, expresión focal para CD7 y EMA, siendo negativos CD8, CD15, CD56 y ALK. El índice de proliferación Ki 67 resultó de un 60%.

El reordenamiento TCR mostró un patrón clonal.

El diagnóstico histológico fue de linfoma T de alto grado compatible con linfoma T anaplásico ALK negativo con patrón linfoepiteliode (Lennert).

La revisión posterior de las extensiones citológicas evidenció entre la población linfoide polimorfa presencia ocasional de alguna célula linfoide más grande con núcleos lobulados y cromatina grumosa (Fig. 5)

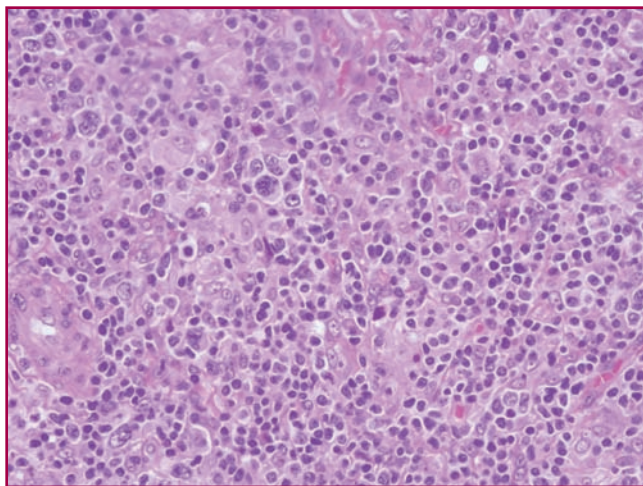


Figura 4. Células linfoides atípicas, grandes con núcleos lobulados (HE 400x).

Discusión

El hallazgo de granulomas en una PAAF de ganglio linfático presenta un diagnóstico diferencial amplio que abarca desde procesos inflamatorios benignos a procesos neoplásicos de diferente índole. La información clínica, los datos de laboratorio y los estudios microbiológicos nos pueden orientar hacia el diagnóstico, así como la valoración de los elementos acompañantes en las extensiones citológicas: el fondo necrótico-granular anfófilo con células gigantes multinucleadas tipo Langhans que es bastante característico de la linfadenitis tuberculosa, la presencia de leucocitos polinucleares orienta hacia una linfadenitis granulomatosa abscesificada (micobacterias atípicas, linfogranuloma venéreo, enfermedad del arañazo de gato), la presencia de material extraño (linfadenitis por silicona, linfografía), la identificación de elementos patógenos (hongos, leishmanías), la presencia de células epiteliales atípicas (carcinomas) o de células linfoides atípicas (linfomas).

La presencia de histiocitos epitelioides asociados a un linfoma fue descrita clásicamente por Lennert como una variante de linfoma de Hodgkin, aunque después se ha visto en otros tipos de linfoma y se han descrito variantes linfoepitelioides en el linfoma T periférico y en el linfoma anaplásico de células grandes. En estos tipos de linfomas la presencia de numerosos granulomas puede ser causa de error diagnóstico, dado que además pueden acompañarse de otras células inflamatorias y de un componente linfoide polimorfo que le confiere un aspecto reactivo. La clave diagnóstica es evaluar el componente linfoide acompañante para encontrar células linfoides atípicas.

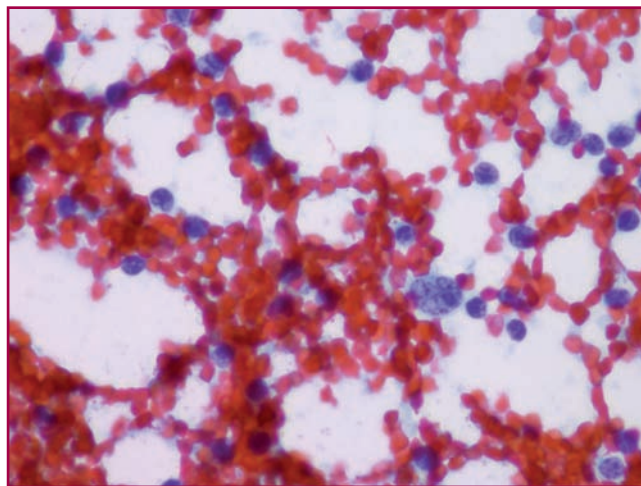


Figura 5. Ocasionales células linfoides atípicas con núcleo lobulado (PAP 400x).

Bibliografia

Jaffe E, Harris NL, Vardine JW, Campo E. Hematopathology. Saunders, 2011.

Koo V, Lioe TF, Spence RA. Fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of granulomatous lymphadenitis. Ulster Med J. 2006 Jan;75(1):59-64.

Smit R, Lespi P, Gregorini D, Drut R. Linfoma de Hodgkin que simula una linfadenitis granuloma-

tosa necrosante. Patol RevLatinoam 2009; 47(1): 46-48.

Vaíllo A, Gutierrez A, Pérez Barrios A, Alberti N, Ruiz Liso JM. Lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma: report of a case with fine needle aspiration cytology. ActaCytol 2004; 48:234-238.

Diagnóstico molecular del cáncer de pulmón

Javier Hernández

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

El diagnóstico de carcinoma de pulmón se ha basado históricamente en criterios morfológicos que posteriormente han sido caracterizados mediante estudios de inmunohistoquímica. Recientemente, gracias al avance metodológico en la patología Molecular y al estudio y validación de nuevas dianas terapéuticas, se ha logrado implementar el estudio de varias de ellas, en los laboratorios de Anatomía Patológica de muchos centros.

Debido a la escasez del material diagnóstico obtenido en dichos pacientes, así como la emergente necesidad de realizar estudios moleculares complementarios en dichas muestras, hacen que la citología afronte un papel fundamental en dichas determinaciones.

Hoy en día, gracias a los grandes estudios de genómica del cáncer de pulmón se han descrito numerosas alteraciones tanto a nivel de mutaciones somáticas, como de alteraciones cromosómicas y epigénéticas que caracterizan la complejidad de este conjunto de enfermedades denominadas de manera genérica como Carcinomas de pulmón de células no pequeñas.

No obstante, desde el punto de vista práctico, tras diferentes reuniones de expertos tanto a nivel nacional como internacional se han realizado una serie de recomendaciones consenso en relación a los marcadores moleculares que se deben realizar en dichas muestras, siendo dos de determinaciones las que realmente tendrán una implementación en los diferentes laboratorios de anatomía patológica.

1) Determinación de mutaciones somáticas del gen EGFR, donde aquellos pacientes que posean ciertas mutaciones localizadas en los exones 18-21 de dicho gen son susceptibles de ser tratados con inhibidores específicos para este gen como son Erlotinib y Gefitinib. En este estudio mutacional, cabe destacar que se han descrito algunas mutaciones que son resistentes

a dichos tratamientos, con lo que es importante su detección para poder optar a nuevos tratamientos frente a dichas alteraciones específicas que hoy en día se encuentran en fase de experimentación en diferentes ensayos clínicos.

Para poder realizar dicho estudio mutacional, existe hoy en día una amplia gama de técnicas disponibles, donde basándose en PCR en tiempo real o bien en PCR más una hibridación posterior, han logrado aumentar la sensibilidad en el % de alelos mutados detectados frente a la metodología estándar como es la secuenciación por el método Sanger.

2) La determinación de reordenamientos del gen ALK, el cual en la mayoría de los casos se muestra como una inversión dentro del brazo corto del cromosoma dos con el gen EML4, dando un producto de fusión EML4-ALK, aunque se han descrito con otros tipos de reordenamientos con otros genes (TFG, KIF5B). En cualquier caso, dichos reordenamientos provocan un aumento de la actividad tirosina quinasa del gen ALK de manera constitutiva que confiere una ventaja selectiva a las células que lo poseen y con ello aumenta su potencial de crecimiento y migración. Dicha determinación se ha potenciado, debido al desarrollo de un inhibidor tirosina quinasa de dicho gen que actúa a su vez contra otras dianas terapéuticas (ALK, MET, ROS, etc..) y que en diferentes ensayos clínicos ha mostrado eficacia clínica en aquellos pacientes que han mostrado dichas alteraciones.

Para poder realizar los estudios de reordenamientos de ALK, se han propuesto diferentes metodologías, RT-PCR con primers específicos, Inmunohistoquímica con diferentes anticuerpos propuestos y estudios de Hibridación con sondas fluorescentes, cuya metodología es la más empleada en los diferentes centros donde se realiza.

Finalmente, cabe comentar que la implementación de dichas determinaciones moleculares en los ser-

vicios de Anatomía Patológica, se debe realizar de manera paralela con un establecimiento de un programa de control de calidad interno de cada centro, idealmente la implementación de sistemas de certificación ISO, acreditaciones, etc.. y como mínimo en la

participación de diferentes programas de control de calidad que se desarrollan tanto a nivel nacional con la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) como europeos a través de Sociedad Europea de Anatomía Patológica (ESP).

Bibliografía

1. Greulich H. The genomics of lung adenocarcinoma: opportunities for targeted therapies. *Genes Cancer*. 2010 Dec;1(12):1200-10.
2. Pleasance ED, Stephens PJ, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*. 2010 Jan 14;463(7278):184-90.
3. García-Foncillas J, Garrido P, Gómez J, Palacios J and Taron M. Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Rev esp Patología* 2001;44(1):17-31.
4. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247-53.
5. Garrido P, de Castro J, Concha Á, Felip E, Isla D, López-Ríos F, Paz-Ares L, Ramírez J, Sanz J, Gómez JJ. Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer. A national consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). *Clin Transl Oncol*. 2012 May;14(5):338-49.

És realment important la classificació histològica del càncer de pulmó per l'oncòleg?

Jordi Remon Masip

Servei Oncologia Mèdica. Hospital de Mataró. Barcelona

L'estudi GLOBOCAN 2008, va mostrar que el càncer de pulmó és el de major incidència a nivell mundial amb aproximadament 1.600.000 nous casos anuals i amb una mortalitat del 85%¹. Durant molts anys s'ha fet una associació entre càncer de pulmó i gènere masculí, però donada la incorporació de les dones a l'hàbit del tabaquisme aquesta associació s'està difuminant, i als Estats Units, el càncer de pulmó és el segon en incidència entre les dones, però el primer en mortalitat entre el gènere femení, per davant del càncer de mama². Aquest canvi en el gènere també s'està veient en el nostre entorn però en menor intensitat que als EEUU, i segons l'últim informe de la incidència del càncer a Catalunya, el càncer de pulmó és el quart en incidència i el tercer en mortalitat entre les dones³. Per tant, podem dir que el càncer de pulmó és un problema de salut de vital importància arreu del món amb l'inici d'una "possible epidèmia" del càncer de pulmó entre les dones.

El tractament del càncer es basa en *factors pronòstics* (aquells que marquen el curs de la malaltia independentment del tractament, com és l'estadi de la malaltia) i en els últims anys, en *factors predictius* (aquells que permeten seleccionar el tractament per aquell pacient en concret). Els factors predictius són els que permeten la individualització del tractament. En algunes patologies, els factors predictius alhora poden ser pronòstics, com els receptors hormonals i el Her2neu en el càncer de mama; i en altres càncers quasi orfes de tractament, el descobriment dels factors predictius ha suposat un canvi en el tractament d'aquestes patologies com la mutació el BRAF(V600E) en el melanoma maligne metastàtic⁴ o l'amplificació del Her2neu en el càncer gàstric avançat⁵.

La correcta subclassificació histològica del carcinoma no microcític de pulmó és de vital importància en els últims anys per a la presa de decisions terapèutiques, ja que els pacients que no estan sub-tipats histològi-

cament tenen una pitjor evolució clínica, probablement degut a que no reben el tractament òptim i no al fet que aquests tumors siguin més agressius⁶. La utilització d'un panell d'immunohistoquímica (TTF1, p63, citoqueratina 5 i 7) ajuda a tipificar aquells tumors que des d'un punt de vista morfològic no són classificables⁷.

Durant molt anys el tractament del càncer de pulmó no microcític avançat ha estat un procés on l'oncòleg, sense tenir en compte el subtipus histològic, pautava diferents règims de quimioteràpia de combinació que aportaven, independentment de l'esquema escollit, uns resultats similars (respostes al tractament al voltant del 20-25% i supervivències de 8-10 mesos)⁸. L'any 2007 un estudi va demostrar per primera vegada que la histologia, i en concret la histologia no escamosa, era predictiva de la resposta a un esquema de quimioteràpia basat en cisplatí/pemetrexed (fàrmac antifolat). En aquest estudi, un subanàlisi va demostrar que els adenocarcinomes es beneficiaven d'aquesta combinació però no els carcinomes escamosos⁹. Aquest fet es creu que és degut a que els adenocarcinomes tenen nivells més baixos de timidilat sintasa (enzim diana del pemetrexed) que els carcinomes escamosos, d'aquí que l'eficàcia del fàrmac sigui histologia-dependent¹⁰.

La correcta sub-classificació histològica és també fonamental per evitar administrar determinats citotàtics que podrien provocar efectes secundaris en determinats subtipus histològics de càncer de pulmó. El bevacizumab és un anticòs monoclonal amb acció antiangiogènica. Quan es combina amb la quimioteràpia augmenta la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó avançat, però sembla que aquest efecte beneficiós és més marcat en adenocarcinomes, però el risc de provocar hemoptisis major com efecte secundari és més freqüent en carcinomes escamosos¹¹.

Per tant en la pràctica diària és de vital importància conèixer si estem tractant un carcinoma escamós o un adenocarcinoma de pulmó per poder decidir si administrem o no un determinat fàrmac que pot ser o no beneficiós o que pot causar toxicitats que poden arribar a ser mortals. Es a dir, la histologia ajuda a la individualització del tractament citostàtic des d'un punt de vista més ampli.

Quan parlem d'individualitzar el tractament en el càncer de pulmó no microcític ens referim a intentar determinar si hi ha cap factor predictiu que determini la presència d'una diana en aquell individu que permeti establir un tractament específic contra aquella diana. L'any 2011 es van presentar els resultats d'una plataforma en la que es van analitzar les mostres tumorals de 1.000 adenocarcinomes. El 54% dels adenocarcinomes presentaven alguna mutació, les més freqüents: KRAS en un 22%, EGFR 17%, translocació ALK 7%, i en un 97% dels casos aquestes mutacions eren mútuament excloents. El fet de conèixer aquestes mutacions va permetre que un 30% dels pacients poguessin rebre teràpies dirigides contra aquestes mutacions¹². Un fet destacable és que la majoria d'aquestes mutacions es donen en receptors transmembrana (com és la mutació a l'EGFR, *Epidermal Growth Factor Receptor*) que quan s'estimulen pel lligand es fosforil·len i envien senyals al nucli permetent la supervivència de la cèl·lula. Quan aquests receptors es troben mutats, aquests resten activats independentment de la presència o no del lligand mantenint la supervivència de la cèl·lula tumoral, és a dir, la cèl·lula tumoral es fa oncogènicament addictiva a aquesta alteració per continuar sobrevivint, cosa que fa que bloquejant aquesta mutació es bloqueji el mecanisme de subsistència de la cèl·lula tumoral¹³. Actualment les mutacions amb transcendència per a la pràctica clínica són la mutació de l'EGFR i la translocació de l'ALK. Per la resta de mutacions encara no hi ha fàrmacs aprovats en la pràctica habitual.

La mutació de l'EGFR apareix en aproximadament un 16% dels adenocarcinomes de la població caucàsica. Les mutacions més freqüents es donen en l'exó 19 i 21 i confereixen sensibilitat a fàrmacs orals que reverteixen aquesta mutació: gefitinib i erlotinib. Aquesta mutació és més freqüent en dones amb adenocarcinomes, no fumadores. Els pacients amb aquesta mutació (cal fer selecció per estudi molecular i no basat en criteris clínics) i que reben aquests fàrmacs aconseguen doblar el percentatge de respostes respecte les que obtindrien si els tractéssim amb

quimioteràpia i duplicar el temps que tarda el tumor en progressar¹⁴, aportant benefici en qualitat de vida. Les tècniques d'immunohistoquímica podrien ajudar a valorar quins pacients podrien tenir l'EGFR mutat, ja que sembla que els adenocarcinomes amb TTF1 positiu més freqüentment tenen la mutació respecte els adenocarcinomes TTF1 negatiu¹⁵. Actualment la determinació de la mutació de l'EGFR pot realitzar-se tant en mostra citològica com de biòpsia¹⁶.

La translocació ALK apareix en un 5% de la població. Crizotinib és el fàrmac oral per tractar aquesta translocació que es troba pendent d'aprovació en els propers mesos. De nou els pacients amb aquesta translocació i que reben el fàrmac oral, respecte la quimioteràpia convencional augmenten les respostes i dupliquen el temps que tarda el tumor en progressar¹⁷. Els pacients amb adenocarcinoma amb cèl·lules en anell de segell són els que més freqüentment poden tenir la translocació de l'ALK, pel que la morfologia de l'adenocarcinoma podria ajudar a valorar per quina mutació es podria començar l'estudi molecular. Tot i que aquesta translocació és més freqüent en homes, joves i no fumadors, és la presència de la translocació la que determina que es pugui rebre el fàrmac i no les característiques clíniques. Fins el moment actual la tècnica acceptada per determinar la translocació d'ALK és el FISH, però sembla que hi ha una correlació entre els resultats obtinguts per tècniques d'immunohistoquímica i el FISH, pel que es considera, al igual que el HER2neu en càncer de mama, que la tinció d'immunohistoquímica podria servir com a *pre-screening* abans de realitzar el FISH¹⁸.

Per tant el resultat d'adenocarcinoma proporciona la possibilitat de poder fer un estudi molecular que permeti un tractament personalitzat. És per aquest motiu que la Societat Espanyola d'Anatomia Patològica junt amb la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica han creat una guia de consens en la que a part de recollir la necessitat de la tipificació histològica, s'especifica que els pacients no fumadors i amb histologia no escamosa són els pacients candidats a realitzar un estudi molecular¹⁹.

En el cas dels carcinomes escamosos també s'han descrit alteracions moleculars (amplificació FGFR2, etc...) però fins el moment actual no hi ha cap fàrmac específic contra aquestes alteracions²⁰.

El fet de poder individualitzar el tractament del càncer de pulmó, ja sigui per diferenciació histològica o per estudi molecular, ha permès augmentar la supervivència dels pacients. El treball multidisciplinar que

es realitza en els comitès de tumors és fonamental i tots els especialistes que participen en el diagnòstic del càncer de pulmó (radiologia, pneumologia, anatomia patològica, biologia molecular) influeixen en el tractament que podrem oferir als pacients. Un treball coordinat ajuda a agilitzar l'enviament de mostres i redueix el temps d'espera per poder iniciar un tractament i pot reduir l'angoixa del pacient.

Per tant podem concloure que:

- Cal realitzar tincions d'immunohistoquímica en aquells tumors que per criteris morfològics no es poden classificar com adenocarcinomes o com carcinomes escamosos.
- La diferenciació histològica permet valorar fàrmacs citostàtics on la seva eficàcia o toxicitat depèn del subtipus histològic.

- Els adenocarcinomes es poden associar, encara que en un grup reduït, amb la presència de determinades mutacions que permeten tractaments personalitzats poc tòxics que augmenten les respostes i milloren la qualitat de vida dels pacients.
- Les característiques morfològiques dels adenocarcinomes (com per exemple: cèl·lules en anell de segell) i les troballes immunohistoquímiques poden orientar sobre el tipus d'alteració molecular que pot tenir o no el pacient.
- En la nostra pràctica clínica habitual, els oncòlegs necessitem conèixer el tipus de tumors per poder oferir als pacients el tractament més adient per la seva patologia, adaptat a la seva situació clínica i reduir al màxim la toxicitat, intentant en la mesura que sigui possible augmentar la seva qualitat de vida.

Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2011; 127: 2893-2917.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30.
3. www.premsa.gencat.cat/pres_fsvp
4. Young K, Minchom A, Larkin J. BRIM-1, -2, and -3 trials: improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAF(V600E) mutation. *Future Oncol* 2012; 8: 499-507.
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-97.
6. Ou SHI, Zell J. Carcinoma NOS is a common histological diagnosis and is increasing in proportion among non-small cell lung cancer histologies. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1202-11.
7. Righi I, Graziano P, Fornari A et al. Immunohistochemical subtyping of nonsmall cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. *Cancer* 2011; 117: 3416-23.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
9. Scagliotti GV, Parkih P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with Advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
10. Shimizu T, Nakanishi Y, Nakagawa Y et al. Association between expression of thymidilate synthase, dihydrofolate reductase, and glycinamide ribonucleotide formyltransferase and efficacy of pemetrexed in Advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 4589-96.
11. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
12. Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *ASCO* 2011, Abstract CRA 7506.
13. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung adenocar-

cinoma activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004; 305: 1163-7.

14. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
15. Sun PL, Seol H, Lee HJ et al. High incidence of EGFR mutations in Korean men smokers with no intratumoral heterogeneity of lung adenocarcinoma: correlation with histologic subtypes, EGFR/TTF1 expressions, and clinical features. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 323-30.
16. Lozano MD, Zulueta JJ, Echeveste JI et al. Assessment of epidermal growth factor receptor and KRAS mutation in cytological stained smears of non-small cell lung cancer patients > correlation with clinical outcomes. *Oncologist* 2011; 16: 877-85.
17. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with Advanced ALK-positive NSCLC (PROFILE 1007). *Esmo* 2012 (Abstract 2862).
18. Just PA, Cazes A, Audeborg A et al. Histologic subtypes, immunohistochemistry, FISH or molecular screening for the accurate diagnosis of ALK-rearrangement in lung cancer: a comprehensive study of caucasian non-smokers. *Lung Cancer* 2012; 76: 309-15.
19. Garrido P, de Castro J, Concha A et al. Guidelines for biomarker testing in Advanced non-small-cell lung cancer: A national consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 338-49.
20. Pérez-Moreno P, Brambilla E, Thiomas R, Soria JC. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2443-51.

Visita a la catedral de Tarragona





Carcinoma adenoide quístic de pulmó, bilateral i multifocal

Antoni Urban Ramón

Hospital Sant Jaume. Calella. Barcelona. CSMS

Cas clínic

Dona de 62 anys d'edat que ingressa al nostre centre hospitalari per realitzar una punció aspiració amb agulla fina (PAAF) d'un dels nòduls pulmonars perifèrics. Pacient asimptomàtica i sense cap tipus d'antecedents patològics significatius ni intervencions quirúrgiques prèvies, que va ser diagnosticada de petits nòduls pulmonars bilateral per una radiografia de tòrax preoperatòria a una varicectomia. La TAC va confirmar les lesions nodulars, la més gran de 2 cm de diàmetre localitzat al lòbul inferior esquerre, i sense evidència d'adenopaties mediastíniques (Fig. 1).

Troballes citològiques

Es va realitzar la PAAF del nòdul de 2 cm aconseguint escàs material hemàtic. Les extensions citològiques mostraven escassos grups cel·lulars tumorals de configuracions esfèriques, pseudocribiformes i tubulars, en-

voltant glòbuls de material blau pàl·lid amb la tinció de Papanicolaou (Fig. 2). Cèl·lules neoplàsiques de nuclis rodons i/o ovalats, homogenis i de cromatina densa, alguns amb un petit nuclèol central. Absència de figures de mitosi i d'un marcat pleomorfisme cel·lular. Fons de les preparacions citològiques hemàtiques amb presència d'escasses cèl·lules neoplàsiques aïllades (Fig. 3).

El bloc cel·lular va ser escàs amb ocasionals grups cribiformes de cèl·lules tumorals amb material a la llum glandular positiu per la tinció de "Blau Alcian". Les cèl·lules van expressar immunotinció positiva per la, CK7, CAM 5.2, actina múscul llis i focalment per la proteïna S-100, i per el marcador TTF1 (Fig. 4), amb negativitat per marcadors neuroendocrins.

Diagnòstic citològic

Es va fer el diagnòstic citològic de compatible amb carcinoma adenoide quístic (CAQ). En un altre centre

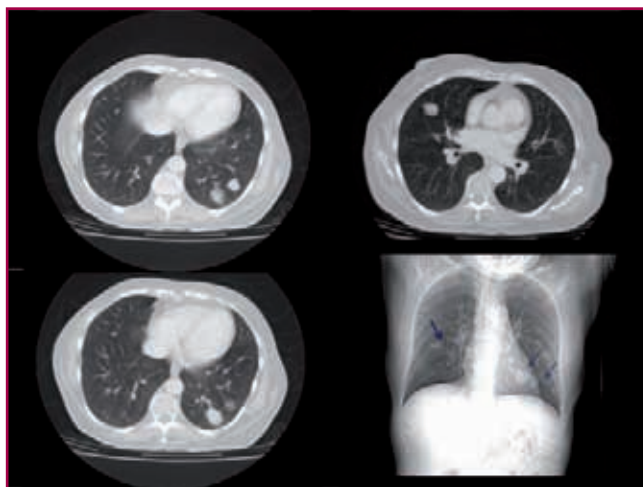


Figura 1. TAC pulmonar amb múltiples i bilaterals nòduls tumorals.

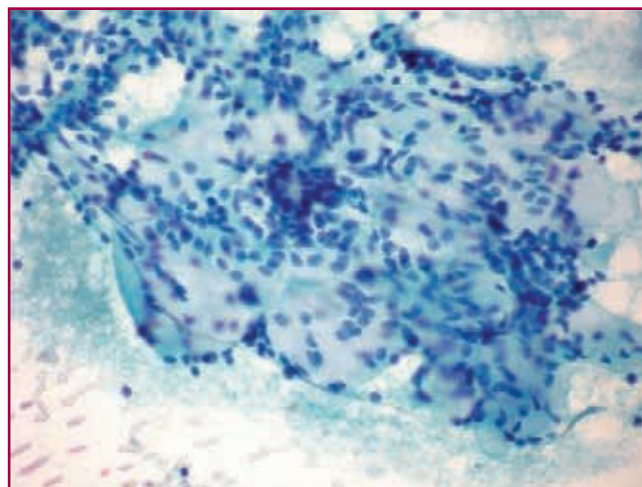


Figura 2. Cel·lulars tumorals de configuracions pseudocribiforme, envoltant glòbuls de material blau pàl·lid amb la tinció de Papanicolaou.

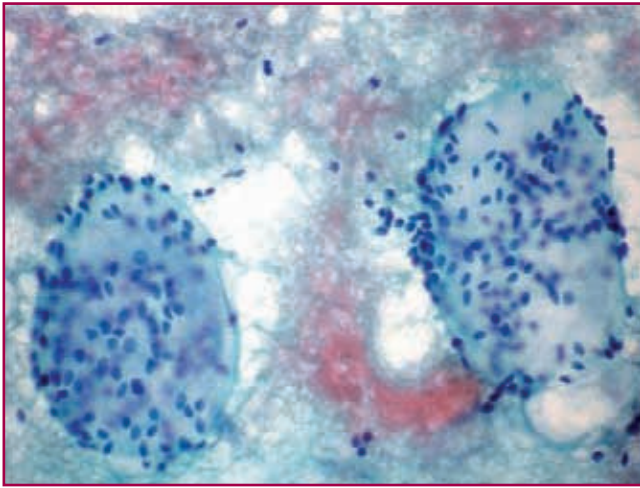


Figura 3. Cèl·lules tumorals de nuclis homogenis i rodons, en grups esfèrics i ocasionals cèl·lules aïllades sobre el fons hemàtic.

hospitalari es va dur a terme la BAG del nòdul més gran del lòbul inferior esquerre i ens van confirmar el diagnòstic del CAQ. L'estudi per imatge en la recerca d'un tumor primari de glàndula salival o mucosecretora extrapulmonar va resultar negatiu. L'absència d'un primari extrapulmonar i positivitat pel biomarcador TTF1 de les cèl·lules tumorals ens van orientar el probable origen pulmonar del CAQ.

La pacient es va negar a efectuar qualsevol tractament oncològic i en tres anys de seguiment les imatges pulmonars continuen estables i sense aparent evolució de la malaltia tumoral.

Discussió

El carcinoma adenoide quístic és un tumor més propi de les glàndules salivals, representa el 22% dels tumors malignes de les glàndules salivals de la regió maxil·lofacial i oral, amb capacitat de recidiva, invasió per via hematògena i de metastasi a distància, principalment a pulmó, seguit del fetge i cerebral. El CAQ pot afectar a altres localitzacions. Se'n han descrit a la mama, úter, cèrvix, esòfag, pròstata i pulmó.

El CAQ primari de pulmó és extraordinàriament inusual, representa del 0,1 a 0,2% de les neoplàsies pulmonars, confinat principalment a la tràquea i en els bronquis principals, per lo que poden manifestar clínica de dispnea, tos, sibilàncies i hemoptisis, a diferència dels tumors de localització més perifèrica, que solen ser més silenciosos o asimptomàtics.

El carcinoma adenoide quístic d'origen pulmonar mostra habitualment un baix grau d'agressivitat bi-

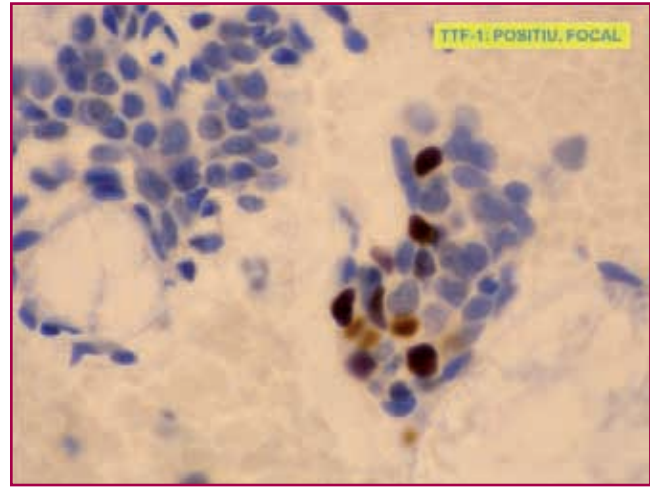


Figura 4. Bloc cel·lular: positivitat focal pel marcador TTF-1 de les cèl·lules tumorals del CAQ.

ològica, amb una supervivència prolongada després de la resecció de la lesió tumoral entre 7,5 i 9,8 anys. S'han descrit recurrències als 30 anys del diagnòstic inicial del CAQ de pulmó. Per tant, aquests malalts requereixen un seguiment prolongat.

Una conducta més agressiva del carcinoma adenoide quístic és més probable que vingui condicionada pel tipus de patró histològic del tumor. Un predomini del patró sòlid tumoral mostrarà una major capacitat d'invasió perineural i hematògena, afavorint recidives locals i metastasi a distància respectivament, que amb respecte al predomini del patró cribiforme/tubular, de comportament biològic més benigne.

El diagnòstic diferencial citològic s'ha de realitzar amb els tumors de patró tubular/cribiforme primaris i metastàtics de pulmó (ex. adenocarcinoma mucinos i carcinoma mucoepidermoide), i quan el patró tumoral és més de tipus sòlid amb els tumors neuroendocrins, especialment amb el tumor carcinoide i carcinoma escamós variant basaloide o de cèl·lula petita. L'absència d'expressió dels marcadors neuroendocrins i les característiques cromàtiques nuclears, amb l'absència d'un major grau d'atípia i del pleomorfisme cel·lular, descartar les possibilitats dels tumors malignes mencionats, deixant com a única possibilitat la metastasi d'un carcinoma adenoide quístic de localització extrapulmonar.

Les cèl·lules tumorals del carcinoma adenoide quístic expressen marcadors epitelials i mioepitelials, però una dada significativa és la positivitat pel marcador tumoral TTF-1 de les cèl·lules neoplàsiques del CAQ de pulmó, que reforça el probable origen tumoral en les glàndules mucosecretors de la mucosa bronqui-

al, tal com s'han descrit en algunes publicacions i que també succeeix en el present cas clínic.

L'excepcionalitat del CAQ també ve donada per la seva presentació pulmonar múltiple i bilateral, amb la positivitat per la TTF-1 d'algunes de les cèl·lules tumorals com a marcador que defineix el seu origen pulmonar.

Conclusió

El carcinoma adenoide quístic primari de pulmó representa menys del 0,2% de tots els tumors malig-

nes pulmonars, amb un comportament biològic lent i habitualment poc agressiu. La immunopositivitat de les cèl·lules tumorals per la TTF-1 ens és útil com a marcador biològic per definir l'origen pulmonar del CAQ.

La bilateralitat i multifocalitat pulmonar del CAQ no ens te d'excloure de forma categòrica la possibilitat de l'origen tumoral en les glàndules mucosecretories de la mucosa bronquial, si la recerca per a un carcinoma adenoide quístic extrapulmonar resulta del tot negativa, i la immunotinció de les cèl·lules tumorals del pulmó expressen positivitat pel biomarcador TTF-1.

Bibliografia

1. Nonomura A, Mizukami Y, Nakamura S, et al. Peripheral adenoid cystic carcinoma of the lung. *J Jpn Soc Clin Cytol.* 1992; 31: 998-1003.
2. Eberhardt K, Hartmann W, Städtler F, Hartung W. [Bilateral multiple pulmonary coin lesions-adenoid cystic carcinoma of the lung with 14-year follow-up]. *Pneumologie.* 1994 Oct;48(10):769-71..
3. Moran CA, Suster S, Koss MN. Primary adenoid cystic carcinoma of the lung: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Cancer* 1994;73:1390-1397.
4. Tumbeiro M., Acuña A., y García J.M Carcinoma adenoquístico de pulmón con comportamiento agresivo. A propósito de un caso. Consideraciones sobre el tratamiento *EUMOSUR*, 2000; 12, 4: 225-227.
5. Ratto GB, Alloisio A, Costa R , Chiaramondia M. Primary Peripheral Adenoid Cystic Carcinoma of the Lung. A Case Report *Acta chir belg*, 2003, 103: 414-415.
6. Qiu S, Nampoothiri MM, Zaharopoulos P, Logrono R. Primary pulmonary adenoid cystic carcinoma: Report of a case diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 51-56.
7. Kitada M, Otsuka Y, Otoguro Y et al. Adenoid cystic carcinoma of the peripheral lung: a cases report. *World J Surg Oncol.* 2010; 8: 74.
8. Chon S-H et al, Primary Peripheral Pulmonary Adenoid Cystic Carcinoma: Report of A Case Diagnosed by Fine Needle Aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2011; 39(4): 283-287.

Adenocarcinoma de pulmó: Correlació clínico-patològica

M. Teresa Salvadó Usach, Joaquín Jaén Martínez, M. Del Mar Barberà Marro,
Tomás Álvaro Naranjo
Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa. Tarragona

Història clínica

Home de 74 anys, exfumador des de fa quatre anys i mig de 4 paquets de cigarrets per dia. Presenta infiltrats pulmonars bilaterals, adenopaties mediastíniques i metàstasi suprarenal. Ens envien BAS per estudi citològic.

Troballes citològiques

Les extensions citològiques van ser molt cel·lulars, amb fons brut, gran quantitat de cel·lularitat inflammatòria i cel·lularitat atípica agrupada en formacions tridimensionals, irregulars i/o papil·lars (Fig. 1) amb nuclis grans, irregulars, cromatina grollera, reforç de la membrana nuclear, nuclèol gran i eosinòfil i citoplasma microvacuolat. En el bloc cel·lular obtingut es veia idèntica cel·lularitat (Fig. 2).

Diagnòstic: ADENOCARCINOMA.

Davant d'aquest resultat i, sobretot, de la informació nova de que aquest pacient havia sofert feia 4 anys i mig una nefrectomia, a un altre hospital, essent el diagnòstic: CARCINOMA DE CÈL·LULES RENALS DE TIPUS PAPIL·LAR SUBTIPUS 1, es va parlar amb els clínics, que van dir que els hi semblava primari de pulmó, però les característiques morfològiques de les cèl·lules i les seves agrupacions ens suggeria que també podíem estar davant d'una metàstasi pel que es van fer tècniques immunohistoquímiques que van resultar:

Vimentina positiva

CK7 positiva

CD10 negativa però amb positivitat focal
en algunes cèl·lules i CK20, P63,

Cèl·lules renals i TTF1 negatives

Així, després de considerar les dades clíniques, citològiques i immunofenotípiques, el diagnòstic citològic proposat va ser: Adenocarcinoma primari de pulmó.

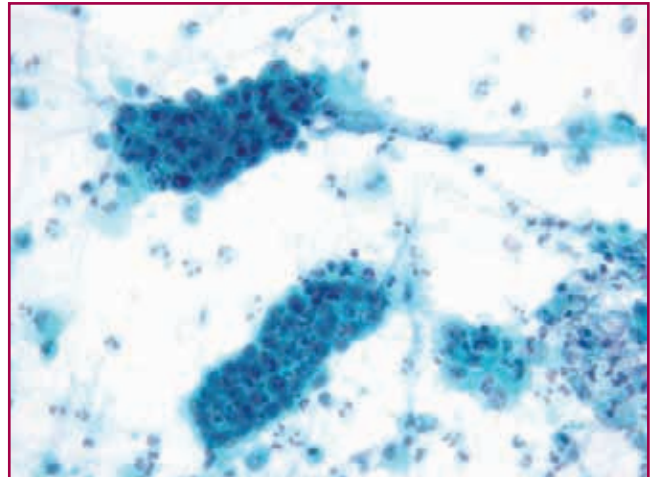


Figura 1.

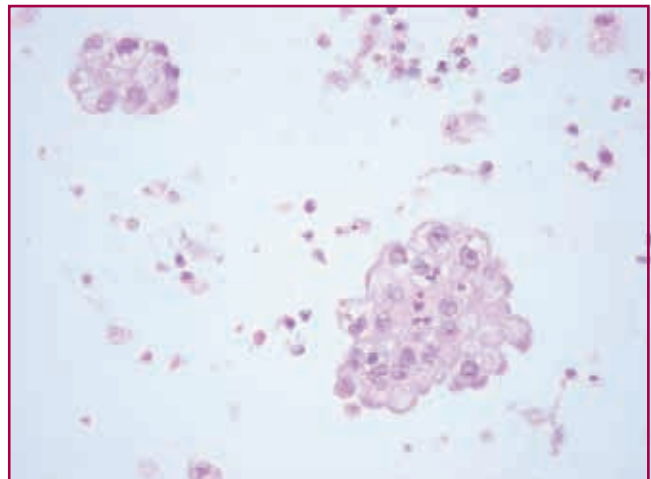


Figura 2.

Discussió

Sempre és molt important la correlació clínico-patològica però en aquests casos encara ho és més.

Morfològicament les cèl·lules tenien totes les característiques citològiques d'adenocarcinoma i l'arquitectura podia ser tant d'un primari de pulmó com metastàtic.

El fet de que el TTF1 i el cèl·lules renals foren negatius no va ser concloent del seu origen (primari de pulmó o metastàtic de ronyó).

El cas va passar pel Comitè de Pulmó de l'hospital, que amb totes les dades, sobretot amb el fet de presentar clínicament adenopaties mediastíniques i la metastasi suprarenal, va decidir tractar-lo com a primari de pulmó.

Tres mesos després del diagnòstic el pacient es troba bé, tolera prou bé la quimioteràpia, està a punt de rebre la quarta tanda i està citat per dintre de tres setmanes per nou control.

PAAF d'un carcinoma adenoide quístic a mama

N. Arona, R. Bejarano, N. Guionnet, S. Blázquez

Hospital Sant Pau i Santa Tecla. Xarxa Sanitària i Social Santa Tecla.

Tarragona

Història clínica

Dona de 47 anys, sense antecedents patològics d'interès. En una revisió mamogràfica se li observa a mama esquerra una zona pseudonodular, ben delimitada de 10 x 4mm de diàmetre. A la mama dreta se li detecta un nòdul sòlid, hipocòic i bilobulat de 16 x 10 x 12 mm de diàmetre i petites imatges quístiques de 2 mm.

Es realitza una doble punció/aspiració amb agulla fina (PAAF) del nòdul bilobulat que s'orienta com a fibroadenoma.

Citologia

Macroscòpicament, les punccions del nòdul de la mama dreta estan constituïdes per escàs material d'aspecte mucoide i lleugerament hemàtic. Les extensions mostren escassa cel·lularitat d'aspecte basaloide, de nuclis arrodonits, hiper Cromàtics i lleugerament irregulars, amb un petit nuclèol i citoplasmes escassos i mal definits. Aquestes cèl·lules es disposen en plaques poc cohesives i en grups petits tridimensionals. Al Diff-Quik veiem que alguns d'aquests grups estan associats a esferules de material metacromàtic

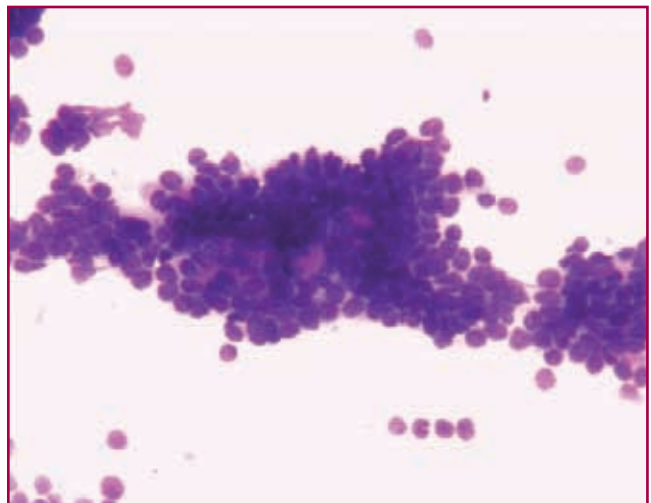
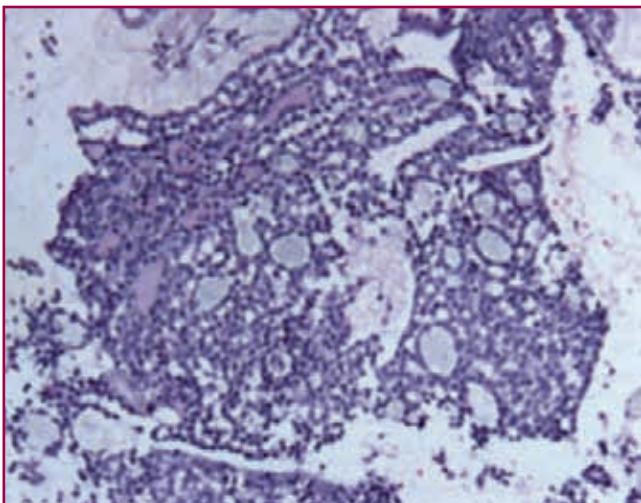
d'aspecte hialí. Al fons de les extensions podem observar també un material amorf d'aspecte mucinos. Al bloc cel·lular, la població de cèl·lules es disposa segons un patró cribiforme amb substància d'aspecte mucinos als espais quístics.

Discussió del cas

Amb les característiques citològiques abans esmentades i per la presència del material hialí en petites esferes i el material mucinos present al bloc cel·lular, pensem que la lesió podria ser un carcinoma adenoide quístic.

Aquesta entitat és molt poc comuna a la mama i, revisant la literatura, es poden plantejar els següents diagnòstics diferencials, des del punt de vista citològic:

1. Esferulosi col·làgena.
2. Carcinoma lobel·lar.
3. Carcinoma ductal, variant cribiforme
4. Carcinoma mucinos.



Esferulosi colàgena

Es tracta d'una lesió benigna. És una troballa accidental a les biòpsies de mama. Rarament forma una massa palpable. Acostumen a apareixer en el context d'una hiperplàsia ductal benigna, amb cèl·lules de metaplàsia apocrina, on esfèrules de material extracel·lular tipus membrana basal, estan envoltades de petites cèl·lules epitelials benignes.

Carcinoma lobel·lar

Atípia cel·lular poc aparent. Citoplasma escàs i poc visible. Les cèl·lules poden disposar-se disperses i en fileres. Poden haver-hi vacuoles de mucina citoplasmàtica. No es veu material de membrana basal ni substància mucinosa extracel·lular.

Carcinoma ductal, variant cribiforme

La cel·lularitat maligna pot mostrar graus variables de diferenciació i atípia. Es presenta en grups i plaques irregulars, i amb cèl·lules aïllades sobre un fons de diàtesi tumoral. Es poden veure grans plaques de cèl·lules amb un patró cribiforme. No s'evidencia material tipus membrana basal.

Carcinoma mucinós

Les cèl·lules mostren poca atípia i tenen un citoplasma ampli i eosinòfil. A les extensions s'observa abundant material d'aspecte mucinós dins del que s'hi observen grups cel·lulars.

En el nostre cas, els estudis d'immunohistoquímica sobre el bloc cel·lular expressen positivitat per a CK 7 i Actina. Els receptors hormonals per a estrògens són negatius, mentre que un 30% de les cèl·lules mostren positivitat per a receptors de progesterona. Igualment, s'observa positivitat a les tècniques de Blau Al-

cià i PAS, que evidencien la presència de substància mucoide i de material de membrana basal.

El diagnòstic citològic va ser: *extensió citològica compatible amb carcinoma adenoide quístic*.

Aquest diagnòstic va ser confirmat posteriorment en la peça de la tumorectomia.

El carcinoma adenoide quístic és una variant poc freqüent del carcinoma ductal infiltrant. És un tumor de baix grau de malignitat i representa el 0'1% dels carcinomes de mama, presentant-se amb més freqüència en dones de més de 40 anys. Aquesta lesió es localitza en un 50% dels casos en la zona central o sub-periareolar de qualsevol de les dues mames.

Clínicament es pot detectar com una massa palpable. Rarament la secreció pel mugró n'és un símptoma.

Radiològicament, la imatge mostra una lesió nodular ben circumscrita que es pot acompanyar de microcalcificacions, encara que poques vegades es poden veure a la mamografia.

Histològicament és molt similar al que trobem a la glàndula salival. Pot presentar tres patrons: trabecular-tubular, sòlid i, el més característic, cribiforme.

Els estudis d'immunohistoquímica mostren que aquest tumor, la majoria de vegades, presenta negativitat per als receptors hormonals tot i que es documenten casos on es mostra positivitat per a estrògens i progesterona o sols per a un d'ells.

El prònòstic d'aquesta lesió a mama és excel·lent. Poques vegades es disemina via limfàtica i la seva recurrència és deguda a una excisió incompleta. S'observen metàstasis a distància en un 10% dels casos, més freqüentment a pulmó. Per tant, es recomana seguiment del cas després del tractament.

Bibliografia

Atkinson Barbara F., Atlas de Diagnóstico Citopatológico. Ed. Elsevier, 2005.

Rosai J., Surgical Pathology, vol.2. Ed. Elsevier 2011.

Tavassoli Fattaneh A., DEVILEC P., Tumors of the Breast and Female Genital Organs. WHO. IARC press 2003.

Mahmoud A, Hill DH, O'Sullivan MJ, Bennett MW. Cylindroma of the breast: a case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2009 Sep 2;4:30.

Pandya AN, Shah P, Patel R, Patel PR. Adenoid cystic carcinoma of breast and the importance of differentiation from collagenous spherulosis by FNAC. J Cytol. 2010 Apr;27(2):69-70.

Wang S, Ji X, Wei Y, Yu Z, Li N. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Review of the literature and report of two cases. Oncology Letters. 2012 Oct;4(4):701-704.

Limfoma de Hodgkin primari de glàndula tiroide

Núria Pardo i Matamoros

Hospital General de Granollers. Barcelona

Cas clínic

Dona de 75 anys, asimptomàtica, remesa de neurologia per GMN detectat arran d'ecografia de TSA. En ecografia: lòbul dret amb zona trabeculada sense aspecte nodular i al lòbul esquerre, nòdul ben definit amb centre anecòic. Ambdós lòbuls amb PAAF benigna. En ECO de control al cap de 2 anys, el lòbul dret es mostra marcadament hipocòic i mal definit, pel que es repeteix la PAAF. Anticossos antitiroïdals negatius.

Estudi citològic

Extensions amb ocasionals cèl·lules fol·liculars i marcat predomini de cèl·lules limfoïdes en diferents estadis madurats, alguns eosinòfils i ocasionals cèl·lules de mida gran amb nuclis irregulars amb macro-nuclèols i escàs citoplasma. Diagnòstic: **Lesió amb escàs component tiroïdal i dens infiltrat limfoïde amb atípies. No es pot descartar un procés limfoproliferatiu tipus Hodgkin o altres.**

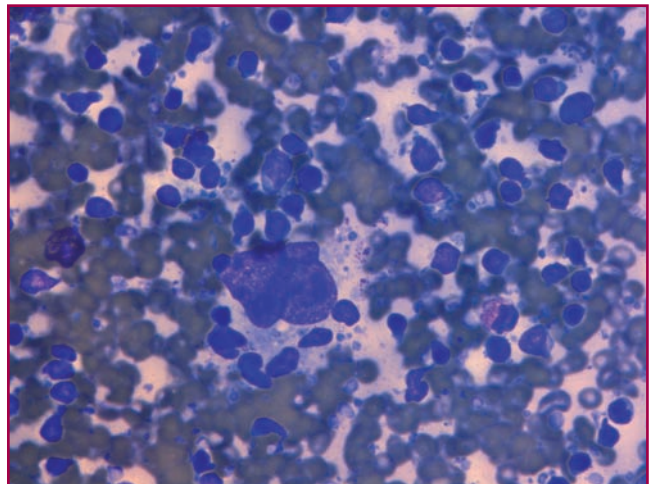
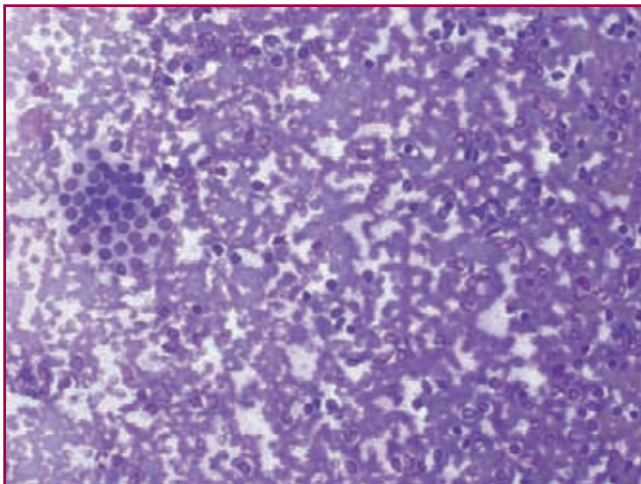
En Comitè de Tiroide es decideix realitzar lobectomia dreta diagnòstica.

Estudi histològic

Escassa representació de teixit tiroïdal amb tiroiditis limfocitària i proliferació limfoïde en forma de nòduls de diferents mides amb abundants cèl·lules grans, amb nuclèol i halo perinucleolar amb positivitat per a CD20, CD30, EMA, positivitat focal per a CD23, bcl-2, bcl-6 i CD10i abundants cèl·lules dendrítiques CD21 positives. Negativitat per a CD3, CD5 i CD15. Cel·lularitat acompanyant fonamentalment T. Diagnòstic: **Afectació tiroïdal per limfoma de Hodgkin de tipus predomini limfocitari nodular o paragranuloma.**

Discussió

El limfoma representa de l'1 al 5% dels tumors malignes de tiroide. Es dona més en dones en la 6^a dècada i majoritàriament amb història de tiroiditis de Hashimoto. Majoritàriament es tracta de limfomes B, 1/3 Limfoma DLBCL, 1/3 limfoma MALT i 1/3 són formes mixtes d'ambdós tipus. Limfomes de Hodgkin, plasmocitomes i limfomes T són molt rars. Quan es tracta d'un Limfoma MALT, el diagnòstic citològic és difícil degut a que té característiques semblants a la



limfadenitis reactiva. Quan es tracta d'un DLBCL el diagnòstic de malignitat no és difícil, però s'ha de fer de diagnòstic diferencial amb el melanoma, carcinoma indiferenciat, carcinoma medul·lar o anaplàstic.

Pel que fa al Limfoma de Hodgkin amb predomini limfocític nodular o paragranuloma, representa, segons els estudis, del 3,2 al 6,5 % dels Limfomes de Hodgkin. En aquesta categoria, les cèl·lules atípiques anomenades cèl·lules en "pop corn" i també L&H tenen un immunofenotip diferent de les cèl·lules RS. Són cèl·lules B del centre germinal a diferència de les RS i Hodgkin del LH clàssic. Expressen Ag B com CD45 i són CD15 i CD30 negatives.

L'arquitectura del gangli està substituïda totalment o parcial per un infiltrat nodular de limfòcits petits, histiòcits epitelioides i cèl·lules "pop corn". Són cèl·lules grans amb nuclis polilobulats amb cromatina vesicular i nuclèols, sovint múltiples i basòfils i amb escàs citoplasma.

El pronòstic dels pacients en estadi I o II és molt bo amb el 80% de supervivència a 10 anys. En alguns països, en l'estadi I fins i tot no es fa tractament després de la ressecció del gangli afectat. En els estadis avançats el pronòstic és dolent i en el 3-5% dels casos hi ha progrés cap a Limfoma B de cèl·lula gran.

Mesotelioma de tipus epitelioides. Diagnòstic per punció/aspiració amb agulla fina de 22 g guiada per ecoendoscopi (USE-PAAF)

Ll. Garcia, N. Combalia, M.R. Escoda

UDIAT-Centre Diagnòstic

Corporació Sanitària I Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

Història clínica

Dona de 46 anys sense antecedents patològics d'interès que consulta al nostre centre per tos seca de 2-3 mesos d'evolució, dispnea progressiva, dolor pleurític dret de 14 dies d'evolució i pèrdua de pes.

Es realitza TAC toràcic que mostra un embassament pleural dret massiu, amb colapso de pràcticament tot el pulmó dret. A nivell basal prevertebral es visualitza una massa de parts toves, irregular, adjacent a l'esòfag, d'uns 6 x 4,4 x 4,3 cm i adenopaties paracardíiques dretes.

Es practica toracocentesi i biòpsia pleural amb el resultat de cel·lularitat mesotelial reactiva. Es decideix realitzar USE-PAAF de la lesió periesofàgica.

Troballes citològiques

Les extensions de fons hemàtic, estan constituïdes per cèl·lules de mida inter-mitja, arrodonides, disposades en grups dehiscent tridimensionals (Fig. 1), que presenten nuclis irregulars, de cromatina granular, nuclèol, reforçament de la membrana nuclear i citoplasma ocasionalment microvacuolitzat. (Fig. 2).

Al bloc cel·lular s'observen imatges similars i estructures acinars amb contingut de material eosinòfil. (Fig. 3).

Les tincions efectuades sobre el bloc cel·lular mostren material PAS positiu-diaxista sensible intracitoplasmàtic en les cèl·lules tumorals. Les tincions d'immunohistoquímica mostren positivitat per a Citoqueratina Cam5.2 i 19, Vimentina, Calretinina i WT-1; focal per a Citoqueratina 7 i negativitat per a Citoqueratines 20 i 5/6, CEA i TTF-1.

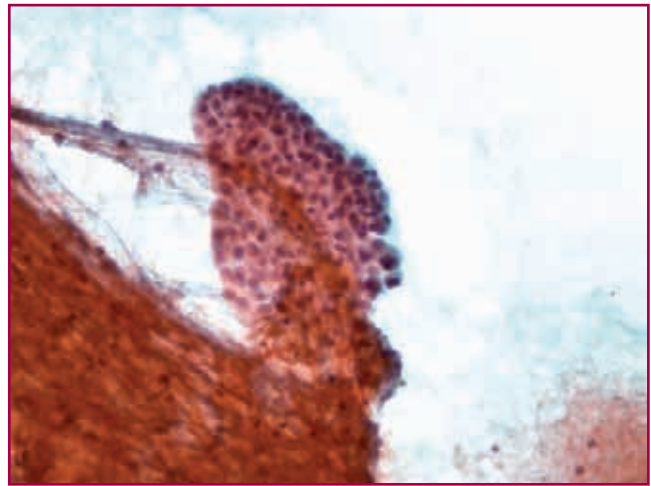


Figura 1.

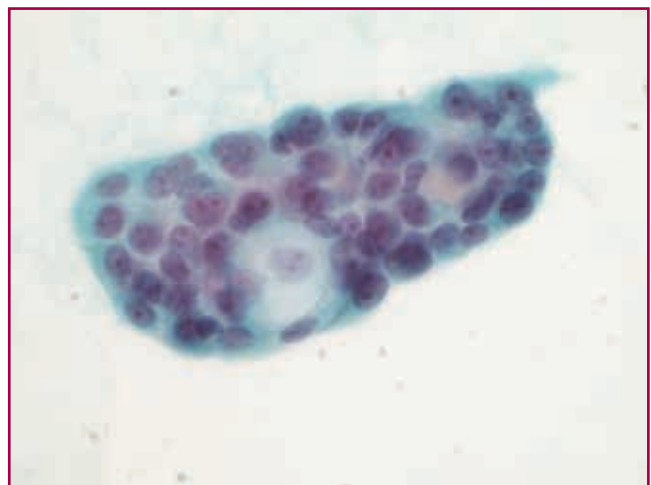


Figura 2.

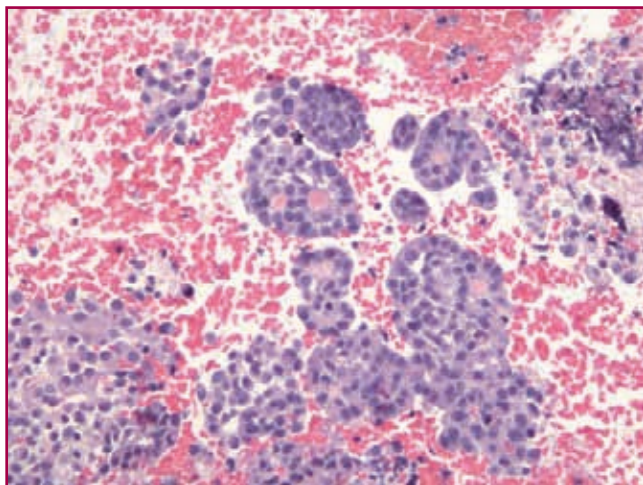


Figura 3.

Diagnòstic citològic de la USE-PAAF

El diagnòstic citològic de la USE-PAAF de la massa periesofàgica va ser:

Proliferació de cèl·lules mesoteliomatoses compatible amb MESOTELIOMA DE TIPUS EPITELIOIDE.

Amb aquest diagnòstic es practica posteriorment tactatge pleural i biòpsia que mostra cel·lularitat amb les característiques ja descrites a les extensions, amb infiltració del teixit fibrós, àrees de necrosi i el mateix perfil immunohistoquímic que l'obtingut al bloc cel·lular.

Reinterrogada la pacient refereix haver conviscut en la infància amb un familiar treballador de la fàbrica Uralita.

Evolució

Es decideix tractament amb QT sistèmica palilativa, presentant en un primer moment estabilitat de la malaltia i, posteriorment, dispnea progressiva fins a fer-se de repòs amb mal control simptomàtic, essent èxits un any després del diagnòstic.

Discussió

El MESOTELIOMA és poc freqüent, entre 0,35 i 1 cas/100.000 habitants/any.

El mesotelioma pleural és el més freqüent dels mesoteliomes, essent la seva incidència 9 vegades superior a la del mesotelioma peritoneal. Constitueix aproximadament el 3% de les neoplàsies malignes de pleu-

ra; és més freqüent en homes que en dones, essent l'edat d'aparició dels símptomes entre els 50-70 anys. En un 80% dels casos la seva etiologia és l'exposició a pols d'asbest, amb un període de latència de 20 a 40 anys. Altres possibles causes són la radioteràpia i les vacunes per a polio contaminades amb el virus Sv40 del simi.

La presentació clínica més freqüent és dolor toràcic difús, que ocasionalment pot ser de tipus pleurític o irradiat a l'espatlla, acompanyat d'embasaments pleurals. La dispnea, tos, debilitat i fatiga apareixen usualment en etapes més avançades de la malaltia.

La troballa radiològica més comú és l'opacitat irregular perifèrica del pulmó, associada a vessament pleural ipsilateral, amb evidència de pèrdua de volum, contracció del hemitòrax i absència de desviació del mediastí al costat contrari, malgrat els vessaments pleurals importants. El diagnòstic s'ha de sospitar quan es presenta engruiximent pleural que envolta al pulmó i el fixa al mediastí. La presentació com a massa tumoral amb metàstasis ganglionars és poc freqüent.

Des del punt de vista histològic, el mesotelioma es classifica en tres tipus:

- EPITELIOIDE, que abarca el 50% dels casos i en general és el de millor pronòstic i expectativa de vida. Presenta diversos subtipus (sòlid, glandular, adenoide-quístic,...).
- SARCOMATOIDE, representa entre el 7 i el 20% dels casos. Presenta cèl·lules fusiformes ben orientades d'aspecte fibroblàstic, amb ocasionals cèl·lules rodones u ovals i marcada hialinització.
- MIXTE ó BIFÀSIC, representa el 20-35% dels casos. Presenta trets histològics epitelials i sarcomatoides, co-existent àrees típiques de mesotelioma epitelial i d'altres sarcomatoides.

El diagnòstic citològic de mesotelioma és sovint molt difícil, sobretot en l'estudi dels líquids. Per a confirmar el diagnòstic és necessària la biòpsia, que es pot obtenir per toracoscòpia, laparoscòpia o per cirurgia pleural oberta i comprovar l'infiltració del teixit subjacent.

El diagnòstic diferencial s'ha de fer amb el mesoteli reactiu i amb tumors metastàtics, principalment carcinomes. El Mesotelioma maligne epitelioide pot ser indistingible citològicament d'un adenocarcino-

ma metastàtic. Cal fer un panell de tincions d'immunohistoquímica ampli i adequat segons el cas: Calretinina, CK 5/6, WT-1, EMA, P-53, Desmina, CEA, TTF-1, P63, CK20 i D2-40, per poder fer aquest diagnòstic.

El tractament pot ser **quirúrgic** (pleurectomia, neumectomia), **quimioteràpic** ó **radioteràpic**. Cap d'ells ha resultat curatiu i , en general, són poc efectius. El seu curs és ràpid i invariablement fatal, usualment durant els dos anys posteriors.

Bibliografia

Immunohistochemistry in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma:Trends in Australia and a literature review. A.Linton, S.Kao, J Vardy et al. Asia Pacific Journal of Clinical Oncology 2012.

Malignant mesothelioma: analysis of a hospital case series. S. Graia, F. Scafa, P. Baiardi, SM. Candura. Istituto Scientifico di Pavia .G Ital Med Lav Ergon, 2012 Jul-Sep; 34 (3 suppl): 558-60.

Rare pleural tumors. Erb CT, Johnson KM, Kim AW. Yale School of Medicine.Clin Chest Med, 2013 Mar; 34 (1): 113-36.

Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012. Update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, et al. Arch Pathol Lab Med 2012.

The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. A.Churg, F. Galateau-Salle .Arch Pathol Lab Med- Vol. 136, October 2012.

Carcinoma papil·lar sòlid de mama

M.L. Surrallés, X. Morlius, F. Garcia, C. González, J. Casalots, X. Tarroch
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona

Història clínica

Dona de 64 anys d'edat que consulta per telorràgia a mama esquerra. Es fa una citologia de la secreció amb el diagnòstic de lesió papil·lar.

Es realitza una ecografia, observant-se 2 nòduls, un en el quadrant inferior-intern de 16 x 9 mm i un altre en el quadrant inferior-extern de 9 x 6 mm. Es practica PAAF d'aquest nòdul més extern.

Troballes citològiques

Les extensions presentaven un fons hemàtic, amb cel·lularitat abundant. Les cèl·lules es disposaven aïllades, en plaques poc cohesives de mida variable i en grups papil·lars (Fig. 1). També hi havia fragments grans de teixit amb estructures vasculars i freqüents prolongacions d'aspecte papil·lar (Fig. 2).

Les cèl·lules eren poligonals o cúbiques, de citoplasma eosinòfil amb nuclis rodons o ovals, excèntrics, de

cromatina fina, nuclèol ocasional i lleu augment de la relació nucli-citoplasma (Fig. 3). No es van observar cèl·lules mioepitelials.

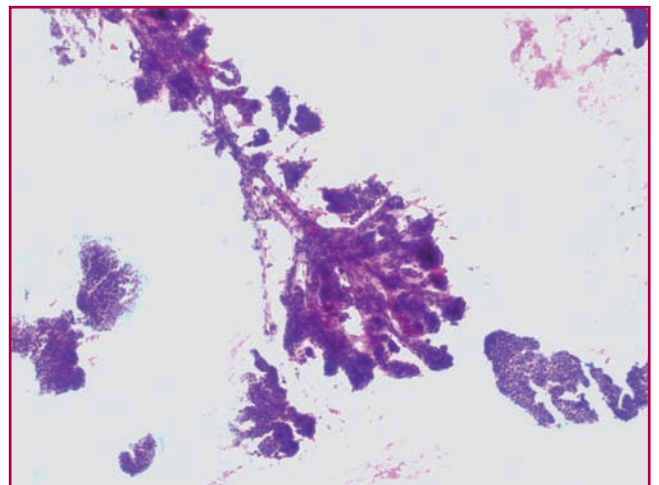


Figura 2. Fragments de teixit amb estructures vasculars i eixos fibroconnectius.

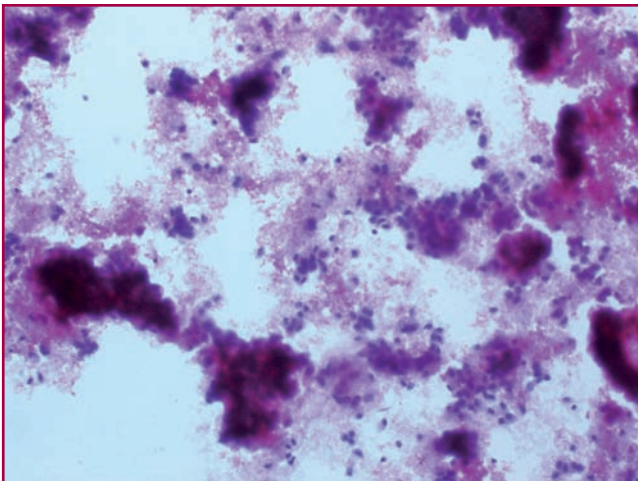


Figura 1. Cèl·lules aïllades, plaques poc cohesives i grups papil·lars.

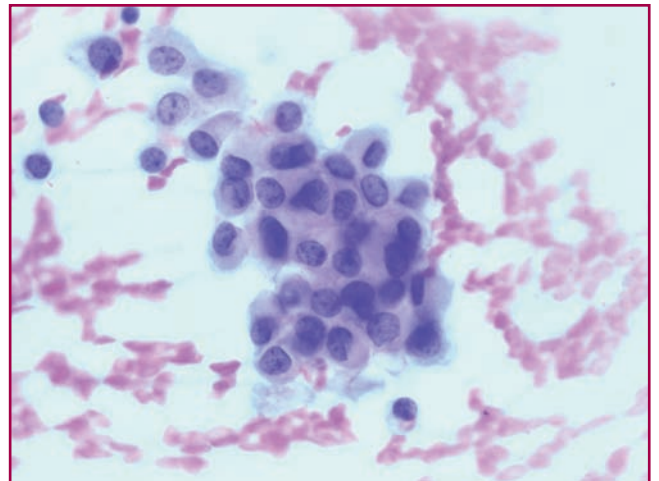


Figura 3. Cèl·lules poligonals o cúbiques, amb citoplasmes eosinòfils, amb nuclis poc atípics, amb cromatina granular i nuclèol ocasional.

Diagnòstic citològic

Proliferació papil·lar consistent amb carcinoma papil·lar.

Diagnòstic histològic

Es va practicar una tumorectomia i posteriorment mastectomia esquerra simple amb gangli sentinella.

El diagnòstic definitiu del nòdul va ser *de carcinoma papil·lar sòlid* (dos nòduls de 5,5 cm i 1,5 cm.).

A la mama no neoplàssica hi havia un Papil·loma intraductal i canvis de mastopatia fibroquística, amb àrees de fibroadenomatosi, adenosis esclerosant i focus d'atípia epitelial plana. Es van remetre 3 ganglis sentinelles amb presència de cèl·lules tumorals aïllades en un d'ells.

Discussió

El carcinoma papil·lar sòlid de mama és una lesió poc freqüent i representa entre un 1.1 y un 17% de totes les lesions malignes de mama¹. Es considera una variant del carcinoma ductal in situ, i va ser descrit per primera vegada per Maluf i Koerner². Es presenta en dones en edat avançada (setena i vuitena dècades), generalment com una lesió histològicament circumscrita, de patró sòlid i ben definit³. La diferenciació neuroendocrina és freqüent i, quan s'acompanya de component invasiu, en molts casos, té trets neuroendocrins o mucinosos.

Citològicament hi ha pocs casos descrits a la literatura⁴. Les troballes citològiques serien similars a les del carcinoma papil·lar convencional, però sense el component quístic d'aquest. Així doncs, es caracteritza per la presència de troballes suggestives de malignitat com són cel·lularitat abundant, grups amb pèrdua de cohesivitat cel·lular, abundants cèl·lules aïllades i absència de cèl·lules mioepitelials, i una morfologia cel·lular poc atípica, amb nuclis petits, cromatina finament granular, lleu augment de la relació nucli/citoplasma, nuclèol absent i absència de nuclis despallats⁵. En aquests tumors faltaria el component quístic (macròfags) propi dels carcinomes papil·lars convencionals.

Histològicament, el carcinoma papil·lar sòlid correspon a lesions ben delimitades intraductals, que presenten a petit augment una aspecte predominantment sòlid, amb un sobrecreixement de la cel·lularitat epitelial, que fa que els eixos fibrovasculars siguin molt fins i poc aparents. A gran augment es poden veure aquests eixos fibrovasculars fins. La cel·lularitat epitelial presenta escassa atípia i es disposa en nius sòlids formant empalitzades i pseudorosetes perivasculares. Hi ha dipòsits de mucina inter i extracel·lular. Les cèl·lules

expressen amb molta freqüència marcadors neuroendocrins per immunohistoquímica (cromogranina i sinaptofisina) i normalment també són positives pels receptors hormonals d'estrògens i progesterona⁶.

El diagnòstic diferencial s'ha de fer tan amb lesions benignes, tipus papil·loma intraductal, hiperplàsia ductal florida amb o sense atípia com amb lesions malignes, tipus carcinoma papil·lar intraquístic, carcinoma ductal, carcinoma lobel·lar in situ i amb el carcinoma mucinos. Les lesions benignes normalment tenen cel·lularitat menys abundant, amb grups més cohesius, cèl·lules mioepitelials i component quístic⁷.

La diferenciació neuroendocrina del carcinoma papil·lar sòlid pot ajudar per fer el diagnòstic diferencial amb el carcinoma ductal in situ, ja que les cèl·lules del carcinoma papil·lar sòlid són positives per cromogranina i sinaptofisina, tot i que no és una característica exclouent⁸.

A més a més, pot ser molt difícil diferenciar histològicament si es tracta d'un carcinoma papil·lar sòlid in situ o si hi ha component invasiu. Quan els nius són ben delimitats i tenen cèl·lules mioepitelials en la perifèria es considera in situ, però moltes vegades aquestes es distribueixen de forma molt aïllada.

El carcinoma lobel·lar in situ es caracteritza per la descohesió cel·lular i no presenta formes papil·lars. La utilització de la tinció immunohistoquímica per la e-caderina pot ajudar en el diagnòstic diferencial ja que és positiva en el carcinoma papil·lar sòlid i negativa en proliferacions lobel·lars⁹.

El pronòstic del carcinoma papil·lar sòlid és generalment favorable, donat que es considera una variant del carcinoma ductal in situ, tot i que en alguns casos pot metastatitzar¹.

El tractament del carcinoma papil·lar sòlid comporta l'exèresi de la lesió amb tumorectomia o mastectomia total. La utilització del gangli sentinella és recomenable ja que aquests carcinomes poden estar associats a component invasiu. El tractament amb radioteràpia postquirúrgica i hormonoteràpia no està del tot establert⁹.

Bibliografia

1. Kuroda N, Fujishima N. et al. Solid paillary carcinoma of the breast: imprint cytological and histological findings. *Med. Mol. Morphol.* 2010; 43: 48-52.

2. Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1237-1244.
3. Collins LC and Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast: selected diagnostic and management issues. *Histopathology* 2008; 52: 20-29.
4. Hardisson D, González-Peramato P. et al. Fine Needle Aspiration Cytology of Solid Papillary Carcinoma of the Breast. *Acta Cytol* 2003; 47: 259-264.
5. Yamada M, Otsuki Y. et al. Cytological Study of 20 Cases of Solid-Papillary Carcinoma of the Breast. *Diag Cytopathol*. 2007; 35(7): 417-422.
6. Devouassoux-Shishe Boran M, De Saint Hilaire PJ et al. Fine Needle Aspiration Cytology of Solid Papillary Carcinoma of the Breast. *Acta Cytol* 1998; 42: 725-728.
7. Nassar H, Quershi H. et al. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 501-507.
8. Otsuki Y, Yamada M. et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: Clinicopathological study of 20 cases. *Pathol. Inter.* 2007; 57: 421-429.
9. Seremian J, Yamada M. et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: Clinicopathological study of 20 cases. *Pathol. Inter.* 2007; 57: 421-429.

Tumor carcinoide de la glàndula paròtide metastàtic

Montse Sardà, Fina Autonell, Tamara Parra, M^a Josè Martinez, Mariàngels Verdagué
Consorci Hospitalari de Vic. Barcelona

Història clínica

Pacient de 57 anys que consulta l'any 2010 per tumoració de paròtide dreta. Es realitza PAAF.

Característiques citològiques: en el material obtingut s'observa moderada cel·lularitat constituïda per cèl·lules epitelials monomorfes amb nucli petit i citoplasma rosat, que es disposen en grups plans, i escassa representació d'estroma fibromixoide.

Diagnòstic citològic

Proliferació cel·lular epitelial monomorfa, amb escàs estroma fibromixoide.

Entre els antecedents del pacient constava: neoplàsia de cèl·lula petita mediastínica, carcinoide atípic tímic, l'any 2000 i recidiva local del tumor, ressecada el maig del 2009. Va fer tractament amb quimioteràpia i radioteràpia. L'octubre de 2009, una ECO de la cara mostrava tumoració palpable a hemicara dreta, amb un nòdul ovalat, sòlid i ben definit de 2,6 x 2,4 x 1,5 cm, de localització subcutània i creixement rà-

pid, sense observar-se adenopaties laterocervicals ni submandibulars. La glàndula paròtide i submaxil·lar eren de mida normal.

El febrer de 2010 es realitza exèresi de la tumoració del lòbul accessori de paròtide dreta que fa 3,5 x 3,5 x 2,5 cm. Al tall s'identifica una tumoració d'aspecte hemorràgic, marró vermellós, de 3 x 2,5 x 2,5 cm.

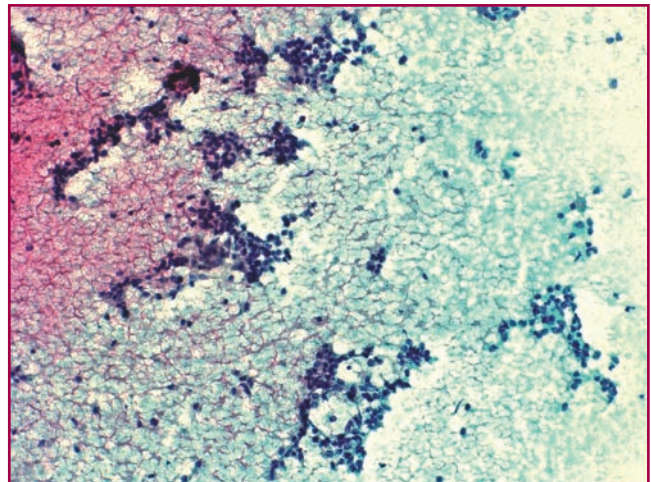
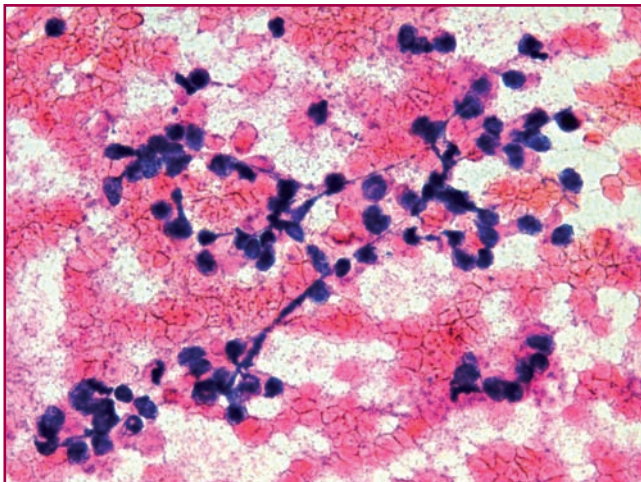
Diagnòstic histològic

Carcinoide atípic, que infiltra teixit adipós i té imatges d'angioinvasió, compatible amb metastasi del tumor tímic conegut.

Discussió

El timus és un dels llocs més poc freqüents de tumor neuroendocrí (carcinoide), únicament el 2% s'originen al timus.

Rosai i Higa el 1972 van identificar el tumor carcinoide del timus com una entitat específica, originada de les cèl·lules tímiques del sistema neuroendocrí.



Aquests tumors són més freqüents en homes (3:1) i sovint afecten adults de mitjana edat, entre els 31 als 66 anys (44 anys de mitjana). Els pacients poden ser asimptomàtics o tenir signes i símptomes relacionats amb la massa neoplàsica: dolor al pit, tos, dispnea i el síndrome de vena cava superior, (aproximadament 20% dels casos). Una tercera part desenvolupen una clínica endocrina, i la síndrome de Cushing és la més comú.

El carcinoma neuroendocrí tímic s'ha confós amb el timoma, ja que aquest és el tumor més comú del mediastí anterior. Es manifesta com una massa de 3 a 25 cm, localitzada al mediastí anterior, aparentment heterogènia amb necrosi central i degeneració quística. Les voreres del tumor poden ser nítides i ben marcades, però sovint són mal definides i infiltrant els teixits adjacents.

El carcinoma neuroendocrí tímic té un comportament agressiu amb tendència a la invasió d'estructures veïnes (teixit gras mediastínic, pulmó, pleura, pericardi i grans vasos) i recidiva local, també amb metastasi a distància per disseminació hematògena. Aquestes s'observen aproximadament en el 20% dels pacients i l'ordre de freqüència és pulmó, ós, glàndules adrenals, fetge i melsa.

La manca de protocols estandarditzats de tractament, limitat per la poca literatura existent, fa que el tractament dels tumors sigui complicat. La multimodalitat de tractament consisteix en cirurgia radical, radioteràpia adjuvant i somatostatina analògica o quimioteràpia.

La majoria dels carcinomes neuroendocrins tímics són carcinoides atípics, tenen una moderada agressivitat amb un increment mitòtic, pleomorfisme nuclear i presència de necrosi, i estan associats a més metastasi. Amb la tècnica d'immunohistoquímica s'observa positivitats a la cromogranina i sinaptofisina. La tinció de l'hormona adrenocorticotròfica és en general (però no necessàriament) positiva en els tumors neuroendocrins associats a la síndrome de Cushing. Les reseccions incompletes són freqüents i en aquests casos, la taxa de recidiva local és elevada i la supervivència és escassa.

La supervivència a 5 i 10 anys és de 84,34% i 75% respectivament. La supervivència a 10 anys s'avalua segons tipus histològic (carcinoide típic és de 77,92%; carcinoide atípic és de 54,55% i carcinomes neuroendocrins de cèl·lula gran és del 0%).

Les metastasis del carcinoma neuroendocrí en la regió de cap i coll són extremadament infreqüents, però el lloc més comú és la laringe i oïda mitjana. Hi ha molts pocs articles com a tumor carcinoide metastàtic a paròtide, però posa de relleu el caràcter agressiu dels tumors carcinoides que poden recidivar i fer metastasi a distància fins a 9 o 10 anys després del diagnòstic i tractament. És important considerar un carcinoide en el diagnòstic diferencial de les glàndules salivals, on els pacients poden haver estat prèviament diagnosticats o tractats per tumors carcinoides en altres parts del cos.

Bibliografia

1. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Edited by William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris. IARC Press Lyon, 2004
2. G. Cardillo et al. / European Journal of Cardio-thoracic Surgery 37 (2010) 814—81
3. Thymic Atypical Carcinoid
4. Rohtas K. Yadav et al. Thymic Atypical Carcinoid. [Indian J Chest Dis Allied Sci 2009;51:181-184]
5. Irvin M. Modlin et al. Primary carcinoid tumor of the parotid gland: A case report and review of the literature. Ear Nose Throat J. 2006 Aug;85(8):533-9. Aakash Gulati. Carcinoid tumour metastasis to the submandibular gland: a case report. Ann R Coll Surg Engl 2011; 93: e67-e68

VII CONGRES CATALANA DE CITO PATOLO GIA



**del 10 a l'11 de maig de 2013
a l'Hotel S'Agaró
(Platja de Sant Pol)**

www.citopat.cat



Disseny: Imma Soler
1r Premi. Concurs pòster divulgatiu



Un único Proveedor con una Solución Global

Para el screening de cáncer de cérvix y detección de ETS

El poder de la Unión

Hologic y Gen-Probe han unido sus fuerzas para ser un líder mundial en la Salud de la mujer. La nueva compañía Hologic Gen-Probe ofrece los mejores ensayos de diagnóstico molecular APTIMA® para la detección de Tricomonas, Clamidia y Gonorrea junto con ThinPrep® Pap Test, APTIMA HPV y la prueba Cervista® HPV para el screening de cáncer cervical. Estas potentes tecnologías tienen el soporte de una automatización de última generación, con los Procesadores ThinPrep y Sistema Imaging, y las Plataformas TIGRIS®, PANTHER® y MTA.

Desde la preparación de las muestras hasta los resultados, optimice su trabajo de laboratorio con Hologic | Gen-Probe.



Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA:
Dra. Isabel Català Costa

VICE-PRESIDENTA:
Magdalena García Bonafé

SECRETARIA:
Carmela Iglesias Felip

TRESORERA:
Maria Salomé Martínez González

VOCAL:
Eva Maria Castellà Fernandez

VOCAL:
Antònia Bauzá López

Comité organizador

I. Català
M. García Monafé
M. Salomé Martínez
A. Bauzá

E. Castellà
C. Iglesias
P. Miró
J. Temprana

Comité científic

M. Alberola
M.J. Fantova
N. Baixeras

C. González
L. Pijuan
T. Salvadó

Programa

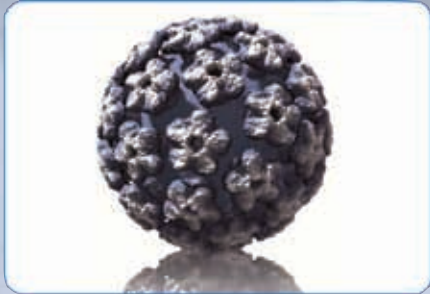
Divendres, 10 maig:

- 10.00 h Lliurament de documentació.
Cafè.
- 10.30 h Acte inaugural.
Documental: Inici dels citotècnics:
una breu història.
- 11.00 h Conferència inaugural: Dra Mendonça:
Citopatologia del gangli limfàtic.
- 12.15 h Comunicacions orals
Moderadors: Dra C. Iglesias,
Dra M. García Bonafé
- 13.30 h Visita guiada al Centre Thyssen
Bornemisza, a Sant Feliu de Guíxols.
- 15.00 h Dinar de treball.
- 16.30 h Roda de casos
Coordina: Dr R.Muns
- 21.00 h Sopar de gala i ball.

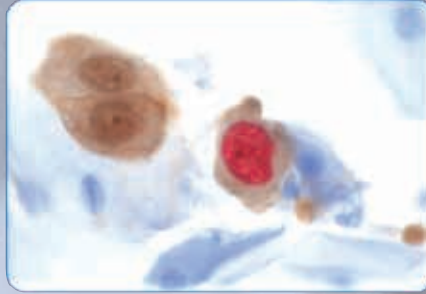
Dissabte, 11 maig:

- 9.00 h. Assemblea de la Societat.
- 9.30 h. Conferència Dra Mendonça:
Citopatologia de la glàndula tiroides.
- 10.30 h Descans. Cafè.
- 10.45 h Sessió Menarini.
- 11.00 h Sessió pòsters
Moderadors: Dra S. Martínez,
Sra A. Bauzá
- 12.00 h Seminari de casos: Dra Mendonça.
- 13.30 h Acte de cloenda. Lliurament de diplomes
i premis.
- 14.00 h Dinar de comiat.

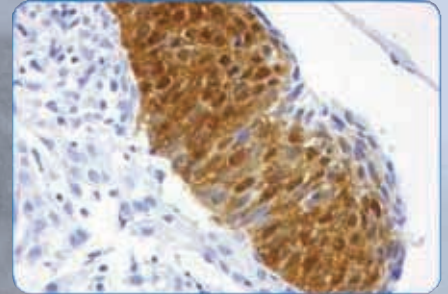
cobas[®] HPV Test



Citología CINTec[®] PLUS



Histología CINTec[®]



Cribado

Manejo

Diagnóstico

Monitorización

La Solución completa de Roche

Roche aporta la solución completa en el **cribado**, **manejo**, **diagnóstico** y **monitorización** de la enfermedad cervical



Linfadenopatías – diagnóstico por PAAF

M. Evelina Mendonça

Hospital da Luz. Lisboa

La PAAF de ganglio linfático tiene, en los días de hoy, un enorme potencial diagnóstico, todavía muy dependiente de los recursos disponibles en cada servicio de Anatomía Patológica.

Técnicas como la inmunocitoquímica, la citometría de flujo, las técnicas de fluorescencia como el FISH i otras técnicas moleculares constituyen un complemento esencial a la morfología, lo cual está directamente relacionado con la exactitud del diagnóstico.

La calidad técnica de las muestras es un factor determinante, así como la evaluación rápida del tipo de muestra, ya que en ese momento se toman decisiones sobre qué técnicas complementarias van a ser más útiles para la elaboración del diagnóstico. La historia clínica es también fundamental para tomar la opción correcta. Por estos motivos, el ganglio linfático es uno de los órganos en que la presencia del patólogo en el momento de la punción o, en el caso de ganglios palpables como ejecutor de la misma, es más importante para la rentabilidad diagnóstica de la PAAF.

¿Qué entidades podemos entonces diagnosticar por PAAF?

La citología del ganglio puede ser encarada como un iceberg. Considerando apenas la **morfología**, que representa la punta del iceberg, podemos diagnosticar metástasis y algunas linfadenitis, en particular las granulomatosas. La presencia de granulomas no excluye, sin embargo, el diagnóstico de neoplasia linfóide (ex: L Hodgkin, LNH T) o metastásica (ex: carcinomas epidermoides, tumores de células germinales), por lo que la observación atenta de la población linfóide presente en la muestra, así como la correlación clínica, son mandatarias.

En algunos casos la **histoquímica** puede mejorar la calidad del diagnóstico, poniendo en evidencia bacilos ácido-alcohol resistentes, hongos o células ricas en glicógeno o moco como p.ej, células en anillo de

sello. El envío de parte de la muestra para el laboratorio de **microbiología**, en especial cuando se aspira material necrosado, contribuye frecuentemente al diagnóstico etiológico.

Con la **inmunocitoquímica** se alarga mucho el espectro de enfermedades diagnosticables por PAAF, como por ejemplo el Linfoma de Hodgkin, el linfoma anaplásico, la caracterización de metástasis –no solo en relación al tipo de tumor sino también en cuanto al origen primitivo del mismo–, la histiocitosis de células de Langerhans o las neoplasias de células dendríticas, entre otras. También el diagnóstico y la subclasificación de algunos linfomas no Hodgkin es posible con inmunocitoquímica, pero requiere gran experiencia en la ejecución e interpretación de esta técnica.

Fue la aplicación de la **citometría de flujo**, en los aspirados, la que vino a ampliar el espectro del diagnóstico citológico de los linfomas no Hodgkin B y no menos importante, el diagnosticar con seguridad las linfadenitis reactivas, evitando así la excisión del ganglio.

El recurso de la técnica de **FISH** es utilizado sobre todo para la confirmación de algunos diagnósticos como el LNH anaplásico ALK+, el LNH de células del manto y el linfoma de Burkitt.

Las otras **técnicas moleculares** como la PCR y la técnica de microarrays son menos usadas en la rutina, siendo seleccionadas en casos específicos, habitualmente para esclarecimiento de resultados equívocos de las técnicas anteriormente utilizadas o en linfomas T de bajo grado.

Tan importante como saber lo que es posible diagnosticar, es conocer las limitaciones de la PAAF para no insistir en diagnósticos imposibles.

A pesar de alguna controversia existente aún sobre la utilidad de la citología aspirativa en el diagnóstico de

las linfadenopatías, la PAAF debe constituir la primera línea en la investigación morfológica de un ganglio aumentado de volumen que, en la mayor parte de los casos, no corresponde a un linfoma. Hay muchas causas para este aumento de volumen y los linfomas

constituyen, en realidad, apenas una pequeña parte. Incluso en los casos en que no es posible un diagnóstico específico, hay siempre una orientación y la exclusión de algunas patologías simplifica y orienta los procedimientos diagnósticos.

Bibliografía

- Ali AE, Morgen EK, Geddie WR, Boerner SL, Massey C, Bailey DJ, da Cunha Santos G. Classifying B-cell non-Hodgkin lymphoma by using MIB-1 proliferative index in fine-needle aspirates. *Cancer Cytopathol.* 2010; 25;118:166-72.
- Annam V, Kulkarni MH, Puranik RB. Clinicopathologic profile of significant cervical lymphadenopathy in children aged 1-12 years. *Acta Cytol.* 2009; 53:174-8.
- Barrena S, Almeida J, Del Carmen García-Macias M, López A, Rasillo A, Sayagués JM, Rivas RA, Gutiérrez ML, Ciudad J, Flores T, Balanzategui A, Caballero MD, Orfao A. Flow cytometry immunophenotyping of fine-needle aspiration specimens: utility in the diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphomas. *Histopathology.* 2011;58:906-18.
- Caraway NP, Thomas E, Khanna A, Payne L, Zhang HZ, Lin E, Keating MJ, Katz RL. Chromosomal abnormalities detected by multicolor fluorescence in situ hybridization in fine-needle aspirates from patients with small lymphocytic lymphoma are useful for predicting survival. *Cancer.* 2008. 25;114(5):315-22.
- Das DK, Francis IM, Sharma PN, et al. Hodgkin's lymphoma: diagnostic difficulties in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2009;37:564-73.
- Demurtas A, Accinelli G, Pacchioni D, Godio L, Novero D, Bussolati G, Palestro G, Papotti M, Stacchini A. Utility of flow cytometry immunophenotyping in fine-needle aspirate cytologic diagnosis of non-Hodgkin lymphoma: A series of 252 cases and review of the literature. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18:311-22.
- Dey P, Amir T, Al Jassar A, Al Shemmari S, Jogai S, Bhat M G, Al Quallaf A, Al Shammari Z. Combined applications of fine needle aspiration cytology and flow cytometric immunophenotyping for diagnosis and classification of non Hodgkin lymphoma. *Cytojournal.* 2006;27;3:24.
- Dey P. Role of ancillary techniques in diagnosing and subclassifying non-Hodgkin's lymphomas on fine needle aspiration cytology. *Cytopathology.* 2006; 17: 275-87
- Elkins CT, Wakely PE Jr. Cytopathology of "double-hit" non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Cytopathol.* 2011. 25;119:263-71.
- Ensani F, Mehravaran S, Irvanlou G, Aghaipoor M, Vaeli S, Hajati E, Khorgami Z, Nasiri S. Fine-needle aspiration cytology and flow cytometric immunophenotyping in diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphoma in comparison to histopathology. *Diagn Cytopathol.* 2012;40:305-10.
- Kaleem Z, Zehnbauser BA, White G, Zutter MM. Lack of expression of surface immunoglobulin light chains in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2000;113:399-405.
- Maroto A, Martinez M, Martinez MA, de Agustin P, Rodriguez-Peralto JL. Comparative analysis of immunoglobulin polymerase chain reaction and flow cytometry in fine needle aspiration biopsy differential diagnosis of non-Hodgkin B-cell lymphoid malignancies. *Diagn Cytopathol.* 2009 Sep;37:647-53.
- Michelow P, Wright C, Pantanowitz L. A review of the cytomorphology of Epstein-Barr virus-associated malignancies *Acta Cytol.* 2012;56:1-14.
- Savage EC, Vanderheyden AD, Bell AM, Syrbu SI, Jensen CS. Independent diagnostic accuracy of flow cytometry obtained from fine-needle aspirates: a 10-year experience with 451 cases. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:304-9.
- Schmid S, Tinguely M, Cione P, Moch H, Bode B. Flow cytometry as an accurate tool to complement fine needle aspiration cytology in the diagnosis of low grade malignant lymphomas. *Cytopathology.* 2011;22:397-406
- Stacchini A, Carucci P, Pacchioni D, Accinelli G, Demurtas A, Aliberti S, Bosco M, Bruno M, Balbo Mussetto A, Rizzetto M, Bussolati G, De Angelis C. Diagnosis of deep-seated lymphomas by endoscopic ultra-

sound-guided fine needle aspiration combined with flow cytometry. *Cytopathology*. 2012;23:50-6.

Subhawong AP, Ali SZ, Tatsas AD. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: cytopathologic correlates on fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012. 25;120:254-60.

Wakely PE Jr. The diagnosis of non-Hodgkin lymphoma using fine-needle aspiration cytopathology: a work in progress. *Cancer Cytopathol*. 2010;25;118:238-43.

Young NA. Grading follicular lymphoma on fine-needle aspiration specimens--a practical approach. *Cancer*. 2006;25;108:1-9.

Zeppa P, Vigliar E, Cozzolino I, Troncone G, Picardi M, De Renzo A, Grimaldi F, Pane F, Vetrani A, Palombini L. Fine needle aspiration cytology and flow cytometry immunophenotyping of non-Hodgkin lymphoma: can we do better? *Cytopathology*. 2010; 21:300-10.

Zhang S, Abreo F, Lowery-Nordberg M, Veillon DM, Cotelingam JD. The role of fluorescence in situ hybridization and polymerase chain reaction in the diagnosis and classification of lymphoproliferative disorders on fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2010. 25;118:105-12.

PAAF de lesiones con patrón folicular de tiroides

M. Evelina Mendonça

Hospital da Luz. Lisboa

El diagnóstico citológico de las lesiones con patrón folicular de tiroides constituye un importante desafío, ya que muchos criterios de diagnóstico se sobrepone y el diagnóstico depende mucho de la calidad técnica y de la experiencia del citopatólogo.

Este grupo de lesiones incluye los nódulos adenomatosos, el adenoma folicular, el carcinoma folicular y la variante folicular del carcinoma papilar. (VFCPT). La citología de la VFCPT es frecuentemente interpretada como lesión folicular de significado indeterminado (FLUS) o como tumor folicular (clasificación de Bethesda).

Si el diagnóstico diferencial entre el nódulo hiperplásico adenomatoso y el adenoma folicular reside en la existencia o no de una cápsula y entre el adenoma y el carcinoma folicular en la invasión capsular y/o vascular, criterios que requieren un examen histológico de la pieza operatoria, el diagnóstico de la variante folicular del carcinoma papilar es posible, en algunos casos, a través de una evaluación pormenorizada de las características citológicas sobre todo de la existencia de monocapas sincitiales, núcleos aumentados, cromatina fina y hendiduras nucleares. Las pseudoinclusiones nucleares son raras, al contrario que la presencia de coloide, que es más frecuente que en la variante clásica o que en los tumores foliculares. Estas características, no obstante, no son tan fáciles de reconocer como en la variante clásica del CPT y, en algunos casos, son tan discretas que pasan fácilmente desapercibidas, incluso en una revisión de casos.

Todavía y debido a las implicaciones terapéuticas asociadas, algunos autores como Renshaw o Weber y cols., sugieren una subdivisión de la categoría FLUS de Bethesda separando los casos con características citológicas focales de CPT, que están asociados a un mayor riesgo de malignidad (cerca de 70%) del que se admite para FLUS (20-30%). Ya anteriormente a 2007, Logani y cols. y Deveci y cols. en conjunto con Livolsi y Baloch, también con base en el mayor potencial

de malignidad, propusieron diferenciar estos casos del grupo de los tumores foliculares, designándolos como neoplasia del epitelio folicular con características nucleares focales sospechosas de CPT.

La dificultad del diagnóstico de la variante folicular del CPT está también presente en la histopatología, como se ha evidenciado en estudios de variabilidad interobservador por Lloyd y cols. y Hirokawa y cols. También Mete e Asa consideran la clasificación de las lesiones con patrón folicular de tiroides como una de las áreas más polémicas de la patología quirúrgica.

En una revisión de nuestra casuística de los últimos 18 meses correspondiente a un total de 2.426 casos de PAAF de tiroides, 152 (6.3%) eran clasificados como una lesión folicular de significado indeterminado, 50 (2.1%) como tumor folicular, 42 (1.7%) como sospechosos de CPT e 67 (2.8%) como CPT.

De estos 311 casos, 101 enfermos fueron operados en nuestro hospital y en 23 el diagnóstico histológico fue de variante folicular encapsulada de carcinoma papilar. Estos 23 casos tuvieron el diagnóstico citológico previo de FLUS ($n=3$), TF ($n=3$), SCPT ($n=8$) e CPT ($n=9$), por tanto 87% de los casos tuvieron derivación inmediata para cirugía, la mayoría ya con el diagnóstico, concluyente o probable, de carcinoma papilar.

Las PAAF de los 14 casos en los que no fue hecho el diagnóstico inequívoco de CPT fueron revisadas. En 4 casos las células tenían morfología oncocítica tal como fue descrito por Logani y cols.; en todos se observaban grupos sincitiales y microfoliculos, cromatina fina y núcleos de mayor tamaño, pero los criterios para nosotros más distintivos, han sido la forma irregular de los núcleos y la sobreposición y moldeamiento nuclear. Las hendiduras longitudinales se observaban apenas focalmente y raras pseudoinclusiones, ya que se identificaron exclusivamente en 2 de los casos. La presencia de coloide ha sido también rara, sólo en 2 casos.

La contribución del estudio molecular para el diagnóstico diferencial y determinación del riesgo de malignidad de las lesiones de patrón folicular de tiroides y consecuentes implicaciones en la decisión terapéutica, aunque prometedora no está aún consensuada entre los diferentes grupos de estudio de la patología tiroidea. Según ha publicado Filicori y cols., el valor predictivo positivo del análisis de mutaciones, sobre todo mutación del BRAF o del RAS y reordenamiento clonal del RET-PTC, es elevado pero

tiene una utilidad clínica más limitada cuando es negativo. Faquin y cols. refieren también que el principal problema en la utilización de los marcadores moleculares es que tienden a funcionar mejor en las lesiones que son fáciles de diagnosticar citológicamente, siendo de menor utilidad en las indeterminadas. Nikiforov y cols., por el contrario, describen una mejor precisión diagnóstica en las lesiones indeterminadas cuando se asocian pruebas moleculares a la citología.

Bibliografía

- Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med* 2012;367:705-15.
- Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-up. *Cytojournal*. 2006;3:9
- Faquin WC, Bongiovanni M, Sadow PM. Update in thyroid fine needle aspiration. *Endocr Pathol*. 2011; 22(4):178-83.
- Faquin WC. Diagnosis and reporting of follicular-patterned lesions by fine needle aspiration. *Head and Neck Pathol*. 2009;3:82-5.
- Ferraz C, Eszlinger M, and Paschke R. Current State and Future Perspective of Molecular Diagnosis of Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 2016-26
- Filicori F, Keutgen XM, Buitrago D, AlDailami H, Crowley M, Fahey TJ 3rd, Zarnegar R. Risk stratification of indeterminate thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens based on mutation analysis. *Surgery*. 2011;150(6):1085-91
- Gupta S, Ajise O, Dultz L, Wang B, Nonaka D, Ogilvie J, Heller KS, Patel KN.
- Follicular variant of papillary thyroid cancer: encapsulated, nonencapsulated, and diffuse: distinct biologic and clinical entities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(3):227-33.
- Hitokawa M, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Kato R, Tsujimoto M, Kakudo K. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1508-14
- Igci YZ, Arslan A, Akarsu E, Erkilic S, Igci M, Oztuzcu S, Cengiz B, Gogebakan B, Cakmak EA, Demiryurek AT. Differential expression of a set of genes in follicular and classic variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2011;22(2):86-96.
- Jing X, Knoepp SM, Roh MH, Hookim K, Placido J, Davenport R, Rasche R, Michael CW. Group consensus review minimizes the diagnosis of "follicular lesion of undetermined significance" and improves cytohistologic concordance. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(12):1037-42.
- Jing X, Michael CW. Potential pitfalls for false suspicion of papillary thyroid carcinoma: a cytohistologic review of 22 cases. *Diagn Cytopathol*. 2012;40 Suppl 1:E74-9.
- Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ, Mandel SJ, LiVolsi VA, Baloch ZW, Fraker DL. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2003;134(6):1005-12
- Kurian EM, Dawlett M, Wang J, Gong Y, Guo M. The triage efficacy of fine needle aspiration biopsy for follicular variant of papillary thyroid carcinoma using the Bethesda reporting guidelines. *Diagn Cytopathol*. 2012;40 Suppl 1:E69-73.
- Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1336-40
- Logani S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel S, Baloch ZW. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol*. 2000;23(6):380-5.
- Mete O, Asa SL. Pitfalls in the diagnosis of follicular epithelial proliferations of the thyroid. *Adv Anat Pathol*. 2012;19:363-73

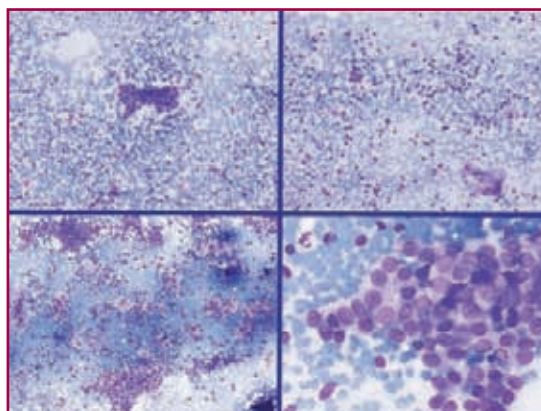
- Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2092-8.
- Ohuri NP, Nikiforova MN, Schoedel KE, LeBeau SO, Hodak SP, Seethala RR, Carty SE, Ogilvie JB, Yip L, Nikiforov YE. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of "follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance". *Cancer Cytopathol.* 2010. 25;118(1):17-23.
- Ohuri NP, Singhal R, Nikiforova MN, Yip L, Schoedel KE, Coyne C, McCoy KL, Lebeau SO, Hodak SP, Carty SE, Nikiforov YE. BRAF mutation detection in indeterminate thyroid cytology specimens: Underlying cytologic, molecular, and pathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2012 doi: 10.1002/ency.21229
- Renshaw AA. Subclassification of atypical cells of undetermined significance in direct smears of fine-needle aspirations of the thyroid: distinct patterns and associated risk of malignancy. *Cancer Cytopathol.* 2011 25;119(5):322-7.
- Weber D, Brainard J, Chen L. Atypical epithelial cells, cannot exclude papillary carcinoma, in fine needle aspiration of the thyroid. *Acta Cytol.* 2008;52(3):320-4.
- Wu HH, Jones JN, Grzybicki DM, Elsheikh TM. Sensitive cytologic criteria for the identification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol.* 2003;29(5):262-6.
- Wu S, DeMay RM, Papas P, Yan B, Reeves W. Follicular lesions of the thyroid: a retrospective study of 1,348 fine needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol.* 2012;40 Suppl 1:E8-12.
- Yang GC, Fried K, Yakoushina TV, Schreiner AM. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: fine-needle aspiration with ultrasound and histologic correlation of 41 cases. *Acta Cytol.* 2013;57(1):26-32.

Seminario de casos

M. Evelina Mendonça
Hospital da Luz. Lisboa

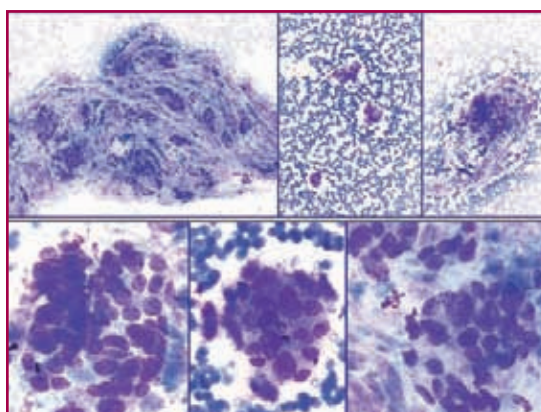
Caso 1

- Mujer, 38 años.
- Informe ecográfico: tiroides “tipo tiroiditis” con nódulo en el lóbulo izquierdo con 15 mm, con microcalcificaciones.
- PAAF con control ecográfico.



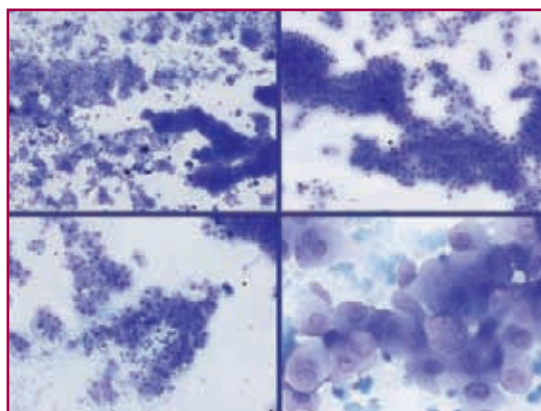
Caso 2

- Mujer, 27 años.
- Nódulo solido, único, en el lóbulo derecho de tiroides con 22 mm.
- PAAF con control ecográfico.



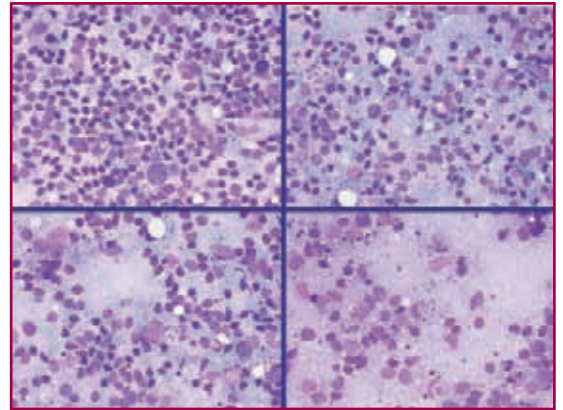
Caso 3

- Mujer, 66 años.
- Nódulo con características ecográficas sospechas en el lóbulo izquierdo de tiroides, en paciente con bocio multinodular.



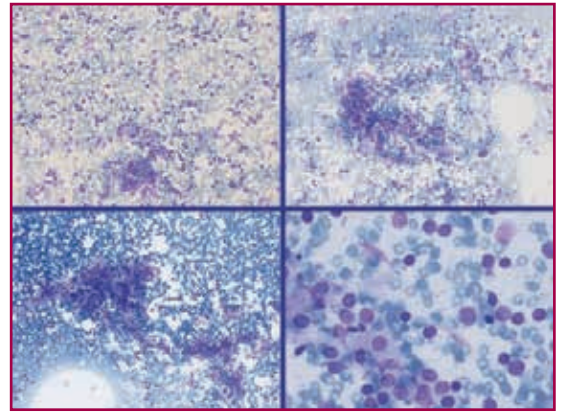
Caso 4

- Niña, 12 años.
- Adenopatías cervicales múltiples y fiebre con 1 mes de evolución.
- Leucopenia.
- VS alta.



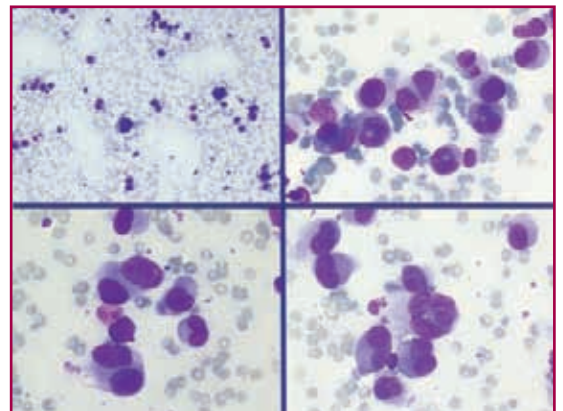
Caso 5

- Varón, 69 años
- Adenopatía submentoniana en la línea media, hipoeoica, con refuerzo posterior y señal Doppler en el interior.
- Sin otra sintomatología
- PAAF ecoguiada



Caso 6

- Varón, 55 años.
- Múltiples adenopatías en ambos lados del diafragma.
- PAAF de ganglio supraclavicular.



Limfoma anaplàsic de cel·lula gran en PAAF de parts toves

Y. Zboromyrskyy, A. Quiñonero, M. Garcia, B. Lloveras
 Departament de Patologia. Hospital del Mar. Barcelona

Història clínica

Presentem el cas d'una pacient de 15 anys que va consultar per dolor al maluc i genoll esquerres que dificultaven la deambulació. A l'exploració es va evidenciar una tumoració a parts toves a la zona del genoll amb signes d'embassament sinovial. La pacient referia pèrdua de pes (15 Kg) en els darrers tres mesos. Es va procedir a punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) de la lesió.

Descripció microscòpica

Les extensions mostraven abundant cel·lularitat atípica, disposada predominantment de forma aïllada i en petits grups poc cohesius, constituïda per cèl·lules de mida gran amb citoplasma ampli i en moltes ocasions lateralitzat. Els nuclis presentaven contorns molt irregulars amb nuclèols i cromocentres prominents (Fig. 2). S'observaven abundants figures de mitosi. El bloc cel·lular, que demostrava el mateix tipus de cèl·lules, va permetre realitzar tincions immunocitoquímiques (Fig. 3). Els resultats van demostrar negativitat per citoqueratines d'ampli espectre, actina, desmina i HMB45, i positivitat per CD45, EMA, CD 99, CD30, ALK1 i un Ki67 del 70% (Fig. 4).

Diagnòstic citològic

Neoplàsia maligna compatible amb Limfoma anaplàsic de cèl·lula gran ALK+.

Diagnòstic histològic

L'exàmen físic va demostrar també adenopaties laterocervicals, submaxil·lars i supraclaviculars. L'estudi histològic del gangli biopsiat presentava una afectació principalment intrasinusoidal per Limfoma anaplàsic ALK+ . L'estudi per PCR de la clonalitat de la cadena gamma del receptor de cèl·lules T va demostrar la presència d'un reordenament clonal. Es va procedir a realitzar un estudi del gen ALK per tècnica de FISH utilitzant sondes de tipus "split-signal" en el que es va observar que el gen es trobava translocat amb una senyal característica de separació de les senyals vermella i verda (Fig. 5).

Discussió

El limfoma anaplàsic de cèl·lula gran va ser descrit l'any 1985 per Stein com un limfoma de cèl·lula gran CD30 positiu, caracteritzat per un creixement cohe-



Figura 1. Radiografia que demostra la tumoració de parts toves erosionant el fèmur.

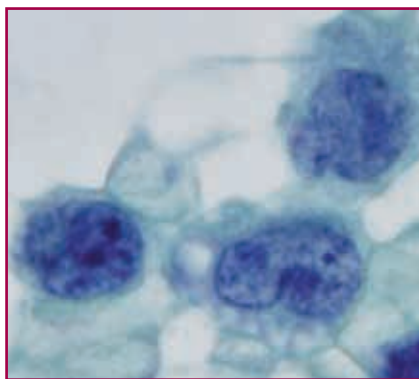


Figura 2. PAAF de la tumoració. Tinció de Papanicolaou. 100X.

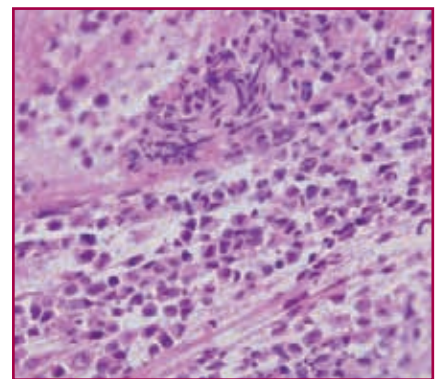


Figura 3. Bloc cel·lular a partir de rascat de l'extensió. 20X.

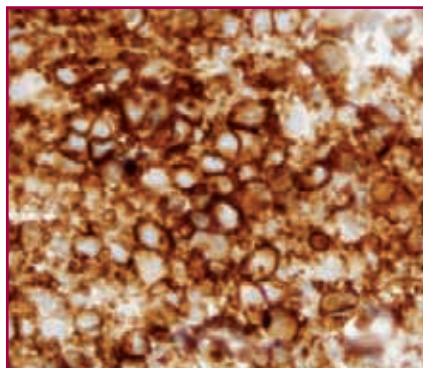


Figura 4. Tinció per a CD30. Bloc cel·lular. 40X.

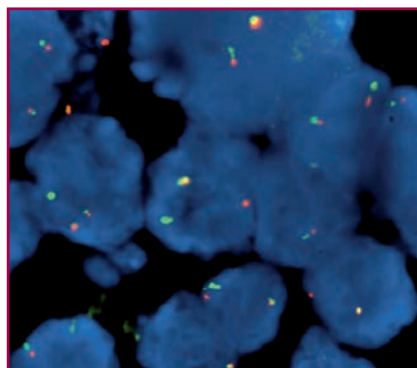


Figura 6. FISH amb sondes pel gen ALK de tipus "split". 100X.

siu i amb invasió dels sinus ganglionars subcapsulars simulant un carcinoma metastàtic. Estudis immunofenotípics i moleculars han redefinit aquest diagnòstic i actualment s'exclouen els de línia B i els cutanis es consideren una entitat a part. Els limfomes anaplàsics de cèl·lula gran són limfomes de cèl·lules T sistèmics i representen un 2% del total de limfomes no Hodgkin. Segueixen constituint un grup heterogeni i principalment es classifiquen en funció de la expressió o no d'ALK. Els ALK positius representen un 50-80% dels casos i es manifesten en gent jove (<40 anys). L'afectació extranodal (pell, parts toves, os i pulmó) és freqüent i pot ser-ne la primera manifestació, com va ser en el nostre cas. Per altra banda tenen un pronòstic més favorable que els ALK negatius, si bé la nostra pacient va evolucionar malament. Aquests limfomes no sempre són de cèl·lules grans ni anaplàsiques, inclús algunes variants presenten morfologia fusocel·lular dificultant el diagnòstic diferencial amb sarcomes. Immunofenotípicament expressen CD30 i ALK però aquests marcadors no són específics i concretament el primer es pot demostrar en carcinomes, melanomes i mesoteliomes. De tota manera el patró d'expressió de CD30 en aquests limfomes es característicament molt intens de membrana i paranuclear. La demostració per FISH de la translocació afectant al gen ALK així com el reordenament del receptor de cèl·lules T confirmen o n'afavoreixen el diagnòstic. Per definició solen ser de cèl·lules T però poden ser nuls (ni B ni T). La majoria no expressen CD3 ni CD5 i més freqüentment expressen CD4 que CD8. L'índex de proliferació sol ser molt elevat i no sobreexpressen Bcl-2. La majoria són CD15 negatius i no s'evidencia RNA del virus Epstein-Barr.

En el nostre cas al tractar-se d'una tumoració a parts toves d'una noia jove el primer que vam plantejar va ser un sarcoma de cèl·lules rodones però les característiques nuclears eren sospitoses de procés limfoprolifera-

tiu. No vam pensar en una metàstasi per la presentació clínica encara que des del punt estrictament morfològic es podria haver considerat en el diagnòstic diferencial. Les tincions immunocitoquímiques van permetre fer el diagnòstic de forma ràpida i acurada, si bé la positivitat per EMA i CD 99 van fer pensar també en altres possibilitats com un sarcoma sinovial o un tumor d'Ewing.

Volem aprofitar per explicar que en aquest cas es va obtenir un bloc cel·lular amb molt bon material a partir del rascat d'una extensió massa gruixuda. En alguns casos on les extensions presenten grumolls gruixuts que no poden ser ben estudiats amb el microscopi al nostre laboratori procedim a desmuntar la preparació, rascar els petits fragments que sobresurten i fer-ne un bloc cel·lular. Els resultats són molt bons en la majoria dels casos permetent tècniques complementàries.

Bibliografia

1. Stein H et al. Blood 2000;96:3681-95.
2. Medeiros J et al. Am J Clin Pathol 2007;127:707-22.
3. Jaffe ES. Hematol 2009;523-31.
4. Falini B. et al. Hematologica 2009;94:897-900.
5. Swerdlow EH et al. WHO 2008 classification of lymphomas. IARC 2008.
6. Picaluga PP et al 2010. Adv Hematol 2010;1-10.
7. Cibas ES et al. Chapter 11. Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. Saunders 2008.
8. Zakowski M et al. Diagn Cytopathol 1996;14:155-161.
9. Ng WK et al. Cancer 2003;99:33-43.

Adenocarcinoma de cèrvix amb component de carcinoma de cèl·lula petita i carcinoma escamós in situ

C. Vergara, F. Sant, L. Codina, O. Rosiñol, V. Villa, J.M. Badal
Servei d'Anatomia Patològica
Xarxa Assistencial de Manresa. Barcelona

Cas clínic

Dona de 45 anys, sense antecedents d'interès. Acudeix a urgències per metrorràgia moderada de 48 hores. Explica habitualment menstruacions regulars i normals (TM: 6-7/28), i última menstruació fa 15 dies molt abundant i de més temps de duració. No segueix controls ginecològics.

Exploració clínica: genitals externes normals, genitals internes per colposcòpia, tumor exofític necròtic que sagna amb facilitat i depèn de llavi posterior de cèrvix. Es pren biòpsia i citologia.

Troballes citològiques

En la presa exocervical de l'extensió es veu un trofisme de cèl·lules escamoses on, de forma aïllada

hi ha cèl·lules de lesió escamosa intraepitelial d'alt grau (HSIL). En la presa endocervical s'observen cèl·lules de citoplasma ampli i nucli atípic disposades en petits grups, suggestives d'adenocarcinoma. Enmig d'aquests grups cel·lulars, s'identifiquen també cèl·lules atípiques més petites de nucli arrodonit i hiperromàtic i de citoplasma escàs.

El resultat de la citologia, interpretada en el seu conjunt, és de compatible amb adenocarcinoma.

La biòpsia s'informa d'adenocarcinoma pobrament diferenciat.

Amb aquests resultats es realitza histerectomia més annexectomia bilateral amb limfadenectomia pèlvica bilateral, obturadors bilateral, ilíaca primitiva bilateral, i parametris.

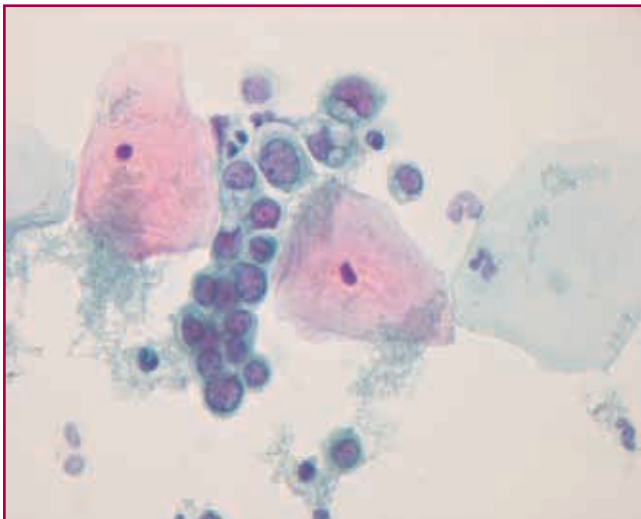


Figura 1. Grups de cèl·lules amb ampli citoplasma i atípiques.

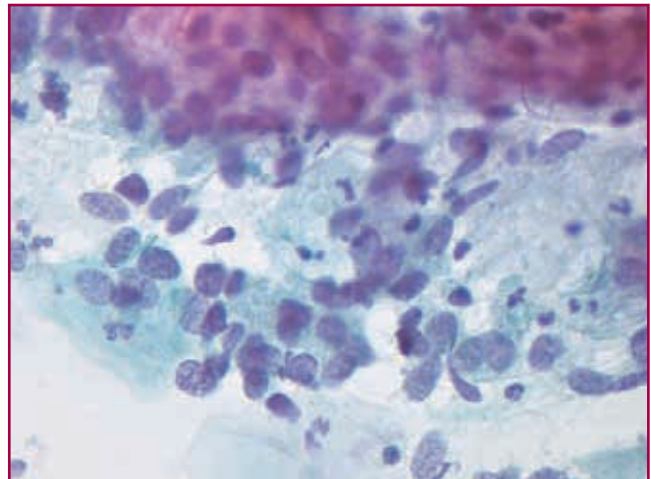


Figura 2. Cèl·lules de nucli rodó amb sal i pebre.

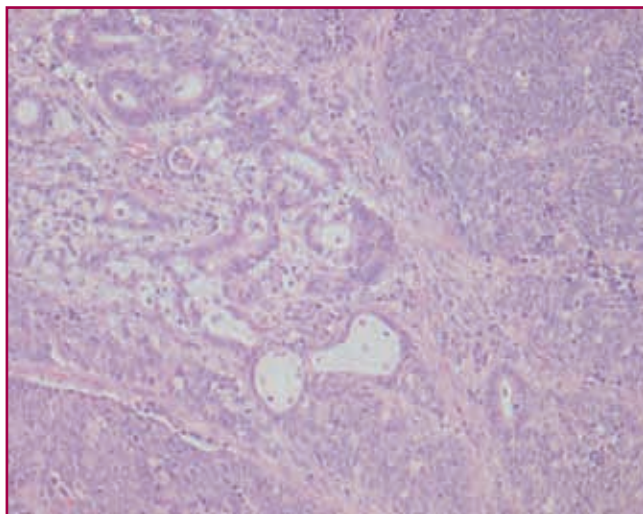


Figura 3. Component adenocarcinoma i cèl·lula petita.

Estudi de la peça quirúrgica

Macroscòpicament presència d'una tumoració discretament exofítica i friable a canal endocervical de 23 x 18 mm de diàmetre màxim.

L'estudi histològic correspon a un adenocarcinoma mucinos infiltrant de tipus endocervical associat a extens component de carcinoma neuroendocrí d'alt grau (tipus cèl·lula petita) limitat a cèrvix, el qual infiltra 7mm de paret cervical, amb permeació tumoral limfàtica. Presència en superfície d'adenocarcinoma in situ i de carcinoma escamós in situ. El component de cèl·lula petita és positiu per sinaptofisina, cromogranina i CD56 amb un índex de proliferació del 70%.

Discussió

El carcinoma de cèrvix és el 2on càncer femení més freqüent. El carcinoma neuroendocrí de cèrvix és un tumor poc freqüent, que correspon a menys de l'1% dels carcinomes de cèrvix. Histològicament es divideixen en tumor carcinoide, carcinoide atípic, carcinoma neuroendocrí de cèl·lula gran i carcinoma de cèl·lula petita, essent aquest últim el més freqüent. Encara que el carcinoma de cèl·lula petita de cèrvix originàriament era considerat un subtipus poc freqüent de carcinoma escamós, actualment es considera que la majoria d'ells corresponen a carcinomes neuroendocrins. El carcinoma de cèl·lula petita de cèrvix es similar al carcinoma de cèl·lula petita convencional d'altres òrgans i també té un comportament clínic agressiu. El tractament consta de cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia. La recurrència de la malaltia és la norma habitual, degut a la capacitat metastàsica del tumor

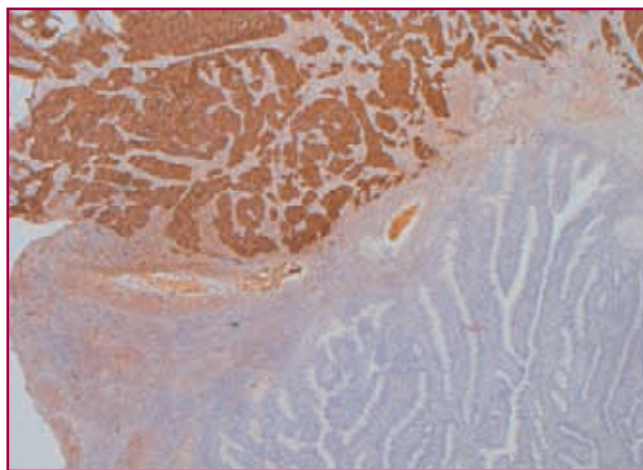


Figura4. Expressió de cromogranina en cèl·lula petita.

via limfàtica. En el moment del diagnòstic l'afectació ganglionar sol ser entre el 50-60%, i la supervivència global als 2 anys, menys del 40%.

L'edat mitja de presentació són els 43 anys i la forma clínica de debut sol ser metrorràgies. En l'exploració generalment s'observa un tumor de tamany mig de 4cm.

Histològicament està constituït per cèl·lules de nucli tamany mig hiper cromàtic sense nucleol evident i de citoplasma escàs. Poden mostrar artefacte d'elongació característic. A l'estudi immunohistoquímic mostren majoritàriament positivitat per un o més marcadors neuroendocrins (sinaptosifina, cromogranina, SNE). Al igual que en d'altres òrgans, CD56 és positiu en la majoria de casos, encara que l'especificitat és menor que en els marcadors neuroendocrins. Son CK7 positius i CK20 negatius amb variable positivitat per TTF-1. Aquests tumors s'associen habitualment a HPV-18,-16, amb mutació de la p53 que es detecta en el 80% dels casos.

Rarament esta descrit carcinoma neuroendocrí de cèl·lula petita de cèrvix associat a component d'adenocarcinoma i/o carcinoma escamós, La presència de l' HPV sembla actuar en una cèl·lula cervical pluripotencial que seria capaç de generar una estirp tumoral escamosa, glandular i/o neuroendocrina.

A la literatura està descrita la citologia ginecològica del carcinoma de cèl·lula petita i només com a cas report l'associació amb adenocarcinoma.

Reportem un carcinoma de cèrvix amb component mixte d'adenocarcinoma, carcinoma escamós in situ i de carcinoma infiltrant de cèl·lula petita, amb predomini d'aquest últim component.

Revisada la citologia ginecològica s'identifica cel·lularitat atípica disposada en grups, de citoplasma ampli i nucli gran amb nucleol evident suggestiva d'adenocarcinoma i cel·lularitat de tamany mig, nu-

cli hiper Cromàtic, nucleol poc prominent i citoplasma escàs, que reinterpretada és suggestiva de component de carcinoma de cèl·lula petita.

Bibliografia

Li S. Twelve cases of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: cytology, histopathology and discussion of their histogenesis. *Acta Cytol* 2013; 57:54-60.

Alphandery C. Neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix associated with endocervical adenocarcinoma: a case report. *Acta Cytol* 2007;51:589-93.

Rekhi B. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcome in a series of 50 cases from a single institution in India. *Ann Diagn Pathol* 2013;17:1-9.

Young R H. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 2002; 41: 185-207.

Ishida GM. Small cell neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: a histological, immunohistochemical and molecular genetic study. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:366-372.

Li JD. A clinicopathological aspect of primary small-cell carcinoma of the uterine cervix: a single-centre study of 25 cases. *J Clin Pathol* 2011;64: 1102-1107.

PAAF de tumor cervical infreqüent

R. Muns, M.J. Fantova, A. Buscà, C. Parra
Hospital de Mataró. Barcelona

Història clínica

Dona de 51 anys amb adenopaties laterocervicals dures, de fins a 5 cm. de diàmetre, d'un mes d'evolució. PAAF d'una d'elles. 2E, 1PAP, 1 DQ.

Descripció

La PAAF mostrava gran quantitat de cèl·lules aïllades o en grups poc cohesius desestructurats, amb marcat artefacte per aixafament. En general, les cèl·lules tenien escàs citoplasma, amb freqüents cossos blaus paranuclears i els nuclis sovint es trobaven emmotllats entre sí, eren molt variables tant en la mida, com en la forma com en el patró de cromatina que en unes cèl·lules era fi mentre que en d'altres era groller, i hi havia petits nuclèols. Fons necròtic.

En resum, la imatge citològica era la d'un tumor maligne d'alt grau, i recordava al primer cop d'ull un carcinoma de cèl·lula petita.

El CB ens va permetre fer una bateria d'immunoci-toquímica. Les cèl·lules tumorals van ser negatives

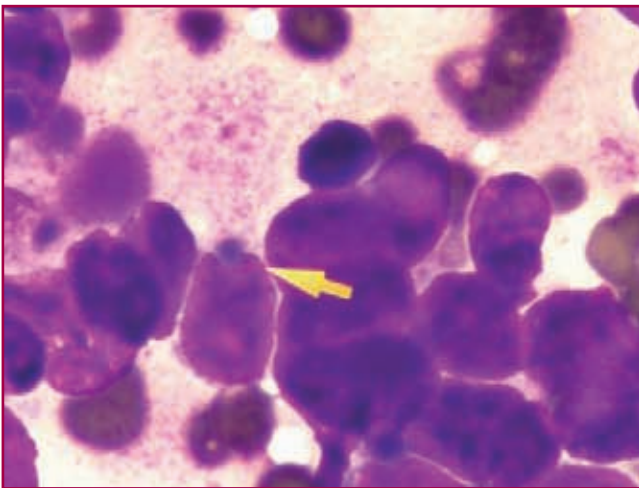
per CKAE1AE3, CD45, NSE i positives per Vimentina, CD56, Sinaptofisina i focalment per cromogranina. Amb totes aquestes dades el nostre diagnòstic va ser de tumor maligne mal diferenciat compatible amb estesioneuroblastoma (neuroblastoma olfatori) d'alt grau.

La pacient va ser explorada trobant-se, a la rinoscòpia, una tumoració que ocupava gran part de la fosa nasal E. La biòpsia d'aquesta lesió va ser diagnosticada com "compatible amb neuroblastoma olfatori (ENB) de grau III sobre IV".(Hospital Germans Trias i Pujol).

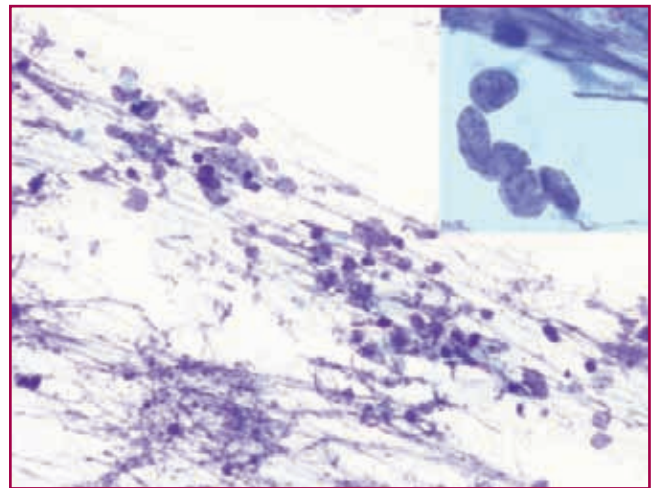
A la pacient, donat que el tumor primari tenia afectació òssia i era inextirpable, se li va fer una àmplia limfadenectomia, seguida de RT i QT, però va ser èxitus als 11 mesos, amb extensa afectació local i metastasis ganglionars i òssies.

Discussió

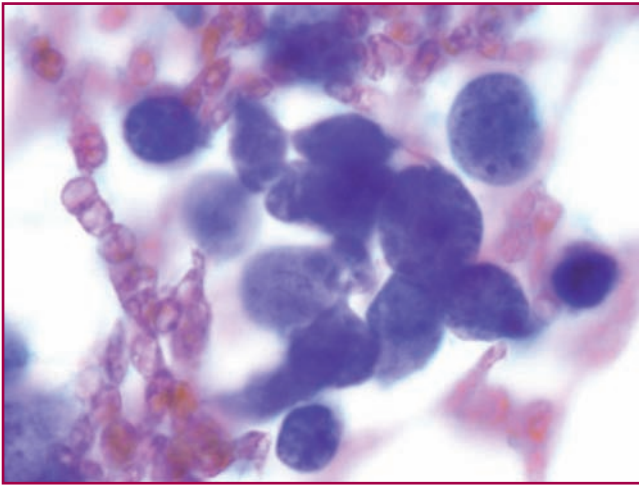
L'estesioneuroblastoma (ENB) o neuroblastoma olfatori és un tumor neuroectodèrmic maligne origi-



"Paranuclear blue bodies" DQ, x1000.



Necrosi i artefacte per estirament nuclear. PAP, x200. Detall de l'emmotllament nuclear PAP, x1000.



Cèl·lules amb emmotllament i cromatina grollera. PAP, x1000.

nat en elements neuroepitelials de la mucosa olfàctòria.

És un tumor que es dona en un ampli rang d'edat, des de nens fins a vells, amb una edat mitja al voltant dels 50 anys. Afecta per igual dones i homes.

El tumor es sol originar al sostre de la fosa nasal encara que també s'han descrit casos originats a nasofaringe, si etmoïdal i maxil·lar etc, i consisteix en una massa polipoide, molt vascularitzada. Clínicament, s'acostuma a manifestar amb obstrucció nasal unilateral o amb epistaxis.

Microscòpicament, aquest tumor pot presentar diversos patrons que es poden anar solapant, i pot ser de baix o alt grau, o ben i mal diferenciat. Hyams va fer una classificació histopatològica que té un alt valor pronòstic, i va dividir els ENB en 4 graus, de més a menys diferenciats. El més freqüent i més fàcilment reconeixible és el de baix grau que consisteix en una proliferació de cèl·lules petites, monomorfs, amb escàs citoplasma que ocasionalment pot tenir melanina i nuclis rodons, hiperromàtics i un fons marcadament fibril·lar o reticular. Es solen veure rosetes de Homer-Wright i de Fletcher, però no es troben ni mitosis ni necrosi. Per contra, els ENB de grau IV són tumors pleomòrfics, amb alt índex mitòtic, necrosi i només molt rarament amb rosetes o pseudorosetes.

Les característiques citològiques respondran òbviament al nivell de diferenciació del tumor, als de baix grau veurem extensions amb moltes cèl·lules petites, aïllades o formant grups poc cohesius i rosetes, amb escàs citoplasma i nuclis rodons, en un fons fibril·lar.

Els ENB d'alt grau, com el nostre cas, donen extensions molt cel·lulars, amb cèl·lules aïllades i en grups, amb escàs citoplasma sovint amb cossos blaus paranuclears, emmotllament i marcada anisonucleosi, cromatina fina a granular, petit nucleol i artefacte per aixafament amb fons necròtic.

En funció de quin grau tingui el ENB se'ns plantejaran diversos diagnòstics diferencials; si és de baix grau caldrà distingir-lo d'un limfoma, plasmocitoma, rhabdomyosarcoma i sarcoma d'Ewing/PNET, mentre que els d'alt grau es poden confondre amb un carcinoma indiferenciat sinonasal o neuroendocrí, o amb un melanoma. En tots aquests casos, un ampli panell d'immunocitoquímica serà imprescindible per arribar a un correcte diagnòstic.

El perfil immunocitoquímic dels ENB és força característic i resulta de gran ajuda dins el grup de tumors mal diferenciats. Els ENB solen ser negatius per les queratines, EMA i CEA, cosa que clarament els diferencia dels carcinomes, mentre que solen ser positius per NSE, CD56, cromogranina i sinaptofisina, la S100 sol ser positiva en cèl·lules sustentaculars. Com és habitual, no hi ha cap marcador que per sí sol afirmi o negui el diagnòstic d'ENB, sinó que més aviat és la constel·lació de dades clíniques, morfològiques i immunocitoquímiques les que ens donaran el diagnòstic.

Alguns autors suggereixen que dins la categoria d'ENB s'inclourien dos tipus de tumors diferents, els de baix grau que serien similars als neuroblastomes i serien els típics ENB i els d'alt grau, amb moltes similituds amb els carcinomes neuroendocrins de cèl·lula petita o amb els carcinomes sinonasals indiferenciats. Aparentment, en alguns casos de tumors diagnosticats d'ENB d'alt grau s'ha trobat diferenciació cap a adenocarcinoma o carcinoma escamós (jo afegiria que tal vegada, aquests sí que estaven incorrectament diagnosticats d'ENB).

També s'ha especulat amb la relació entre els ENB i tumors de la família del sarcoma d'Ewing/PNET, però la manca del gen de fusió *EWS-FLI1* sembla indicar que tal relació no existeix.

No obstant la opinió més estesa és que es tracta d'un tumor que pot tenir un ampli espectre de diferenciació però que en la majoria de casos és força característic, i el diagnòstic de ENB té connotacions terapèutiques ben definides en tots els graus.

El tractament d'elecció és la cirurgia seguida de radioteràpia, la quimioteràpia actualment no sembla donar gaire bons resultats.

En resum, creiem que cal tenir present que si ens trobem amb un tumor de la regió de cap i coll que ens impressioni a primera vista com un carcinoma de cèl·lula petita però amb una clínica no concor-

dant cal fer una bateria de marcadors epitelials per descartar l'ENB, doncs són neoplàsies amb comportament i tractament ben definits, diferents del dels carcinomes més habituals a aquesta àrea.

Bibliografia

1. Jelsel JC et al. Fine-needle aspiration biopsy cytology of malignant neoplasms of the sinonasal tract. A review of 22 primary and metastatic tumors. *Cancer (Cancer cytopathol)*.2003;99: 105-112.
2. Mahooti S et al. Cytopathologic features of olfactory neuroblastoma. *Cancer (Cancer cytopathology)* .2006; 108:86-92.
3. Bellizzi AM et al. The cytopathologic features of sinonasal undifferentiated carcinoma and olfactory neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:367-376.
4. Muñoz F et al. Estudio retrospectivo de 11 casos de esteseoneuroblastoma tratados en el Hospital Santa Creu i Sant Pau entre los años 2000 y 2008 más revisión de la literatura. *Neurocirugía* 2011; 22:401-418.
5. Akinfolarin J et al. Fine needle aspiration cytology of primary sphenoid sinus esthesioneuroblastoma metastatic to the skin. *Avicenna J Med* 2012; 2(1):15-18.
6. Barnes L et al. Pathology and genetics of head and neck tumors. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2005.
7. Mills SE et al. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C.2000.
8. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10th ed. Mosby Elsevier 2011.
9. Gnepp DR. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. Saunders Elsevier 2009.

Diagnòstic d'artritis reumatoide en líquid pleural

E. Esteva, A. Clua, S. Bagué, D. Martínez, A. Carreras, E. Lerma
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Home de 74 anys, fumador i antecedents de: dislipèmia, insuficiència renal i hipertensió arterial. Tractat per cardiopatia isquèmica i intervingut per aneurisme d'aorta abdominal. Diagnosticat d'artritis reumatoide (debut amb un nòdul subcutani a colze esquerra). Posteriorment, tuberculosi latent tractada mèdicament.

En el curs de la seva malaltia presenta dolor toràcic de tipus punxant per la qual cosa es realitza una TAC de tòrax. La TAC va mostrar múltiples nòduls subpleurals de predomini dret. Es practica una toracocentesi evaquadora i s'obtenen biòpsies dels nòduls pleurals.

Citològicament el líquid pleural estava constituït per un fons amb abundant material granular, necroinflamatori (Fig. 1), numerosos histiòcits gegants multinucleats (Fig. 2), uninucleats, arrodonits i allargats, de tipus epitelioides (Fig. 3). Amb aquesta imatge es va fer el diagnòstic citològic de "quadre cel·lular compatible amb artritis reumatoide".

La biòpsia dels nòduls pleurals va mostrar fragments de teixit fibrós amb necrosi i marcat infiltrat limfo-

plasmocitari, revestits per histiòcits, allargats uninucleats i multinucleats disposats en estacada (Fig. 4). El diagnòstic histològic va ser de granulomes compatibles amb artritis reumatoide.

Posteriorment el pacient va ser tractat amb Certolizumab i corticoides amb bona resposta i millora del seu quadre clínic.

L'artritis reumatoide és una malaltia crònica autoimmune que afecta principalment a les membranes sinovials. Es caracteritza per la formació de nòduls granulomatosos constituïts per un centre necròtic envoltat per cèl·lules epitelioides disposades en estacada. Aquests nòduls poden ser subcutanis o afectar a diferents òrgans, especialment pleura i pulmó o altres com pericardi i cor.

En un vessament pleural, la imatge citològica constituïda per fons granular necròtic, histiòcits multinucleats i cèl·lules epitelioides és patognomònica d'Artritis Reumatoide.

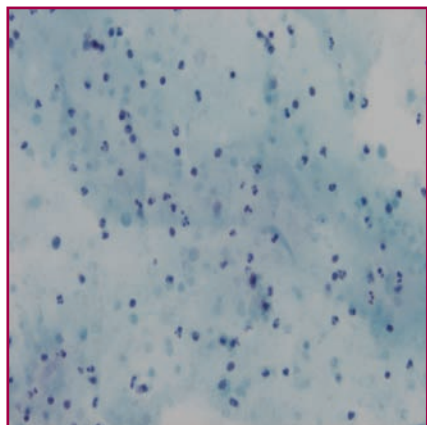


Figura 1. Material granular.

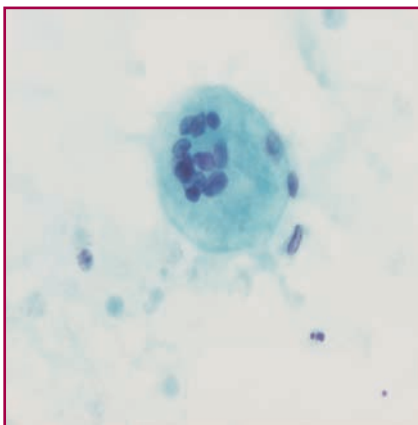
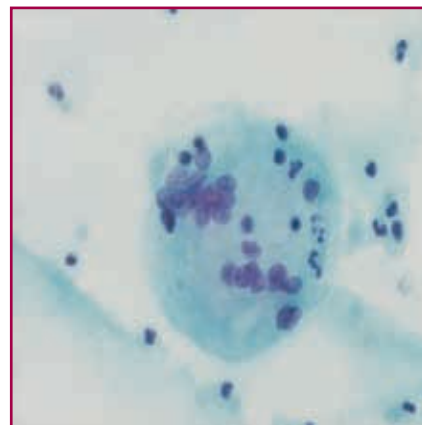


Figura 2. PAAF de la tumoració. Tinció de Papanicolaou. 100X.



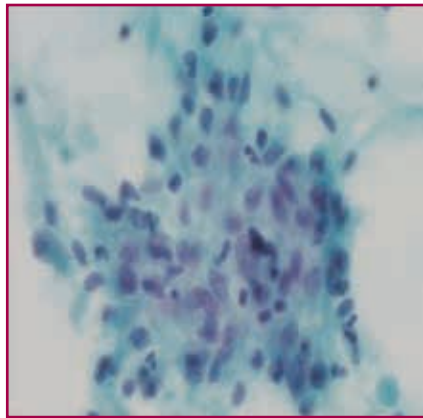


Figura 3. Cèl·lules epitel·liodes.

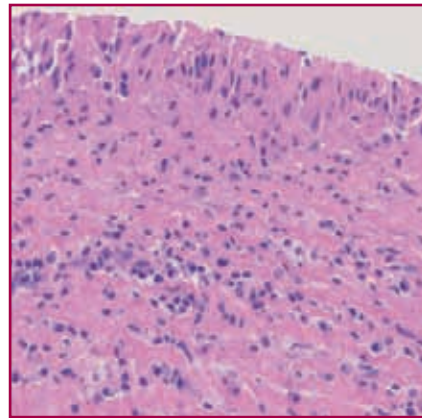


Figura 4. Fragments de teixit fibrós amb infiltrat limfoplasmocitari, revestits per cèl·lules epitel·liodes disposades en estacada.

Bibliografia

Naylor, B. The pathognomonic cytologic picture of rheumatoid pleuritis. The 1989 Maurice Goldblatt Cytology Award Lecture. Acta Cytol 34: 465-473, 1990.

Koss, L. Diagnostic Cytology and its histopathologic bases Vol II (fifth edition). Ed. Lipincott.

Muns, R. Vessament pleural com a forma de presentació d'artritis reumatoide. Citopat.cat 4: 87-88, 2012.

Liposarcoma mixoide

Lina Palacio, M^a Rosa Escoda, Ruth Orellana, Neus Gombalia, Onica Pinzón, Marta Vidal, Rodolfo Posada, Mercè Rey
Servei de Patologia. UDIAT
Corporació Sanitària i Universitària Parc Tauli. Sabadell. Barcelona

Introducción

Las lesiones mixoides de partes blandas son un grupo heterogéneo de lesiones de comportamiento biológico muy diferente: benigno, intermedio con probabilidad de recurrencia local, o maligno con capacidad metastásica. El diagnóstico diferencial entre ellas puede ser difícil ya que todas presentan, en cantidad variable, un estroma de características morfológicas similares.

Ante un tumor con sospecha clínico-radiológica de malignidad, lo más importante es identificar las entidades del grupo maligno, distinguiéndolas de lesiones claramente benignas o borderline. Estas lesiones son fundamentalmente: el liposarcoma mixoide, condrosarcoma mixoide extraesquelético, mixofibrosarcoma y metástasis de carcinoma o melanoma.

En base a criterios morfológicos, con ayuda de técnicas de inmunohistoquímica y moleculares, podemos llegar a un diagnóstico correcto.

Se presenta un caso clínico de un tumor de estas características con hallazgos citológicos e histopatológicos.

Caso clínico

Hombre de 39 años sin antecedentes patológicos de interés, que consulta por nódulo en el glúteo derecho. Se realiza ecografía de cadera que informa de tumoración de 40 x 25 mm, de contornos bien delimitados, homogénea y adherida al hueso iliáco, sospechosa de malignidad. Posteriormente, se realiza RM que muestra tumoración sólida en el tejido celular subcutáneo, a nivel de la musculatura glútea derecha de 42 x 20 x 37 mm que no traspasa la fascia muscular y que presenta captación heterogénea, sugiriendo tumoración de estirpe neural. La gammagrafía ósea muestra signos de afectación ósea local.

Se realiza punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión. Las extensiones muestran un fondo con abundante material metacromático (Diff-Quick®), de aspecto mucoide/mixoide (Fig. 1) y están constituidas por abundantes células de tamaño intermedio con núcleo redondo excéntrico, cromatina granular uniforme, discreta anisonucleosis, ocasional nucleólo y citoplasma escaso microvacuolizado (Fig. 2), que se disponen predominantemente de forma aislada (Fig. 3), y ocasionalmente formando grupos tridimensionales y grandes placas, en relación a estructuras vasculares de aspecto plexiforme y material de aspecto mucoide/mixoide (Fig. 4). En las técnicas de inmunohistoquímica efectuadas sobre el bloque celular, las células tumorales fueron positivas para vimentina y focalmente para proteína S100, y negativas para CAM 5.2, antígeno leucocitario común, actina, S-actina, desmina, CD68, CD34, CD99, HMB-45, Cromogranina y CD56.

El diagnóstico citológico fue tumor mesenquimal con leve atipia citológica y abundante estroma mixoide.

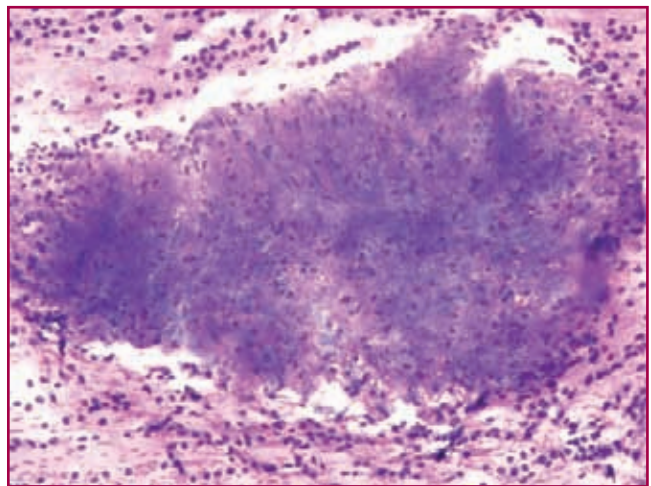


Figura 1.

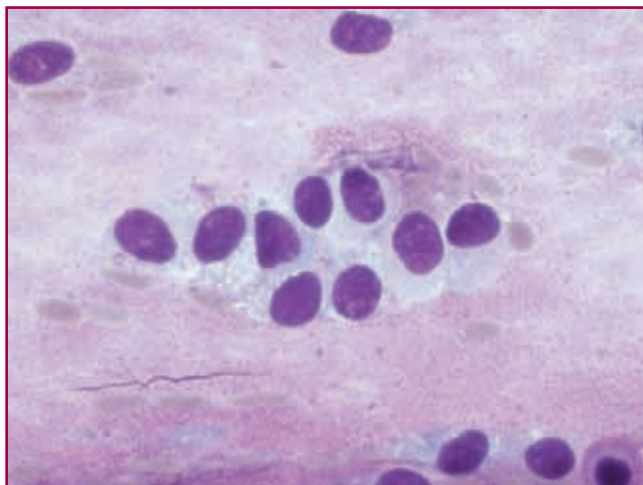


Figura 2.

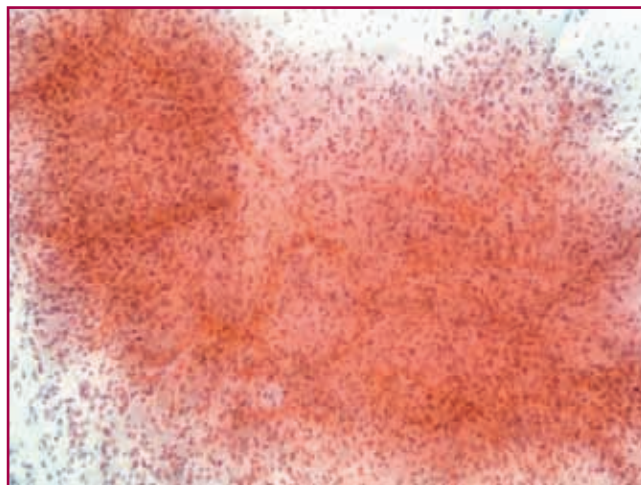


Figura 4.

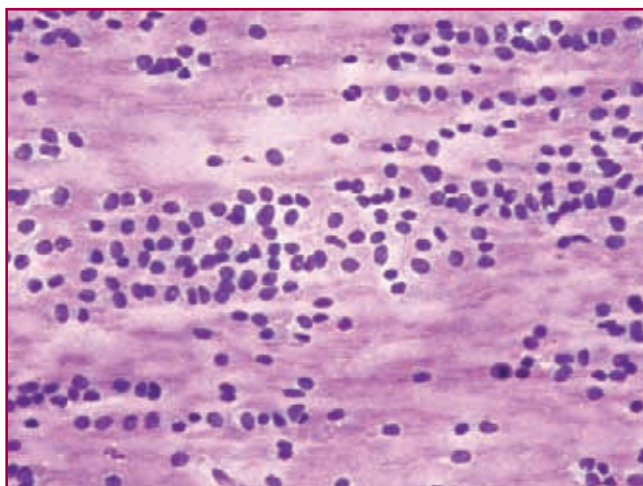


Figura 3.

Se realiza exéresis de la lesión que muestra una tumora-
ción polilobulada, hiper celular, constituida por células con
citoplasma vacuolizado y núcleo excéntrico de morfología
en anillo de sello, compatibles con lipoblastos, en relación
a abundante estroma mixoide, que ocasionalmente forma
lagos. Otras áreas muestran células con núcleo redondo,
de tamaño pequeño y aspecto primitivo no lipogénico, pero
con estroma mixoide intercelular. También se observan áreas
con células de aspecto epitelioide con citoplasma amplio eosinófilo. Destaca la presencia de abundante trama vascular
con estructuras capilares de patrón arborescente y plexiforme. El estudio inmunohistoquímico mostró el mismo perfil
que en el bloque celular.

El diagnóstico histológico fue liposarcoma mixoide grado
histológico 2 (según FNCLCC). El paciente fue tratado con
radioterapia.

Discusión

El liposarcoma es el tipo de sarcoma más frecuente en partes blandas en adultos, entre la sexta y séptima décadas de vida. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de lipoblastos en cantidad variable, que presentan un citoplasma microvacuolizado y un núcleo excéntrico, hiper cromático y pleomórfico. Hay cuatro tipos reconocidos: lipoma atípico/ liposarcoma bien diferenciado, mixoide/célula redonda, pleomórfico y mixto. Cada uno de estos tipos tiene un pronóstico y tratamiento diferentes y los más comunes tienen además alteraciones moleculares y citogenéticas características.

El liposarcoma mixoide (LSM) es la segunda variedad más común de liposarcoma, después del bien diferenciado, y representa más de un tercio de todos los liposarcomas. La localización más frecuente es en partes blandas profundas de las extremidades y casi nunca se presenta en el retroperitoneo o la cavidad abdominal. Tiene una translocación característica de los genes FUS y DDIT3 (también llamado CHOP) que resulta en un reordenamiento de (t12;16) (q13;p11). El producto de este reordenamiento es un regulador negativo de la diferenciación adipocítica.

Las características citológicas del LSM permiten frecuentemente un diagnóstico definitivo y consisten en tres requisitos básicos: material mixoide extracelular, fragmentos de pequeñas redes vasculares con patrón plexiforme y lipoblastos. La matriz extracelular es usualmente abundante y fácilmente identificable, especialmente en las extensiones secadas al aire y teñidas con Diff-Quick®, adquiriendo un color violeta-magenta (material metacromático). Las célu-

las tumorales, incluyendo los lipoblastos, tienden a disponerse alrededor de los fragmentos vasculares y presentan contornos redondos y núcleos excéntricos.

Histológicamente, se caracteriza por la presencia de abundante estroma mixoide, una red vascular arborescente con patrón plexiforme (o “chicken wire”) y focos de hemorragia intersticial. Típicamente, carece de pleomorfismo nuclear, células gigantes y actividad mitótica significativa.

El diagnóstico diferencial desde el punto de vista citohistológico debe establecerse con el liposarcoma bien diferenciado con estroma mixoide prominente, que a diferencia del LSM se localiza preferentemente en el retroperitoneo y muestra algún grado de anisonucleosis y pleomorfismo nuclear. El mixofibrosarcoma, también puede localizarse en partes blandas de las extremidades, pero a diferencia del LSM es más frecuente en pacientes de edad avanzada, presenta pleomorfismo nuclear y suele carecer de lipoblastos y del patrón vascular plexiforme. El condrosarcoma mixoide extraesquelético presenta nódulos separados por septos fibrosos y puede estar formado por células poligonales o fusiformes con atípia, inmersas en una matriz con marcada metacromasia. El sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio acral se localiza a nivel superficial en las extremidades distales, presenta células “lipoblasto like” y matriz mixoide en cantidad variable, pero a diferencia del LSM, presenta núcleos pleomórficos con nucleolos prominentes, de aspecto “sternbergoide”, vascularización escasa e inflamación marcada. Los cordomas son lesiones propias de los extremos del

esqueleto axial que presentan matriz fibrilar metacromática conjuntamente con nidos de células poligonales de citoplasma vacuolado (células fisalíferas).

Entre las entidades benignas, el diagnóstico diferencial debe establecerse con el lipoblastoma (LB) que puede a veces confundirse con el LSM, ya que ambos comparten el patrón vascular característico y la presencia de matriz mixoide extracelular, y el LB presenta además numerosas células “lipoblasto like”. Las características clínicas del LB (es una enfermedad de niños), ayudan a diferenciarlo del LSM. El lipoma condroide es una neoplasia benigna que puede causar confusión especialmente en la PAAF. Esta lesión contiene abundante matriz condro-mixoide y también puede contener estructuras “lipoblasto like”; sin embargo, carece del patrón plexiforme vascular característico del LSM y recientemente se ha demostrado que presenta una traslocación recurrente de t(11;16) (q13;p13). El mixoma intramuscular presenta células estrelladas o triangulares y característicamente, carece de patrón vascular.

En conclusión, el diagnóstico de tumores lipomatosos primarios a partir de PAAF, puede ser de difícil interpretación, sobre todo si presentan abundante estroma mixoide. A pesar de su efectividad a veces se requiere biopsia tru-cut como procedimiento diagnóstico; sin embargo, dado el costo, el tiempo y la comodidad para el paciente, la PAAF debe tenerse en cuenta. En los casos en que el tumor esté bien representado, se pueden utilizar técnicas moleculares que permitan un diagnóstico concluyente.

Bibliografía

Dodd Leslie G. Update on Liposarcoma: A Review for Cytopathologists. *Diagnostic Cytopathology*. 2012; 40 (12): 1122-31.

Solietic S, Dal Cin P, Fletcher C D M & Hornick J L. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas with prominent myxoid stroma: analysis of 56 cases. *Histopathology* 2013; 62 (2): 287-93.

Curso corto sobre tumores de partes blandas. Postura del patólogo ante un tumor de partes blandas

con sospecha de malignidad clínica: lesiones mixoides y adipocíticas. XXII Congreso de la SEAP; 2003, mayo 29-31, Madrid. Sociedad Española de Anatomía Patológica; 2003.

Fletcher D M C, Unni K K, Mertens F. WHO, Tumors of Soft Tissue and Bone: Myxoid Liposarcoma. Lyon: IARC Press; 2002.

Citodiagnóstico del carcinoma pobremente diferenciado de tiroides. A propósito de un caso

I. Laboa, T. Muntal, F. García, M.A. Carrasco

Servicio de Anatomía Patológica

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

Historia Clínica

Mujer de 71 años con ecografía que muestra tiroides con bocio a expensas del lóbulo derecho, con aumento de tamaño de un nódulo hipoecoico, que mide 26 x 19 x 27 mms de diámetro. No se observan adenopatías con cambios en su patrón ecográfico ni otras imágenes sugestivas de patología en región cervical. Se realiza PAAF de la lesión.

Descripción microscópica

El material obtenido muestra numerosas células foliculares dispuestas en microfóliculos y grupos sincitiales digitiformes. Presentan cromatina granular, aclaramiento nuclear, algunas hendiduras y ocasionales vacuolas intranucleares. Se observa escaso material coloide.

Diagnóstico citológico

Proliferación folicular atípica sospechosa de carcinoma papilar.

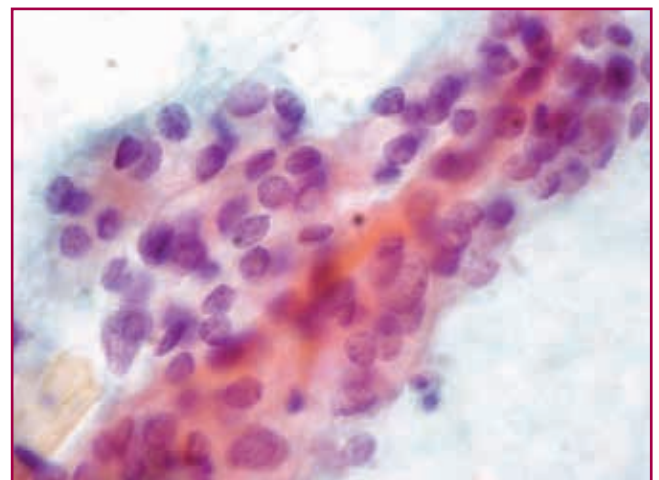
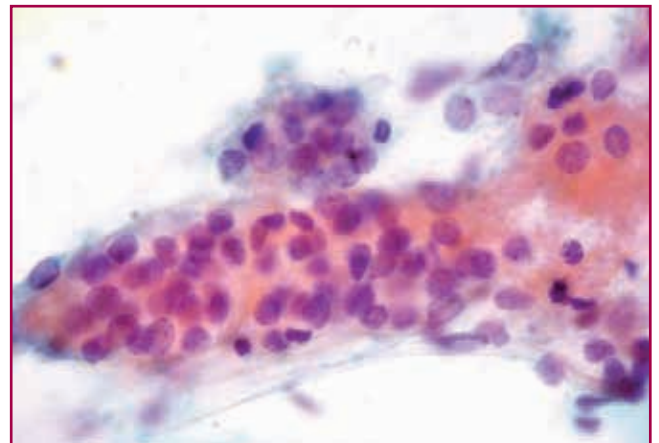
Hallazgos histológicos

Se recibe pieza de hemitiroidectomía derecha e izquierda con vaciamiento ganglionar mediastínico antero-superior. Microscópicamente se caracteriza por la proliferación de estructuras trabeculares con un aspecto organoide, delimitadas por vasos capilares. Las células presentan núcleos redondeados con cromatina fina y escaso coloide en microfóliculos. En algunas trabéculas los núcleos llegan a disponerse de forma adosada siendo más elongados conteniendo alguna hendidura. No se identifican inclusiones intranucleares. En el estudio inmunohistoquímico presenta positividad para TTF-1 y

CD56, mientras que es negativo para Calcitonina y S100.

Diagnóstico histológico definitivo

Carcinoma pobremente diferenciado de tiroides (Criterios de Turin 2007) con ganglios libres de invasión neoplásica.



Discusión

El carcinoma pobremente diferenciado se define como carcinoma tiroideo productor de tiroglobulina, no-folicular y no-papilar, teniendo comportamiento intermedio entre carcinomas bien diferenciados y anaplásicos de tiroides. En 1984, se propuso por primera vez como diferente subtipo de carcinoma tiroideo por Carcangiu, aunque ya fue originalmente descrito en 1983 pero se incluyó en la clasificación WHO de tumores tiroideos en la edición del 2004. Últimamente, se realizó un consenso en Turín donde se unificaron los criterios diagnósticos del carcinoma pobremente diferenciado.

El carcinoma pobremente diferenciado es inusual suponiendo un 4-7% de todos los cánceres tiroideos con una relación hombre: mujer de 2:1 y una edad media de incidencia de 55 años.

Los hallazgos citopatológicos más característicos del carcinoma pobremente diferenciado son: celularidad abundante dispuesta de forma aislada, en grupos poco cohesivos y en fragmentos sincitiales con intenso amontonamiento y superposición nuclear. Es frecuente observar el patrón microfolicular conteniendo pequeñas gotas de coloide en su interior. Las células tumorales son redondas, con bordes mal definidos y de tamaño considerablemente inferior a las células de carcinomas diferenciados de tiroides. El citoplasma es escaso, casi inapreciable, en ocasiones pálido y vacuolado con la relación núcleo/citoplasma muy elevada. El núcleo es redondo, con cromatina granular y en ocasiones se aprecia aclaramiento paracromatínico. Puede presentar uno o varios micronucleolos, pueden observarse mitosis y en pocos casos las inclusiones intranucleares están descritas. El fondo puede ser de limpio a necrótico y presentar pequeñas cantidades o ausencia de coloide.

El carcinoma pobremente diferenciado también es conocido como carcinoma insular por la apariencia histológica característica que presenta. De esta manera este tumor consta de dos subtipos histomorfológicos: insular y no-insular. El patrón de crecimiento más frecuente (más del 50%) es el insular, el cual se define por sus "nidios celulares" o grupos insulares, delimitados por un fino borde fibrovascular. Por otro lado, en la forma no insular, las células forman áreas sólidas o estructuras trabeculares pudiendo coexistir con el patrón insular en el mismo tumor. Se pueden identificar formaciones foliculares y se observa frecuentemente invasión linfovascular y capsular. También puede estar asociado a carcinomas papilares y foliculares.

Las células del carcinoma pobremente diferenciado presentan positividad para la tiroglobulina y TTF-1, aunque ocasionalmente puede ser negativo para la tiroglobulina. También es positivo para la citoqueratina y reacciona negativamente para la calcitonina, marcadores neuroendocrinos y el antígeno leucocitario común (LCA).

Estos tumores metastatizan a ganglios linfáticos regionales, pulmón, huesos y frecuentemente son causa de muerte. Muchos pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. La supervivencia media a los 5 años es aproximadamente de un 50%.

El diagnóstico diferencial incluye el carcinoma papilar, especialmente la variante folicular, pero las características nucleares de hendiduras e inclusiones intranucleares son mucho más frecuentes en el carcinoma papilar. En cuanto al carcinoma medular presenta el patrón cromatínico en sal y pimienta y la presencia de grupos celulares cohesivos excluye el linfoma maligno.

Bibliografía

- Marco Volante, MD, Paola Collini MD, Yuri E. Nikiforov, MD, PhD, Atsuhiko Sakamoto, MD, Kennichi Kakudo, MD, PhD, Ryohei Katoh, MD, Ricardo V. Lloyd, MD, Virginia A. Li Volsi, MD, Mauro Papotti, MD, Manuel Sobrinho-Simoes, MD, PhD, Gianni Bussolati, MD, FRC Path and Juan Rosai, MD. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: The Turin Proposal of the Use of Uniform Diagnostic Criteria and an Algorithmic Diagnostic Approach. 2007.
- Yolanda C. Oertel, M.D. and Leika Miyahara-Felipe, M.D. Cytologic Features of Insular Carcinoma of Thyroid: A Case Report. Diagnostic cytopathology. 2006.
- Adarsh Barwad, M.D, Pranab Dey, M.D, M.I.A.C., F.R.C. Path., Uma Nahar Saikia, M.D., D.N.B., Nalini Gupta, M.D., D.N.B., Arvind Rajwanshi, M.D., F.R.C. Path., Raje Nijhawan, M.D., and Radhika Srinivasan, M.D., Ph.D. Fine Needle Aspiration Cytology of Insular Carcinoma of Thyroid. Diagnostic cytopathology. 2011.
- Kini, Sudha R. Thyroid Cytopathology: A Text and Atlas, 1st Edition. 2008.
- Richard M. DeMay. The art & science of Cytopathology. American Society of Clinical Pathologists. 1996.
- Sudha R. Kini, M.D. Guides to clinical aspiration biopsy. Thyroid 2nd edition. 1996.

Linfadenitis localizada por Leishmania: diagnóstico mediante PAAF

N. Navas García, R. Bosch Príncipe, M.M. Barberá Marro

Servicio de Anatomía Patológica

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa. Tarragona

Introducción

El estadio infeccioso de la Leishmaniasis corresponde a un protozoo flagelado muy fino que se transmite por la picadura del flebótomo o mosquito. Son fagocitados por macrófagos transformándose entonces en amastigotes redondos u ovals que carecen de flagelo pero poseen una gran estructura mitocondrial-like denominada kinetoplasto. La extensión y severidad de la enfermedad depende de la especie de Leishmania y la respuesta inmune del huésped¹.

Caso clínico

Mujer de 61 años de edad que acude al Servicio de Urgencias el día 12-09-2012 por presentar bultoma inguinal derecho de 4 días de evolución y doloroso.

La ecografía de partes blandas mostraba en región inguinal derecha, adyacente a los vasos, una estructura bien delimitada sólida, hipocogénica, de mor-

fología cilíndrica de 28 x 14 mm, con vascularización interna y que no presenta una morfología típica de ganglio linfático.

Se realiza PAAF guiada por ecografía de la misma: Se tiñen con Papanicolaou y Diff-Quick obteniéndose extensiones citológicas de fondo hemático y abundante celularidad constituida por linfocitos maduros dispersos, escasos polimorfonucleares neutrófilos, granulomas de histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas. Destaca la presencia de estructuras redondas u ovals, sobre todo a nivel intracitoplasmático pero también a nivel extracelular sueltas, en las que se distingue un área oscura (núcleo) y una zona clara paranuclear (kinetoplasto) compatibles con la forma amastigótica de Leishmania (Figs. 1 y 2).

Diagnóstico citológico final:

LINFADENITIS GRANULOMATOSA CON GRANULOMAS EPITELIOIDES Y CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS CON PRESENCIA DE LEISHMANIAS.

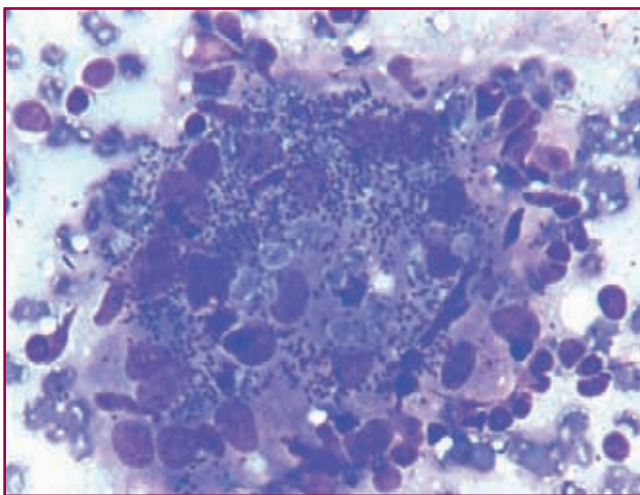


Figura 1. Diff-Quick (400x).

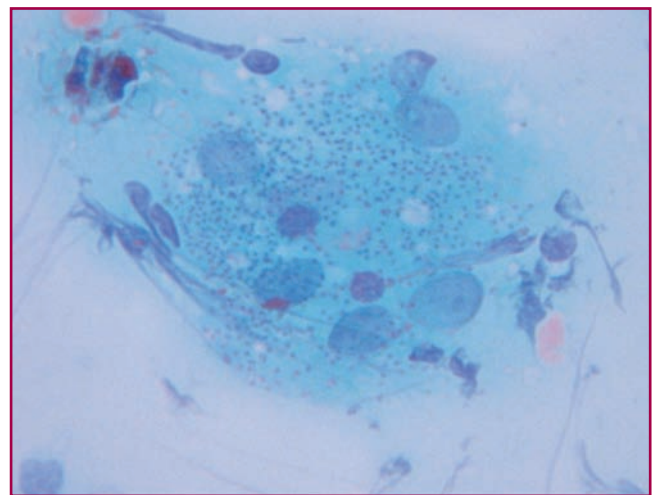


Figura 2. Papanicolau (400x).

PCR para Leishmania: Positiva.

El día 24-09-2012 acude a la primera visita a Medicina Interna donde refiere como antecedentes personales ser fumadora de 20 cigarrillos/día, EPOC en tratamiento, tratamiento antidepressivo y con diagnóstico reciente de deterioro cognitivo tipo Alzheimer. Tiene un perro y su hija una perra que han sacrificado hace dos meses por úlceras.

Presenta desde agosto sudoración y sensación distérmica aunque no se ha tomado la temperatura, pérdida de 3 kg de peso sin astenia ni anorexia.

Exploración física

Destacan 2-3 adenopatías inguinales derechas y una izquierda. No visceromegalias. Abdomen blando y depresible no doloroso.

Ingresa para realización de TAC para evaluar la extensión de la enfermedad, el estudio de alguna posible inmunosupresión asociada e inicia tratamiento con Anfotericina B liposomal.

Se realiza TAC BODY el 28-09-2012 destacando únicamente una adenopatía inguinal derecha de 33 mm. No se detectan otras adenopatías de tamaño significativo ni hepatoesplenomegalia.

Pruebas de laboratorio

Normales. Sin evidencia de inmunosupresión asociada. IgG Leishmania-Donovani negativa.

Evolución

Mejoría radiológica con disminución del tamaño de las adenopatías (ECO: adenopatías derecha de < 15 mm e izquierda de 14 mm).

Plan a seguir

Se solicita nueva PAAF para valorar la persistencia o ausencia de Leishmanias y con ellos decidir si reiniciar de nuevo el tratamiento o considerar su curación.

Discusión

La Leishmaniasis visceral (kala-azar) es una enfermedad infecciosa crónica causada por un protozoo del género *Leishmania* y transmitida por un mosquito. Es endémica en la India, Este de África, América Sur, Texas Sur y Mediterráneo. Habitualmente los pacientes se presentan con fiebre, dolor abdominal, esplenomegalia, hepatomegalia, caquexia y pancitopenia².

Presentamos un caso de Leishmaniasis con afectación únicamente a nivel ganglionar inguinal sin evidencia de otra sintomatología referida con anterioridad. Por ello, concluimos que estamos ante un caso de Linfadenopatía Localizada por *Leishmania*.

La Linfadenitis Localizada por *Leishmania* es una rara entidad que se manifiesta habitualmente como una linfadenopatía dura, móvil y no dolorosa de 1-4 cm en las regiones cervical, axilar o inguinal. Suele ser asintomática y generalmente autolimitada sin requerir tratamiento³.

Clínicamente, estos pacientes suscitan diagnósticos-diferenciales tales como linfoma-leucemia, tumor metastásico, enfermedad por arañazo de gato, tuberculosis, toxoplasmosis, hongos y absceso simple³. Por tanto, incluir siempre una posible leishmaniasis entre los mismos.

Citológicamente, revela una población polimorfa constituida por linfocitos, histiocitos, células gigantes, células plasmáticas anormales y macrófagos con cuerpos tingibles³. En todos los casos se observan cuerpos de *Leishmania-Donovani* representados por formaciones redondas-ovoideas de 2-4 micras, con una fina membrana, núcleo oscuro y una zona clara paranuclear (kinetoplasto)⁽⁴⁾. Los organismos intracelulares son más redondeados mientras que los sueltos extracelulares de morfología más ovoidea⁽¹⁾. Pueden presentar similitudes morfológicas con otros agentes infecciosos tales como *Toxoplasma gondii*, la forma amastigote de *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans* y a veces cuerpos tingibles de Fleming⁴.

Kumar y cols. en un estudio de 133 casos de Linfadenitis Localizada por *Leishmania*, estableció 5 grupos según sus hallazgos citológicos:

1. Inflamación aguda con células gigantes (5 casos).
2. Granulomas histiocíticos (73 casos).
3. Granulomas de células epitelioides (31 casos).
4. Tipo de células plasmáticas (3 casos).
5. Tipo histioplasmático mixto (21 casos).

La mayoría de las adenopatías se localizaron a nivel cervical y en menor medida submentoniano, inguinal, axilar y postauricular. Las de localización inguinal pertenecieron al grupo 2 (granulomas histiocíticos) estando constituidas sus extensiones citológicas por histiocitos grandes de núcleo redondo, central y citoplasma de bordes indefinidos, algunos de ellos con

prominente nucleolo. Cuerpos linfoglandulares y células dendríticas-like se encontraron en 29 de los casos³.

En conclusión, cuerpos de *Leishmania donovani* son esenciales para el diagnóstico de Linfadenitis Localizada por *Leishmania* y su número es variable entre los

casos. Los hallazgos morfológicos de cuerpos de *Leishmania* están muy bien preservados en las extensiones citológicas teñidas con Wright-Giemsa. Los parásitos son identificados con mayor facilidad en las extensiones citológicas que en las secciones histológicas^{3,4}.

Bibliografía

1. Vicandi B, Jiménez-Heffernan JA, López-Ferrer P, Ortega L, Víguer JM: "Cytologic diagnosis of leishmaniasis in HIV infection. A report of eight cases". *Acta Cytol.* 2000 Sep-Oct; 44(5): 835-9.
2. Reus M, García B, Vázquez V, et al: "Visceral Leishmaniasis: diagnosis by ultrasound-guided fine needle aspiration of an axillary node". *The British Journal of Radiology*; 2005 Febr.; 78: 158-60.
3. Kumar PV, Moosavi A, Karimi M, Safaei A, Noorani H, Abdollahi B, Bedayat GR: "Subclassification of localized *Leishmania* lymphadenitis in fine needle aspiration smear". *Acta Cytol.* 2001 Jul-Aug; 45 (4): 547-54.
4. Sah SP, Prasad R, Raj GA: "Fine needle aspiration of lymphadenopathy in visceral leishmaniasis". *Acta Cytol.* 2005 May-Jun; 49(3): 286-90.

Metástasis ganglionar de adenocarcinoma de colon

Tania Larios, Ana Rubio, Guadalupe Giráldez, Gerard Oliver, María Alejo

Consorti Sanitari Integral

Hospital General de l'Hospitalet - Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi - Hospital Dos de Maig
Barcelona

Caso clínico

Varón de 52 años de edad que ingresa por disnea y astenia de varios días de evolución por la cual se realiza un TAC torácico. En el TAC se observan signos de TEP y una imagen nodular de 15 mm a nivel supraclavicular izquierdo, sospechosa de adenopatía. No se observan adenopatías axilares ni mediastínicas ni metástasis pleurales. Se realiza PAAF sobre adenopatía supraclavicular izquierda y a continuación biopsia con aguja Wescott.

Descripción microscópica

Se recibe citología líquida que se tiñe con Papanicolaou y dos extensiones directas que se tiñen con Papanicolaou y Giemsa.

En la citología líquida se observa un fondo limpio con escasos linfocitos y abundante celularidad epitelial atípica que descama aislada y en grupo, con marcado

pleomorfismo nuclear y nucleolo prominente. En las extensiones directas el fondo es hemático con escasas células epiteliales, hipercromáticas y artefactadas.

Diagnóstico citológico

POSITIVO PARA CÉLULAS MALIGNAS.

Compatible con ADENOCARCINOMA METASTÁSICO pendiente de tipificación inmunohistoquímica.

Diagnóstico histológico

INFILTRACIÓN DE TEJIDO FIBROSO CON ABUNDANTES LINFOCITOS MADUROS POR ADENOCARCINOMA.

Comentario: Los resultados de IHQ realizados sobre la PAAF (CK 20 POSITIVA), la imagen histológica de la biopsia y la revisión de la historia clínica (antecedentes de adenocarcinoma de sigma (pT4 pN2 M0)

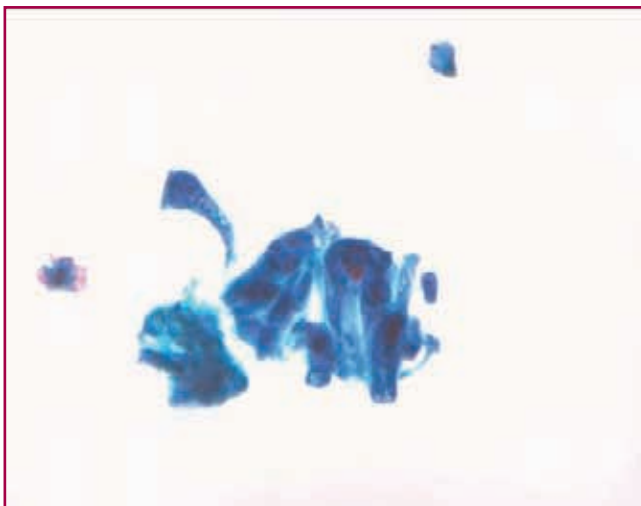


Figura 1. Citología líquida Pap 60X.

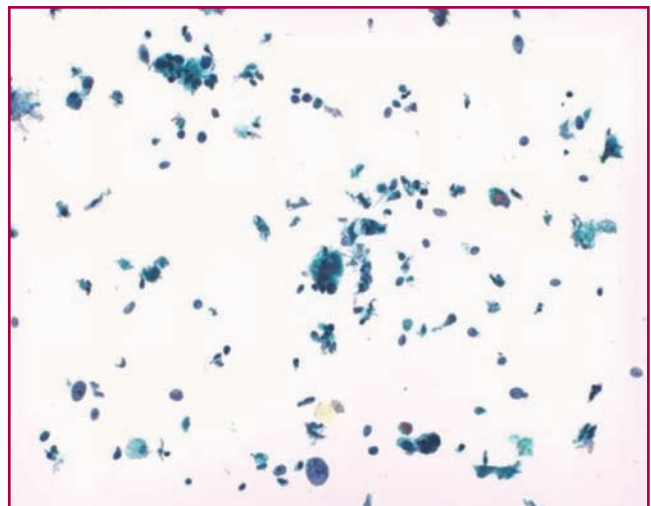


Figura 2. Citología líquida Pap 10X.

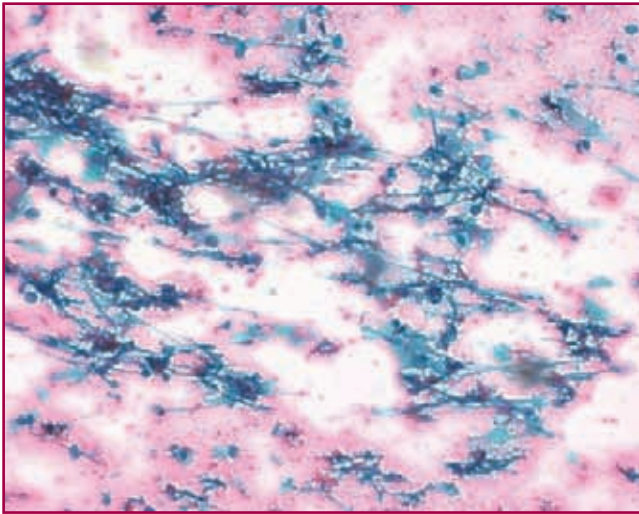


Figura 3. Ext. directa Pap 20x.

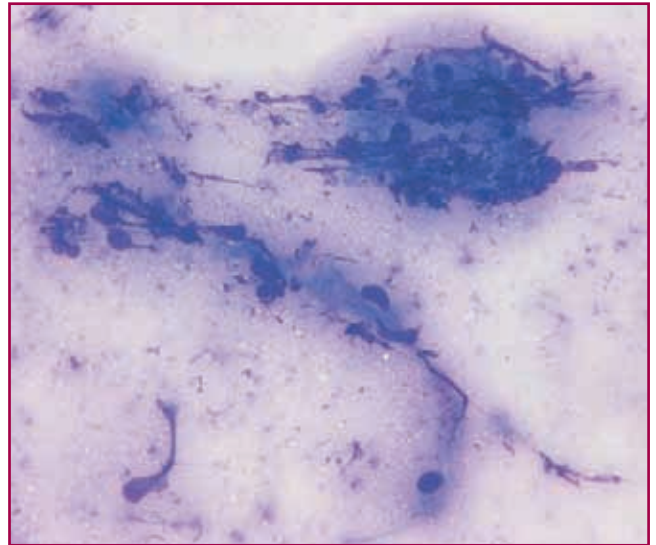


Figura 4. Ext. directa Giemsa 40X.

al 2009 con recidiva abdominal a nivel ganglionar en agosto del 2011 tratada con QT) permiten establecer el diagnóstico de metástasis ganglionar de adenocarcinoma de colon.

Discusión

El ganglio linfático es el órgano más metastatizado y la PAAF es generalmente el primer método de abordaje diagnóstico. Si en este primer abordaje el material no es suficiente para establecer un diagnóstico, se realiza biopsia con aguja WESCOTT.

En el estudio citológico, es muy importante que en la petición consten los antecedentes patológicos del paciente y la región anatómica del ganglio afectado

ya que nos puede orientar hacia el origen del tumor primario.

En el caso presentado no constaban los antecedentes aunque sí comentaban que se trataba de un ganglio supraclavicular izquierdo. La cadena cervical está formada por los ganglios de la región supraclavicular e infraclavicular. Revisando la literatura vemos que la región supraclavicular se afecta en un 60% de los casos, siendo en su mayoría metástasis de carcinomas escamosos de origen nasofaríngeo, faríngeo o de cavidad oral. Si el diagnóstico es metástasis de adenocarcinoma, el origen más frecuente es tiroideo o de glándula salival.

Si miramos la lateralidad, los ganglios supraclaviculares izquierdos (ganglio de Virchow) acostumbran

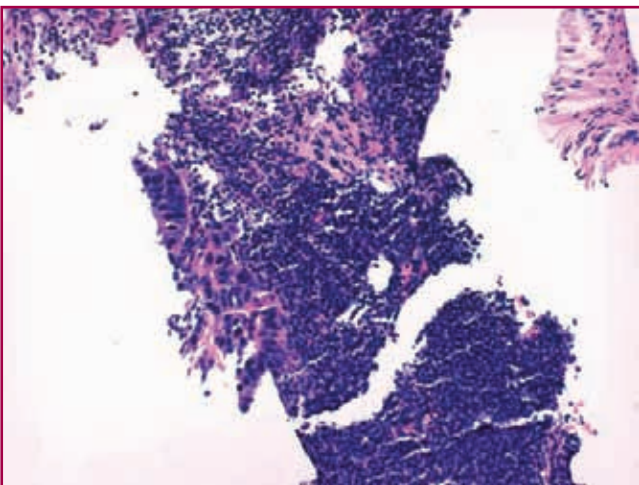


Figura 5. Hx 20.

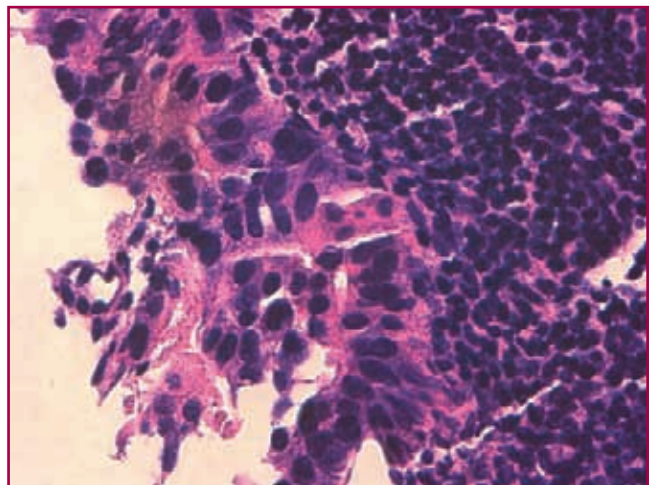


Figura 5. Hx 60X.

a ser metastatizados por tumores intraabdominales que se han diseminado a través del conducto torácico y los del lado derecho suelen ser metástasis de un cáncer de pulmón o mama. En nuestro caso, se trataba de una metástasis de origen colónico.

Un punto muy importante en las PAAF es la calidad de la muestra remitida ya que el material insuficiente de un ganglio obliga a una biopsia. En nuestro caso se realizó citología convencional y líquida, lo que nos permitió tener más material para examen citológico y realizar técnicas complementarias (inmunohisto-

química) que nos permitieron emitir el diagnóstico. Sin esperar el resultado de PAAF se realiza biopsia.

A partir de este caso, nosotros revisamos nuestro material de PAAF de adenopatías en los últimos 4 años (2008-2012). En este período se han realizado 583 punciones de ganglios, siendo 78% (455) punciones valorables y un 22% de muestras insuficientes para diagnóstico. De las 455 muestras valorables, 131 (29%) eran adenopatías metastásicas (el 91% eran metástasis de carcinomas). El resto de punciones valorables eran negativas.

Bibliografía

1. Grace T. Mckee, Winifield Gray. Diagnostic Cytopathology.2003 (second edition)
2. Atkinson & Silverman. Atlas of difficult Diagnoses in Cytopathology.1998

Metàstasi cavitària de melanoma

G. Fabra, C. Fernández-Cid, M. Castella, M^aA. Domínguez, R. Julve, F. Tresserra
Laboratori de Citologia. Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Reproducció
Hospital Universitari Quirón Dexeus. Barcelona

Cas clínic

Es presenta un cas d'una dona de 42 anys, bevedora social i fumadora de 3 cigarretes/dia. Amb antecedents familiars de germana èxitus per Carcinoma Embrionari d'ovari. I antecedents personals de melanoma de corioide tractat amb braquiteràpia.

En l'ecografia ginecològica s'observa una tumoració sòlid-quística amb intensa neovascularització, compatible amb creixement neoforatiu; es veuen també implants cavitaris. Així doncs, el diagnòstic eco-gràfic és de sospita de procés primari depenent de l'ovari dret. Possible carcinomatosis peritoneal y metàstasis hepàtiques.

El marcador tumoral Ca-125 és de 253 U/ml.

Es valora el cas pel Comitè de Ginecologia Oncològica i Mastologia i s'aconsella laparoscòpia quirúrgica per tal de valorar ressecabilitat.

Durant la laparoscòpia es realitza la ressecció dels implants en epipló, paret abdominal, úter i ovaris; es realitza també anexectomia dreta.

S'estudia el líquid ascític resultant compatible amb procés maligne (metàstasi de melanoma). El estudi histològic confirma que es tracta d'un melanoma maligne metastàtic a l'ovari dret amb implants peritoneals.

Discussió

El melanoma representa el 3% dels càncers de la dona. En l'aparell genital femení acostuma a presentar-se en vulva.

Les metàstasis de melanoma en l'aparell genital femení ocorren en un 2,5% dels casos, i les d'origen ocular encara són menys freqüents (tot i que en el cas de donar-se, en el 75-80% són metàstasis a l'ovari).

Només el 8% dels tumors ovàrics són metastàtics.

El melanoma és el tumor intraocular més freqüent (incidència 0.5-1/100.000). La mortalitat als 15 anys és del 50%, i té un alt potencial metastàtic; en el 20% dels casos als 5 anys del tractament de la lesió primària, sobretot via hematògena. El 90% de les metàstasis des de l'ull són hepàtiques seguides de pulmó i

ANTÍGEN	Hepato-carcinoma	Carcinoma de cèl·lules clares i oncocític	HFM	Rabdomio-sarcoma	Melano-ma	Limfoma	Carcinoma indiferenciat d'ovari	Carcinoma embrionari
AFP	+	-	-	-	-	-	-	+/-
LCA	-	-	-	-	-	+	-	
AE1/AE3	+	+	-	-	-	-	+	+
CEA	+/-	+/-	-	-	-	-	+/-	
EMA	-	+/-	-	-	-	-	+	-
S-100	-	-	-	-	+	-	-	
Vimentina	-	-	+	+	+	+	+	
Desmina	-	-	-	+	-	-	-	

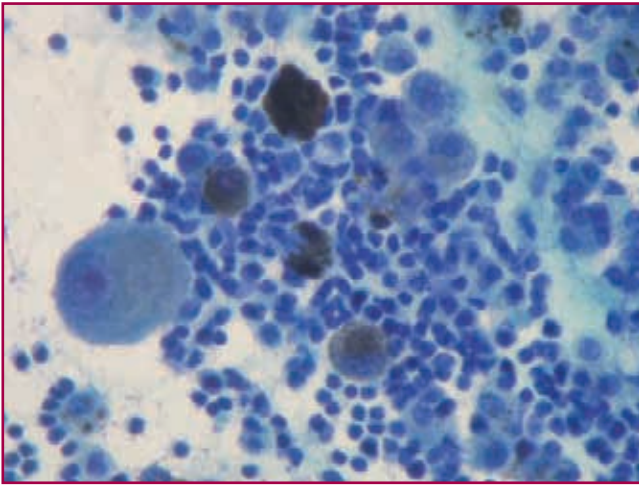


Figura 1. Cel·lularitat atípica amb inclusions de melanina.

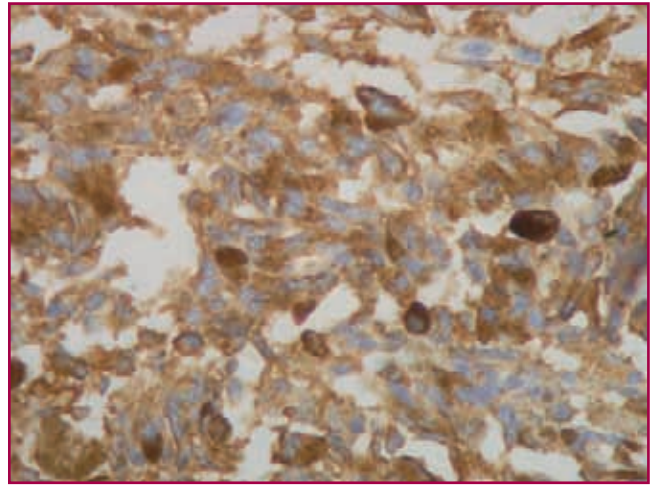


Figura 2. Positivitat intensa i difusa per HMB-45.

pleura (22%), teixits cutanis i subcutanis (16%), sistema limfàtic (6%), SNC (4%); i més rarament tiroide, glàndules adrenals, mames, ovaris, cèrvix, úter i cor. Aquestes metàstasis acostumen aparèixer després de molts anys en latència (fins a 42 anys després).

El melanoma és el gran imitador per excel·lència, pot simular altres neoplàsies, sobretot lesions pobrament diferenciades.

El melanoma es presenta amb abundant cel·lularitat en un fons hemorràgic. No acostuma a haver necrosi, amb un predomini de cèl·lules aïllades.

Les cèl·lules del melanoma mostren citoplasmes amplis, de vegades amb vacuoles, i marcat pleomorfisme. Es presenten en diferents mides i formes, epitelioides, fusiformes, ovals o plasmocitoides.

Hí han imatges de canibalisme, i inclusions citoplasmàtiques intranuclears.

Poden presentar o no pigment (dins del citoplasma en forma de grànuls fins, mentre que dins dels macrofags i en el fons es veuen grànuls gruixuts).

El nucli és excèntric, de vegades amb pseudoinclusions, i la cromatina és finament granular. Macronuclèols (en les formes epitelioides) i micronuclèols (en les fusocel·lulars).

Ens trobarem també amb cèl·lules gegants, aquestes cèl·lules mostren marcada anaplàsia nuclear i poden ser mono o multinucleades, molts autors consideren la bi i multinucleació característiques del melanoma.

Els criteris morfològics del melanoma haurien de servir per diferenciar-lo d'alguns carcinomes oncocítics o de cèl·lules clares (renal, hepatocarcinoma, o

carcinoma pulmonar de cèl·lules clares), i d'alguns limfomes de cèl·lules grans. La melanina, les nombroses cèl·lules aïllades, la cromatina fina, i les inclusions intranuclears suggereixen que es tracta d'un melanoma metastàtic.

En els vessaments les cèl·lules que descamen solen ser de mida gran, aïllades, pleomòrfiques, acostumen a ser arrodonides, el que dificulta la interpretació de l'origen de la neoplàsia. I el citoplasma de les cèl·lules malignes imita el de les cèl·lules mesotelials.

S'usa l'HMB-45 per determinar la patologia en els vessaments amb uns resultats acceptables (positivitat en un 77,8% dels casos). La tinció citoplasmàtica HMB-45 pot ser d'ajut en pacients sense clínica de melanoma o quan no hi ha melanina. També podem usar el S-100.

Bibliografia

- Adhemar Longatto Filho, MS, Leda Viegas de Carvalho, MD, Gilda da Cunha Santos, MD, Marina S. Oyafuso, MD, Valeria Lombardo, BS, Jeni Bortolan, BS, CTI-AC, José Ivanildo Neves, BS. Cytologic diagnosis of melanoma in serous effusions. A morphologic and immunocytochemical study. *Acta Cytol.* 1995 May-Jun; 39(3): 481-4
- Lester J. Layfield, MD, Nora Ostrzega, MD. Fine needle aspirate smear morphology in metastatic melanoma. *Acta Cytol.* 1989 Sep-Oct; 33(5): 606-12
- Anjali Saqi, MD, Cindy M. McGrath, MD, Daniel Skovronsky, MD, PhD, Gordom H. Yu, MD. Cytomorpho-

logic pheatures of fine-needle aspiration of metastatic and recurrent melanoma. *Diagn Cytopathol.* 2002 Nov; 27(5):286-90

Nelson G. Ordóñez, MD, MIAC, Nour Sneige, MD, Robert C. Hickey, MD, Thomas E. Brooks, HT. Use of monoclonal antibody HMB-45 in the cytologic diagnosis of melanoma. *Acta Cytol.* 1988 Sep-Oct; 32(5): 684-88

Oliver R, Dasgupta C, Coker A, Al-Otaki D, Weekes ARL. Ovarian malignant melanoma: unusual presentation of a solitary metastasis. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 412-414.

Gupta D, Deavers M, Silva E, Malpica A. Am J Malignant melanoma involving the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Surg Pathol* 2004; 6: 771-780.

Carcinoma de mama amb cèl·lules gegants tipus osteoclast

Mariàngels Verdaguer, Daniel Badia, Montse Sardà, Josefina Autonell
Servei d'Anatomia Patològica. Consorci Hospitalari de Vic. Barcelona

Dona de 40 anys amb un nòdul palpable a UQS de mama esquerra. Per ecografia i mamografia s'informa de nòdul de 2,4 cm ben definit, excepte en el seu contorn més anterior. Presència de microcalcificacions. S'orienta com a possible fibroadenoma sense descartar un carcinoma. Es practica PAAF.

Descripció citològica

Fons hemàtic amb alguns limfòcits. S'observen cèl·lules epitelials aïllades i en grups dehiscent que mostren polimorfisme entre lleu i moderat. Els nuclis són lleugerament irregulars i poden tenir nuclèol. Els citoplasmes sovint presenten vacúols amb algun cos fagocitat. També s'observen cèl·lules gegants multinucleades de tipus osteoclast amb abundants nuclis.

Diagnòstic

Citològic: **Carcinoma amb cèl·lules gegants multinucleades.**

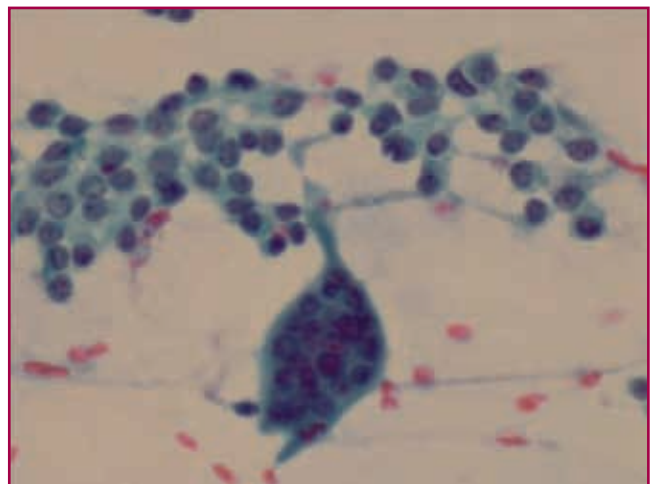
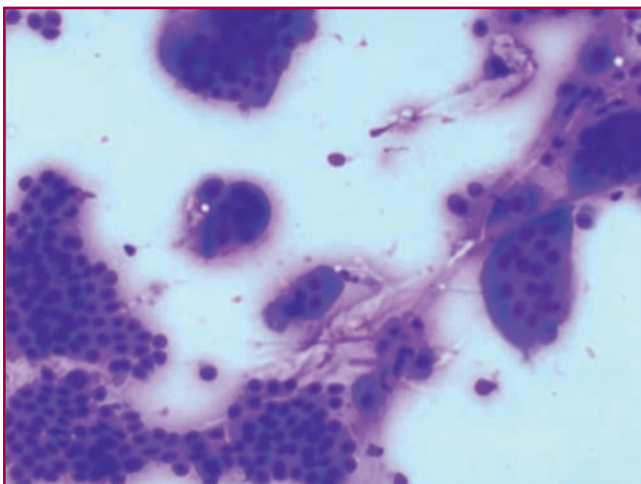
BAG i tumorectomia: **Carcinoma ductal infiltrant (grau II de SBR), amb component de cèl·lules gegants multinucleades de tipus osteoclast.**

Discussió

El carcinoma amb cèl·lules gegants multinucleades (també dites "tipus osteoclast", més per la seva semblança microscòpica que per les característiques funcionals) es pot observar en diversos òrgans com mama, tiroide, pulmó, pàncrees i intestí prim.

Aquesta variant de carcinoma amb cèl·lules de tipus osteoclast el podem trobar en el carcinoma ductal infiltrant i també en els altres tipus de carcinoma de mama. És poc freqüent i la incidència de trobar-lo en mama no arriba al 2% dels carcinomes.

El tret diferencial més destacat és que en l'estroma del tumor es produeix una important reacció inflamatòria amb vascularització (angiogènesi), migració de macròfags i diferenciació osteoclàstica.



S'han postulat diferents hipòtesis per explicar com s'esdevé aquest procés. Podria ser que els monòcits de la sang perifèrica de pacients amb carcinoma de mama fossin portadors d'algun tipus de virus o que les cèl·lules tumorals o no tumorals secretessin algun tipus de quimiotàctics que induïssin la migració de macròfags .

Se sap que els macròfags segreguen factors de creixement i produeixen diferents proteases que desencadenen limfangiogènesi, angiogènesi i migració i unió sincitial dels macròfags.

Es pensava que aquest augment vascular i migració macrofàgica podia representar un pitjor pronòstic però pel que s'ha vist el pronòstic no és diferent del dels carcinomes convencionals.

La gran vascularització de l'estroma del tumor pot donar la imatge ecogràfica d'un nòdul dens de contorns ben circumscrits, suggerint una lesió benigna com ara un fibroadenoma o un quist simple.

Macroscòpicament el tumor pot presentar hemorràgia amb l'aparença d'una massa solitària ben delimitada, i no és rar que en la citologia puguem observar algun hematíe o pigment d'hemosiderina fagocitat.

Bibliografia

1. Murguía-Pérez M, et al. Carcinoma de mama con células gigantes tipo osteoclasto. Informe de un caso de una variante rara. *Patología* 2012; 45(4):230-233.
2. Richter G, et al. Multifocal invasive ductal breast cancer with osteoclast-like giant cells: a case report. *J Med Case Reports*. 2011; 5: 85.
3. Shishido-Hara Y, Kurata A., Fujiwara M, et al. Two cases of breast carcinoma with osteoclastic giant cells: Are the osteoclastic giant cells pro-tumoural differentiation of macrophages? . *Diagn Pathol*. 2010; 5: 55.
4. Stratton A et al. Infiltrating Mammary Carcinoma with Osteoclast-like Giant Cells *Hawaii Med J*. 2010 december; 69(12):284-285.
5. Pérez J.A., et al. Carcinoma de mama con células gigantes osteoclásticas. *Cuad. Cir.* 2002; 16: 48-53.

Carcinoma neuroendocrí de cèrvix

C. Martí, E. Fernandez, M.D. Amalrich, N. Pardo, S. Lopez, J. Esquiús
Hospital General de Granollers. Barcelona

Història clínica

Noia de 29 anys amb limfedema d'extremitats inferiors en el postpart immediat.

Ecografia abdominal: hepatomegàlia gegant en un fetge multiquístic.

TAC: Poliquistosi hepàtica massiva. Compressió d'estructures vasculars i òrgans intrabdominals. Múltiples imatges nodulars pulmonars.

PET: afectació hepàtica massiva, captació òssia i presència de nòduls pulmonars, suggestius d'infiltració tumoral.

Citologia

Es rep una triple presa als 10 dies del part.

L'extensió presenta un fons molt hemàtic amb grups de cèl·lules amb nuclis irregulars, hiper cromàtics i nucleol. Citoplasma escàs, tan dens com lax.

Diagnòstic citològic

ATÍPIA EN CÈL·LULES EPITELIALS.

Comentari

No es pot especificar si les cèl·lules atípiques són escamoses o glandulars. Pot ser que es tracti de decídua, però no es pot descartar una lesió.

Citologia prèvia de tres anys enrera, normal.

Diagnòstic histològic

CARCINOMA NEUROENDOCRÍ INFILTRANT POC DIFERENCIAT ESTUDI IMMUNOHISTOQUÍMIC:

***PANQUERATINA, CK-7,CD-56, Cromogranina, Sinaptofisina i p16 : POSITIVES.**

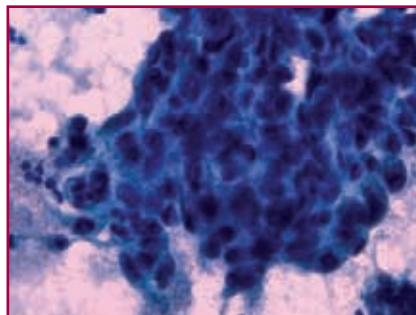
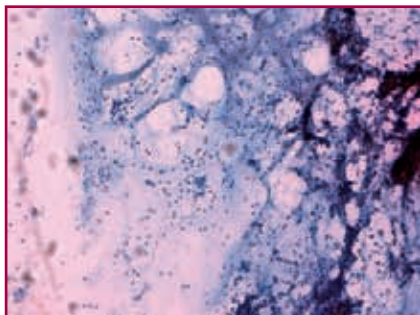
***VIMENTINA,CEA,AFP,TTF-1,p53,ER i CK-20 : NEGATIVES.**

Índex de proliferació (ki67): 80%.

Discussió

El carcinoma indiferenciat de cèl·lula petita de cèrvix, és molt poc freqüent, (en el nostre registre només ens en consten tres). Té un comportament molt agressiu, per tant és important diferenciar-lo del carcinoma escamós poc diferenciat de cèl·lula petita. Aquests tumors, en el cèrvix, es troben associats al VPH 18, característica que no es troba quan aquest és primari d'una altra localització.

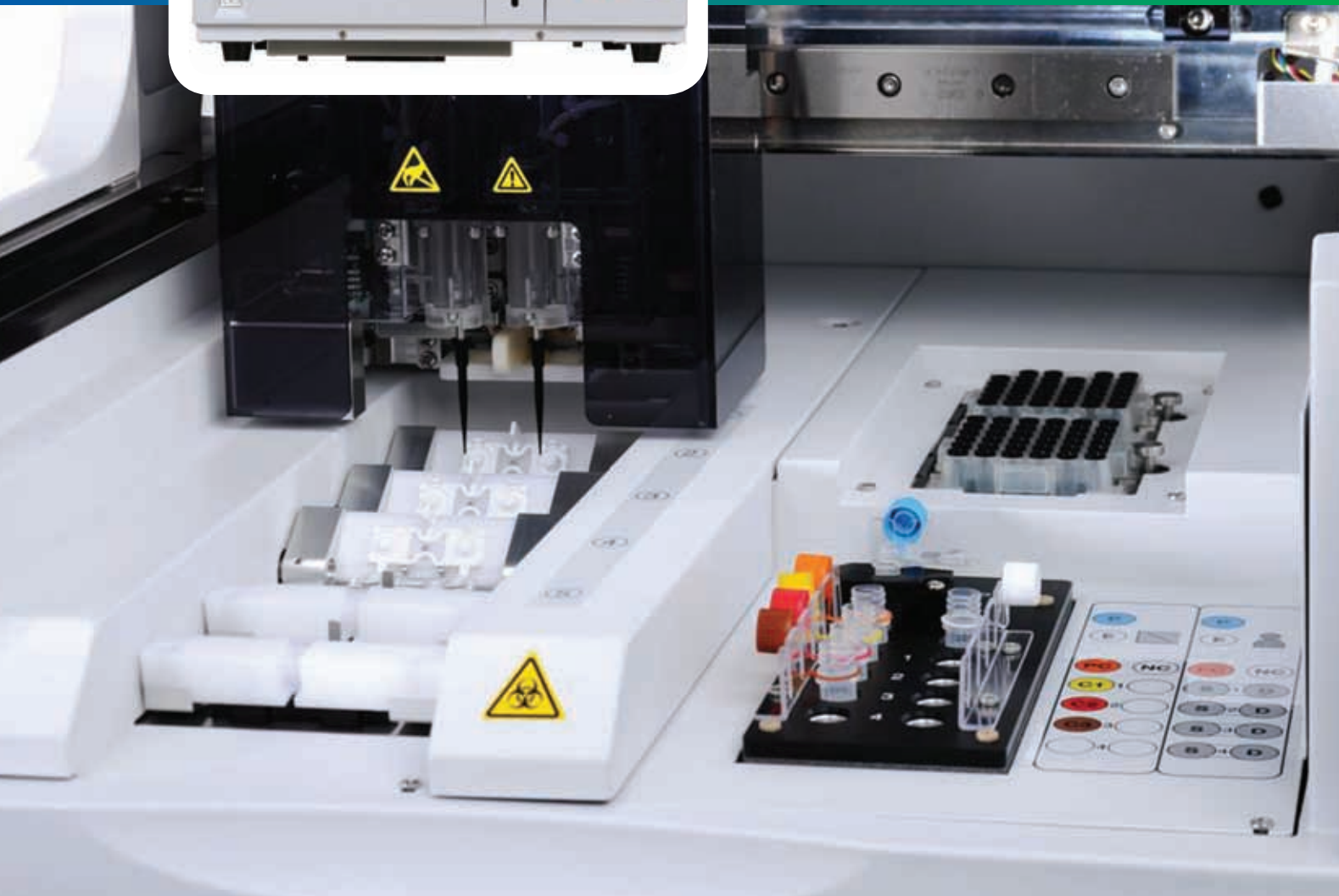
S'ha aportat aquest cas, per la seva raresa i per la dificultat del seu diagnòstic. Malgrat es veien atípies franques, el fet que fos un frotis tan brut i la proximitat a la data del part, ens va fer dubtar de la malignitat de les atípies.



¿Podemos estadiar pacientes de cáncer de mama sin necesidad de linfadenectomía?



OSNA: información imprescindible para la toma de decisiones clínicas



PAAF de melanoma retroperitoneal d'origen desconegut

S. González, J. Martín, P. Buetas, F. Vilardell, M.J. Panadés
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Cas clínic

Dona de 27 anys d'origen romanès, sense antecedents mèdics destacables, que ingressa a urgències amb clínica de dolor abdominal, diarrea i febre, ingressa a ginecologia per quadre d'abdomen agut.

Mitjançant ecografia s'objectiva una imatge heterogènia de 9 x 8 cm a nivell de fosa ilíaca i flanc esquerres. Una placa simple abdominal va mostrar un efecte massa, amb desplaçament de nanses intestinals. Un TAC abdominal va mostrar diverses masses sòlides i heterogènies, les més grans de 90 x 84 x 150 mm localitzada en flanc esquerre, i de 108 x 99 x 102 mm a nivell retroperitoneal, englobant psoes, vasos ilíacs esquerres i un urèter esquerre d'aspecte hidronefròtic. Tanmateix s'observen altres masses menors en mesogastri i nombroses adenopaties retroperitoneals. Es decideix laparoscòpia exploradora, observant-se una massa dura de 8 a 10 cm en la mateixa localització ja esmentada, així com signes de peritonitis aguda.

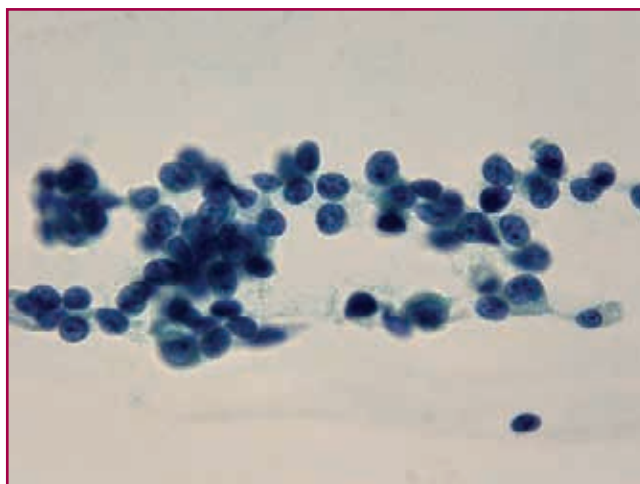
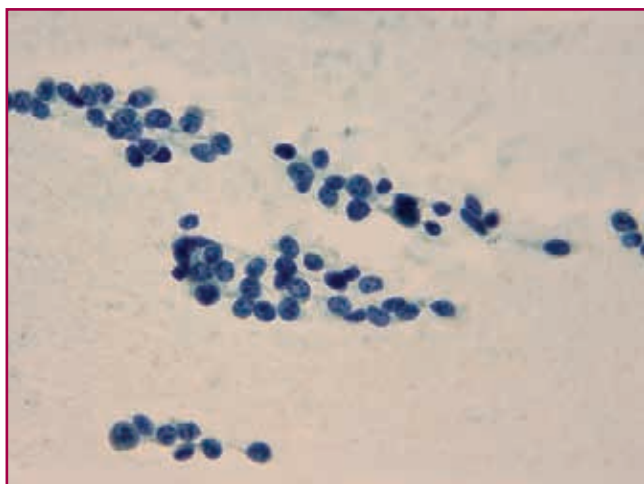
Cinc dies més tard es va realitzar una PAAF i una biòpsia guiades per TAC. Es van realitzar quatre extensions per Diff-Quick i Papanicolaou.

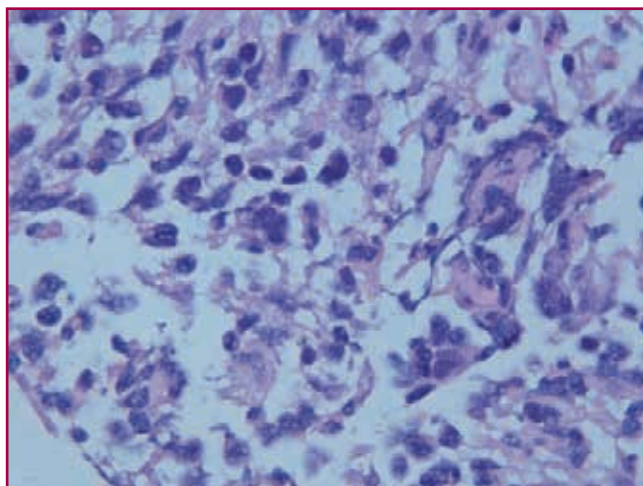
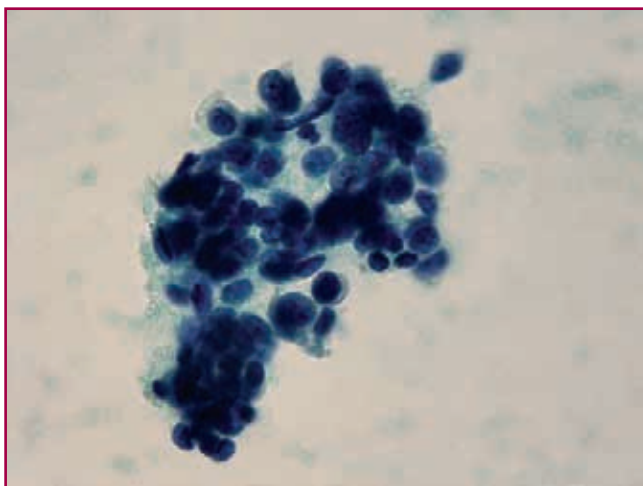
Troballes citològiques

Les extensions van resultar moderadament cel·lulars, amb cèl·lules d'aspecte pleomòrfic, algunes d'elles de morfologia plasmocitoide, que es disposaven aïllades i en petits grups dehiscent, amb nuclis de cromatina grumollosa, nuclèols prominents i escàs citoplasma lax poc definit i basòfil, ocasionalment d'aspecte xàntic.

Sobre les biòpsies es va realitzar un panell immunohistoquímic que va resultar positiu per Vimentina, S100, HMB 45 i Melan-A, i negatiu per CKAE1/AE3, α -inhibina, sinaptofisina, enolasa neural específica i actina de múscul llis.

Posteriorment es va realitzar estudi mutacional del gen BRAF, detectant-se la mutació V600E en l'exó 15.





Diagnòstic citològic

Positiu per a cèl·lules malignes. Neoplàsia indiferenciada d'alt grau.

Diagnòstic histològic

Es van rebre múltiples fragments que en conjunt mesuraven 0,5 x 0,5 cm.

El diagnòstic histològic definitiu va ser: Morfologia i perfil immunohistoquímic compatibles amb sarcoma de cèl·lules clares (melanoma de parts toves) o metastasi de melanoma.

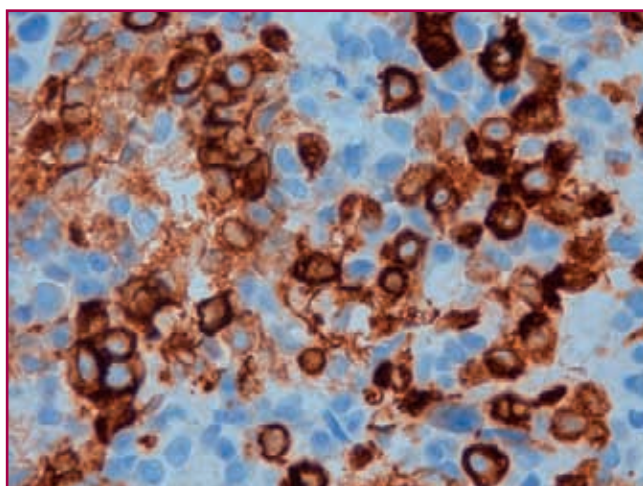
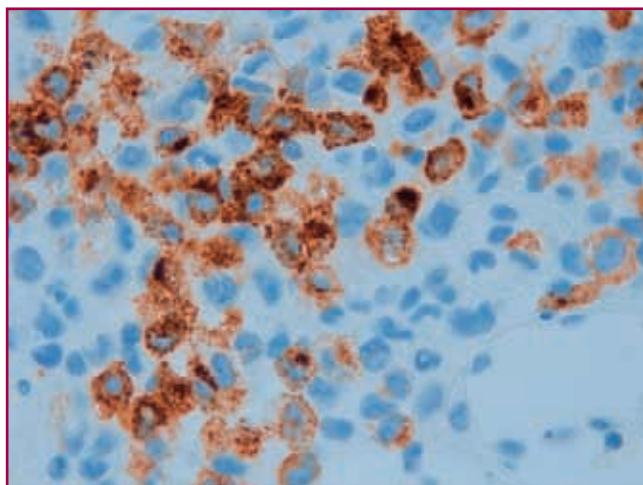
La pacient va ser derivada a oncologia mèdica, on es va descobrir que tenia un antecedent de resecció d'una lesió cutània a Romania, macroscòpicament sospitosa de malignitat, però sense aportar confirmació anatomopatològica.

Amb el diagnòstic de melanoma metastàtic la pacient es va remetre a l'Hospital Clínic per a valorar el tractament oncològic.

Discussió

Els melanomes són els tumors malignes cutanis més letals, i són coneguts per la gran variabilitat de presentació citològica. Es discuteix el paper de la PAAF en el diagnòstic precoç i pronòstic de la malaltia recurrent i metastàtica. Els d'origen desconegut representen al voltant del 5-10 % dels casos de melanoma metastàtic.

Quan un melanoma és diagnosticat a nivell del tracte gastrointestinal o en altres àrees retroperitoneals, gairebé sempre hi ha una lesió cutània primària documentada. En el nostre cas va ser reportada per la pacient, però sense aportar informe anatomopatològic.



Els tumors primaris retroperitoneals són molt infreqüents i la majoria de les vegades malignes. El gran espai on creixen fa que freqüentment siguin descoberts tardiament i que assoleixin una gran mida. Sol tractar-se de sarcomes o carcinomes suprarenals. Un panell immunohistoquímic permet el diagnòstic correcte.

Bibliografia

1. Zentar A, Makhmari R, Elkaoui H, et al. Primary retroperitoneal malignant melanoma. *Pan Afr Med J.* 2012;12:20. Epub 2012 Jun 4.
2. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Barma KD, Basu S, Roy A. Metastatic melanoma from an unknown primary site presenting as skin-colored nodules and multiple visceral involvement. *Skinmed* 2012 Nov-Dec;10(6):396-9.
3. Bernacki KD, Betz BL, Weigelin HC, Lao CD, Redman BG, Knoepp SM, Roh MH. Molecular diagnostics of melanoma fine-needle aspirates: a cytology-histology correlation study. *Am J Clin Pathol.* 2012 Nov; 138(5):670-7.
4. Alam K, Jain A, Aziz M, Misra A. FNA diagnosis of malignant melanoma-recurrent and metastatic disease. *BMJ Case Rep* 2012 Nov 14;2012.

PAAF de nòdul hepàtic amb metàstasi de carcinoma papil·lar de tiroides

Sílvia Alós, Adela Saco, Amaia Sagasta, Roser Esteve, Francisco M. Pérez, Naiara Vega, Llúcia Alòs, Míriam Cuatrecasas, Manel Solé, Lluís Colomo
Hospital Clínic. Barcelona

Informació clínica en el moment de l'avaluació de la mostra

Dona de 47 anys amb nòdul hepàtic quístic únic de 2'5 cm que es punxiona.

Troballes citològiques

Les extensions estan constituïdes per un fons hemàtic en el que s'identifiquen hepatòcits de característiques normals i una segona població, escassa, constituïda per agregats de cèl·lules d'aspecte macrofàgic i algunes cèl·lules amb aspecte epitelial. Aquestes cèl·lules es barregen. Les cèl·lules epitelials formen plaques petites i irregulars, bidimensionals i de contorns irregulars. Citològicament aquesta última població és de mida mitjana i té citoplasmes microvaquolats. Els nuclis són ovalats, lleugerament atípics, amb cromatina finament granular i nuclèol petit, disposat en la perifèria del nucli. Una de les cèl·lules mostra una inclusió intranuclear. En el fons de l'extensió, barre-

jat amb la sang, s'identifica un material proteic basòfil.

El bloc cel·lular aporta més informació. L'arquitectura del component glandular es fa més evident, reconeixent-se estructures d'aspecte fol·licular que contenen material d'aspecte col·loide. Per fora dels fol·licles es veu una abundant població histiocitària acompanyant i focus de necrosi. També es veuen hepatòcits preservats.

Amb la sospita diagnòstica de metàstasi d'un carcinoma de tiroide (carcinoma papil·lar) vam fer un estudi de tiroglobulina i TTF-1 que va mostrar l'expressió d'ambdós marcadors en la població neoplàstica. Vam expandir la informació clínica que ens aportaven i aquesta pacient tenia un antecedent d'un carcinoma papil·lar de tiroide intervingut 6 mesos abans. Es tractava d'un tumor multifocal que afectava pràcticament tot el lòbul dret i que tenia un nòdul principal de 2'1 cm i metàstasi en 13 de 17 ganglis cervi-

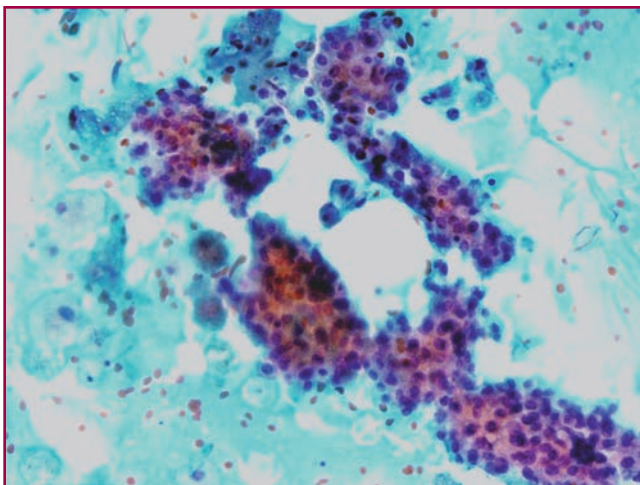


Figura 1. Grups de cèl·lules epitelials i material col·loide en el fons.

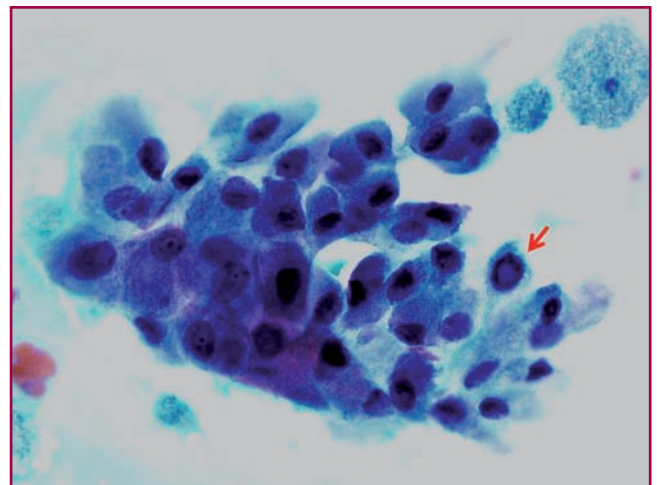


Figura 1. Cèl·lules fol·liculars amb una inclusió intranuclear.

cals, la més gran de 6 cm. També hi havia malaltia metastàtica pulmonar al diagnòstic.

Diagnòstic

Metàstasi hepàtica de carcinoma papil·lar de tiroides.

Discussió

La interpretació d'aquest cas és prou difícil. Carcinoma papil·lar de tiroide representa aproximadament el 80% de tumors d'aquesta glàndula. El comportament d'aquest tumor és indolent, malgrat que fins un 50% de pacients poden tenir metàstasis ganglionars cervicals en el diagnòstic inicial de la malaltia. Un 4-8% de pacients pot presentar-se amb disseminació hematògena, amb metàstasis usualment pulmonars o òssies.

Les metàstasis hepàtiques s'han reportat molt ocasionalment. De fet no hi ha més d'una quinzena de casos descrits en la literatura i la sèrie més extensa inclou 4 casos. En aquesta sèrie es descriuen 4 dones amb una edat mitja de 50 anys (39-66 anys). Totes tenien afectació ganglionar regional en el moment de la tiroïdectomia. El període de latència promig va ser 16 anys però amb un rang molt variable, dues pacients presentant la metàstasi hepàtica entre 1 i 3 anys, i les altres dues entre 19 i 27. De totes formes, el

context d'una de les pacients amb malaltia agressiva (metàstasi al cap d'un mes) era diferent, i el seu CPT s'originava d'un tumor ovàric.

En la poca literatura existent, la incidència estimada de metàstasis hepàtiques és d'aproximadament 1-2%, sempre considerant el context de pacients amb CPT amb metàstasi al diagnòstic. Les característiques morfològiques de les metàstasis són superposables a les conegudes en els tumors primaris. El diagnòstic diferencial cal plantejar-lo amb les metàstasis hepàtiques més freqüents d'adenocarcinoma (pulmó, pàncrees, colon, mama i pròstata) i amb tumors neuroendocrins. També cal considerar lesions quístiques hepàtiques en el diagnòstic diferencial.

Bibliografia

1. CJ VandenBussche et al., *Diagnostic Cytopathology* 2012 Feb 23. doi: 10.1002/dc.22850. [Epub ahead of print].
2. SF Dinneen et al, *J Clin Endocrinol Metab*1995; 80: 2041-2045.
3. WM Silliphant et al, *Cancer*1964; 17: 513-525.

Metàstasi hepàtica de melanoma de coroides

Montserrat Castro Forns, Esther Ferré, Naiara Vega

Servei d'Anatomia Patològica. CLI-Hospital Vilafranca del Penedès. Barcelona

Presentació

Els melanomes intraoculars primaris s'originen en el tracte uveal. Són els tumors malignes més freqüents de l'ull i la segona localització dels melanomes en general. L'ull no té sistema limfàtic de drenatge, per això la via hematològica és la via de disseminació. L'estudi del fetge és imprescindible per descartar metàstasi a distància. Presentem el cas d'un home amb melanoma de coroides que va presentar metàstasi hepàtica del tumor primari diagnosticat mitjançant PAAF hepàtica. Es comenten les característiques cito-histològiques del melanoma pigmentat epiteloideu positiu per S100, Melan A, HMB 45 i Vimentina.

Introducció

El melanoma coroide primitiu (MCP) es creu que es desenvolupa sobre un nevus preexistent. Sol presentar-se en la sisena dècada de la vida, encara que pot ser en qualsevol edat. Té un predomini de presentació en la raça blanca, sol ser unilateral i constitueix el 85% dels melanomes intraoculars. Freqüentment són asimptomàtics o presenten pocs símptomes: visió borrosa, defectes del camp visual i rarament dolor. Els factors de risc descrits són l'exposició excessiva a la llum ultraviolada, color blau del iris i raça blanca. Les característiques macroscòpiques depenen de la mesura i localització del tumor. El diagnòstic diferencial inclou el nevus coroidal, hemangioma coroide, tumor metastàtic, despreniment de retina i hemorràgia subretiniana⁽¹⁻³⁾. Estan descrites metàstasis pulmonars, òssies, cutànies, gastrointestinals, pancreàtiques, SNC, esplèniques, renals, suprarenals, limfàtiques i en general, totes associades a metàstasis hepàtiques.

Cas clínic

Home de 70 anys diagnosticat feia 14 de Melanoma maligne de coroides i tractat amb enucleació de l'ull dret. Nou anys més tard va presentar recidiva vesical i metàstasis hepàtiques confirmades amb PAAF. El malalt es va tractar amb quimioteràpia presentant progressió

extrahepàtica amb afectació de cap de pàncrees, 2 anys després, i metàstasis pulmonars. El malalt va ser èxitus per disseminació generalitzada de la malaltia.

Es va realitzar PAAF dels nòduls hepàtics. Les extensions presentaven fons hemàtic amb cèl·lules soltes i formant grups. La cel·lularitat es disposava formant alguna roseta (Figs. 1-2). El detall de les cèl·lules posava

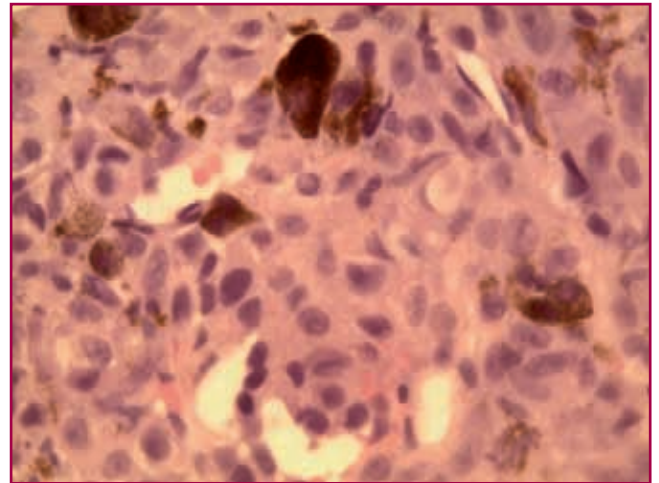


Figura 1. Detall cel·lular del melanoma (PAP).

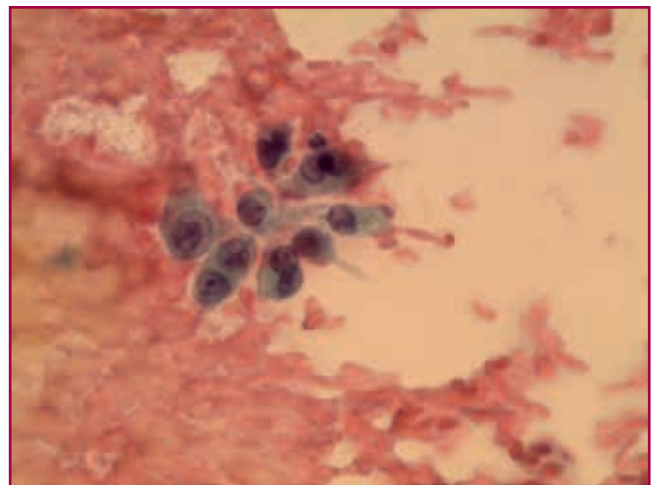


Figura 2. Disposició rosetoide cel·lular (PAP).

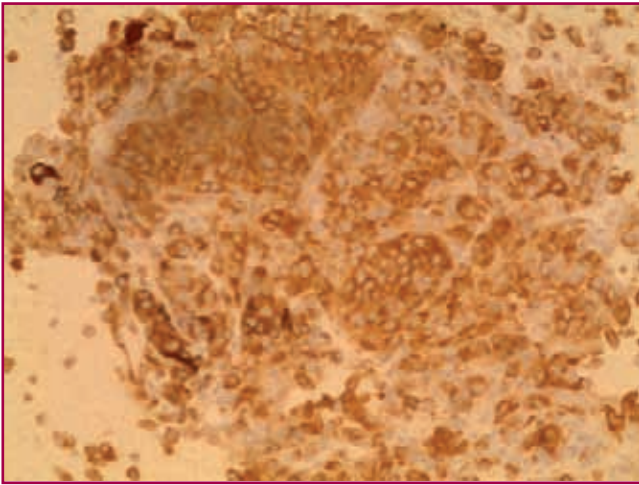


Figura 3. Tinció immunohistoquímica per HMB 45.

de manifest nuclis amb inclusió intranuclear citoplasmàtica i citoplasmes amplis amb pigment de color negrós tipus melanina. Presència d'aïllades mitosis. L'estudi immunohistoquímic del bloc va ser positiu en les cèl·lules atípiques per S100, HMB 45 i Melan A (Fig. 3). El diagnòstic va ser de **positiu per a cèl·lules malignes compatible amb metàstasi de melanoma**. Malgrat no es va poder comparar amb la lesió primària els detalls citològics van ser concloents del diagnòstic.

Discussió

Els melanomes de coroides representen el 5,3% dels melanomes no cutanis i a Europa afecten un 7,5 cas/milió d'habitants. Solen ser asimptomàtics durant molt temps i diagnosticats casualment en un examen oftalmològic rutinari. Els símptomes depenen de la localització (visió borrosa, escotomes, pèrdua del camp visual, despreniment de retina, glaucoma, etc). El tractament és variat: a) observació periòdica dels de mida petita, b) foto-coagulació per tumors menors de 3 mm, c) irradiació externa i braquiteràpia, d) resecció local, e) enucleació⁽⁴⁾. Respecte a l'anatomia patològica, l'any 1931⁽⁵⁾ Callenger va proposar una classificació en 6 tipus amb valor pronòstic segons el tipus cel·lular. El tipus fusiforme es presenta en el 39% dels casos i l'epitelioide es el més infreqüent (3%) i el de cel·lularitat mixta el més comú (45%). La nomenclatura de necròtic (7%) està reservada en el cas que no es pot identificar el tipus cel·lular. Són tumors sempre reactius a la proteïna S-100 i HMB-45 i mostren positivat per a la vimentina i queratines

de baix pes molecular. El de pitjor pronòstic es el tipus epitelioide i necròtic. En l'estudi d'extensió cal fer una TAC toraco-abdominal.

El diagnòstic citològic mitjançant PAAF pot presentar dificultats per les diferents formes, des de trets característics a inespecífics. Característicament són cèl·lules de nucli irregular, atípic, amb inclusions intranuclears citoplasmàtiques, marcat nucleol eosinòfil, citoplasma ampli amb pigment melànic o be formes amelanòtiques. L'aspecte, ja comentat, pot ser epitelioide o fusocel·lular, dentrític o plasmocitoid. Si en la història està present l'antecedent de melanoma cutani-mucós de corioide és de gran ajuda. Si es desconeix l'antecedent, cal incloure les tincions específiques d'immunohistoquímica de melanoma sempre que es pensa amb metàstasi d'origen desconegut a qualsevol localització⁽⁶⁾. El diagnòstic diferencial en el fetge es planteja amb l'hepatocarcinoma per la presència de cèl·lules poligonals amb nuclis centrals arrodonits, nuclèols prominents i inclusions intranuclears. L'estudi immunohistoquímic confirmarà el diagnòstic.

Bibliografia

1. Grin-Jorgensen C, Berke A, Grin M. Ocular melanoma. In: *Dermatol Clin* 1992; 10 (4): 663-8
2. Lederer D, Edelstein Ch. Choroidal melanoma: clinical presentation and differential diagnosis. In: *Can J Ophthalmol*. 2004; 39 (4): 358-64
3. Grin JM, Grant-Kels JM, Grin CM. Ocular melanoma and melanocytic lesions of the eye. In: *J Am Acad Dermatol* 1998 May; 38 (5 Pt 1): 716-30
4. McLean I, Saraiva V, Burnier M. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. In: *Can J ophthalmol*. 2004 Jun; 39 (4): 343-50
5. Callenger GR: Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otorinol* 1931; 36: 131-42
Caín reaction. *Br J Cancer* 1995; 72 (1): 155-9.
6. P. Sánchez-Pobre, E. Pérez Martín, G. López Alonso et al. Metàstasis hepàtiques de melanoma uveal. *Rev Esp Enferm Digest*. V.97 n° 4. abril 2005. (Imàgemes en patologia digestiva)

Carcinoma metastàtic a penis

M. Alberola, C. Iglesias, A. Navarro, R. Palhua, M.C. Dinarès, S. Ramon y Cajal, N. Tallada

Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció

Les metàstasis de carcinoma a penis son excepcionals. Solen ser primaris de pròstata o de bufeta en un 65% però també de recte-sigma (15%), ronyó (10%) pulmó (4%), testicle (2,5%) i altres localitzacions (2,5%).

Cas clínic

Home de 75 anys amb antecedent d'adenocarcinoma mucinós d'alt grau localitzat a recte diagnosticat a l'octubre de 2010. Al desembre de 2011 presenta carcinoma neuroendocrí ben diferenciat gàstric que es resecta.

Sense evidència de malaltia fins la realització de TAC de control a l'agost de 2012 que posa de manifest recidiva pre-sacra amb afectació adenopàtica engonal esquerra i múltiples nòduls pulmonars bilaterals amb adenopaties mediatíniques esquerres i diversos nòduls a penis.

Es realitza punció d'un d'aquests nòduls penians guiada per ecografia.

S'obtenen en total 4 extensions i un bloc cel·lular.

Les extensions es caracteritzen per un fons mucinós amb cel·lularitat d'aspecte epitelial, atípica. Els nuclis mostren reforçament de la membrana, cromatina grollera i nuclèol evident i eosinòfil. Els citoplasmes són delicats.

Al bloc cel·lular s'observa una tumoració mucinosa amb cel·lularitat epitelial de les mateixes característiques que les descrites a la citologia.

El diagnòstic emès va esser de **metàstasi a penis de l'adenocarcinoma mucinós primari de recte**.

Es va comparar la neoplàsia del penis amb el seu primari a recte-sigma i les característiques eren superposables.

Discussió i conclusions

Presentem el cas no per la seva complexitat sinó per la raresa de les metàstasis a penis.

El primer cas va ser descrit l'any 1870 per Eberth.

Les localitzacions més freqüents dels primaris són a pelvis, per infiltració directa de neoplàsies de bufeta, pròstata i recte.

Altres formes de metàstasi són per disseminació arterial, extensió venosa o limfàtica.

La localització més freqüent és a cos cavernós en forma d'un o diversos nòduls, seguit de l'afectació del cos penià i del gland.

La clínica més freqüent és el priapisme o el dolor

Comporten mal pronòstic perquè es correlacionen amb malaltia avançada amb una supervivència mitjana de 18 mesos.

Bibliografia

Kumar P.P, Newland MD et al. "Metastatic carcinoma of the penis" Journal of the Medical Association, vol72, nº1, 1980: 55-59

Dijkstra S, van der Heijde AG et al. "Synchronous penile metastasi from High-Grade Adenocarcinoma of the Prostate" Case Report in Urology. Vol 2012, Art ID 193787: 1-3.

Cahaux, Amin M et al. "Metastatic tumors to the penis. A report of 17 cases and review of the literature". Intern J of Surg Pathol, vol19 (5), 597-606. 2011

Metàstasi òssia d'hepatocarcinoma. Diagnòstic per PAAF

M. Fibla, L. Barragan, A. Fernandez, S. Martínez

Servei d'Anatomia Patològica. H.U. Joan XXIII. Tarragona

Cas clínic

Home de 61 anys amb antecedents d'evolució sever, hàbit tabàquic (60cig/d), hipertensió arterial amb tractament farmacològic, angor d'esforç i AVC hemorràgic.

Refereix dolor a nivell d'hemitòrax dret, de característiques pleurítiques, irradiat al braç dret, de 3 setmanes d'evolució.

Es realitza TAC toràcic (Fig. 1) que evidencia lesió lítica a 4^a costella amb extensió a parts toves. Es realitza PAAF de la lesió.

Estudi citològic

En les extensions obtingudes s'observa fons hemàtic amb abundant cel·lularitat constituïda per grups de cèl·lules cohesives i desordenades amb desproporció

nucli-citoplasmàtica, anisonucleosi, nucli vesicular i membrana nuclear irregular, amb nuclèol prominent i citoplasma ampli, granular i ben definit. S'acompanyen de nombroses estructures vasculares. S'emet el diagnòstic de: **Positiu per a cèl·lules malignes, compatible amb carcinoma** (Fig. 2-3).

Al mateix temps es realitza TAC abdominal que demostra signes d'hepatopatia crònica amb hipertensió portal, i múltiples lesions focals hepàtiques, compatibles amb Hepatocarcinoma multifocal.

S'orienta el pacient com hepatocarcinoma multifocal estadi C de la BLCL, Child A, amb afectació òssia en 4^a costella dreta, varius esofàgiques grau 1 i hipertensió portal, secundari a hepatopatia crònica enòlica. S'indica radioteràpia pal·liativa antiàlgica local.

Als 4 mesos ingressa per fractura de maluc esquerra, realitzant-se reducció oberta, osteosíntesi i legrat, amb biòpsia òssia que es diagnostica de metàstasi d'hepatocarcinoma.

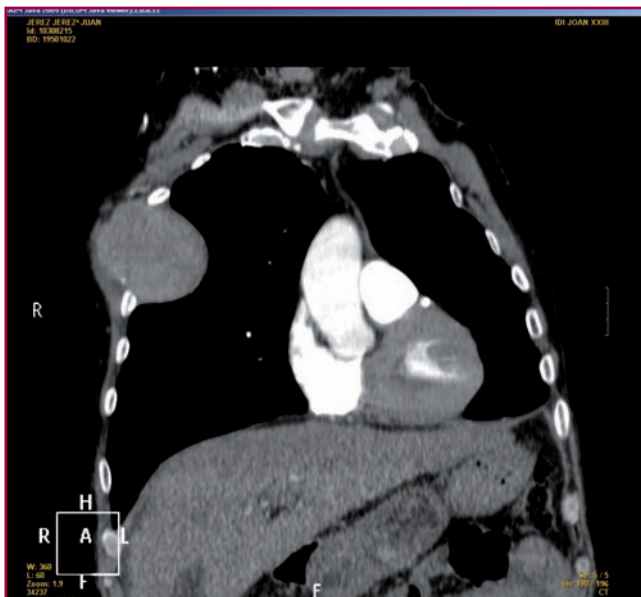


Figura 1.

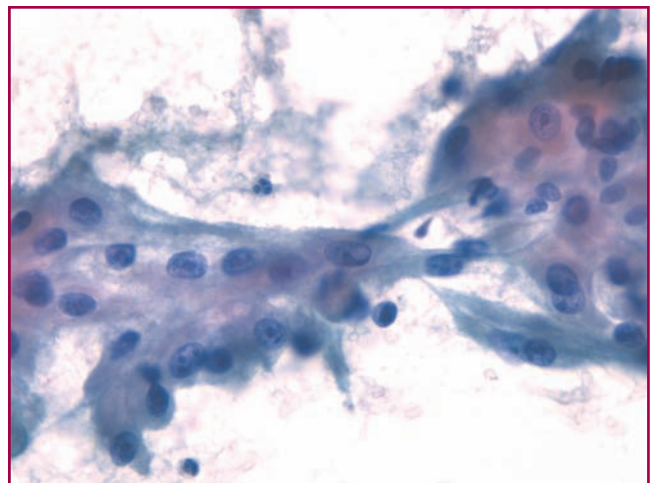


Figura 2.

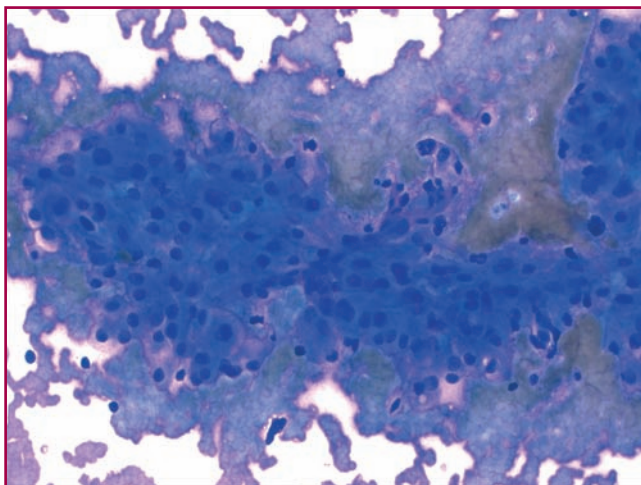


Figura 3.

Discussió

Els tumors de la paret toràcica primaris o metastàtics conformen l'1% de totes les neoplàsies¹ i poden afectar a l'ós, articulacions o parts toves.

Els tumors primaris que amb major freqüència metastatitzen a aquesta localització són els d'origen mamari, tiroides i renals. És menys comú que ho facin els de pulmó, fetge, pròstata i tracte gastrointestinal².

La manifestació clínica inicial de l'hepatocarcinoma com a metastasi òssia simptomàtica és molt inhabitual. Quan l'hepatocarcinoma dona metastasis òssies es localitza, amb major freqüència a nivell espinal, crani i paret toràcica (costelles), com en el nostre cas.

En la majoria de casos les lesions són osteolítiques³. La disseminació metastàtica es produeix per la circulació pulmonar o bé pel plexe venós vertebral.

L'hepatocarcinoma té un curs agressiu. La supervivència a 5 anys és entre l'1 i el 4'5%⁵.

En casos inoperables o amb un risc incrementat d'hemorràgia que contraindica la realització de la biòpsia hepàtica, la PAAF de les lesions metastàtiques adquireix gran rellevància en el diagnòstic d'aquests pacients.

Bibliografia

1. Carbognani P, Spaggiari L, Rusca M, Cattelani L, Valente M, Bobbio P. Tumors of the thoracic wall. Our experience. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1994; 65: 29-34.
2. Toussiroit E, Gallinet E, Augé B, Villat L, Wendling D. Anterior chest wall malignancies. *Ver Rhum* 1998; 65: 397-405.
3. Soysal O, Garret LW, Lesbitt JC, Mc Murtrey MJ, Roth JÁ Putnam JB. Resection of esternal tumors: extent, reconstruction, and survival. *Ann Thora Surg* 1995; 60: 1353-1359.
4. Poulton TB, O'Donovan PB. Sternal mass. *Chest* 1994; 106: 575-576.
5. Quereshi SS, Shrikhande SV, Borges AM, Shukla PJ. Chest wall metastases from unknow primary hepatocellular carcinoma. *J Posgrad Med* 2005; 51: 41-42.
6. Budhu As, Zipser B, Forgues M, Ye QH, Sun Z, Wang XW. The molecular signature of metastases of human hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2005; 69: 23-27.
7. Smita Suterwala M.D., Emily E. Volk M.D.*, Robert D. Danforth M.D. Aspiration biopsy of osseous metastasis of occult hepatocellular carcinoma: Case report, literature review, and differential diagnosis. *Diagn. Cytopathol.* 25: 63-67, 2001.

P.A.A.F. de Tofo Gotós

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

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Barcelona

Introducció

El Tofo Gotós, tot i ser una patologia relativament freqüent, no sol ser punxada per citologia. Normalment el seu diagnòstic es fa a nivell clínic gràcies a la informació dels antecedents del pacient i és rar poder arribar a observar les seves característiques citològiques.

Cas clínic

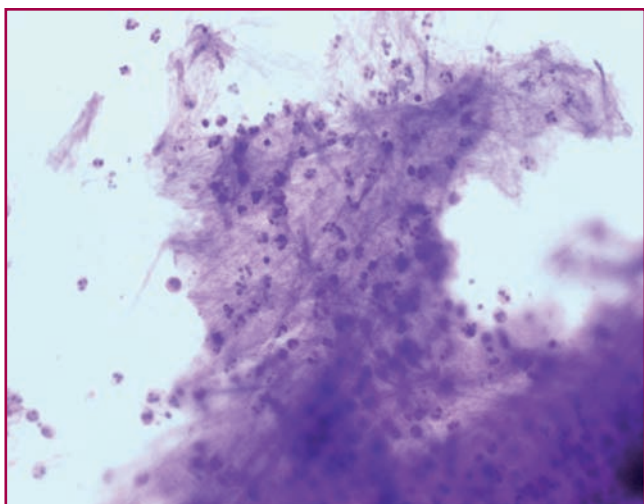
Home de 86 anys que acut a urgències en estat basal precari, febre de 5 dies de durada i dolor al canell, descartant-se fractura. Després de 3 dies torna a ingressar per persistència dels símptomes. Presenta àrea eritematosa al canell amb massa fluctuant de 2-3 cm, aparentment dolorosa i que limita mobilitat. Es realitza P.A.A.F observant-se extensions de fons proteinaci amb moderat infiltrat inflamatori de predomini agut i macròfags; l'observació sota llum polaritzada evidencia la presència d'acúmul de cris-

talls espiculats negativament birefringents, fent-se el diagnòstic de Tofo Gotós. S'inicia tractament amb indometacina quedant el pacient afebril i amb millora del quadre.

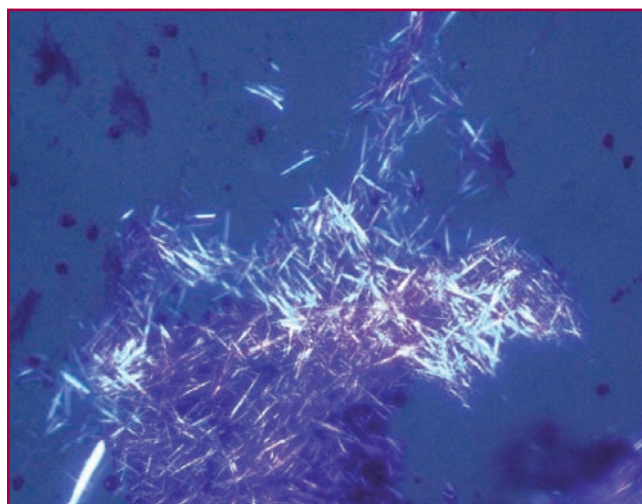
Discussió

La Gota és un desordre del metabolisme de l'àcid úric que pot causar la deposició de cristalls d'urat monosòdic en espais articulars, provocant una reacció inflamatòria. En casos d'hiperuricèmia no tractada o múltiples episodis de gota i artritis, poden formar-se masses al teixit tou (Tofo Gotós), normalment associades a membranes sinovials, lligaments periarticulars i tendons.

Citològicament, el Tofo es descriu com agregats de cristalls d'urat acompanyats de limfòcits, leucòcits polimorfonuclears i cèl·lules gegants, en un fons clar i granular. Cal destacar la importància de l'observa-



PAP. x 40.



PAP. x40. Llum polaritzada.

RODA DE CASOS

ció de les extensions sota llum polaritzada ja que els cristalls d'urat són negativament birefringents.

El diagnòstic diferencial s'ha de fer amb la pseudogota i masses del teixit tou que clínica o radiològicament poden confondre's amb neoplàsies.

Bibliografia

Katharine Liu. Gouty Tophus Presenting as a Soft-Tissue Mass Diagnosed by FNA. *Diagnostic Cytopathology*, 1996; 15:246-249.

Transtorn limfoproliferatiu polimorf associat a HIV de tipus Hodgkin-like

C. Meléndez, F. Climent, I. Català, J. Gornals

Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Home de 59 anys VIH positiu des de 1989, actualment amb càrrega viral indetectable i 510 CD4s. En controls per una hepatopatia crònica, en un TAC s'evidencien a regió de lligament gastrohepàtic, tres adenopaties (la major de 32 mm), hipovasculars i de semiologia inespecífica. Es suggereix completar l'estudi amb ecoendoscòpia i punció.

EUS-PAAF

S'observen extensions hemàtiques amb abundants limfòcits amb ocasionals elements de nuclis grans, pleomòrfics, amb membrana nuclear irregular amb nuclèols eosinòfils sense citoplasmes o amb citoplasmes làbils (Figs. 1, 2, 3). Ocasionals cèl·lules binucleades o multinucleades (Fig. 4).

Es realitza bloc cel·lular (Fig. 5) i estudi immunocitoquímic amb el qual s'observa que les cèl·lules "problema" expressen CD 30, CD 15, CD 20, CD 79a, PAX5 i EBERS.

Amb aquest perfil immunocitoquímic, es diagnostica de **compatible amb procés limfoproliferatiu**, com a possibilitats diagnòstiques s'han de tenir en compte el

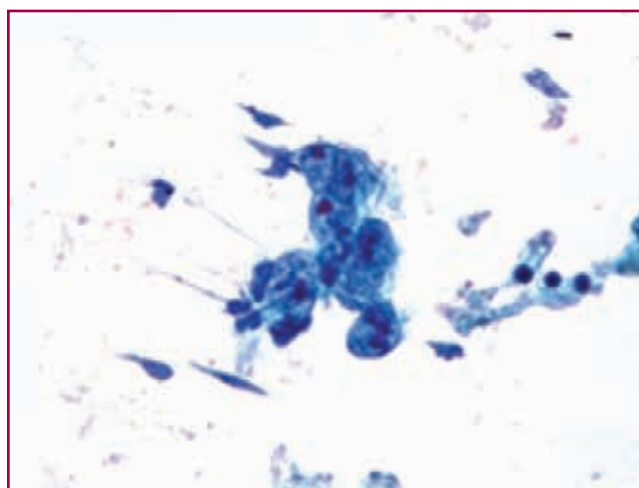


Figura 2. Papanicolau 63X. Cèl·lules grans amb nuclis pleomòrfics i membrana nuclear irregular, i els citoplasmes làbils.

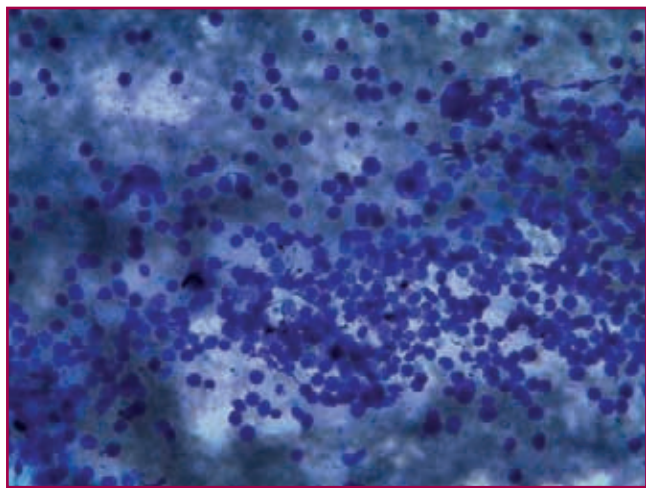


Figura 1. Diff-Quick 60X. S'observa la presència de cèl·lules grans amb fons hemàtic i abundants limfòcits madurs.

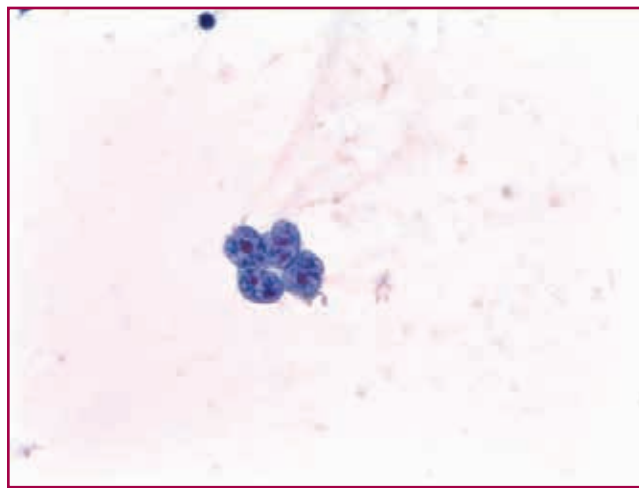


Figura 3. Papanicolau 63X. Amb més detall, la presència de nuclèols eosinòfils.

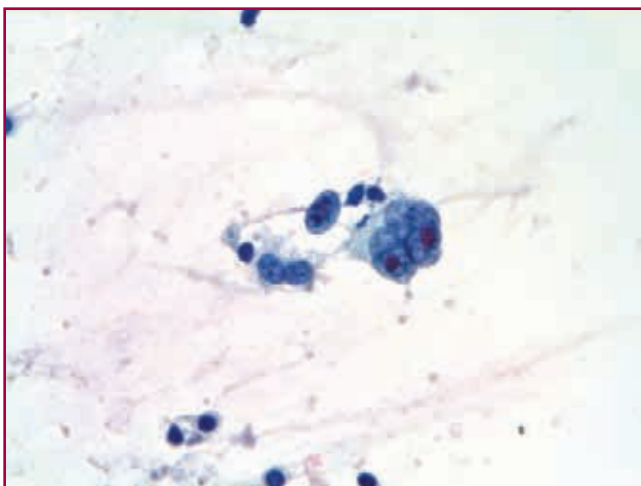


Figura 4. Papanicolau 63X. Cèl·lula binucleada.

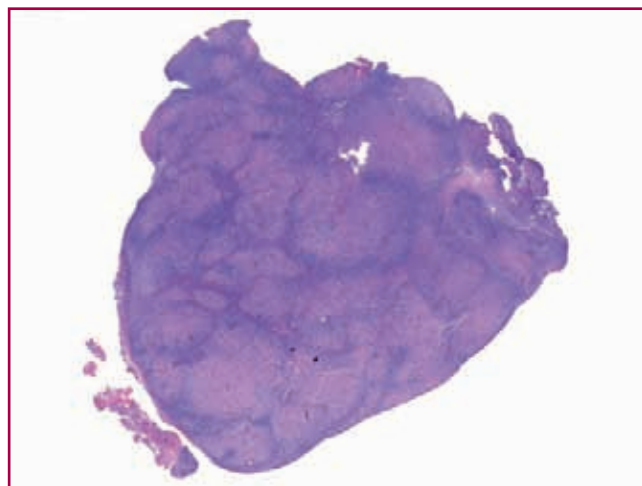


Figura 6. Biòpsia ganglionar, Hematoxilina-eosina. Lupa. Una arquitectura esborrada per un patró nodular, sense observar-se bandes de fibrosi.

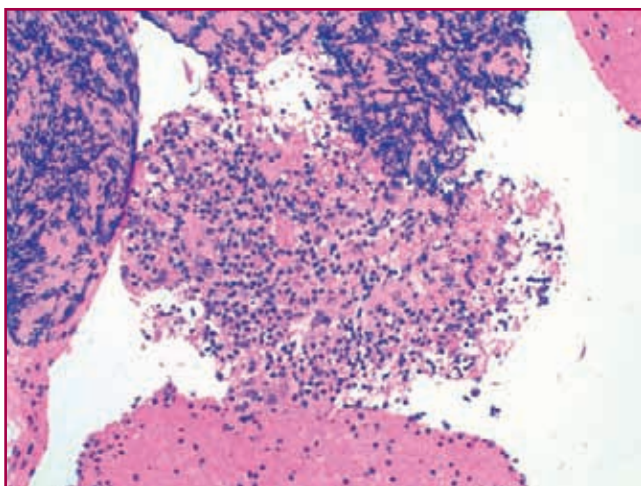


Figura 5. Bloc cel·lular 20X. S'observen les cèl·lules grans i pleomòrfiques acompanyades de limfòcits més petits.

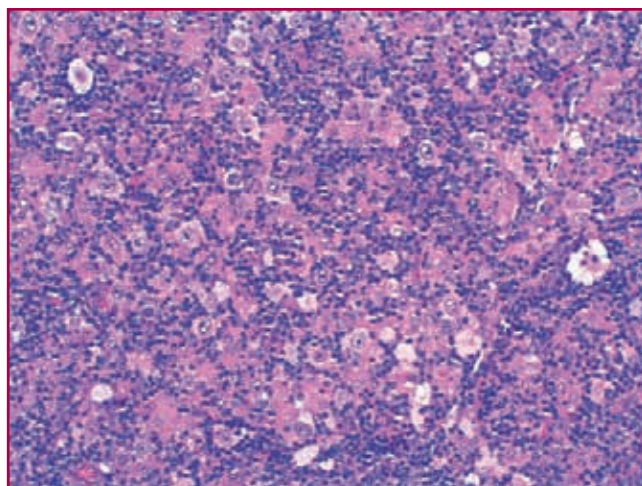


Figura 7. Biòpsia ganglionar, H-E 40X. Una població polimorfa constituïda per unes cèl·lules grans amb nuclis grans, atípics i nuclèols prominents, acompanyades de limfòcits més petits i alguns histiòcits.

limfoma de Hodgkin i un trastorn limfoproliferatiu associat a virus Epstein Barr, de tipus Hodgkin-like. Recomanant-se exèresi ganglionar per a completar estudi.

A la biòpsia ganglionar, s'observa una arquitectura esborrada per un patró nodular, sense observar-se bandes de fibrosi (Fig. 6). Es tracta d'una població polimorfa constituïda per unes cèl·lules grans amb nuclis grans, atípics i nuclèols prominents, acompanyades de limfòcits més petits i alguns histiòcits (Fig. 7).

Amb l'estudi immunohistoquímic, es confirma el mateix que al bloc cel·lular. S'observa positivitat per al CD30 a les cèl·lules grans i també en algunes cèl·lules

intermèdies. Amb el CD15, s'observaven camps en que era completament negatiu, i d'altres on es veia una positivitat clara en les cèl·lules grans. A més a més, aquestes cèl·lules grans expressaven una positivitat intensa per a marcadors B (CD20, CD79a i PAX5), així com també a cèl·lules de mida intermèdia.

La hibridació in situ pel virus Epstein Barr (EBV) va mostrar una clara positivitat en els dos tipus de cèl·lules, tant les grans com les intermèdies. LMP-1 va resultar també positiu.

Els limfòcits petits acompanyants expressaven marcadors T.

L'estudi de les cadenes lleugeres no va ser contributiu, però l'estudi de clonalitat va resultar policlonal.

En conclusió, es tracta d'un **trastorn limfoproliferatiu polimorf associat a HIV de tipus Hodgkin-like**.

En la literatura, el que es troba reportat referent a trastorns limfoproliferatius (TLP) en context de VIH fa referència sobretot a lesions benignes inicials i a limfomes ja establerts, que són el tipus de lesions més freqüents, però és poc referent als trastorns polimorfs. Pel que fa a la utilitat de la citologia (EUS-PAAF) per al diagnòstic de limfoma conjuntament amb la citometria de flux és ben coneguda, però la subclassificació d'aquests continua essent difícil. Yasuda y cols.¹ afirmen que la subclassificació és possible, i que l'EUS-PAAF té un alt valor diagnòstic per als limfomes.

El 2003, Nador RG y cols.² publiquen una sèrie de 10 casos de trastorns limfoproliferatius polimorfs en VIH i estableixen similitud amb els trastorns limfoproliferatius polimorfs en postrasplant (TLPPT), observant-se un link patogènic, ja que comparteixen característiques clíniques i moleculars.

Segons la OMS 2008³, els TLPPT es classifiquen en 4 grups: 1) Lesions inicials, que inclou hiperplàsia de cèl·lules plasmàtiques o quadre mononucleosi-like, 2) Trastorn limfoproliferatiu polimorf policlonal o monoclonal, 3) Trastorn limfoproliferatiu monomorf, i 4) Altres que inclou limfoma de Hodgkin (HL) i lesions Hodgkin-like (HL-like).

Ranganathan y cols.⁴ al 2004 publiquen una sèrie de 6 casos de nens trasplantats, i observen que hi ha una clara diferència entre HL-like i HL basant-se en l'estudi immunohistoquímic i l'estat del EBV. Observen que les cèl·lules de morfologia Reed-Stenberg expressen CD45 i marcadors B, així com també CD30 però cap cas expressa CD15, a diferència del LH. A més a més, s'observa positivitat per la hibridació in situ del EBV, en las cèl·lules grans de morfologia Reed-Stenberg, i també són positius els limfòcits petits acompanyants.

Pitman y cols.⁵ al 2006 corroboren aquestes troballes en una sèrie de 5 casos de TLPPT classificats com a LH-like.

Asano y cols.⁶, publiquen un estudi comparant 34 casos de TLP de cèl·lula B EBV+ relacionats amb l'edat i 108 casos de HL EBV+. En aquest estudi conclouen que el CD15 és un marcador útil per a diferenciar les lesions HL-like quan és negatiu i del HL si és positiu.

Al 2011, Dojcinov y cols.⁷ publiquen un estudi de 122 casos de lesions limfoproliferatives de cèl·lules B EBV+ associades a la edat, i en contra dels articles anteriors presentats, observen expressió de CD15 en lesions fora del context de LH fins a un 62% dels casos, recomanant ser cautelosos a l'hora de valorar la presència o absència de CD15 com a únic factor discriminatiu.

Bibliografia

1. Yasuda et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy for Diagnosis of Lymphoproliferative Disorders: Feasibility of Immunohistological, Flow Cytometric, and Cytogenetic Assessments. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:397-404.
2. Nador RG et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Polymorphic Lymphoproliferative Disorders. *Am. J. Surg. Pathol.* 27(3):293-302, 2003
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4 ed. Lyon: IARC, 2008
4. Ranganathan S, Webber S, Ahuja S, Jaffe R. Hodgkin-like posttransplant lymphoproliferative disorder in children: does it differ from posttransplant Hodgkin lymphoma? *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7:348-360.
5. Pitman, S. D., Q. Huang, C. W. Zuppan, E. H. Rowsell, J. D. Cao, J. G. Berdeja, L. M. Weiss, and J. Wang. 2006. Hodgkin lymphoma-like posttransplant lymphoproliferative disorder (HL-like PTL) simulates monomorphic B-cell PTL both clinically and pathologically. *Am. J. Surg. Pathol.* 30:470-476.
6. Asano N, Yamamoto K, Tamaru J, et al. Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood.* 2009;113(12):2629-2636.
7. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, Wlodarska I, Schrage JA, Raffeld M, Hills RK, Jaffe ES. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood.* 2011;117:4726-4735. doi: 10.1182/blood-2010-12-323238.

PAAF de nòdul pulmonar cavitat en un pacient amb melanoma disseminat

S. Alós, F. Maderuelo, R. Esteve, M. Solé, J. Ramírez
Hospital Clínic. Barcelona

Història clínica

Home de 69 anys, amb antecedent de melanoma fa 4 anys, actualment amb metàstasi a SNC, i tractat amb citostàtics (fotemustina). Presenta imatge cavitada a LSE de pulmó que ha augmentat de mida respecte al TAC anterior i que es punxiona.

Troballes citològiques

Extensions constituïdes per fons brut (debris) amb alguns hematies, abundant pigment marronós i presència de cel·lularitat de tipus inflamatori: macròfags i leucòcits polimorfonuclears; i ocasionals cèl·lules de tipus epitelial majoritàriament mal preservades. S'observen, a més, abundants cristalls d'oxalat càlcic. Es realitza tinció de plata metenamina que demostra la presència de nombroses hifes de morfologia compatible amb *Aspergillus*.

Diagnòstic

Oxalosi pulmonar associada a Aspergil·losi cavitada.

Discussió

L'*Aspergillus niger*, encara que també altres tipus d'*Aspergillus* amb menys freqüència, desprenen àcid oxàlic com a micotoxina. L'àcid oxàlic, juntament amb ions de calci lliure dels teixits i sang formen els cristalls d'oxalat càlcic⁽¹⁾ que poden arribar a produir hemorràgies i necrosi⁽²⁾.

La mostra conté abundant pigment constituït per partícules birefringents, que correspon probablement a pols mixt, però que planteja el diagnòstic diferencial amb el pigment melànic d'una possible metàstasi del melanoma primari que havia tingut el pacient. També s'ha de tenir en compte que els conidiòfors del *Aspergillus niger* són característicament pigmen-

tats⁽³⁾, però no s'associen a la presència de pigment lliure en el teixit.

En conclusió, la presència de cristalls d'oxalat càlcic en material citològic de pulmó ha de fer sospitar una infecció per *Aspergillus*.

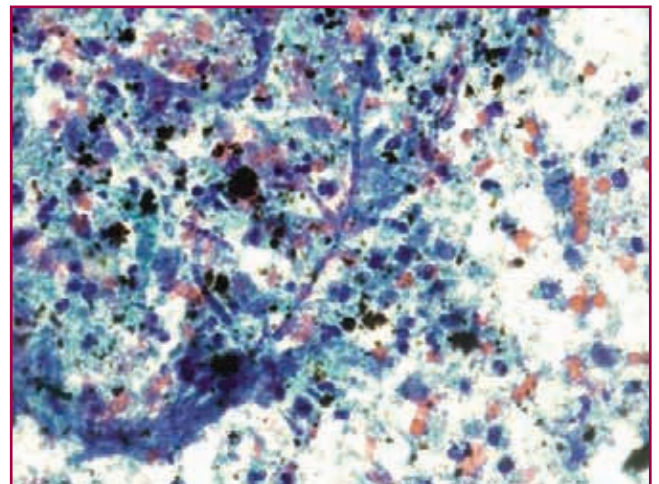


Figura 1. Fons brut amb pigment. S'aprecien hifes d'*Aspergillus*.

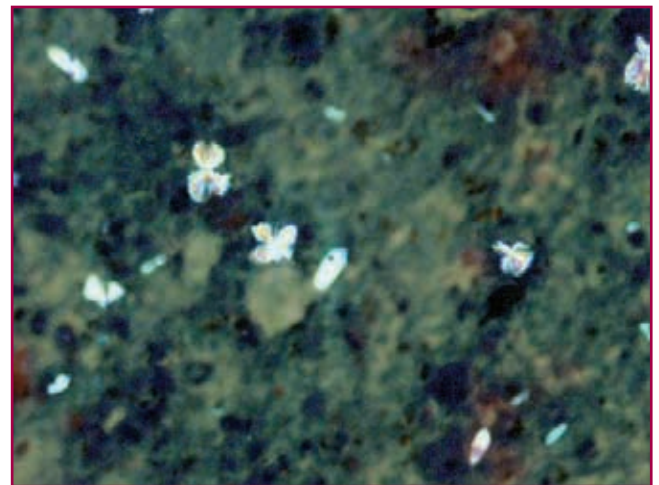


Figura 2. Abundants cristalls d'oxalat càlcic (llum polaritzada).

Bibliografia

1. Modem RR, Florence RR, Goulart RA, Pantanowitz L. Pulmonary Aspergillus associated calcium oxalate crystals. *Diagn Cytopathol* 2006; 34: 692-3.
2. Roehrl MHA, Croft WJ, Liao Q, et al. Hemorrhagic pulmonary oxalosis secondary to a noninvasive *Aspergillus niger* fungus ball. *Virchows Arch* 2007; 451:1067-73.
3. Procop GW, Johnston WW. Diagnostic value of conidia associated with pulmonary oxalosis: Evidence of an aspergillus infection. *Diagn Cytopathol* 1996; 17:292-4.

PAAF de nòdul en lòbul tiroïdal esquerre

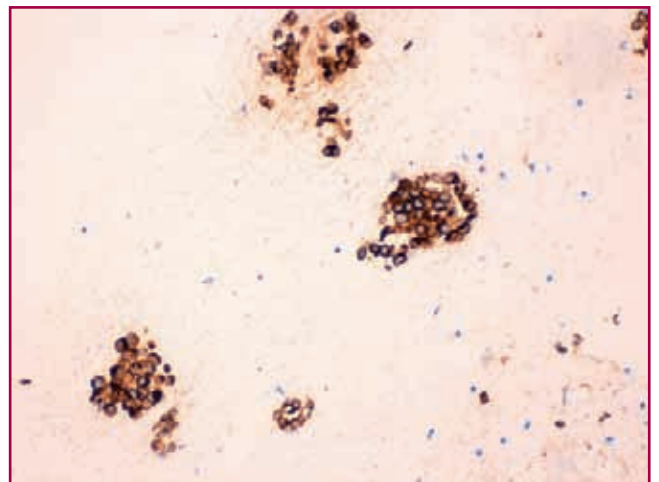
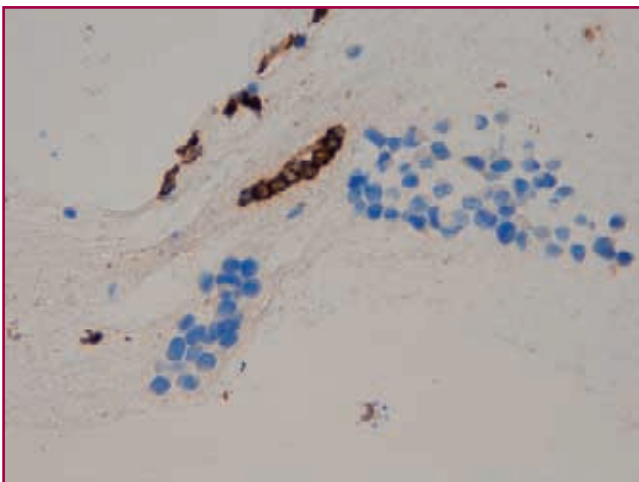
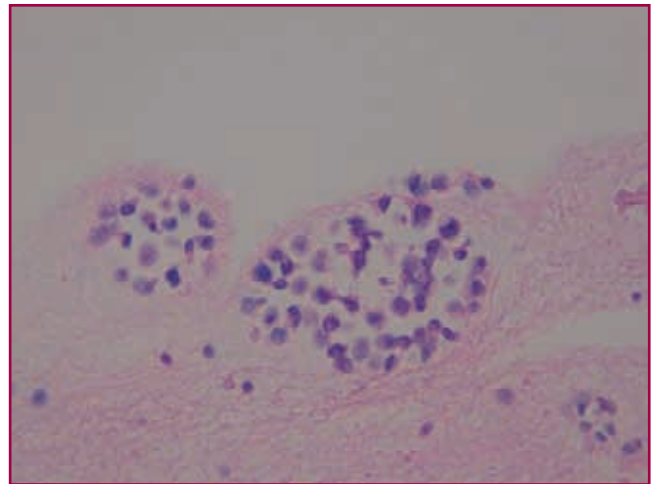
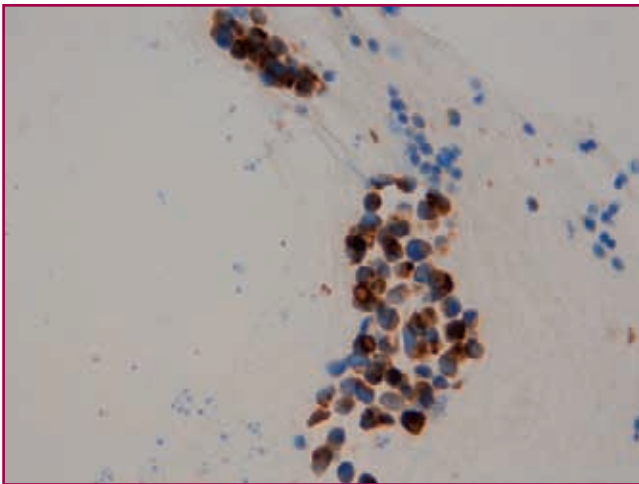
J. Martín, P. Buetas, S. González, F. Vilardell, M.J. Panadés
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

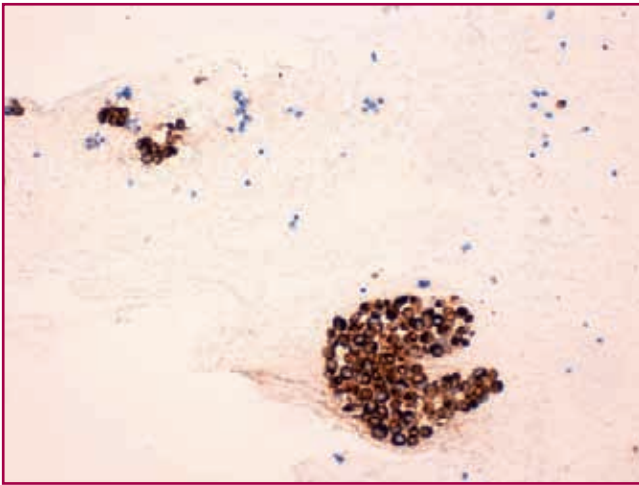
Cas clínic

Dona de 61 anys amb antecedents d'hipertensió arterial i hipertiroidisme, i clínica actual de goll multinodular. La ecografia de coll mostra dos nòduls sòlids discretament hiperecoics, de 12 i 13 mm a lòbul tiroïdal dret, un nòdul sòlid heterogènia de 29 mm en istme, i un gran nòdul sòlid amb petites formacions quístiques de 75 mm a lòbul tiroïdal esquerre. No adenopaties regionals evidents.

A l'exploració, es tracta d'un nòdul tiroïdal mòbil, no adherit, de consistència normal. La gammagrafia és compatible amb goll multinodular i un gran nòdul hipocaptiu al lòbul tiroïdal esquerre. Es practica PAAF del nòdul tiroïdal dominant esquerre, amb extensions teinyides amb Giemsa i Papanicolaou.

Les extensions van resultar moderadament cel·lulars, amb abundància de cèl·lules fol·liculars dis-



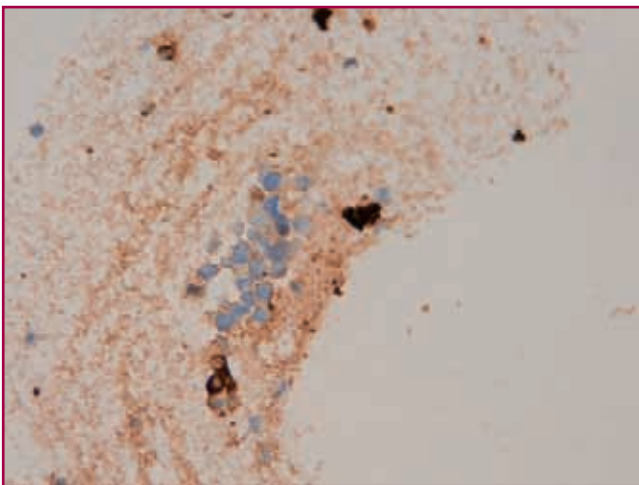


Sobre el bloc cel·lular es va realitzar un primer panell immunohistoquímic. Els grups tridimensionals de cèl·lules atípiques vacuolades van resultar positius per CK7 i CK19, i negatius per tiroglobulina, TTF-1, CK20, calcitonina, p53 i proteïna S100. Un segon panell immunohistoquímic va demostrar positivitat de les cèl·lules atípiques per a receptors d'estrògens i mammaglobina, i negativitat per cadherina-E.

Diagnòstic

PAAF de nòdul tiroïdal esquerre: Compatible amb metàstasi d'adenocarcinoma, altament suggestiu de primari de mama.

Nota: El perfil immunohistoquímic recolza un carcinoma lobel·lar primari de mama.



Un més després es rep peça de tiroïdectomia de 11 x 6 x 3,2 cm i 99,9 g, que mostra tant externament com al tall múltiples nòduls d'entre 0,5 i 6 cm de diàmetre. L'estudi histològic va demostrar una infiltració del nòdul major per nius de cèl·lules atípiques, poc cohesives, amb igual immunofenotip que l'observat a la PAAF, compatibles amb metàstasi de carcinoma lobel·lar primari de mama.

Dues setmanes després es practica una BAG a la mama dreta, amb diagnòstic de carcinoma lobel·lar, positiu per receptors d'estrògens i progesterona, Ki-67 del 60% i Her-2/neu positiu (3+). La pacient va ser sotmesa a tractament neoadjuvant, i realització de mastectomia i limfadenectomia al cap de deu mesos del diagnòstic inicial.

Discussió

Un 3% dels processos malignes del tiroide són metàstasis, normalment procedents de ronyó, pulmó, mama, ovari, melanoma i colon. Es detecten més freqüentment en dones. Són relativament més habituals per extensió directa de tumors de laringe, esòfag, i en general de cap i coll.

Es troben metàstasis al tiroide en fins a un 10-24% de les autòpsies de pacients amb malaltia neoplàsica disseminada. En la majoria d'autòpsies, les neoplàsies que amb més freqüència donen metàstasi al tiroide són el càncer de mama i el pulmonar. En canvi, en les sèries clíniques, l'origen més freqüent és el carcinoma de cèl·lules renals. En la majoria de sèries, el carcinoma de mama més prevalent com a causa de metàstasi tiroïdal és el ductal.

posades en llençol, escàs col·loide, i amb presència d'una segona població cel·lular constituïda per grups tridimensionals de cèl·lules amb nuclis més grans i atípics, amb citoplasmes marcadament vacuolars, adoptant algunes d'elles una morfologia en "anell de segell".

Bibliografia

1. Egaña N, Socias C, Matteucci T, et al. Metàstasis tiroidea de carcinoma lobulillar de mama. *Endocrinol Nutr* 2012; 59:219-20.
2. Owens C, Basaria S, Nicol TL. Metastatic breast carcinoma involving the thyroid gland diagnosed by fine-needle aspiration: a case report. *Diagn Cytopathol* 2005; 33:110-5.
3. Cihan YB, Deniz K, Yilmaz MS. Synchronous parotid and thyroid gland metastases from breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2011; 6:133-135.
4. Skowronska-Jozwiak E, Krawczyk-Rusiecka K, Adamczewski Z, et al. Metastases of breast cancer to the thyroid gland in two patients - a case report. *Endokrinol Pol* 2010; 61:512-5.
5. Bula G, Waler J, Niemiec A, et al. Diagnosis of metastatic tumours to the thyroid gland by fine needle aspiration biopsy. *Endokrynol Pol* 2010; 61:427-9.

Punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) de carcinoma insular de tiroides (CIT). Revisió de 8 casos

M. Terricabras Carol, X. Bernal Escoté, M.C. García Díaz, I. Català Costa, F. Tolosa Pérez, C. Loayza Silva, C. Nienow Pereira, E Condom Mundó

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: El CIT és un carcinoma poc diferenciat; representa el 4-7% de totes les neoplàsies malignes de tiroides. Té un curs agressiu i alta mortalitat. La majoria dels pacients tenen metàstasi en el moment del diagnòstic.

El diagnòstic per PAAF és difícil en aquest tipus de tumor i obliga a plantejar un ampli diagnòstic diferencial.

Objectiu: Mostrar les característiques citològiques d'una neoplàsia de tiroides poc freqüent amb la corresponent comprovació histològica.

Material i mètodes: 8 citologies de CIT (7 PAAF i 1 empremta) de 4 pacients. Revisió de les següents característiques: patró arquitectural, pleomorfisme, forma cel·lular, cromatina, citoplasma, presència o no de nuclèol, fenèdres o pseudoinclusions, col·loide, mitosis i necrosi.

Resultats: Edat mitjana: 66,7 anys. Correlació home/dona 1:1. En tots els casos es diagnosticà de procés ma-

line amb cèl·lules plasmacitoides. Patró arquitectural: nus sòlids amb septes fibro-connectius 4/8, microfol·licles 2/8, cèl·lules soltes 2/8. Pleomorfisme 5/8. Cromatina: fina 7/8, hipercromàsia 1/8. Citoplasma: làbil 5/8, finament granular 3/8. Nuclèol 8/8. Fenèdres o pseudoinclusions 0/8. Col·loide 2/8. Mitosis 0/8. Necrosi 0/8.

Conclusions: Les característiques citològiques clàssiques de CIT inclouen: aspirats amb abundant cel·lularitat fol·licular de mida petita-mitjana, en grups cel·lulars sòlids amb feixos fibro-connectius, microfol·licles o cèl·lules soltes, col·loide escàs o absent, necrosi i mitosis. En la sèrie de casos revisats, les troballes són concordants amb les observades en la literatura, a excepció de la presència de necrosi i mitosi que tot i oferir la clau diagnòstica, no sempre es troben presents, dificultant el diagnòstic de CIT.

Utilitat de la citologia exfoliativa afegida a la biòpsia en el diagnòstic endoscòpic de càncer colorectal

R. Muns, M.J. Fantova, C. Parra, A. Buscà, O. Garcia, L. Naranjo, C. Admella, J.M. Castellví*, M. Serra**
Serveis d' Anatomia Patològica, Digestiu* i Epidemiologia**. Hospital de Mataró. Barcelona

El mètode habitual en el diagnòstic del càncer colorectal és la biòpsia endoscòpica. Nosaltres practiquem simultàniament biòpsia i raspallat citològic de la lesió. En aquells pacients en que no podem fer biòpsia (per problemes tècnics, anticoagulants, pròtesis) fem només citologia.

Objectiu: Analitzar la nostra experiència en el diagnòstic de neoplàsies colorectals comparant els resultats de la biòpsia endoscòpica amb els de la biòpsia amb citologia simultània.

Material i mètode: Fem raspallat d'aquelles lesions en que clínicament hi hagi sospita de neoplàsia. S'analitzen 520 lesions endoscòpiques amb raspallat citològic en el període 2009-2012.

Resultats: De les 520 lesions, 449 van ser malignes. D'aquestes 449, 438 van ser malignes per citologia, 421

per biòpsia i 410 per les dues tècniques alhora. Varem tenir un fals positiu en citologia (pacient VIH diagnosticat citològicament de procés limfoproliferatiu maligne). Va haver 27 casos positius per citologia, dels quals en 12 no es va poder fer biòpsia i en 15 es va fer però va sortir "no positiva". En 11 casos la biòpsia va ser positiva i la citologia "no positiva". Dels 449 casos diagnosticats de malignes, només per biòpsia ho van ser el 93.7%, només per citologia el 97.3%, per les dues tècniques alhora el 91.3% i amb una o l'altra el 100% (però amb el fals positiu abans comentat).

Conclusió: Creiem que afegir la citologia exfoliativa a la biòpsia augmenta de forma considerable la sensibilitat de la colonoscòpia per la detecció de càncer.

Valoració de l'estadiatge ganglionar axil·lar en carcinoma de mama per tècniques de PAAF i gangli sentinella (OSNA)

C. Blázquez, N. Combalia, M.R. Escoda, R. Orellana, A. Sáez, S.García, C. Padilla, M. Rey
 UDIAT-CD. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

Introducció: L'estadiatge ganglionar suposa un important factor pronòstic en pacients amb carcinoma de mama. La PAAF de ganglis axil·lars i l'estudi de gangli sentinella són tècniques utilitzades pel seu diagnòstic.

Objectiu: Valorar l'utilitat de la PAAF de gangli axil·lar i comparar els resultats de l'avaluació del gangli sentinella pel mètode d'OSNA en una sèrie de casos del nostre centre

Materials i mètodes: 318 casos amb PAAF de gangli axil·lar, amb o sense estudi posterior del gangli sentinella pel mètode d'OSNA des de febrer 2011 fins l'actualitat

Resultats: La PAAF va ser positiva en 99 casos (31.13%), dels quals cap va tenir valoració posterior del gangli sentinella per OSNA i tots van rebre tractament neoad-

juvant i/o limfadenectomia, amb confirmació histològica posterior. Dels 219 casos amb PAAF negativa o insuficient, en 132 es va valorar gangli sentinella per OSNA amb els següents resultats: en 106 casos (80.30%) l'OSNA va ser negatiu i en 26 casos (19.70%) va ser positiu, dels quals 14 (10.60%) van resultar macrometàstasi.

Conclusions: La PAAF es pot considerar un bon mètode de cribratge per la realització posterior de l'estudi del gangli sentinella. L'estudi del gangli axil·lar per tècnica de PAAF i l'avaluació del gangli sentinella per mètode d'OSNA són tècniques complementàries que permeten valorar de forma més acurada l'estadiatge axil·lar en pacients amb carcinoma de mama. La diferència de resultats observada entre ambdues tècniques podria ser deguda a que l'estudi s'ha efectuat sobre adenopaties diferents.

Tumor basaloide de glandula salival i paaf: un repte diagnòstic? Revisió de la casuística al nostre hospital (2000-2013)

A. Navarro, M. Ochoa, R. Campos. C. Iglesias, C. Dinarés, R. Palhua, M. Aizpurua, S. Ramón y Cajal, N. Tallada, M. Alberola
 Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia
 Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció: Els tumors de cèl·lules basals (TCB) de glàndula salival son molt infreqüents i el diagnòstic per PAAF suposa un repte. Són neoplàsies de cèl·lules petites, rodones-ovals, blaves, uniformes i hiper cromàtiques, amb escàs rivet citoplasmàtic. Inclouen adenoma (AB)/adenocarcinoma de cèl·lules basals (CB), carcinoma adenoide quístic (CAQ) i adenoma pleomòrfic cel·lular(AP).

Material i mètodes: Hem revisat 31 PAAFs amb diagnòstic de TCB en el període 2000-2013 amb correlació histològica.

Resultats: Diagnòstics histològics: 15 CAQ, 6 AB, 4 AP, 2 CB, 2 carcinomes indiferenciats, 1 carcinoma ex-adenoma pleomòrfic i 1 sialoadenitis crònica.

Correlació diagnòstic PAAF/biòpsia: 15 concordants (48,3%), 6 discordants (19,36%) i 10 amb diagnòstic descriptiu(32,2%).

La discordança va esser per error d'interpretació en 2/6 (33,33%) i per mostreig deficient en 4/6 (66,66%).

El diagnòstic de malignitat/benignitat es va realitzar en 26/31 casos (83,87%).

D'aquests casos en 16/26 la citologia i la biòpsia va ser de malignitat; en 7/26 de benignitat; 1/26 citologia de benignitat i biòpsia de malignitat; i en 2/26 citologia de malignitat i biòpsia de benignitat.

El diagnòstic va ser no concloent de benignitat/malignitat en 5/31 (16,12%).

Els resultats globals de la sèrie son: Sensibilitat: 94,1%, Especificitat: 77,7%, VPP: 88,8%, VPN: 87,5%.

Conclusions: En la nostra experiència la PAAF permet el diagnòstic dels TCB amb una sensibilitat del 94,1% i una especificitat del 77,7%. Es aconsellable realitzar 2-3 puncions per assegurar el mostreig acurat. Els diferents patrons morfològics distintius de cada entitat (tipus/distribució de material membrana basal i patró arquitectural) condicionen el diagnòstic. A vegades les característiques citomorfològiques només permeten un diagnòstic descriptiu.

Utilitat diagnòstica de la detecció de la deleció 9p21 mitjançant hibridació in situ fluorescent en citologia de líquid pleural

R. Albero, J. Munné, M. Salido, B. Espinet, I. Vázquez, S. Calvo, A. Quiñonero, B. Lloveras, F. Alameda, L. Pijuan
 Servei d'Anatomia Patològica i Laboratori de Citogenètica Molecular
 Consorci Parc de Salut Mar – Hospital del Mar. Barcelona

Introducció: El mesotelioma maligne (MM) és un tumor agressiu relacionat amb l'exposició a l'asbest. Presenta una incidència baixa però pel llarg període de latència i l'elevat ús de l'amiant, aquesta pot augmentar. Els pacients sovint mostren embassaments pleurals, fent que l'examen citològic del líquid pleural sigui una de les proves diagnòstiques inicials. En la citologia resulta difícil diferenciar entre una proliferació mesotelial reactiva d'una maligna, requerint un marcador que confirmi el diagnòstic. La deleció homozigota de 9p21 és una alteració freqüent en el MM. En la nostra experiència, els MM biopsiats amb la deleció de 9p21 és del 71 % essent en la literatura del 67 al 88 %.

Material i mètodes: S'estudien 10 casos de líquids pleurals (2011-2012) amb diagnòstic de hiperplàsia mesotelial, el diagnòstic diferencial dels quals plantejava una

lesió mesotelial reactiva respecte una de maligna. S'ha estudiat l'estat del locus 9p21 mitjançant FISH amb la sonda 9p21/CEP9 amb l'objectiu d'avaluar el seu potencial diagnòstic.

Resultats: Dels 10 casos estudiats, 3 citologies van mostrar alteracions cromosòmiques (2 deleccions de 9p21 [33%] i una trisomia del cromosoma 9) i totes van correspondre a MM per biòpsia. Un cas va ser material insuficient per l'estudi FISH i 6 van ser negatives, de les quals 2 eren MM i 4 hiperplàxies mesotelials reactives (metàstasi de carcinoma [2], TEP [1] i paquipleuritis [1]).

Conclusió: La detecció de la deleció homozigota de 9p21 mitjançant FISH és un marcador molecular útil i fiable per recolzar la sospita diagnòstica de MM en mostres citològiques.

Detecció de cèl·lules tumorals en rentats peritoneals (RP) de pacients afectats de càncer gàstric: RT-PCR en temps real i citologia

M. Varela, M.J. Paúles, I. Català, N. Baixeras, H. Aranda, M. Miró, R. Llatjós, E. Villalba, M. Galán, E. Condom
 Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: En els tumors gàstrics localment avançats l'estudi citològic del RP és un important factor pronòstic, sent un indicador positiu del risc de recidiva i de disminució de supervivència.

La sensibilitat en la predicció de recidiva peritoneal amb citologia és relativament baixa, encara que s'utilitzi IHQ (22-75%). Ens plantejem utilitzar la RT-PCR com opció per augmentar la sensibilitat.

Material i mètodes: Es van recollir RP de 65 pacients i es van analitzar mitjançant citologia i IHQ (CEA i CK20) i RT-PCR dels dos marcadors.

Resultats: Entre 2011 i 2013, es va constatar CP+ en 15 pacients (23.1%). Durant aquest període 12 van morir per progressió de la malaltia.

Mitjançant citologia 8 pacients (12.3%) van resultar positius i 3 (4.6%) es van tipificar com atípies. Utilitzant RT-

PCR, 22 van ser positius (33.8%). Tots els casos positius o amb atípies mitjançant citologia van ser confirmats per RT-PCR.

Dels 15 pacients amb CP+, 7 van mostrar citologia positiva o atípies ($p < 0,001$) i mitjançant RT-PCR tots ells van ser positius ($p < 0,001$). Dels 12 pacients morts, 5 van mostrar citologia positiva ($p < 0,005$) i mitjançant RT-PCR, 9 van resultar positius ($p < 0,002$).

Conclusions: La RT-PCR augmenta la taxa de detecció precoç de CP i la seva positivitat sembla ser un indicador de mal pronòstic, també és útil en la presa de decisions de mostres classificades com atípies. Es requerirà augmentar la mida i el temps de seguiment de la sèrie per comprovar si es tracta d'un factor independent de pronòstic amb utilitat clínica.

Troballes freqüents i poc comuns en puncions aspiratives amb agulla fina (PAAF) de tumor de Warthin

R. Orellana, N. Combalia, M.R. Bella, M.R. Escoda, C. Blázquez, L. Palacio, H. Merino, L. García, M. Rey
UDIAT-CD. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

Objectiu: Identificar les troballes citomorfològiques poc comuns associades a tumor de Warthin (TW).

Material i mètode: Entre els anys 2000 i 2012 s'han realitzat en el nostre Centre 369 PAAF de lesions de glàndula paròtida. Estudiem 45 casos amb diagnòstic de TW dels que disposem de correlació citològica. Es valora el tipus de fons de les extensions (proteïnaci, mucoide, cristalls, calcificacions, corpuscles amiloides,...) i els components cel·lulars: cèl·lules oncocítiques i la seva morfologia, limfòcits, cèl·lules oncocítiques degenerades, cèl·lules escamoses, cèl·lules fusiformes, mastòcits, histiòcits escumosos, histiòcits epitelioides, cèl·lules gegants de tipus osteoclast, estructures papil·lars o fragments de teixit fibrovascular.

Resultats: El diagnòstic citològic dels 45 casos va ser: TW en 27 casos, tumor de cèl·lules oncocítiques en 2, contingut quístitic en 7, cel·lularitat limfoide polimorfa en 2, adenoma pleomorfe en 1, i la resta de casos van ser insuficients (6). Es confirma que la majoria de casos presenten els trets característics que permeten el diagnòstic de TW.

Conclusions: El terme tumors oncocítics de glàndula salival inclou diverses entitats, entre elles el TW, i per diferenciar-les s'ha d'aplicar un bon algorisme diagnòstic. Les PAAF de TW no presenten dificultat diagnòstica quan s'observen totes les troballes citomorfològiques característiques. Quan els components cel·lulars es troben de forma aïllada o associats a troballes poc comuns poden dificultar el diagnòstic.

Utilitat de l'estudi citològic i immunohistoquímic de líquids en el diagnòstic de mesotelioma. Revisió de 110 casos

MR.Escoda, N. Combalia, R. Orellana, C. Blázquez, L. García, J. Gallardo, M. Rey
UDIAT-CD. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

Introducció: Sovint els mesoteliomes presenten embasament recurrent, podent-se estudiar citològicament.

Objectius: Avaluat la utilitat de l'estudi citològic i immunohistoquímic de líquids, en mesoteliomes diagnosticats histològicament.

Material i mètodes: Revisió de 110 líquids, 40 d'ells amb estudi immunohistoquímic, de casos diagnosticats histològicament de mesotelioma en el nostre centre, entre 1989-2012.

Resultats: Els 110 casos corresponen a 91 líquids pleurals, 16 peritoneals i 3 pericàrdics. En 44 casos el diagnòstic va ser de negatiu per a cèl·lules malignes, 4 (9'1%) amb estudi immunohistoquímic; 9 de cèl·lules mesoteliàls reactives, 3 (33'3%) amb estudi immunohistoquímic; 37 de cèl·lules mesoteliàls atípiques, 19 (51'3%) amb estudi immunohistoquímic; 15 de cèl·lules mesoteliàls sospitoses de malignitat, 11 (73'3%) amb estudi immu-

nohistoquímic; 5 de positiu per a cèl·lules malignes (2 de mesotelioma, els 2 (100%) amb estudi immunohistoquímic i 3 d'adenocarcinoma, 1 (33'3%) amb estudi immunohistoquímic).

Conclusions: L'elevada taxa de falsos negatius obtinguts, un 48'18%, s'explica, en part, per la similitud morfològica entre les cèl·lules mesoteliàls reactives i les del mesotelioma. En un 47'2% dels casos, alguna característica citològica ha fet plantejar o sospitar la possibilitat de que es tractés d'un mesotelioma. Només en un 1'81% s'ha pogut diagnosticar, ja que l'absència del principal criteri histològic (infiltració del teixit), dificulta molt aquest diagnòstic. Per altra banda, el percentatge de casos on s'ha realitzat estudi immunohistoquímic, per confirmar l'origen mesoteliàl de les cèl·lules, augmenta en funció del grau de sospita de malignitat. Per últim, el 2'72% diagnosticat erròniament d'adenocarcinoma, s'explica per absència o inadequat estudi immunohistoquímic.

Estado actual del estudio citológico de la glándula mamaria en España

Castella M, Fernandez-Cid C, Fabra G, Dominguez M^aA, Ramos C, Tresserra F.
Laboratorio de Citología. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción
Hospital Universitario Quirón Dexeus. Barcelona

Introducción: El objetivo de este estudio es establecer el rol actual de la citología en el diagnóstico combinado y multidisciplinar de la patología de la mama en las Unidades de Patología Mamaria Españolas.

Material y métodos: Estudio descriptivo a partir de datos recogidos mediante encuesta enviada a 153 unidades de mama censados en el Grupo de Estudios Senológicos de SESPM. El envío se llevó a cabo mediante documento de texto por correo electrónico y mediante un link para rellenar de forma electrónica.

Resultados: Se obtuvieron 19 respuestas de 16 provincias. En un 64,3% de los centros existía personal dedicado específicamente a la patología mamaria, patólogos en 66.7% y por patólogos y citotécnicos en 33,3%. El uso de

la PAAF no dependía de la categoría BIRAD de la lesión pero sí del estudio de la afectación metastásica ganglionar (92.9%). El diagnóstico morfológico de las lesiones mamarias era mayoritario (57,1%) mediante biopsia por punción que mediante BPP y PAAF (35,7%). Un 64.3% de centros disponían de citología líquida y todos disponían de técnicas de IHQ. El control de calidad era mediante concordancia con el estudio histopatológico en un 57.1% y añadiendo la revisión de casos positivos (35.7%).

Conclusión: El estudio citológico forma parte de la mayoría de protocolos de actuación de las unidades de mama Españolas, sobre todo para establecer el estatus ganglionar prequirúrgico para la indicación de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Metàstasi a distància de carcinoma de cèrvix. Determinació d'HPV en mostres fixades amb preservCyt®

Laura Tria, Janna Pagès, Violeta Jerez, Laura Diego, Mariona Llatjós
Servei d'Anatomia Patològica Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

Introducció: Està ben documentat que el virus del papil·loma humà té un efecte causal en el carcinoma escatós de Cèrvix uterí i d'adenocarcinoma d'endocèrvix. D'altra banda, s'ha demostrat que, més del 85% de pacients amb carcinoma neuroendocrí de Cèl·lula Petita de Cèrvix estan infectades per l' HPV 18.

Materials i mètodes: Presentem tres casos de metàstasi a distància en diferents localitzacions de tres Carcinomes de Cèrvix de diferents tipus histològics en els que la detecció del DNA del HPV va confirmar l'origen del tumor primari en cèrvix uterí.

Resultats

Cas 1: El diagnòstic de la PAAF és de metàstasi d'Adenocarcinoma, es reserva part del material amb preservCyt® i es realitza PCR que mostra positivitat pel HPV16.

Cas 2: El diagnòstic citològic de la PAAF és de metàstasi de Carcinoma Neuroendocrí de Cèl·lula Petita. Es realitza PCR del material fixat amb PreservCyt® que mostra positivitat pel HPV18.

Cas 3: El diagnòstic citològic del Líquid Pericàrdic és de metàstasi de Carcinoma Escatós. Degut als antecedents es realitza PCR que mostra positivitat per HPV 16.

En cap dels 3 casos es va poder realitzar PCR en el tumor primari degut a que les citologies cervicovaginals eren mostres convencionals.

Conclusions: En mostres citològiques de lesions metastàtiques, la detecció del HPV mitjançant PCR pot orientar el tumor primari. En pacients amb antecedents de carcinoma cervical, una vegada s'ha establert el diagnòstic de metàstasi, la fixació de la resta del material en PreservCyt® conserva la mostra per poder fer la PCR.

Estudi comparatiu de l'expressió de Ki-67 en les neoplàsies neuroendocrines (NNE) en mostres citològiques i histològiques

N. Baixeras, L. Pérez-Casanova, T. Serrano, I. Català, E. Mancebo, C. Meléndez, R. Llatjós, E. Condom
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: S'ha demostrat la utilitat de l'expressió de Ki67 per gradar les NNE. El nostre objectiu és determinar la fiabilitat de l'avaluació de Ki-67 en mostres obtingudes per punció amb agulla fina (PAAF) per gradar les NNE segons la classificació de la Societat Europea dels Tumors Neuroendocrins (ENETS) i segons la classificació de l'OMS 2010.

Material i mètodes: 16 casos (anys 2000 -2013) amb mostra citològica i histològica. Les PAAF eren de fetge, pàncrees i gangli limfàtic, totes amb bloc cel·lular. Les mostres histològiques procedien de fetge, pàncrees, apèndix cecal i paròtida. S'ha avaluat l'expressió de Ki-67 gradant les NNE en ambdós tipus de mostres.

L'ENETS considera tres categories diagnòstiques: grau 1(Ki-67<2%), grau 2(Ki-67 2-20%) i grau 3(Ki-67>20%). La classificació de l'OMS diferencia entre tumors neuroen-

docrins ben diferenciats, grau 1 o 2(G1-G2) i carcinomes neuroendocrins pobrament diferenciats(CNE), grau 3(G3).

Resultats: Deu homes i sis dones, 65.1 anys de mitjana. En 15 de 16 casos les mostres van ser valorables. En 11 de 15 casos la PAAF i la mostra histològica tenien la mateixa localització. El grau citològic i histològic concordança en el 86.% de casos(2G1, 7G2 i 4G3). En dos el grau de la histologia fou superior al citològic, G2vsG1 i G3vsG2; aquest darrer pacient fou classificat com CNE per histologia.

Conclusió: S'ha demostrat una elevada concordança entre la expressió de Ki-67 avaluada en mostres citològiques i histològiques.

L'avaluació de Ki-67 en mostres de PAAF pot ser de gran utilitat per a la presa de posteriors decisions terapèutiques.

Diagnòstic del schwannoma mediastínic mitjançant punció dirigida per ecobroncoscòpia

S. Medina, N. de la Ossa, J. Álvaro, X. Sáenz, I. Cano, M. Àvila
Servei d'Anatomia Patològica Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

Introducció: El schwannoma es el tumor neurogènic intratoràcic més freqüent. Típicament sorgeix al llarg d'un nervi intercostal o d'una cadena simpàtica al mediastí posterior. Bàsicament es tracta d'una lesió benigna, però la degeneració maligna s'ha reportat en el 10% dels casos. És curable mitjançant la cirurgia i les recurrències son poc freqüents.

Material i mètodes: Presentem dos casos suggestius radiològicament de schwannoma com a primera opció diagnòstica que van ser inicialment sotmesos al procediment d'ecobroncoscòpia (EBUS) amb aspiració transbronquial amb agulla. S'obtenen mostres tant per a la realització de papanicolaou com per bloc cel·lular, del que es realitza HE i S100. Un cop establert el diagnòstic, ambdós pacients van ser intervinguts quirúrgicament de forma programada per a l'exèresi de la tumoració. La peça va arribar al nostre servei, essent fixada en formol

i processada. Les seccions tissulars parafinades van ser estudiades mitjançant HE i S100.

Resultats: A les extensions de papanicolaou, observem un fons hemàtic amb algun grup cel·lular de morfologia fusiforme, cohesiu i amb nuclis sense atípia. Al bloc cel·lular, observem, mitjançant HE, la mateixa cel·lularitat descrita a més del patró arquitectural típic de la lesió. Es va realitzar immunotinció per a la proteïna S100 que va resultar positiva.

Rebem la peça quirúrgica en ambdós casos, que és processada i que ens confirma el diagnòstic citològic.

Conclusions: La punció dirigida per ecobroncoscòpia és una tècnica menys invasiva que resulta molt útil a l'hora d'estudiar lesions mediastíniques. A més, la utilització d'immunohistoquímica ens ajuda a definir millor el diagnòstic.

Tumor Hematopoètic Extramedul·lar en una síndrome mielodisplàsica: presentació d'un cas

L. Boutayeb, X. Bernal Escoté, E. Aracil León, M. Fibla Simo, J.F. Garcia Fontgivell, J.J. Sirvent Calvera
Hospital universitari Joan XXIII. Tarragona

Introducció: El tumor hematopoètic extramedul·lar (TME), és una alteració en la funció normal de la medul·la òssia. És un mecanisme compensador en pacients amb anèmia crònica. El fetge, la melsa i els ganglis limfàtics són els òrgans més afectats, i menys habitualment el ronyó, retroperitoneu, àrea paravertebral del tòrax i pulmó.

Cas clínic: Dona de 86 anys que presenta dispnea i síndrome mielodisplàsica sense tractament. En la TAC, s'observen nòduls paravertebrais ben delimitats.

Es realitza PAAF d'un nòdul en mediastí posterior que mostra abundant cel·lularitat, constituïda per cèl·lules de les tres sèries hematopoètiques en tots els seus estadis de maduració i cèl·lules adiposes sense alteracions. Es diagnostica de tumor hematopoètic extramedul·lar.

Discussió: El TME és un mecanisme fisiològic compensatori que passa quan la medul·la òssia no és capaç de mantenir la producció de glòbuls vermells suficients per a la demanda dels teixits com a la síndrome mielodisplàsica on hi ha un desajust entre la proliferació i diferenciació de la cèl·lula progenitora hematopoètica.

Hi ha tres teories en la patogènesi del TME: Reactivació de restes hematopoètiques primitius, Sortida de cèl·lules hematopoètiques de l'os a causa d'una lesió o augment del nombre de cèl·lules mares hematopoètiques circulants en sang. Generalment és asimptomàtic i es sol detectar per proves d'imatge. El diagnòstic definitiu és per una punció i aspiració amb agulla fina. El tractament d'elecció és el seguiment del pacient i en cas de problemes de compressió es recomana la resecció quirúrgica del nòdul.

Carcinoide pulmonar associat a hiperplàsia difusa idiopàtica de cèl·lules neuroendocrines (DIPNECH): a propòsit d'un cas

J. Temprana-Salvador, C. Dinarès, I. Sansano, C. Iglesias, M. Alberola, J. Camacho, S. Diaz, S. Ramon y Cajal, N. Tallada
Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció: La DIPNECH és una malaltia rara de la qual hi ha poc més d'un centenar de casos reportats. És important reconèixer aquesta entitat com a precursora de carcinoïdes pulmonars, diferenciant-se el tumorlet del carcinoide només per la mida inferior a 0,5 cm.

Cas clínic: Pacient de 60 anys, no fumadora, amb tos crònica de llarga evolució. Al TCAR s'evidencien múltiples nòduls pulmonars no calcificats, el major de 9 mm, amb creixement respecte a l'estudi previ. No s'identifiquen adenomegàlies mediastíniques ni hilars. La broncoscòpia resulta negativa. Es realitza PAAF guiada per TC del nòdul al lòbul inferior esquerra.

Citologia: S'obtenen extensions de fons net amb cel·lularitat monòtona, de nuclis ovals i cromatina granular amb escassa atípia. Citoplasmes inaparents o de morfologia fusiforme. Les cèl·lules apareixen aïllades o formant grups mal definits. Es planteja diagnòstic diferen-

cial amb tumoració mesenquimal que es descarta amb la negativitat per vimentina. La citoqueratina i sinaptofisina positives són consistents amb un tumor d'estirp neuroendocrina, grau I (carcinoide).

Histologia: La resecció atípica lobar inferior esquerra confirma el diagnòstic de tumor carcinoide típic, així com la lingulectomia evidencia tumorlets compatibles amb DIPNECH.

Discussió: El diagnòstic clínic de la DIPNECH resulta complicat per la clínica insidiosa i la presentació poc característica. Cada cop es diagnostica més freqüentment amb l'increment de disponibilitat d'estudis d'imatge avançats i una histopatologia més precisa, que és la pauta principal pel diagnòstic. La simptomatologia de tos crònica en dones de mitjana edat no fumadores, amb nòduls pulmonars múltiples ha de fer sospitar DIPNECH.

Garcinoma infiltrant de mama de patró mixte ductal i micropapil·lar

Miquel Casas, Montse Llobet, Josep Díaz, Ferran Costa, Núria Mora, Isabel Zapater*, Edouard Apalimov**
 Servei d'Anatomia Patològica, Radiologia* i Ginecologia**. Hospital de Palamós. Girona

Introducció: Pacient de 58 anys amb diagnòstic mamogràfic de nòdul a mama dreta sospitós de malignitat, ecogràficament de característiques sòlides.

Descripció microscòpica: La PAAF mostrava abundants grups papil·lars cohesius, constituïts per cèl·lules malignes amb nuclis hiper Cromàtics irregulars, amb ocasionals nuclèol i citoplasmes densos eosinofílics, sense evidència d'eix fibrovascular ni cel·lularitat mioepiteli-al. Aquests grups papil·lars presentaven una disposició característica, amb els nuclis orientats cap al centre i els citoplasmes apicals cap a la perifèria, amb freqüent obliteració de la llum. El diagnòstic citològic va ser de cel·lularitat maligna compatible amb carcinoma de patró papil·lar. La BAG es va informar de carcinoma ductal infiltrant, amb receptors hormonals positius i her-2 negatiu. Es realitza exèresi local de la lesió (tumorectomia) i gangli sentinella, amb diagnòstic final de carcinoma ductal infiltrant de patró mixte, ductal grau 2 i

micropapil·lar, amb presència a l'estudi del gangli sentinella d'aïllades cèl·lules tumorals.

Discussió: El carcinoma infiltrant micropapil·lar de mama és generalment una variant morfològica agressiva que s'ha descrit també en d'altres localitzacions, amb una major incidència de permeació limfàtica i de metastasi a ganglis limfàtics axil·lars. En la seva forma pura, representa una variant distintiva poc usual de carcinoma (2%). No obstant aquest patró de creixement és més freqüent associat a altres variants més usuals de carcinoma infiltrant, presentant una transició abrupta entre el component de carcinoma ductal i el component micropapil·lar.

Conclusió: Les troballes citològiques del carcinoma micropapil·lar de mama són distintives i amb molt bona correlació histològica. Per aquest motiu la citologia té un paper important en el diagnòstic d'aquesta entitat.

Diagnòstic de silicosi mitjançant mostra citològica obtinguda per ecobroncoscòpia

J.F. Pérez-Ochoa, L. Serrano, E. Mejia, A. Munné*, M. Martínez, F. Andreo, J. Sanz, E. Castellà
 Serveis d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i Hospital Del Mar*. Barcelona
 Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

Introducció: La silicosi va ser descrita per primera vegada el 1929 per Middlton. És una afecció secundària a la inhalació de partícules de sílice. L'evolució clínica, radiològica i funcional és ràpida¹. En el seu processament histològic podem observar, mitjançant el microscopi de llum polaritzada (MLP), cristalls birrefringents espiculats de 5 nanòmetres de longitud màxima². Aquestes troballes per sí soles no són diagnòstiques, és necessària la correlació clínico-radiològica.

Cas: Presentem 2 casos suggestius clínicament i radiològica de silicosi que presenten adenopaties mediastíniques de fins a 18,7 mm. Els pacients es sotmeten a punció aspiració per agulla fina (PAAF) guiada per ecobroncoscòpia. S'obtenen mostres de les que es fan extensions que es fixen en alcohol de 96 graus, es tenyeixen amb 1 minut d'Hematoxilina i Eosina (HE) i es

realitza diagnòstic ràpid. Una extensió de cada cas no es fixa ni es tenyeix. En ambdós casos es fa bloc cel·lular i els talls es tenyeixen amb HE. Les preparacions s'estudien mitjançant microscopi convencional i MLP.

Resultats: En les extensions no tenyides s'observen dipòsits de cristalls de material birrefringent i espiculat mitjançant l'MLP. Els mateixos dipòsits però de menor grandària són visualitzats també a les làmines del bloc cel·lular.

Conclusions: En l'estudi de la Silicosi, és de gran utilitat la presa de PAAF per ecobroncoscòpia perquè ajuda a descartar l'afectació ganglionar per altres processos. Observar cristalls birrefringents en l'estudi citològic unit a la sospita clínica i radiològica poden ajudar a definir el diagnòstic.

Infección rinosinusal por mucormicosis en paciente inmunodeprimido diagnosticado por PAAF. Reporte de un caso.

S. Díaz, J. Temprana, A. Navarro, J. Camacho, B. Ferrer, C. Iglesias, M. Alberola, C. Dinarès, S. Ramón y Cajal, L. Viladomiu*, N. Tallada
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: La mucormicosis es una infección por hongos saprófitos y oportunistas. En pacientes inmunodeprimidos es de rápida progresión y evolución fatal. La afectación más frecuente es la rinosinusal, produciendo angioinvasión de senos paranasales, mucosa nasal y paladar con trombosis y necrosis. Puede invadir la órbita y diseminarse a estructuras meníngeas y cerebro con coma y muerte.

Caso clínico: Hombre de 58 años VIH, hepatitis B y diabético. Acude por alergia nasal, edema palpebral, exoftalmos izquierdo y afectación de pares craneales. Con sospecha clínica de linfoma/neoplasia maligna se practica PAAF de tumefacción en parótida izquierda y biopsia cutánea posterior. Se instauró tratamiento antibiótico específico

Citología: Extensiones citológicas con abundantes restos necróticos, componente inflamatorio linfocítico, polimorfonuclear y ocasionales granulomas. Se identifican

estructuras micóticas de gran tamaño, aseptadas, ramificadas en ángulos rectos compatibles con mucor, identificadas también en el bloque celular mediante PAS y Plata Metenamina. La biopsia muestra una úlcera superficial con trombos intravasculares en dermis reticular, necrosis y microabcesos con numerosas estructuras fúngicas compatibles con mucor.

Discusión: La mucormicosis es una infección inusual que afecta a pacientes inmunodeprimidos mayormente diabéticos, siendo su forma de presentación más frecuente la rinosinusal, llegando a ser agresiva con destrucción de partes blandas, afectación del SNC produciendo coma y muerte. Varios estudios demuestran que el tratamiento antibiótico específico precoz con o sin cirugía es efectivo y permite una evolución favorable. En nuestro caso después de un correcto diagnóstico citológico mediante PAAF y antibioticoterapia adecuada durante 2 meses se produjo la recuperación del paciente.

Tipificació viral amb Cobas 4800 en LSIL. Estudi de 1.000 casos

E. Romero, M. Muset, S. Calvo, I. Soler, A. Quiñonero, T. Gonzalez, J. Santos, B. Bellosillo, B. Lloveras, F. Alameda
Hospital del Mar. Barcelona

Introducció: La tipificació d'HPV a les lesions de cervix uterí, esdevindrà una eina diagnòstica important per prendre decisions, per part del ginecòleg, bàsicament en lesions de baix grau, essent el VPH 16 i el VPH 18 probablement els més importants per la seva freqüència i virulència. Cobas 4800, informa, de VPH d'alt risc, i dels tipus 16, 18 o bé altres d'alt risc.

Objectiu: Determinar el tipus de VPH a mostres de citologia líquida amb diagnòstic de displasies lleus.

Material i mètode: 1.000 citologies consecutives diagnosticades de LSIL. Corresponents a 890 pacients. Determinació d'HPV d'alt risc amb Cobas 4800. Estudi dels resultats i també del seguiment a 110 pacients.

Resultats: 207 (20.7%) casos van resultar negatius.

HPV 16 es va detectar com a únic en 76 casos (7,6%) i en combinació en 211 casos (21.1%).

HPV 18 es va detectar sol en 19 casos (1.9%) i en combinació 95 casos (9.5%).

HPV no 16 no 18, es van detectar en 508 casos (50.8%).

El total d'infeccions simples (16 o 18) va ser de 95 (9.5%), i el total de casos amb infeccions múltiples va ser de 698 (69.8%).

110 casos van ser testats dues vegades, La coincidència per tipus virals va ser 87 casos (79.1%). El VPH 16 va desaparèixer en 5 casos (4.5%) i va aparèixer de nou en 7 casos (6.4%).

Conclusions: Les nostres dades son semblants a les de la literatura. En el curt espai de seguiment no podem establir la importància de la tipificació viral.

Cervistatm HPV HR test per screening de càncer de cèrvix. Estudi comparatiu

F. Alameda, L. Garrote, B. Lloveras, A. Quiñonero, S. Calvo, E. Romero, M. Muset, B. Bellosillo, S. Serrano
Hospital del Mar. Barcelona

Introduccio: Pràcticament tots els carcinomes escatosos de cèrvix uteri estan relacionats amb infecció per VPH. Les estratègies futures per l'screening de càncer de cèrvix, estaràn basades en la detecció de VPH. El test més contrastat és el de captura d'híbrids de segona generació (HC2). Un grup d'experts ha publicat recomanacions per la validació de nous mètodes de detecció d'HPV d'alt risc per screening poblacional.

Objectius: Testar la validesa de Cervista TM per screening de càncer de cèrvix.

Material i mètode: 875 mostres de cèrvix uteri, 64 CIN2+ per estudiar la sensibilitat i 811 no CIN2+ per estudiar la especificitat de Cervista TM comparant amb HC2. El test de no inferioritat ha de donar al menys 0.90 per la sensibilitat i 0.98 per la especificitat, amb una Kappa de 0.7.

S'estudia a més la correlació intra i inter-laboratori amb 513 i 507 casos respectivament.

Resultats: La sensibilitat i l'especificitat foren 100% / 86.4% per HC2 i 98.4% / 85.2% per Cervista TM. La concordància d'ambdós tests fou de 91.7% (802/875) (Kappa 0.743; 95% CI: 0.688-1.798). El test de no inferioritat (Sensibilitat relativa de 90%, T=8.4, $p<0.001$, i especificitat relativa de 98%, T=21.7, $p<0.001$) demostraren que els resultats de CervistaTM no eren inferiors que els de HC2 test. La reproduïbilitat inter i intra-laboratori mostren un valor kappa de 0.886 (IC 95%= 0.845-0.927) i 0.907 (IC 95%= 0.886-0.948) respectivament.

Conclusions: Els resultats de Cervista TM, son superposables als resultats d'HC2 i per tant Cervista TM es pot utilitzar per screening poblacional.

Estudi de la reproductibilitat de cobas 4800 entre dos determinacions consecutives en resultats situats a la zona grisa

S. Calvo, M. Muset, E. Romero, I. Soler, A. Quiñonero, M. Bautista, T. González, B. Bellosillo, B. Lloveras, F. Alameda
Hospital del Mar. Barcelona

Background: La determinació de VPH és probablement el futur del screening de càncer de cèrvix. El mètode més contrastat és la Captura d'híbrids (HC2) però mostra resultats equivocs a la zona grisa. (2.5 - 0.8 pg).

Objetiu: Estudi de la reproductibilitat de Cobas 4800 a la zona grisa.

Material i mètode: 79 casos. Determinació de VPH amb cobas 4800. Es considera "zona grisa" a aquells resultats que positivitzen a partir del cicle 35 (entre 35 y 40 cicles) (64 casos). Es van afegir 15 casos negatius. Cobas 4800 informa, del tipus viral: VPH 16,18 i no16-no18.

Resultats:

a) Globals. 63 dels 64 casos positius, ho varen ser a la segona determinació. Cap cas negatiu, es va positivitzar a la segona determinació. Kappa: 0.960 (IC 95% 0.920-1).

b) Per tipus viral. PV 16: 53 dels 57 casos positius, varen resultar positius a la segona determinació. Cap cas negatiu es va positivitzar a la segona determinació (Kappa: 0.877 (IC 95% 0.818-0.936)

HPV 18: 17 dels 19 casos positius, varen resultar positius a la segona determinació. Cap cas negatiu es va positivitzar a la segona determinació (Kappa: 0.928 (IC 95% 0.878- 0.978)

HPV d'alt risc no 16 no 18: 54 dels 58 casos positius, varen resultar positius a la segona determinació. Cap cas negatiu es va positivitzar a la segona determinació (Kappa: 0.874 (IC 95% 0.813- 0.941))

Conclusions: Cobas 4800 mostra molt bona reproductibilitat a la zona grisa, tant en el global de resultats com en els tipus virals.

Anells de liesegang en un quist mamari. A propòsit d'un cas

J. Camacho, M. Alberola, C. Iglesias, C. Dinarés, J. Temprana, S. Díaz, S. Ramón y Cajal, N. Tallada
 Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia
 Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció: La PAAF de processos quístics mamaris és molt freqüent i sol esser diagnòstica i terapèutica. La majoria corresponen a quistos simples i, ocasionalment, complicats amb inflamació aguda.

Cas clínic: Dona de 43 anys amb nòdul quístic a mama esquerra. Es realitza PAAF i es practiquen 3 extensions citològiques.

Les extensions mostren fons proteïnaci, lleument inflamatori mixt, macròfags amb pigmentació citoplasmàtica, grups de cèl·lules ductals de nuclis petits i monomorfs, formant plaques, i algunes cèl·lules amb canvis de metàplasia apocrina. Crida l'atenció la presència d'esferes violàcies acel·lulars de diferents mides, amb doble capa: una externa amb radiacions fines i una altra rodejant material amorf central birefringent. Troballes compatibles amb quist de mama associat a anells de Liesegang.

Discussió: La composició i formació dels anells de Liesegang no és gaire coneguda, però se sap que es desenvolupen en el context d'una lesió quística o inflamatòria. Estan compostos per calci, ferro, silicó i sofre, i es formen mitjançant la precipitació periòdica d'una solució col·loïdal sobresaturada. Es veuen sobretot en quistos crònics amb inflamació, necrosis i/o hemorràgia, en diverses localitzacions com ronyons, mama, sinus paranasals, peritoni i conjuntiva. També poden identificar-se en lesions endometriòsiques i altres quadres infecciosos. El diagnòstic diferencial es fa amb els Cossos de Psammoma i agents infecciosos ja que, amb aquests últims, es poden confondre amb gran facilitat. En conclusió, la identificació dels anells de Liesegang dona suport a un procés inflamatori o quístic, disminuint la possibilitat de fer un diagnòstic erroni.

Estudio del epitelio conjuntival en el síndrome del párpado laxo mediante citología de impresión

S. González, M.P. Buetas, J. Martín, M.J. Muniesa, X. Matias-Guiu
 Hospital Arnau de Vilanova. Lleida; Hospital de Santa Maria. Lleida

Objetivo: Estudiar la superficie ocular en el síndrome del párpado laxo (SPL) mediante citología de impresión conjuntival.

Material y métodos: Se incluyeron 41 pacientes (82 ojos); 19 pacientes con SPL y 22 pacientes sin SPL. Las muestras de citología de impresión fueron tomadas en todos los ojos estudiados y gradados de acuerdo con el sistema de clasificación de Nelson, basado en el tamaño de la célula, tamaño del núcleo y relación núcleo-citoplasma en las células epiteliales no secretoras, y cantidad de células caliciformes. Una clasificación de 0-3 fue utilizada para evaluar el grado de presencia de metaplasia, donde 0 indicaba ausencia de la misma. El SPL fue definido como hiperlaxitud palpebral con fácil eversión del párpado superior a la tracción manual y conjuntivitis papilar.

Resultados: La media del grado de Nelson obtenido de los pacientes con SPL fue 1.80 ± 0.59 y 1.26 ± 0.42 para el grupo control ($p = 0.0014$); cuando se ajustó por edad e índice de masa corporal (IMC), los resultados continuaron siendo significativos ($p = 0.0106$). La media del grado de metaplasia fue 1.41 ± 0.61 en el grupo con SPL y de 0.75 ± 0.41 ($p = 0.0003$) en el grupo control; estos resultados se mantuvieron estadísticamente significativos después de ajustarlos por edad e IMC ($p = 0.0282$).

Conclusión: Los pacientes con SPL presentaron cambios significativos en la citología de impresión caracterizados por una disminución en el número de células caliciformes y un incremento de metaplasia escamosa. Esto podría explicar la inestabilidad de la película lagrimal descrita en estos pacientes provocada por la reducción de las células epiteliales secretoras.

Lectura automatitzada de citologia d'orina. Estudi retrospectiu preliminar

I. Vázquez, I. Soler, E. Romero, A. Quiñonero, S. Calvo, M. Bautista, J. Santos, B. Lloveras, L. Pijuan, S. Serrano, F. Alameda
Hospital del Mar. Barcelona

Introducció: La lectura automatitzada de citologia, s'ha desenvolupat en citologia ginecològica i és actualment un evident ajut pel citotècnic, i també pel patòleg, al identificar camps d'interès per ser avaluats. Aquest mètode de pre-valoració, no s'ha provat mai a la citologia d'orina.

Objectiu: Avaluar la lectura automàtica de citologia, a la citologia urinària.

Material i mètode: Estudi retrospectiu. 180 extensions de citologia d'orina corresponents a 60 pacients. Processament en citologia amb plataforma ThinPrep i tinció automatitzada amb tenyidor Leica. Lectura automatitzada de citologia utilitzant Imager. Revisió pels citotècnics, de manera semblant a com s'actua en citologia ginecològica.

Resultats: Els resultats foren classificats com a positius, negatius, atípic (Incloent cèl·lules atípiques i grups

papil·lars) o polioma. La coincidència diagnòstica fou de 161/180 laminetes (89.4%, Kappa 0.733). Tots els casos positius (30) foren detectats pel sistema automàtic, si bé el citotècnic revisà manualment 12 d'ells (40%). Dels 120 casos interpretats previament com negatius, 101 (84.1%) foren reinterpretats com tals, 2 com a polioma i 17 com a atípics. Cap cas informat previament com a negatiu fou interpretat com a positiu en l'estudi amb Imager. El citotècnic revisà 77 de les 180 laminetes (42.8%), la majoria casos negatius (37/77, 48%)

Conclusions: L'ús de l'Imager com a pre-screening pot ajudar a la interpretació de la citologia d'orina, sent una eina útil pel citotècnic, igual que en el cas de la citologia cervico-vaginal. El percentatge de casos que no precisen de revisió completa pot augmentar amb l'experiència del citotècnic.

Troballes citològiques i histològiques en la transformació plasmablàstica del mieloma múltiple: revisió de 5 casos

A. Flórez, F. Climent, N. Baixeras, I. Català, N. Vidal, R. Llatjos, C. Romero, E. Condom
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: La Transformació Plasmablàstica del Mieloma Múltiple (TPMM) és pràcticament indistingible morfològica i immunohistoquímicament del limfoma plasmablàstic i les dades clíniques són necessàries per a la seva diferenciació. L'objectiu d'aquesta revisió és determinar la utilitat diagnòstica del material citològic obtingut per punció aspiració amb agulla fina (PAAF) en aquesta patologia.

Material i mètodes: Es van revisar els casos de TPMM del nostre centre, on es realitzà PAAF i biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) simultàniament. Del material de PAAF es realitzaren extensions tenyides amb Diff-Quik, Papanicolaou i bloc cel·lular; a les BAG, tinció d'hematoxilina-eosina i l'estudi immunohistoquímic i molecular pertinent.

Resultats: La nostra sèrie consta de 5 casos (2 dones i 3 homes), d'edat mitjana 65.5 anys (rang: 44-55 anys)

, tots presentaven gammapatia monoclonal i 2 tenien antecedents de plasmacitoma. Les lesions estaven localitzades a gangli limfàtic, paret toràcica, esternó, cresta ilíaca i vèrtebra. Quatre casos presentaven abundant cel·lularitat atípica (> 50% d'aspecte indiferenciat, < 1% de cèl·lules plasmàtiques) i un cas escassa cel·lularitat atípica. L'estudi immunohistoquímic mostrà fenotip de cèl·lula postgerminal amb positivitats a MUM-1 (100%) CD138 (100%), negativitat a CD20 (100%) i restricció de cadenes lleugeres (100%), Índex proliferatiu Ki67 > 90%, Virus Epstein-Barr negatiu (100%). L'estudi de c-myc (t(8;14)) fou negatiu en el 100% de casos.

Conclusió: El material de PAAF és adient pel diagnòstic de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques. En el cas de la TPMM és necessari disposar de suficient material per realitzar estudi immunohistoquímic/molecular degut a l'elevada proporció de cèl·lules indiferenciades.

Paragangliomas: desafío diagnóstico en Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF). Revisión de una serie de 6 casos

P. Jiménez, C. Cachot, C. Delbene, M. Roure, C. Iglesias, M. Alberola, C. Dinarès, S. Ramón y Cajal, N. Tallada
Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció: Los paragangliomas son tumores benignos infrecuentes, derivados de la cresta neural. Característicos, aunque no exclusivos del cuerpo carotídeo; afecta a adultos, sin predilección por el sexo. Sus características citológicas se confunden fácilmente con otras neoplasias más frecuentes en esa localización (laterocervical). La falta de orientación clínica y la propia variabilidad de sus características citológicas, conlleva un diagnóstico por PAAF difícil, y es causa de frecuentes errores.

Objetivo: Revisar las características citológicas e identificar las causas de posibles errores diagnósticos.

Material y métodos: Revisión retrospectiva por dos observadores de 6 casos de PAAF de Paraganglioma, 4 confirmados histológicamente, concordante o no, analizándose sus características clínicas, citológicas e inmunohistoquímicas; 2 casos diagnosticados exclusivamente por PAAF fueron evaluados y comparados con los primeros.

Resultados: Solo en 1 de los 4 casos hubo correlación cito-histológica adecuada. Los 3 restantes habían sido

diagnosticados por PAAF de proceso maligno de probable origen acinar/mioepitelial (2 casos) y probable metástasis de neoplasia de tiroides en 1. Todos los casos mostraron células de aspecto epitelial/mioepitelial con citoplasmas poligonales o ligeramente fusiformes, microgranulares/microvacuolados, límites mal definidos, y núcleo generalmente excéntrico, cromatina de densidad variable, nucléolo y multinucleación ocasional y anisonucleosis. Todos los casos mostraron atipias francas. Los 2 casos adicionales diagnosticados por citología mostraron características superponibles a los primeros.

Aunque completados retrospectivamente, todos los casos mostraron positividad para Sinaptofisina.

Conclusiones: El diagnóstico citológico de los paragangliomas aunque difícil, es posible, mediante una sospecha diagnóstica oportuna, la familiarización con sus diferentes características citológicas, y la realización de técnicas de inmunohistoquímica.

Carcinoma Metaplàstic de Mama (CMM) Productor de Matriu Condroides i/o Òssia (CMPM) rendibilitat diagnòstica de la PAAF i la BAG en una sèrie de 13 casos

E. Mancebo, I. Català, M.T. Soler, F. Climent, M. Terricabras, N. Ruiz, A. Hereu
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: El CMM representa menys d'un 5 % de les neoplàsies malignes de mama. El CMPM és un subtipus de CMM amb component heteròleg; comporta un maneig terapèutic diferent sent important el diagnòstic acurat.

Objectiu: Valorar la correlació diagnòstica entre PAAF/BAG i histologia definitiva de CMPM.

Material i mètodes: 13 casos de CMPM.

Revisió dels diagnòstics per PAAF/BAG de mama i de la peça. 5 dels 13 casos amb PAAF axil·lar.

Resultats: 13 casos: 3 únicament PAAF mama (diagnòstic de carcinoma; 1 mostrava material amorf-mixoide). 5 només BAG (2 diagnòstic de CMPM; 3 carcinoma ductal un amb material mixoide). 5 casos PAAF i BAG (2 carcinoma a la PAAF i BAG; 2 PAAF d'atípia amb material

amorf-mixoide i BAG de CMPM; 1 PAAF insuficient i BAG carcinoma ductal infiltrant)

Cap PAAF amb diagnòstic concloent de CMPM però es va detectar material amorf-mixoide en 3 de 8 PAAF. De les 10 BAG, 4 amb diagnòstic de CMPM i en 1 carcinoma ductal es va detectar material amorf-mixoide.

5 casos amb PAAF axil·lar: 3 negatius, 2 metastàtics (1 carcinoma i 1 CMPM).

Conclusions: El component mesenquimal en el CMPM és difícil d'identificar a la PAAF i a la BAG; a la nostra sèrie es va detectar material amorf-mixoide en el 37,5 % de les PAAF de mama. El 40% de BAG es van diagnosticar de CMPM.

La proporció del component de matriu, la perícia d'extreure'l i el saber identificar-lo poden influir en el diagnòstic per PAAF i BAG.

Valor de la ROSE (Rapid On-Site Evaluation) i del Bloc Cel·lular (BC) en l'estadificació mediastínica del càncer de pulmó per EBUS-PAAF

R. Llatjós, M.C. García, I. Català, N. Baixeras, F. Pérez, R. Tazi Mezalek*, A. Rosell*
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

La valoració ràpida del material obtingut per EBUS-PAAF és un procediment desitjable per l'augment de la rendibilitat que comporta. El bloc cel·lular és una eina complementària a les extensions convencionals.

Es valora retrospectivament la rendibilitat de les tècniques ROSE i BC en 62 malalts amb càncer de pulmó i sospita d'afectació mediastínica per TAC/PET, en un període de 14 mesos. Cada cas es va punxar fins a un màxim de 3 vegades.

Es comparen els resultats de la ROSE amb els resultats finals i el valor del BC.

Diagnòstic final: 48 casos van resultar positius per a malignitat i 14 negatius. Tots els diagnòstics de benignitat es van confirmar quirúrgicament (VPN del 100%).

ROSE: Dels 48 casos positius, 31 es van diagnosticar a la primera passada (65%); 11 a la segona (23%) i 3 a la

tercera (6%). En 3 casos de ROSE negativa el resultat definitiu va ser positiu (6%).

BC: Es va obtenir en 37 dels 48 casos positius. La concordància entre la citologia i el BC va ser del 94,5% (un bloc sense representació tumoral i un bloc positiu amb extensions negatives).

L'estudi confirma la utilitat de la ROSE en l'estadificació mediastínica del càncer de pulmó per EBUS-PAAF.

La sensibilitat va ser del 65% amb una passada, del 87,5% amb dues i del 94% amb tres.

El BC només millora el rendiment diagnòstic en un 3% de casos (1 de 37). La seva utilitat principal és la possibilitat de realitzar-hi estudis complementaris.

El VPN de la tècnica (3 passades amb ROSE) és del 100%.

Avaluació de paràmetres citomorfològics de Neoplàsia de Cèl·lules de Hürthle (NCH): correlació citohistològica de 24 casos

L. Boutayeb, R. Tascón, A. Funes, I. Català, N. Baixeras, A. Flórez, A. Bauzá, R. Llatjós, A. Petit, F. Climent, P. Moreno*
Servei d'Anatomia Patològica. *Servei de Cirurgia General
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: Les NCH són lesions del tiroides que poden correspondre a diferents entitats. Presenten abundants cèl·lules fol·liculars amb metaplàsia oncocítica (OMS).

Objectiu: Revisió de característiques citològiques de NCH per distingir lesions oncocítiques (LO)/no oncocítiques (LNO). Dades clíniques i de mida tumoral foren estudiades prèviament sense correlació estadísticament significativa.

Material i mètodes: 24 casos diagnosticats per PAAF de NCH (2000-2012) amb histologia posterior; 12 tumors oxifílics (9 adenomes, 3 carcinomes); 12 lesions no oxifíliques (6 hiperplàsies adenomatoses, 1 adenoma fol·licular, 2 carcinomes fol·liculars, 2 carcinomes papil·lars, 1 Hashimoto). S'han analitzat 15 característiques citològiques: densitat cel·lular, percentatge cèl·lules Hürthle, arquitectura cel·lular, cèl·lules de d'hürthle soltes, atípia, relació nucli-citoplasma, inclusions intranuclears, macronucleol, mitosis, xarxa capil·lar, col·loide,

fragments d'estroma, presència de limfòcits, macròfags i cèl·lules multinucleades.

Resultats: Densitat cel·lular elevada en 7 casos (4 LO, 3 LNO), percentatge cèl·lules Hürthle >75% en 20 (11 LO, 9 LNO), macròfags en 5 (1 LO, 4 LNO), no col·loide en 14 (7 LO, 7 LNO), microfol·licles en 8 (5 LO, 3 LNO), cèl·lules soltes en 17 (9 LO, 8 LNO), xarxa capil·lar en 6 (3 LO, 3 LNO), relació nucli-citoplasma >½ en 9 (6 LO, 3 LNO), atípia en 11 (6 LO, 5 LNO), fragments d'estroma en 12 (5 LO, 7 LNO), macronucleol en 1 (1 LNO), inclusions intranuclears en 1 (1 LO). En cap cas s'han observat limfòcits, mitosis, cèl·lules multinucleades.

Cap criteri ha estat estadísticament significatiu.

Conclusió: A diferència d'altres treballs que demostren algun paràmetre útil per diferenciar NCH en aquesta revisió no s'evidència cap criteri estadísticament significatiu.

Síndrome limfoproliferativa associada a HHV8 presentant-se amb vessaments, limfadenopatia i esplenomegàlia

Blanca González, Diana Lozano, Amaia Sagasta, Adela Saco, Paola Castillo, Daniel Martínez, Antonio Martínez, Lluís Colomo
Hospital Clínic. Barcelona

Les síndromes limfoproliferatives associades a HHV8 són malalties infreqüents que apareixen usualment en pacients immunodeprimits. Inclouen limfoma primari de cavitats (PEL), limfomes B de cèl·lules grans originats sobre malaltia de Castleman multicèntrica (MCD) associada a HHV8 i la síndrome limfoproliferativa germinotòrica associada a HHV8 i EBV. Presentem 6 casos amb trets solapats de les tres entitats. Es tracta d'un grup de 6 pacients (5H:1D) amb una edat mitja de 31 anys (22-59). Tots presentaven quadres al diagnòstic de vessaments amb limfadenopatia i esplenomegàlia. 5 eren HIV+ amb mal control de la malaltia (4 diagnòstics recents; 1 mala adhesió a tractament antiretroviral) i 1 tenia un LES. Els HIV+ tenien nivells disminuïts de CD4 (<150/ microL) i 3/5 càrregues virals HIV>100.000 còpies. En 3 pacients es va punxar el vessament objectivant-se blasts amb dife-

renciació plasmocel·lular HHV8+ barrejats amb cèl·lules limfoides. Les biòpsies ganglionars mostraven trets atípics de MCD associada amb presència d'una població de blasts HHV8+ CD20 negatius amb expressió monotípica IgM lambda i creixement fol·liculotrop/germinotrop. En 2 lesions s'identificava afectació simultània ganglionar per sarcoma de Kaposi. En aquests centres es detectava la proteïna p24 en els 5 pacients HIV. En 1/6 casos es va detectar clonalitat B, i 3 pacients es van tractar amb quimioteràpia obtenint tots una remissió completa. En conclusió, l'estudi apropiat dels vessaments en pacients amb aquesta presentació clínica pot permetre reconèixer les síndromes limfoproliferatives associades HHV8+ i mostra diferències amb PEL i altres limfomes que es presenten amb afectació de cavitats.

Neuroblastoma cervical congènit: presentació d'un cas

C. Delbene, P. Jimenez, S. Celaya, J. Temprana-Salvador, C. Dinarès, M. Alberola, S. Ramon y Cajal, N. Tallada, C. Iglesias Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció: El neuroblastoma es el tumor extracranial sòlid maligne més freqüent a la infància. S'origina al sistema nerviós simpàtic i presenta un comportament clínic heterogeni que va de la regressió espontània a la ràpida progressió, essent la medul·la adrenal la localització més freqüent.

Cas clínic: Nounat amb ecografies prenatales negatives que presenta tumoració laterocervical de 3,6 cm. La RNM evidencia una massa sòlida para-faríngia esquerra que es punxiona.

Citologia: S'obtenen extensions amb restes necròtiques i abundant població de cèl·lules rodones petites, disperses o en grups cohesius i amb ocasional disposició rosetoide, sense evidència de cèl·lules ganglionars. Planteja el diagnòstic diferencial entre neuroblastoma, EWS-PNET, rabdomiosarcoma i limfoma. Sobre el bloc

cel·lular es demostra positivitat per sinaptofisina i negativitat CD99, consistents amb neuroblastoma. Són conegudes en aquests tumors diverses alteracions moleculars de valor pronòstic, que en el nostre cas varen ser favorables (N-myc no amplificat, preservació d'11q i triploïdia de l'ADN).

Discussió: La PAAF és una eina ràpida, no agressiva i segura en el diagnòstic dels tumors de cèl·lules petites rodones. Permet obtenir material suficient tant pel diagnòstic com pels estudis genètics addicionals, essencials a l'hora de planificar una teràpia adequada. Alguns autors proposen un "índex pronòstic basat en criteris citològics" complementari als estudis moleculars i basat en la cel·lularitat de la mostra, la ràtio neuroblastoma, el grau de maduració, l'índex mitosi-cariorrexí i el nombre de rosetes de Homer-Wright.

Evolució de la infecció per virus del papil·loma humà (HPV) en l'àrea del Vallès. Seguiment de 5 anys

A. Ferran, N. Combalia, I. Costa, R. Orellana, J. Gallardo, L. Garcia, C. Padilla, M. Rey
UDIAT-CD. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

Objectiu: Valorar el seguiment de pacients amb estudi de HPV per tècnica de captura d'híbrids (HC2)

Material i mètode: Seguiment de 5 anys (2007-2012) de les determinacions de HPV obtingudes per HC2. Avaluació de la persistència per grups d'edat.

Resultats: S'han realitzat 22.195 determinacions a 19.324 pacients. En un 89,3% es fa una sola determinació; en 7,7% dues determinacions i en 3% entre 3 i 7 determinacions.

Tenen una primera determinació negativa 15.400 pacients; 283 repeteixen l'estudi en 2-3 ocasions principalment per diagnòstic d'ASCUS (45,6%). Durant el seguiment 60 pacients presenten positivització.

Tenen una primera determinació positiva 3.924 pacients; en 2.197 no s'ha efectuat seguiment; de les 1.727 res-

tants, 1.163 (67,4%) presenten negativització: 53% a la 2a determinació, 11,2% a la 3a, i 3,25% de la 4a a la 7a. Persisteixen positives 564 (32,6%).

Per grups d'edat, en el seguiment de les pacients amb una primera determinació positiva, les menors de 25 anys es negativitzen un 61,3% entre la 2a-3a determinació i persisteixen positives amb seguiment d'entre 3-5 determinacions un 38,7%. En el grup d'entre 25 i 50 anys es negativitzen un 70% i persisteixen positives un 30%, amb seguiment de 2-6 determinacions. En el grup de majors de 50 anys es negativitzen un 60,7% i persisteixen positives un 39,3%, amb seguiment de fins a 7 determinacions.

Conclusions: El grup que més es negativitza és el de les pacients entre 25 i 50 anys. Els grups més persistents són les majors de 50 anys, sense diferències significatives.

Limfangioma quístic pancreàtic

A. Fernández, L. Barragán, M. Fibla, L. Boutayeb, A. Pardo*, S. Martínez
Serveis d'Anatomia Patològica i *Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Introducció: Els limfangiomes són malformacions congènites, benignes del sistema limfàtic; les seves localitzacions més freqüents són la regió cervical (75%) i axil·lar (25%) en nens.

El limfangioma pancreàtic és un tumor extremadament estrany que correspon a l'1% de tots els limfangiomes de l'organisme.

La ecoendoscòpia és un mitjà efectiu per a l'obtenció d'imatges d'alta resolució del pàncrees i fonamental per a la detecció de lesions quístiques en aquest òrgan i, simultàniament amb la PAAF, permet obtenir diagnòstics més exactes d'aquest tipus de patologia.

Casos clínics: Presentem dos casos de limfangioma quístic pancreàtic diagnosticats per PAAF guiada per ecoendoscòpia. Als dos casos es va obtenir un líquid blanquinós i d'aspecte lletós.

Les extensions citològiques obtingudes mostren un fons proteic amb cel·lularitat monomorfa constituïda per limfòcits de petita mida, sense atípies citològiques, amb diagnòstic de limfangioma quístic.

En cap dels pacients s'ha realitzat resecció quirúrgica.

Discussió: els limfangiomes quístics pancreàtics representen menys de l'1% de tots els limfangiomes i només el 0.2% de les lesions pancreàtiques. Al igual que en els nostres casos, poden ser descobertes de manera incidental en pacients asimptomàtics que són estudiats per d'altres patologies o bé per presentar simptomatologia abdominal, principalment dolor. L'etiologia dels limfangiomes es desconeix.

Histològicament són proliferacions de llums vasculars dilatades i anastomosades, separades per septes, limitades per cèl·lules endotelials, amb contingut quilós.

L'escissió quirúrgica total per via laparoscòpica és el tractament d'elecció, encara que la resecció incompleta pot produir recurrència.

Conclusió: El limfangioma de pàncrees s'ha de considerar en el diagnòstic diferencial de lesions quístiques pancreàtiques, amb ajuda de la PAAF guiada per ecoendoscòpia.

Com han variat les mostres citològiques els darrers anys en un hospital terciari?

Alfons Nadal, Manel Solé
Hospital Clínic. Barcelona

Per a poder planificar les necessitats del laboratori cal predir quines situacions es trobaran en el futur immediat i a llarg termini. L'observació de com han variat les mostres citològiques els darrers anys poden marcar les tendències de futur.

A partir de l'aplicació informàtica de gestió del laboratori d'Anatomia Patològica s'han quantificat anualment del 2006 al 2012 el nº total de mostres de citologia rebudes, el nº de mostres agrupades per tipus (citologia ginecològica, respiratòria, urinària, PAAFs, líquids, PAAFs amb avaluació immediata, detecció d'HPV i altres) i segons el centre d'origen (l'hospital, els CAPs i altres). S'han calculat les variacions globals i interanuals per les diferents categories.

S'observa una disminució de 5.709 mostres de citologia, de 23.194 el 2006 a 17.404 el 2012, (un 25%), rela-

cionada amb la disminució de 7.587 mostres de citologia ginecològica, de 14.539 el 2006 a 6.952 el 2012, (un 52%). 4.010 casos es poden atribuir al desestiment dels contractes amb els CAPs, ocorreguts el 2007 i 2009, però altres prop de 3.600 casos responen a la disminució ocorreguda dins del propi hospital. En canvi, la citologia urinària ha vist un increment de 1.244 mostres del 2006 al 2012, un 67% i la detecció d'HPV ha augmentat en 1.127 en el mateix període (un 99%).

S'ha produït una disminució de les mostres de citologia deguda a la disminució de la citologia ginecològica. Les causes són diverses i inclouen factors externs, conseqüències de les retallades i potser la influència de la detecció de l'HPV.

Seguiment per Citologia i Captura d'Híbrids (CH2) de pacients conitzades

N. Combalia, A. Ferran, R. Posada, I. Costa, R. Orellana, Y. Canet*, M. Rey
Servei de Patologia i Ginecologia*. UDIAT-CD. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

Introducció: El Protocol pel Cribratge del càncer de cèrvix a Catalunya contempla el control post-conització amb citologia i CH2.

Material i mètode: Revisió de les citologies i CH2, recollides en mitjà líquid, de 355 pacients conitzades entre 2007-2012. Es correlaciona amb marges de resecció i diagnòstic histològic.

Resultats: Els diagnòstics de la peça van ser: 1 adenocarcinoma in situ, 2 carcinomes escamosos microinfiltrants, 257 HSIL, 78 LSIL i 17 normal.

La CH2 va ser: positiva en 96 casos (52 citologies normals, i 44 patològiques); i negativa en 259 (233 citologies normals, i 26 patològiques).

En 87 pacients s'observava afectació dels marges (HSIL 28,01% i LSIL 19,23%), 63 (72,4%) amb CH2 negatiu i 24

(27,5%) positiu, amb citologies: 66 normals (75,8%) i 21 patològiques (24,1%). 265 presentaven marges lliures, 196 (73,9%) amb CH2 negatiu i 69 (26,03%) positiu, amb citologies: 218 normals (82,2%) i 47 patològiques (17,7%). En tres casos el marge no era valorable, tots CH2 positius, amb citologies: 1 normal i 2 patològiques.

Dels 96 casos amb CH2 positiu el diagnòstic histològic va ser: 65 (67,7%) HSIL, 26 (27,08%) LSIL i 5 normal. La citologia dels 257 casos amb conització per HSIL va ser 210 (81,7%) normal i 47 patològics (18,2%); dels 78 LSIL, 59 (75,6%) normals i 19 patològiques (24,3%); dels 17 normals, 13 (76,4%) normals i 4 (23,5%) patològiques (LSIL); i els 3 amb carcinoma, normals.

Conclusió: Major percentatge de CH2 positiu en pacients amb HSIL, i major percentatge de citologia patològica en pacients amb marges afectats.

Punció Aspiració amb Agulla Fina (PAAF) d'adenopaties laterocervicals: estudi retrospectiu de l'eficàcia diagnòstica (2003-2013)

Clarisa González-Mínguez, Xavier Tarroch, Carmen Ferrer, Jaume Casalots, Guadalupe González-Pont, Pilar Forcada, Cintya Baez, Hernán García, Antonio Salas
Hospital Universitario Mútua Terrassa. Barcelona

Introducció: Les puncions d'adenopaties laterocervicals han augmentat als últims anys a tot arreu. L'objectiu d'aquest treball és l'anàlisi de la correlació entre la PAAF i biòpsia d'adenopaties laterocervicals al nostre servei.

Material i mètodes: Es realitza l'estudi retrospectiu des de l'any 2003 fins al 2013, de les PAAF dels nòduls laterocervicals remesos com adenopaties. Totes les puncions van ser realitzades per el Servei d'ORL i Radiologia i es va prendre com a "gold estàndar" la biòpsia. Es van calcular el falsos negatius (FN), falsos positius (FP), veritables negatius (VN), veritables positius (VP) i l'índex d'eficàcia.

Resultats: El número total de casos d'adenopaties laterocervicals estudiades va ser 89 PAAF, 59 homes (66,3%) i 30 dones (33,7%) amb edats entre 15 i 88 anys. En el

23,6% del casos el material va ser insuficient. Dels 68 casos restants, únicament 46 presentaven biòpsia per fer la correlació. Els resultats van ser: 15,2% de FN, un 19,6% de VN, un 2,2% de FP i un 63% de VP. Les proves estadístiques van mostrar una sensibilitat del 80%, especificitat del 90%, valor predictiu positiu del 96% i un valor predictiu negatiu del 82%. L'índex d'eficàcia diagnòstica va ser del 82%.

Conclusió: La PAAF mostra alta rendabilitat diagnòstica en aquesta patologia, principalment a les lesions metastàtiques. És important fer valoració ràpida del material per disminuir els casos de "material insuficient". Els limfomes de baix grau són difícils de diagnosticar, hem d'aprofitar les noves tecnologies, com citometria de flux o biologia molecular.

Citopatología del ganglio axilar: actitud terapéutica ante él

C. Fernández-Cid, G. Fabra, M. Castella, M.A.Domínguez, F. Tresserra
Laboratorio de Citología. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción.
USP- Institut Universitari Dexeus. Barcelona

El estudio citológico mediante PAAF, es un método mínimamente invasivo, con escasa morbilidad y con alta especificidad y valor predictivo positivo, útil para determinar el estatus ganglionar de forma quirúrgica.

La observación de células epiteliales malignas que presentan un núcleo de mayor tamaño, generalmente irregular y con alteraciones en la cromatina indican la presencia de metástasis. La cantidad de estas células suele estar en relación con el tamaño de la metástasis. Pueden aplicarse técnicas de inmunocito/histoquímica en las extensiones o en un bloque celular. La correlación entre los hallazgos citológicos y patológicos en la detección de metástasis axilares es alta, una sensibilidad del 88%, una especificidad del 97,8%, un VPP del 98,7% y un VPN del 81,8%. Hay falsos positivos por la presencia de

tejido mamario ectópico en la axila. Los falsos negativos generalmente son debidos al reducido tamaño de la metástasis.

El estudio citológico del GL adquiere gran relevancia en la indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) pudiéndose indicar en aquellas pacientes con citología negativa. Si la punción ganglionar es positiva, deberá practicarse una linfadenectomía axilar completa (LA).

La determinación de metástasis axilares mediante PAAF es útil para la tipificación del tumor primario junto con los hallazgos clínicos, radiológicos y en la estadificación del cáncer avanzado sea o no operable.

Evolució dels estudis PAAF l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa 2004-2012

X. Tarroch, X. Morlius, M.Ll. Surrallès, C. Gonzalez-Minguez, C. Baez, H. Garcia, J. Casalots, C. Ferrer, P. Forcada, G. Gonzalez, A. Salas
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció: La PAAF és una tècnica que ha demostrat la seva eficàcia i utilitat diagnòstica. En els darrers anys però, la utilització de la PAAF ha anat minvant en detriment d'altres tècniques de diagnòstic. L'objectiu del treball és objectivar quina ha estat l'evolució de l'ús de la PAAF en el nostre hospital entre els anys 2004-2012.

Material i mètodes: Hem revisat totes les PAAF d'òrgans sòlids, realitzades al nostre hospital en el període 2004-2012. Hem analitzat l'evolució del nombre d'estudis global i segons la seva localització, comparant els períodes 2004-2007 i 2008-2012.

Resultats: En el període 2004-2007 varem tenir un total de puncions per any que va oscil·lar entre 734 i 887 (mit-

jana de 824,5) i en el període 2008-2012 un total entre 642 a 685 (mitjana 664,2), que representa una disminució del 19%. Per òrgans, vàrem observar un descens en puncions de mama del 36,6% i en fetge del 13%; per contra hi va haver un augment del nombre de puncions de glàndula salival del 34%, de gangli limfàtic del 23% i de tiroïdes del 21%. No hi va haver variacions en el nombre de puncions de pulmó.

Conclusions: Hem vist un descens en el nombre global de PAAF en el període 2008-2012, degut fonamentalment a la disminució del nombre de PAAF de mama i fetge, motivada per l'ús de les biòpsies amb agulla. Per contra, s'ha incrementat el nombre de PAAF de tiroïdes, gangli limfàtic i glàndula salival.

Colaboradores

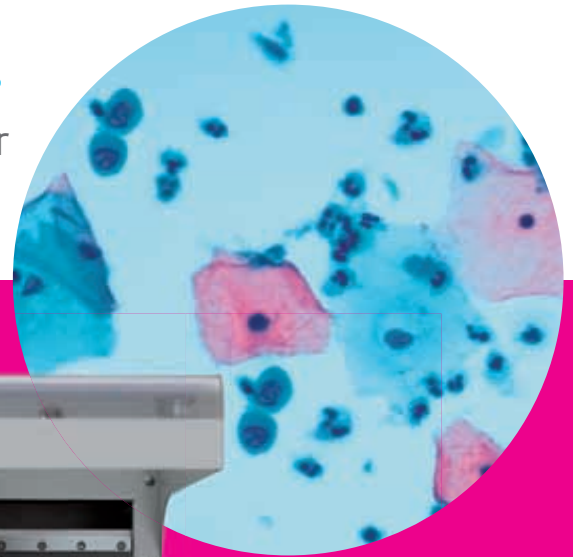




A.MENARINI
diagnostics

CELL SOLUTIONS®

Plataforma para el diagnóstico por
citología líquida en capa fina



CELL SOLUTIONS 30

Citología líquida ginecológica y no ginecológica.
Líquido preservante compatible con pruebas moleculares posteriores.
Capacidad multiporta de hasta 3 portas/muestra.



www.jc-edicionesmedicas.com