



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

CITOPAT.CAT

Any 2015 / Vol. 7

SOCIETAT
CATALANA
DE CITO
PATOLOGIA



EN AQUEST NÚMERO

EDITORIAL

•

SESSIONS

Inaugural

Residents

Citotècnics

Reunió conjunta amb la Societat
Catalana d'Anatomia Patològica

Pitfalls

Casos amb correlació cito-radiològica

•

IX CONGRÉS CATALÀ
DE CITOPATOLOGIA



**ZytoLight®
Implementation Kits**

ZytoLight FISH-Cytology Implementation Kit

KIT FISH DEDICAT PER A MOSTRES CITOLÒGIQUES

-  **PROTOCOL ESTANDARITZAT I FÀCIL D'IMPLEMENTAR**
-  **REACTIUS QUE PERMETEN UNA HIBRIDACIÓ ÒPTIMA, DE MANERA ESTABLE I REPRODUÏBLE**
-  **COMPATIBLE AMB MOSTRES FRESQUES I PRÈVIAMENT MUNTADES**

Menarini Diagnósticos, S.A.

Avinguda del Maresme, 120 - 08918 Badalona (Barcelona)

Tel. 93 507 10 00 - Fax 93 278 02 15

Tel. Comandes: 902 301 293 - Tel. Assistència tècnica: 902 502 503

www.menarinidiag.es

Editorial

Voldria aprofitar per donar-vos a tots la benvinguda a Palma de Mallorca, als que participeu al Congrés però sense oblidar a tots els membres de la Societat.

Crec que és important dir que l'èxit que any rere any tenen les diferents activitats que duem a terme es deu a la vostra cooperació, a través del vostre treball científic i de la vostra entrega desinteressada, fets que fan possible les sessions, congressos i cursos. Sense oblidar el treball extra que suposa donar a tot això difusió a través de la nostra revista, que vol complir un important paper en la divulgació dels coneixements en temes relacionats amb la citologia a Catalunya.

No puc oblidar donar les gràcies a les persones que durant aquests anys han fet possible les diferents sessions mensuals i aquest IX Congrés amb les seves aportacions i que han contribuït a augmentar la qualitat de la citologia tan necessària en aquests moments en què alguns dels seus camps pateixen una frenada, i que sense cap dubte, qui millor que tots nosaltres per donar suport i alçar de nou aquesta part de l'anatomia patològica.

A la propera junta li vull donar tot el meu suport i estic segura que aportaran energies renovades al seu treball a la SCC, ja que compten amb tots els coneixements i l'experiència per fer-ho.

I no per ser el meu últim agraïment deixa de ser el més sentit, cap a la junta actual pel seu suport en els moments fàcils i més difícils, en què tan sols ens connectaven les noves tecnologies. Durant aquests anys el seu treball i el seu suport han estat crucials, i la seva col·laboració i empenta inigualables, per acabar en aquest Congrés de Palma de Mallorca.

I és a Palma de Mallorca que vull acomiadar-me de la meva col·laboració activa en aquesta magnífica SCC, seguiu endavant i molts èxits.

M. MAGDALENA GARCÍA BONAFÉ

Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA:
M. Magdalena García Bonafé

TRESORERA:
M. José Fantova Cosculluela

VICE-PRESIDENTA:
Carmela Iglesias Felip

VOCAL:
Clarisa González Mínguez

SECRETARI:
Jordi Temprana Salvador

VOCAL:
Antònia Bauzá López



Edita: J&C Edicions Medicas, S. L.
Aribau, 146, pral., 2ª 08036 – Barcelona
www.jc-edicionesmedicas.com
© 2015, J&C Ediciones Médicas, S.L.

Disseny i maquetació:
F.J. Millán López

Tots els drets reservats

Foto de la coberta per gentilesa de la Dra. Belen Lloveras Rubio

Sessions

Inaugural

Residents

Citotècnics

Reunió conjunta amb la Societat Catalana
d'Anatomia Patològica

Pitfalls

Casos amb correlació cito-radiològica

Citologia de pàncrees, què en podem esperar?: Adenocarcinoma ductal

R. Orellana Fernández

Parc Taulí Sabadell. Hospital Universitari

Breu definició

L'adenocarcinoma ductal representa el 85-90% dels carcinomes de pàncrees. Es més freqüent en persones d'edat avançada (70-80 anys). Es localitza per ordre de freqüència al cap del pàncrees (50%), el cos (15%) i la cua (5%). El 20% dels casos poden ser multicèntrics.

Com fer l'enfoc diagnòstic

Com a guia es poden seguir les següents recomanacions: amb l'objectiu **10x** valorar el fons de les extensions, la cel·lularitat, la disposició cel·lular i la cohesivitat cel·lular; amb l'objectiu **20x** valorar la composició dels grups cel·lulars i la seva organització (polaritat, presència de nuclis amuntegats o superposats, grups bi/tridimensionals), i amb l'objectiu **40x** valorar els trets nuclears (mida, contorns, relació nucli/citoplasma, cromatina, grau d'anisonucleosi, nuclèol, activitat mitòtica).

Problemàtica diagnòstica

En el moment de valorar el material d'ECO-endoscòpia *in situ* és important fer una correcta valoració del material: diferenciar la cel·lularitat normal de la patològica, els elements contaminants del trajecte de punció dels patològics i la cel·lularitat pancreàtica normal de la de tipus neoplàsic; tenir presenten els diferents factors que poden donar lloc a falsos positius/negatius: error de mostreig (lesions petites, localització anatòmica complicada, marcada fibrosi o necrosi, fons molt hemàtic, experiència de l'endoscopista), errors d'interpretació (processos inflamatoris/reactius, neoplàsies ben diferenciades o de baix grau, troballes inespecífiques) i artefactes o factors de distracció (excessiu sec a l'aire, marcada inflamació, fons amb marcat debris, contaminants del trajecte de punció), i garantir material per fer bloc cel·lular i posteriors estudis complementaris, si escau.

Processos inflamatoris/reactius

La problemàtica radica en sobrediagnosticar en aquests casos un adenocarcinoma ben diferenciat. En casos de pancreatitis crònica predomina la cel·lularitat inflamatòria limfocitària amb el seu característic artefacte de *crushing*, fragments d'epiteli amb nucli engrandit, nuclèol, citoplasma ampli, mal definit, sense superposició nuclear i ocasionals leucòcits polimorfonuclears neutròfils (fig. 1). Aquests canvis observats corresponen a atípia reactiva associada a processos inflamatoris i no a neoplàsia.

De vegades es troben grups bidimensionals amb nuclis engrandits i desorganitzats, que de forma aïllada es poden valorar com nuclis atípics o plaques en monocapa amb nuclis arrodonits, monòtons, amb discret solapament nuclear i lleu alteració de la relació nucli/citoplasma, que plantegen el diagnòstic diferencial entre atípia reactiva i adenocarcinoma ben diferenciat. La presència de cèl·lules amb marcat pleomorfisme i abundants fragments de teixit fibrós no permeten diferenciar entre desmoplàsia tumoral o pancreatitis (fig. 2). L'atípia cel·lular i la multinuclearitat suggereixen malignitat, però els canvis degeneratius, vacuolització citoplasmàtica i marges citoplasmàtics mal definits s'han d'interpretar amb precaució, doncs es poden observar en processos reparatius/regeneratius.

Adenocarcinoma ben diferenciat

Altres problemàtica es infradiagnosticar l'adenocarcinoma ben diferenciat.

Com a criteris diagnòstics poden ser d'utilitat: la presència d'abundants plaques de cèl·lules ductals, bidimensionals (sense cèl·lules acinars ni dels illots), lleu pèrdua del patró en rusc, nuclis amb disposició lliure, de forma desigual, marges citoplasmàtics ben definits, mínima alteració nucli/citoplasma, nuclis de contorn

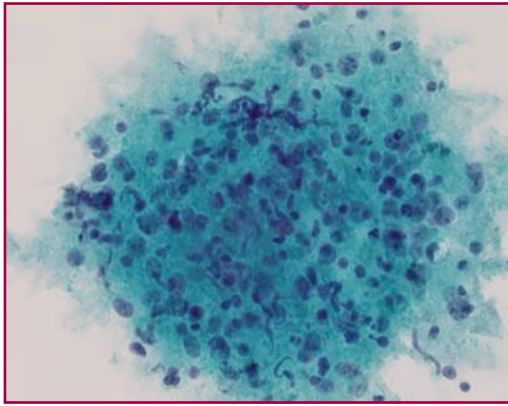


Figura 1.

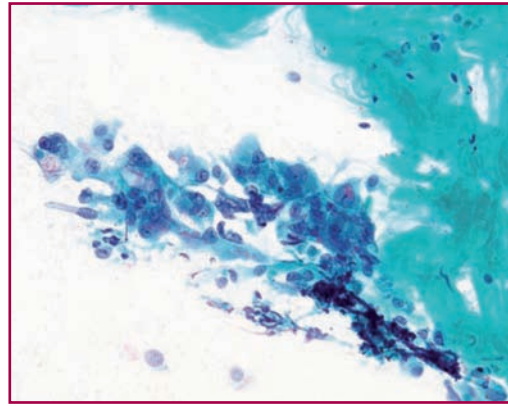


Figura 2.

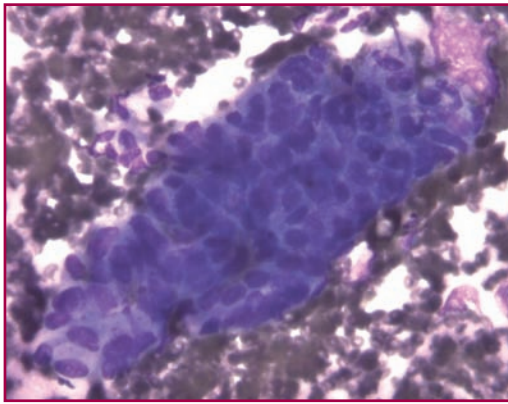


Figura 3.

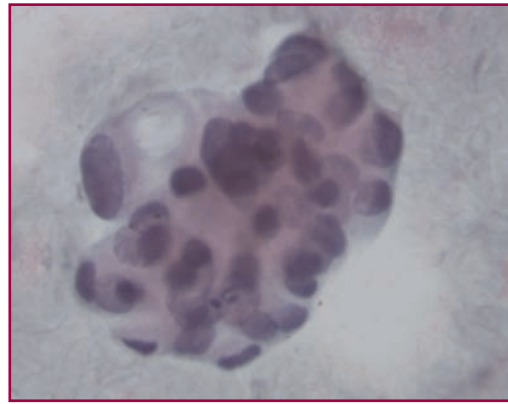


Figura 4.

irregular, plegats, hipocromasia, amb fenadures i ocasionals cèl·lules atípiques aïllades.

Adenocarcinoma moderadament i pobrament diferenciat

Pel contrari, en aquests casos no trobem problemes diagnòstics, doncs els criteris diagnòstics estan ben establerts: la presència d'abundants grups cel·lulars i agregats tridimensionals, nuclis «amontegats» i superposats (figs. 3 i 4), abundants cèl·lules atípiques aïllades, marcada atípia cel·lular i tombstone cells: grans, altes i atípiques.

Punts d'actualitat. Altres tècniques complementàries útils en el diagnòstic

CD10 i CEA permeten discriminar el component epitelial contaminant del trajecte de punció. CD10 és negatiu en el 70% dels adenocarcinomes i el CEA

és positiu en les cèl·lules neoplàsiques amb canvis escumosos.

KRAS es detecta en mostres citològiques de pacients amb adenocarcinoma, però també en casos de pancreatitis crònica i hiperplàsia ductal i metaplàsia ductal. És útil per diferenciar de pancreatitis autoimmune. Es desconeix el valor diagnòstic de la mutació en la pràctica diària.

Bibliografia

- Chhieng D, Stelow E. Pancreatic cytopathology. Essentials in cytopathology. Springer 2007.
- Layfield LJ, Ehya H, Filie AC. Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnoses of biliary and pancreatic lesions. Diagn Cytopathol 2014;42:351-62.

Citologia de pàncrees, què en podem esperar?: Neoplàsies neuroendocrines

Núria Baixeras

Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL

Les neoplàsies neuroendocrines del pàncrees són tumors poc freqüents, però que és important saber diagnosticar i classificar correctament, ja que el seu pronòstic i tractament difereix totalment del de l'adenocarcinoma.

Actualment la classificació utilitzada per les neoplàsies neuroendocrines és la de la OMS de 2010, que ha inclòs el sistema de gradació proposat per la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) el 2006. S'han de comptar al menys 50 CGA per la valoració de les mitosis i per calcular l'índex mitòtic entre 500 i 2.000 cèl·lules en les àrees de màxima tinció. Si el grau és diferent segons el comptatge de mitosis i l'índex proliferatiu per Ki-67 es suggereix que s'assumeixi el grau més alt.

Classificació de la OMS

Neoplàsies neuroendocrines

- Microadenoma neuroendocrí pancreàtic
- Tumors neuroendocrins (NET) (fig. 1)
 - No funcionants
 - * GRAU 1 ≤ 2 mitosi/10 CGA i/o Ki-67 $\leq 2\%$
 - * GRAU 2: 2-20 mitosi/10 CGA i/o Ki-67 3-20%
- Carcinomes neuroendocrins (NEC): > 20 mitosi/10 CGA i/o Ki-67 $> 20\%$

- Carcinoma de cèl·lula gran (fig. 2)
- Carcinoma de cèl·lula petita (fig. 3)

- Net productor de serotonina, cèl·lules enterocromafins
- Gastrinoma
- Glucagonoma
- Insulinoma
- Somatostatinaoma
- VIPoma

És important classificar correctament aquestes neoplàsies, ja que presenten trets diferencials.

Característiques diferencials

- NET
 - 1-2% de totes les neoplàsies pancreàtiques.
 - 30-40% són NO FUNCIONANTS (segons sèries quirúrgiques).
 - Edat: 30-60 anys (els més joves associats a VHL o MEN1).
 - 2/3 dels NET NO FUNCIONANTS estan localitzats al cap del pàncrees.
- PRONÒSTIC
 - Tots els NET es consideren amb potencial de malignitat.

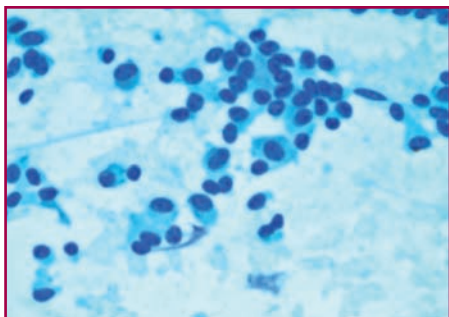


Figura 1. Tumor neuroendocrí.

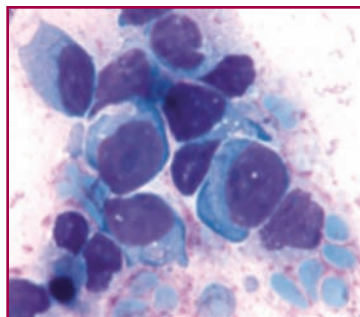


Figura 2. NEC de cèl·lula gran.

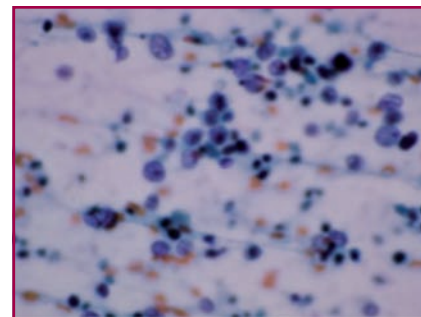


Figura 3. NEC de cèl·lula petita.

- La majoria d'insulinomes funcionants són molt petits en el moment del diagnòstic i per això tenen millor pronòstic.
 - Entre el 65-80% de NET presenten un comportament maligne: creixement invasiu o metàstasi (hepàtiques o òssies).
 - La supervivència als 5 anys després de la cirurgia és del 65% i als 10 anys del 45%.
 - NEC (CARCINOMA NEUROENDOCRÍ)
 - < 1% dels carcinomes pancreàtics i 2-3% de totes les neoplàsies neuroendocrines.
 - No associen síndrome hormonal.
 - Homes > 40 anys.
 - Localització més freqüent al cap del pàncrees.
- PRONÒSTIC**
- La majoria són irreseccables en el moment del diagnòstic.
 - Desenvolupen metàstasi regionals i a distància amb una mortalitat del 100%.

Diagnòstic

En les Guies Consensuades pel Maneig i Tractament dels Tumors Neuroendocrins de la Societat Nord Americana dels Tumors Neuroendocrins (NANETS) es recomana com a prova d'imatge pel diagnòstic de les neoplàsies neuroendocrines la tomografia computada; la ecoendoscòpia només és una prova a considerar.

Les indicacions per realitzar una ecoendoscòpia amb punció serien:

- Malaltia avançada no quirúrgica.
- Lesions sòlides localitzades al cap del pàncrees quirúrgiques que plantegin diagnòstic diferencial radiològic o ecoendoscòpic.
- Lesions sòlides la resecció de les quals serà complicada i és important determinar acuradament el grau de la lesió.
- Lesions de petita mida < 2 cm.
- Presentació quística.

Per poder fer un diagnòstic citològic correcte és important obtenir un bloc cel·lular amb prou material per realitzar estudi immunocitoquímic.

El diagnòstic diferencial més important és l'adenocarcinoma ductal que no expressa marcadors neuroendocrins (sinaptofisina i cromogranina). Els principals diagnòstics diferencials morfològics es plantegen amb el carcinoma acinar que expressa tripsina i quimiotripsina que no expressen les neoplàsies neuroendocrines, i amb el tumor sòlid pseudopapil·lar que expressa CD10 i β -catenina.

En el bloc cel·lular també es pot calcular el tant per cent d'expressió de Ki-67 per classificar els tumors neuroendocrins.

La Papanicolaou Society en les seves guies sobre la nomenclatura de la citologia pancreatobiliar fa una proposta de terminologia similar al sistema Bethesda per la patologia tiroïdal.

Proposta d'esquema de classificació de la terminologia pancreatobiliar

- I. NO DIAGNÒSTIC
- II. NEGATIU (PER MALIGNITAT)
- III. ATÍPIC
- IV. NEOPLÀSTIC: BENIGNE ALTRES
- V. SOSPITÓS (DE MALIGNITAT)
- VI. POSITIU (MALIGNE)

Els tumors neuroendocrins estarien dins la categoria neoplàstic altres per oferir flexibilitat en el maneig als pacients grans amb tumors petits en els que no queda clar el benefici de la cirurgia en front del tractament conservador.

Els carcinomes neuroendocrins s'inclourien en la categoria positiu/maligne.

Bibliografia

- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of Digestive System. IARC: Lyon 2010.
- Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, et al. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2014;46:32-38.
- Kunz P, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. Consensus guidelines for management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42:557-577.
- Pitman M, Centeno B, Ali S, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Diagn Cytopathol* 2014;42(4):338-350.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging for foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system.

Citologia de pàncrees, què en podem esperar?: Lesions quístiques

Manel Solé

Hospital Clínic. Barcelona

Paper de la citologia en el diagnòstic de les lesions quístiques del pàncrees

Els quists de pàncrees apareixen fins en un 2,5% de la població i en més del 10% del majors de 70 anys. Hi ha una gran varietat de lesions quístiques (taula 1), la major part benignes i moltes irrelevantes des del punt de vista clínic. El que s'espera obtenir de la punció dels quists és el diagnòstic de les lesions neoplàsiques, i entre elles les que són tributàries de tractament quirúrgic. La major part dels quists incidentals que es descobreixen en exploracions per altres causes són tumors mucinosos papil·lars intraductals (TMPI) de branca accessòria; aquest tipus de lesions també constitueixen un problema diagnòstic greu en pacients explorats per símptomes de pancreatitis crònica.

Tabla 1. Lesions quístiques del pàncrees

- | |
|---|
| • Inflamatòries <ul style="list-style-type: none">– Pseudoquists– Quists paraduodenals– Quists de retenció |
| • Congènites <ul style="list-style-type: none">– Quists de duplicació– Diverticles duodenals |
| • Neoplàsiques <ul style="list-style-type: none">– Epiteliales o no epiteliales– Epiteliales<ul style="list-style-type: none">Inherentment quístiquesIntraductalsNeoplàsiques sòlides amb degeneració |
| • Miscel·lànies <ul style="list-style-type: none">– Quists linfoepiteliales– Quists escamosos de ductes pancreàtics– Quists epidermoides a la melsa supernumerària– Quists dermoides– Quists endometriòtics |

ca. La identificació i caracterització de les lesions mucinoses és el principal repte del citopatòleg en aquest context.

Diagnòstic citològic de les lesions quístiques mucinoses: precisió i limitacions

La sensibilitat de la citologia per al diagnòstic de les neoplàsies mucinoses és molt variable en les diferents sèries, amb una mitjana al voltant del 50%. En canvi, l'especificitat se situa al voltant del 90% en la majoria dels centres. Pel que fa al diagnòstic de malignitat, l'especificitat s'aproxima al 100%.

La principal limitació deriva del fet que en les lesions quístiques el material que s'estudia és el contingut del quist, en el qual el revestiment de la paret no sempre està representat. A més, l'epiteli pot estar molt alterat i presentar-se com a cèl·lules aïllades que semblen macròfags. S'ha proposat la punció de la paret del quist com a mètode per millorar la representativitat

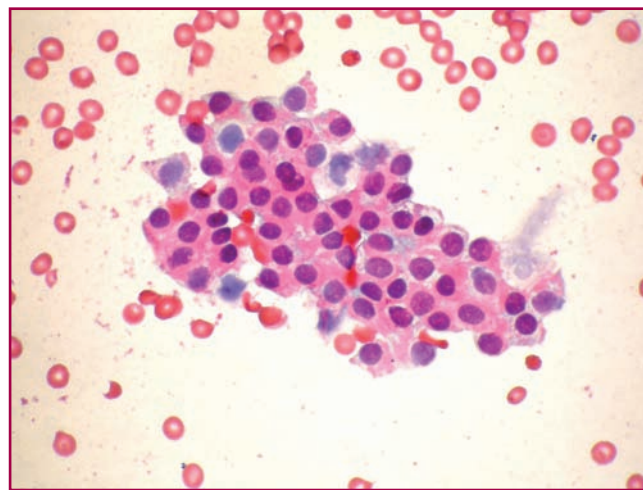


Figura 1. Cistadenoma serós: cèl·lules poligonals disposades amb patró pavimentós en làmina bidimensional.

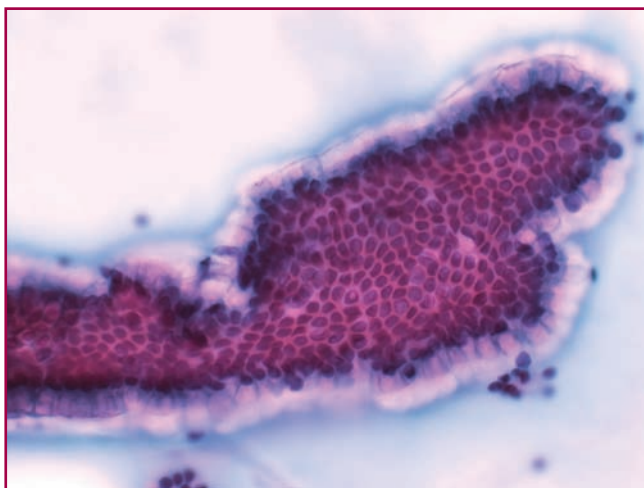


Figura 2. Tumor mucinos papil·lar intraductal amb atípia de baix grau.

cel·lular. Altres alternatives útils amb el mateix propòsit, com el raspallat de la paret del quist, semblen tècnicament difícils i el seu ús no s'ha generalitzat.

Claus diagnòstiques

Moc: la identificació macroscòpica del moc és útil, però pot ser enganyosa. El moc sol ser abundant però fluid en les lesions benignes, i pot costar de reconèixer també microscòpicament. Quan es més escàs, també es pot confondre amb contaminació gastrointestinal. Sempre cal avaluar-lo en combinació amb l'epiteli. En absència d'epiteli no es pot fer un diagnòstic conclouent de neoplàsia.

Epiteli: la identificació d'epiteli mucosecretor és la clau per al diagnòstic de les lesions mucinoses. És un epiteli clarament diferent al dels cistadenomes serosos que, quan es veu, té un aspecte més semblant al mesoteli. El problema sol ser distingir-lo de l'epiteli gastrointestinal contaminant, tant gàstric com duodenal, perquè els TMPI poden presentar revestiments epitelials de morfologia variada. S'ha proposat la identificació del ribet absortiu o l'expressió apical de CD10 com a proves de l'origen intestinal de l'epiteli, però la seva utilitat pràctica és dubtosa. L'atípia i l'estructura papil·lar (eixos vasculars, grups micropapil·lars o làmines bidimensionals) són els criteris diagnòstics més segurs. Si falten, es tractarà probablement d'una lesió benigna o d'una mostra no representativa, i és preferible evitar un diagnòstic conclouent.

Atípia: la citologia sospitosa o positiva per a malignitat és un criteri d'indicació quirúrgica en els TMPI de branca accessòria. Per millorar la reproduïbilitat es re-

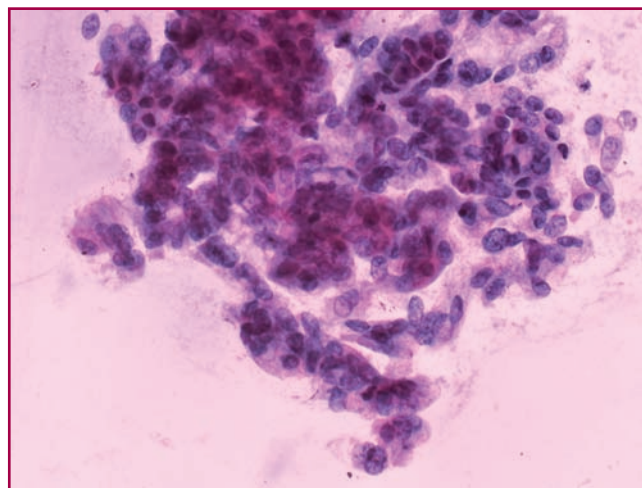


Figura 3. Tumor mucinos papil·lar intraductal amb atípia d'alt grau.

comana classificar l'atípia en dos graus (alt o baix grau). L'atípia d'alt grau es correspondria amb els TMPI amb carcinoma *in situ* o invasor i, per tant, té característiques citològiques de malignitat. L'atípia de baix grau correspondria a les formes benignes o amb displàsia de graus baix o intermig. En el cas d'afectació del conducte principal, és el diagnòstic de TMPI el que indica la cirurgia, amb independència del grau. En conseqüència, és important reconèixer les característiques de l'atípia de baix grau dels TMPI (nuclis grans, angulats, aclariment cromàtic) per al diagnòstic diferencial de l'epiteli contaminant, especialment gàstric, que pot presentar una certa anisocariosi.

Tècniques complementàries

Les tincions per mucina, juntament amb immunocitoquímica per citoqueratines, poden ajudar a identificar cèl·lules mucosecretors i distingir-les de macròfags. Són menys útils per identificar el moc extracel·lular.

La determinació de CEA i amilasa en el contingut del quist s'empra habitualment i és útil com a adjunt a la citologia en el diagnòstic diferencial. Així, un CEA elevat és propi de una neoplàsia mucinosa, mentre que CEA i amilasa negatiu indicaria cistadenoma serós. Les amilases altes són pròpies dels pseudoquistes, però els TMPI també solen tenir amilasa elevada. No hi ha acord general en els punts de tall i els resultats poden ser contradictoris.

S'ha dissenyat una plataforma molecular basada en mutacions de K-ras, pèrdues d'heterozigositat i avaluació de la quantitat i qualitat de l'ADN per al diag-

nòstic de les lesions mucinoses i la predicció del risc de progressió, a partir del líquid dels quists. Tot i les expectatives inicials, els resultats no semblen prou específics per recomanar la seva aplicació.

La possibilitat de fer determinacions moleculars a partir de molt poca quantitat de líquid (200 µl) obre

moltes expectatives per millorar la rendibilitat de la citologia. Mutacions de GNAS són freqüents i molt específiques de TMPI. Juntament amb K-ras i RNF43, poden augmentar significativament la sensibilitat en la detecció d'aquestes neoplàsies, si bé no distingeixen les lesions benignes de les malignes.

Bibliografia

Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013;144:1303-15.

Layfield LJ, Ehya H, Filie AC, Hruban RH, Jhala N, Joseph L, et al. Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of biliary and pancreatic lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Diagn Cytopathol* 2014;42:351-62.

Pitman MB, Centeno BA, Genevay M, Fonseca R, Mino-Kenudson M. Grading epithelial atypia in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of intraductal papillary mucinous neoplasms: an international interobserver concordance study. *Cancer Cytopathol* 2013;121:729-36.

Metástasis de carcinoma renal con presentación inusual

Carla Montironi, Naiara Vega, Silvia Alos, Francisco Manuel Pérez, Roser Esteve, Manel Solé
Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona

Caso clínico

Se trata de un hombre de 73 años con antecedentes de carcinoma renal sarcomatoide que se presenta en la consulta actual por una adenopatía supraclavicular izquierda. Por ecografía dicha lesión era nodular e hipocogénica, de bordes polilobulados. Se realizó una punción-aspiración con aguja fina.

Desde el punto de vista citológico, en los extendidos se observa un fondo necrótico, con restos nucleares, algunos linfocitos y células apoptóticas; se identifican núcleos desnudos aislados atípicos, desprovistos de citoplasma, con marcado pleomorfismo (fig. 1). Algunas células forman grupos de aspecto epitelial, con citoplasmas preservados, de apariencia clara, con una textura peculiar algodonosa, finamente granular o microvacuolada. En escasas células se identifica un aclaramiento perinuclear. Se observan algunas figuras de mitosis (fig. 2). No se identifican elementos fusiformes.

Estas características son compatibles con una metástasis de carcinoma. Teniendo en cuenta el antecedente de tumor renal, los tipos que mejor encajarían con esta morfología son el carcinoma renal de células claras y el carcinoma renal cromóforo. En nuestro caso, el bloque celular resultó muy escaso, y no permitió un estudio inmunohistoquímico adecuado. Por esta razón revisamos con más detalle el antecedente del paciente.

Siete meses antes, y a raíz de una caída, se efectuó al paciente una tomografía. En ella se pudo observar una masa renal izquierda de 9,7 cm de eje máximo, con calcificaciones en la porción periférica más sólida, un área central necrótica y un crecimiento expansivo. Se realizó nefrectomía total.

Macroscópicamente, se trataba de una masa localizada en el polo renal superior de casi 10 cm de eje máximo, bien circunscrita, con un área periférica más homogénea amarillenta y una porción central heterogénea con áreas de aspecto necrótico-hemorrágico.

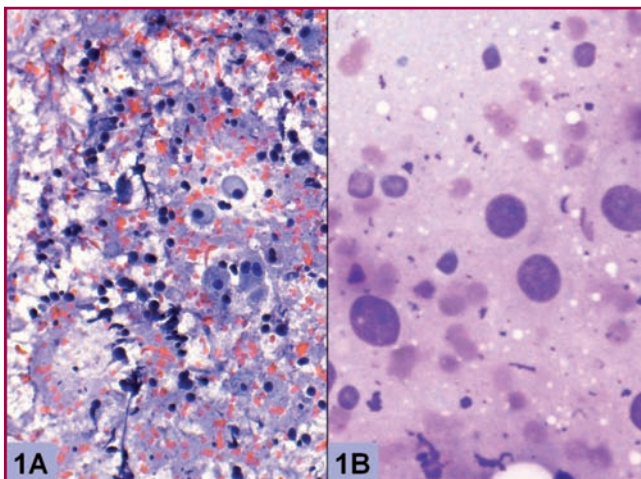


Figura 1. A) Fondo sucio, necrótico, con células atípicas dispersas. B) Núcleos desnudos, con linfocitos y células apoptóticas.

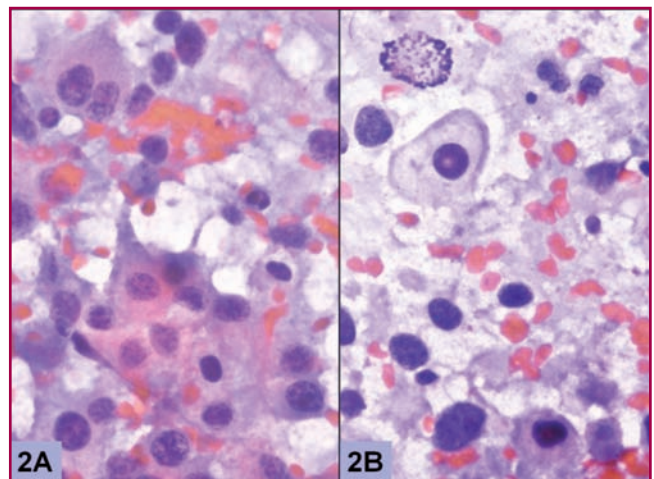


Figura 2. A) Agrupaciones de aspecto epitelial, con citoplasmas algodonosos; se identifican algunas células binucleadas. B) Mitosis atípica y célula con halo perinuclear claro.

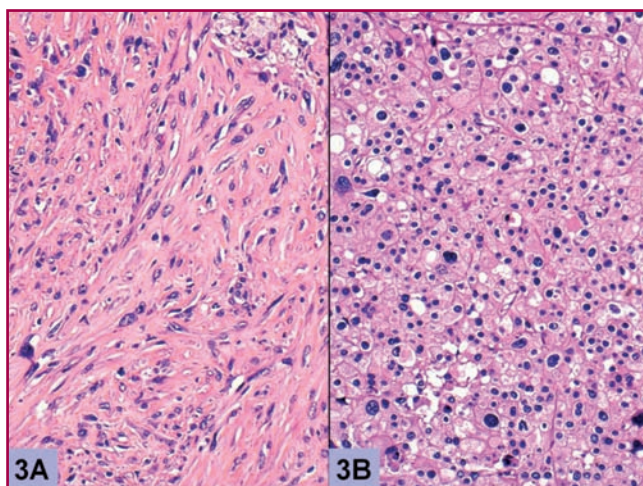


Figura 3. Neoplasia bifásica. A) componente sarcomatoide predominante en tumor renal. B) Componente epitelial cromóforo en ganglio hiliar renal.

Microscópicamente, era una neoplasia bifásica epitelial y sarcomatoide. El componente fusiforme estaba mezclado con el componente epitelial sin una clara demarcación entre ambos. El componente sarcomatoide era de tipo fibrosarcoma like, con gran pleomorfismo nuclear, y representaba más del 90% del tumor (fig. 3A). El componente epitelial estaba constituido por grupos de células grandes poligonales con citoplasma claro finamente granular y contornos celulares prominentes. La inmunohistoquímica de este componente resultó positiva para CK 7 y CD 117.

Además, uno de los ganglios hiliares presentaba una metástasis constituida predominantemente por células poligonales, con gran pleomorfismo nuclear, núcleos hiper cromáticos con contornos arrugados, binucleaciones y citoplasmas eosinófilos vacuolados con halos perinucleares (fig. 3B). A su vez, la inmunohistoquímica demostró positividad de este componente epitelial metastásico para CK 7 y CD117.

El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma renal sarcomatoide con metástasis a ganglio hiliar de tipo cromóforo.

Diagnóstico

Metástasis de carcinoma renal cromóforo sarcomatoide.

Discusión

El carcinoma renal cromóforo representa un 5-6% de las neoplasias epiteliales renales. Con frecuencia son asintomáticos y se detectan en estudios realizados por otras causas; otros se presentan con síntomas como

dolor abdominal, hematuria o sensación de masa abdominal. En pequeño porcentaje pueden ser bilaterales o multifocales.

Su tamaño es variable, con un promedio en los 8-10 cm. Generalmente están bien circunscritos y son de color beige, marrón caoba o amarillos.

Citológicamente se pueden identificar dos tipos de células tumorales: las células cromóforas y las de la variante eosinófila. Ambos tipos celulares presentan un núcleo típicamente hiper cromático con contornos nucleares arrugados como en «pasa de uva». La binucleación es habitual. Los halos perinucleares se identifican con más facilidad en las células más eosinófilas y son un rasgo diagnóstico a tener en cuenta.

El carcinoma renal cromóforo tiene un mejor pronóstico que el carcinoma renal de células claras, e igual o ligeramente mejor pronóstico que el papilar. Sin embargo, también se ha descrito en este subtipo de tumores progresión de la enfermedad, recurrencia o metástasis. El grado nuclear de Fuhrman no es válido para predecir el pronóstico en el carcinoma renal cromóforo y varios estudios han llegado a la conclusión de que no deberían gradarse. Se consideran factores independientes predictores de agresividad la necrosis, el estadio pT y el cambio sarcomatoide.

El carcinoma renal sarcomatoide no es una entidad histológica distintiva, y representa una transformación de alto grado con la presencia de células fusiformes similares a sarcomas. El cambio sarcomatoide puede ocurrir en todos los tipos de carcinomas renales (carcinoma renal de los túbulos colectores, 25-29%; carcinoma renal de células claras, 5-8%; carcinoma renal cromóforo, 2-5%). El porcentaje de componente sarcomatoide puede variar entre el 1% y el 100%. Los sitios de metástasis más habituales son los pulmones y huesos, y la media de supervivencia es de 4-9 meses después del diagnóstico.

En un estudio en el que se comparan carcinomas renales sarcomatoides y sus metástasis a distancia se observó que estas suelen mostrar un único componente carcinomatoso (38% epitelial y 58% sarcomatoide), aunque ambos componentes pueden metastatizar en el mismo paciente. Si el tumor primario contenía más de un 30% de componente sarcomatoide era más probable que la metástasis tuviera componente sarcomatoide. Este componente, pues, representaría una subclona especialmente agresiva. En cambio, en nuestro caso el tumor primario era predominantemente sarcomatoide, mientras que las metástasis correspondían al componente cromóforo.

Por otro lado, al analizar las anomalías cromosómicas en los carcinomas renales cromóforos frente a carcinoma renal cromóforo sarcomatoide, se ha observado que estos carcinomas presentan anomalías cromosómicas diferentes. Las anomalías genéticas que caracterizan al carcinoma renal cromóforo son pérdidas de los cromosomas Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21, lo que da lugar a hipoploidía del ADN, mientras que el carcinoma renal cromóforo sarcomatoide exhibe polisomía con múltiples ganancias de cromosomas 1, 2, 6, 10 y 17. Tanto el componente epitelial como el

sarcomatoide, así como las metástasis presentan las mismas alteraciones cromosómicas, lo cual apoya la teoría de que el componente sarcomatoide es sólo una variante fenotípica y que el carcinoma cromóforo sarcomatoide es en realidad un tipo de carcinoma renal distinto del carcinoma cromóforo clásico.

En conclusión, el comportamiento del carcinoma renal cromóforo sarcomatoide es agresivo y el fenotipo que se encuentre en las metástasis puede ser diferente al del tumor primario.

Bibliografía

Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(12):1822-34. doi:10.1097/PAS.0b013e3181831e68.

Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical pathology*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2014.

Brunelli M, Gobbo S, Cossu-Rocca P, Cheng L, Hes O, Delahunt B, et al. Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2007;20(3):303-9. Epub 2007 Feb 2.

Delahunt B, Chevulle JC, Martignoli G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The international Society of Urological Pathology (ISUP) Grading Sistem for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;7(10).

Orell SR, Sterrett GF. *Fine needle aspiration cytology*. 5th edition. UK: Elsevier; 2012.

Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, Gopalan A, Alahmadie HA, Fine SW, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol* 2011;35(7):962-70. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821a455d.

Quiroga-Garza G, Khurana H, Shen S, Ayala AG, Ro JY. Sarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma with heterologous sarcomatoid elements. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(11):1857-60. doi: 10.1043/1543-2165-133.11.1857

Shuch B, Said J, LaRochelle JC, Zhou, Li G, Klatte T, et al. Histologic evaluation of metastases in renal cell carcinoma with sarcomatoid transformation and its implications for systemic therapy. *Cancer* 2010; 116(3):616-24. doi: 10.1002/cncr.24768.

Mesotelioma pulmonar en lavado broncoalveolar

R. Terán Gúzman, E. Lerma Puertas, E. Esteve De Llobet, A. Clua González

Departamento de Patología. Hospital de Sant Pau. Barcelona

Caso clínico

Varón de 84 años, ex fumador e hipertenso con antecedentes, insuficiencia cardíaca en tratamiento; nódulo pulmonar y derrame pleural en estudio. Acude a urgencias por disnea de medianos esfuerzos. La Rx de tórax muestra una masa pulmonar de más o menos 84 mm en el lóbulo superior derecho. Se realiza un lavado bronquioalveolar para completar el estudio (fig. 1).

La citología reveló ocasionales grupos de células atípicas grandes de bordes festoneados. Las células eran de redondas a poligonales con relación núcleo-citoplasma aumentada, citoplasma denso y núcleos centrales, de gran tamaño con membranas nucleares irregulares, un patrón de cromatina fina a gruesa y nucléolos prominentes de gran tamaño. Se realizó tinción inmunohistoquímica de calretinina, que resultó positiva (fig. 2).

Diagnóstico

Metástasis pulmonar de mesotelioma maligno.

Discusión

El mesotelioma maligno es una neoplasia maligna con alto potencial de metástasis que emerge de las células mesoteliales que cubren las cavidades serosas del cuerpo. Más del 80% ocurre en la pleura y con menos frecuencia en el peritoneo y pericardio. El 80% de los casos se presentan en varones, en la sexta a séptima décadas de la vida, ya que tiene un periodo de latencia largo (25-40 años). Constituye menos del 2% de los tumores malignos y se asocia históricamente a la exposición a asbesto. Existen tres tipos de mesotelioma: el epitelioide, que es el más frecuente, el sarcomatoide y el bifásico. Aunque disemina multifocalmente a través del tejido pleural, raramente produce diseminación linfática, crecimiento lepidico intrapulmonar y permeación pulmonar-alveolar a través de los poros de Khon. El diagnóstico inicial requiere la presencia de características clínicas, radiológicas y pa-

tológicas. Se han reportado pocos casos donde el diagnóstico de mesotelioma pulmonar fuera hecho en material que se origina del lavado bronquioalveolar. Se da un caso de afectación del parénquima pulmonar diagnosticado por lavado bronquioalveolar.

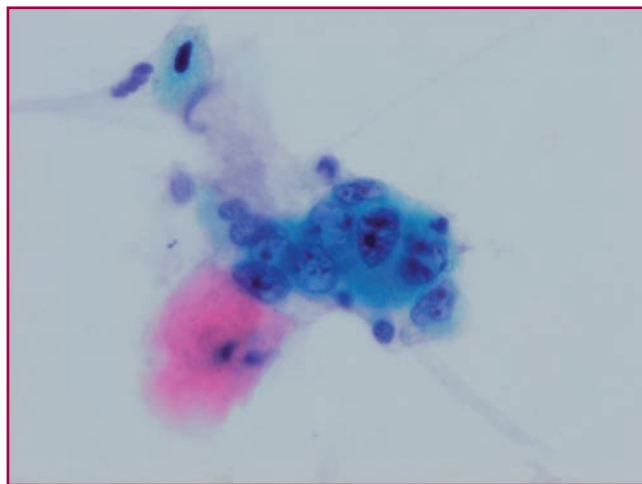


Figura 1. Lavado bronquioalveolar.

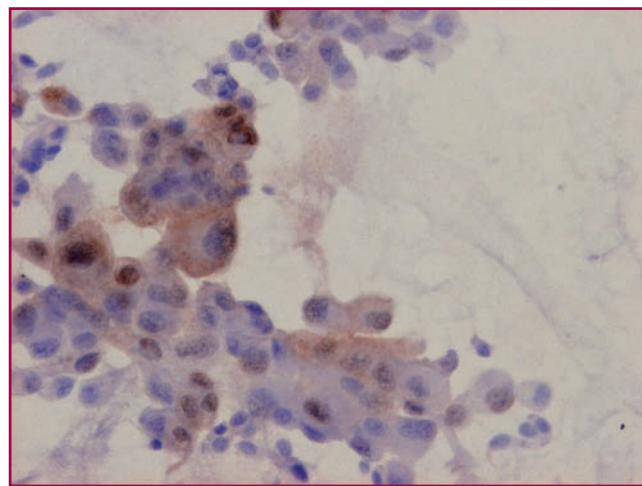


Figura 2. Inmunotinción con calretinina.

Bibliografia

Akinforalin J, Black A, Mousa AA. Pulmonary mesothelioma in bronchioalveolar lavage: a case report. *Diagnostic Cytopathology* 2008;36(3):190-2.

Husain AN, Colby T, Ordóñez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al; International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Me-

sothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(5):647-67. doi: 10.5858/arpa.2012-0214-OA. Epub 2012 Aug 28.

Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJF, Tannapfel A. Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. *DtschArzteblInt* 2013;110(18): 19-26; DOI: 10.3238/arztebl.2013.0319

Metástasis adrenal bilateral de melanoma

GR. Sabater Candela, A. Abó Rivera, V. Adamoli Vidal, M.P. Buetas Cosculluela, J. Martín Herrero, A.M. Subirats Gómez, P. Gallel Vicente, J. Pallarés Quixal, J. Panadés Siurana, X. Matías-Guiu Guia
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Caso clínico

Varón de 77 años, diagnosticado en 2008 de melanoma nodular ulcerado en la escápula derecha (Clark IV, Breslow 1,9 mm) con mutación Braf negativa y ganglio centinela negativo (0/2). En año 2010 fue diagnosticado de adenocarcinoma de próstata con grado combinado de Gleason 7 (4 + 3), y se le aplicó tratamiento farmacológico y de radioterapia. En un control de seguimiento de este tumor se le descubrieron incidentalmente dos nódulos adrenales bilaterales que en la imagen TC medían 9 mm el derecho y 24 mm el izquierdo. De este último se obtuvo una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Las catecolaminas fueron normales. La lactato deshidrogenasa (LDH) estaba ligeramente elevada (400). No presentaba síntomas de feocromocitoma.

Descripción microscópica

La extensión de la punción mostraba una población celular abundante y suelta con anisonucleosis, núcleos aumentados de tamaño y formas plasmocitoides. Los núcleos eran hiperocrómicos con cromatina granular y presentaban formas redondeadas y alargadas (fig. 1).

El bloque celular contenía abundantes fragmentos de tejido tumoral, mostrando un patrón difuso de células redondeadas, alargadas y plasmocitoides con seudoinclusiones intranucleares y zonas de necrosis y fibrosis, sin observarse células con pigmento melánico. Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica sobre el bloque celular que resultaron intensamente positivas para la proteína S-100, la HMB 45 y el Melan A, y totalmente negativas para el antígeno prostático específico (PSA).

Diagnóstico citológico

El diagnóstico del material de la citología y del coágulo fue: positivo para células malignas, compatible con metástasis bilateral de melanoma en glándula adrenal.

Estudio histológico

Se procedió a la exéresis de ambas glándulas adrenales (fig. 2). La glándula adrenal izquierda mostraba una formación tumoral de 3 cm de diámetro máximo, bien delimitada, de coloración blanquecina con zonas de hemorragia y de necrosis. Los bordes de resección quirúrgica estaban libres de lesión.

Microscópicamente, el tumor estaba formado por una proliferación de células fusiformes agrupadas formando haces entrecruzados, sin observarse pigmento melánico y con áreas de necrosis.

La inmunohistoquímica fue intensamente positiva para la proteína S-100, HMB 45 y Melan A, y negativa para PSA.

El diagnóstico histológico fue de metástasis adrenal bilateral por un melanoma. El estudio mutacional de BRAF resultó negativo.

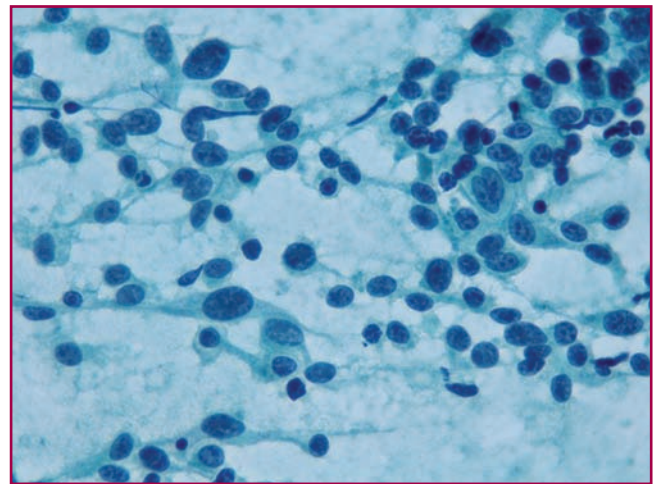


Figura 1. Núcleos hiperocrómicos, con cromatina granular, formas redondeadas y alargadas y disposición aislada (PAP 400X).

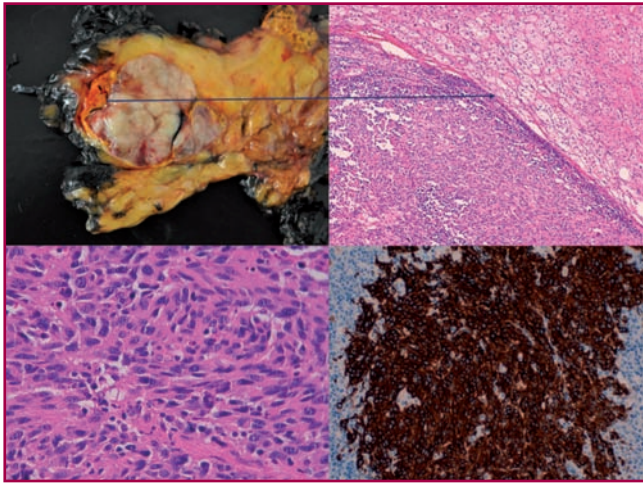


Figura 2. Glándula adrenal izquierda. Interfase tumor-tejido sano. Núcleos alargados con citoplasma amplio de aspecto fibrilar. IH Melan A.

Discusión

Existen pocos artículos en la literatura sobre lesiones metastásicas en las glándulas adrenales procedentes de melanoma¹. Estas lesiones son raras y se asocian con una alta tasa de mortalidad. La metástasis tumoral es la lesión más habitual en la glándula adrenal, probablemente por su rica vascularización.

Lam y Lot² publicaron en 2002 los resultados obtenidos de un análisis retrospectivo de 464 pacientes (288 mujeres y 176 hombres) durante un periodo de 30 años, registrando la prevalencia, la presentación clínica, los tipos y orígenes del tumor primario, así como las características macroscópicas de las lesiones metastásicas en las glándulas adrenales. El resumen de sus resultados fue el siguiente: los tumores que metastatizan a la glándula adrenal con mayor frecuencia son pulmón y aparato gastrointestinal, y los tipos más frecuentes son el carcinoma escamoso y adenocarcinoma.

Las lesiones metastásicas son a menudo asintomáticas y detectadas como parte de metástasis diseminadas.

La supervivencia a más largo plazo se puede alcanzar con la resección quirúrgica de la metástasis adrenal.

Mittendorf³ publicó en 2008 una revisión retrospectiva de 154 pacientes con metástasis adrenal por melanoma, determinando la presentación clínica, el tratamiento quirúrgico y la supervivencia, y concluyó que aquellos pacientes en los que se realizó adrenalectomía la supervivencia fue de 21 meses respecto a los 7 meses en aquellos en los que no se realizó, superando los 5 años en un 5% de los pacientes adrenalectomizados.

Bibliografía

1. McKenzie IS, Ashby MJ, Donovan T, Voutnis DD, Brown MJ. Bilateral adrenal masses: pheochromocytoma or melanoma? JR Soc Med 2006;99:153-5.
2. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clinical Endocrinology 2002;56:95-101.
3. Mittendorf EA, Lim SJ, Schacherer CW, Lucci A, Cormier JN, Mansfield PF, et al. Melanoma adrenal metastasis: natural history and surgical management. The American Journal of Surgery 2008;195:363-9.

Adenocarcinoma papilar de pulmón

H. García, C. Ferrer, C. Báez, G. González, C. González, J. Casalots, P. Pontes de Sousa, P. Forcad, X. Tarroch, A. Salas

Hospital Universitario Mutua de Terrassa. Terrassa

Caso clínico

Paciente de 75 años ex fumador que presentó en junio de 2012 disnea de 5 meses de evolución, tos con expectoración mucosa y pérdida de peso. La TC de tórax mostró una condensación del lóbulo superior derecho, así como múltiples áreas de condensación parcheada y micronódulos en ambos pulmones.

La sospecha clínica principal fue de proceso infeccioso, todas las pruebas realizadas fueron negativas y se procedió a realizar broncoaspiración (BAS), lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial de la lesión para descartar un proceso neoplásico (fig. 2).

Las extensiones citológicas mostraron marcada hiperplasia constituida por grupos tridimensionales de 3-20 células sin eje fibrovascular, con marcado amontonamiento nuclear. Las células presentaban relación núcleo-citoplasma aumentada, núcleos con cromatina regular sin pleomorfismo nuclear (fig. 1).

El estudio histológico también mostró una lesión proliferativa papilar con escasa atipia y diferenciación micropapilar.

Diagnóstico cito-histológico

Adenocarcinoma de patrón predominantemente papilar con áreas micropapilares. Se realizó un estudio molecular y se detectó mutación del gen EGFR.

Evolución

Aunque en un principio el paciente respondió al tratamiento con erlotinib, al cabo de 2 años el paciente empeoró. Se realizó de nuevo BAS, BAL y biopsia transbronquial para valorar la resistencia al tratamiento. El estudio molecular mostró un cambio puntual en la posición T790M del exón 20 del gen EGFR, siendo esta una de las principales causas de resistencia al tratamiento con erlotinib.

Discusión

Uno de los cambios aportados en la última clasificación de los adenocarcinomas de pulmón realizada en 2011 por Travis y col. fue la introducción del subtipo micropapilar como patrón a especificar, por el mal pronóstico que implica.

A nivel citológico, los hallazgos más frecuentes de los adenocarcinomas micropapilares son la presencia de grupos tridimensionales de células pequeñas, amontonadas en forma de “coliflor”, sin eje conectivo, con núcleos hipercromáticos, cromatina fina y algunos pleomórficos con nucléolo. También pueden observarse células aisladas y cuerpos de psammoma. La invasión vascular, ganglionar y pleural es frecuente, lo cual implica peor pronóstico.

El diagnóstico diferencial citológico se plantea con entidades como la hiperplasia de células de reserva,

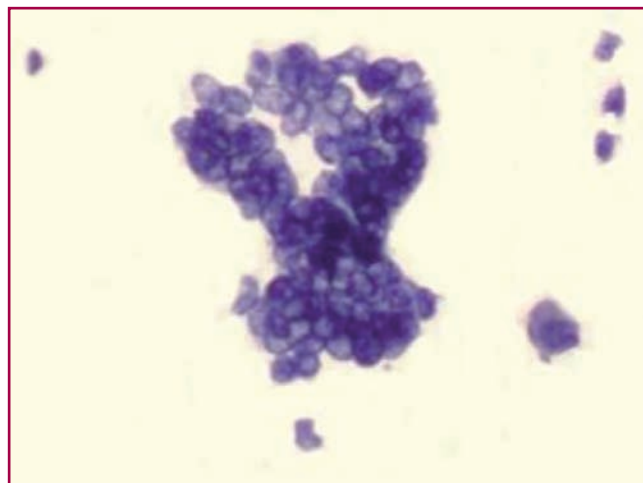


Figura 1. Papila sin eje fibroconectivo formada por múltiples núcleos con relación núcleo-citoplasma aumentada y núcleos con cromatina fina (PAP 40x).

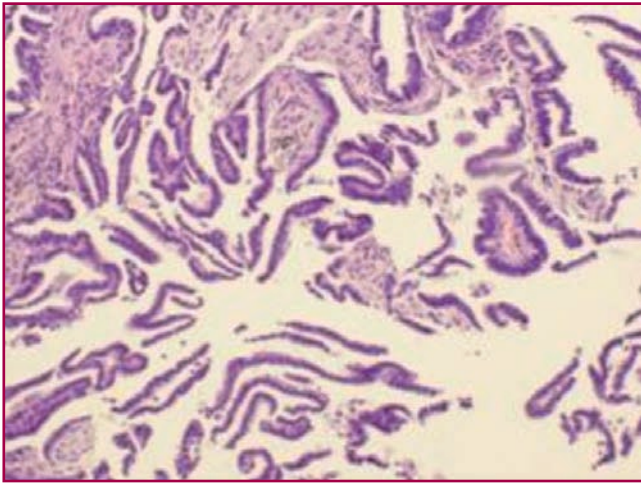


Figura 2. Biopsia transbronquial: adenocarcinoma invasivo con patrón predominante papilar (H&E20x).

la hiperplasia de células bronquiales y con neoplasias malignas de células pequeñas, entre las que destaca el carcinoma de célula pequeña y el tumor carcinoide.

En las tumoraciones pulmonares cabe destacar la importancia de obtener suficiente material en la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o en la biopsia para estudio histológico y molecular para posterior tratamiento, lo cual requiere gran colaboración interdisciplinaria.

Bibliografia

- Chang N, Wang J, Lin CC, Chen SW. Cytodiagnostic aspects of lung adenocarcinoma manifesting with micropapillary pattern in sputum: a case report of potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol* 2014;42:902-5.
- Rudomina D, Lin O, Moreira AL. Cytologic diagnosis of pulmonary adenocarcinoma with micropapillary pattern: does it correlate with the histologic findings? *Diagn Cytopathol* 2009;37:333-9.
- Tang E, Schreiner A, Pua B. Advances in lung adenocarcinoma classification: a summary of the new international multidisciplinary classification system (IASLC/ATS/ERS). *J Thorac Dis* 2014;6(S5):S489-S501.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
- Zugazagoitia J, Enguita AB, Núñez JA, Iglesias L, Ponce S. The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current Concepts and future prospects. *J Thorac Dis* 2014; 6(S5):S 526-S536.

Toxicitat pulmonar induïda per amiodarona. A propòsit d'un cas

Elisa Isabel Aracil León, M.^a Salomé Martínez González

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Introducció

Amiodarona és un fàrmac antiarítmic àmpliament utilitzat per al tractament d'arítmies cardíques supra i infraventriculars. Malgrat la seva eficàcia, presenta múltiples efectes adversos; el més important és la toxicitat pulmonar induïda per amiodarona (TPIA), descrita per primera vegada per Rotmenssch i cols. el 1980. Es considera un diagnòstic d'exclusió, que inclou la sospita clínica, el resultat de les proves radiològiques, el resultat del rentat broncoalveolar (BAL) i, en ocasions, la biòpsia pulmonar.

Material i mètodes

Dona de 70 anys amb antecedents patològics de malaltia d'Alzheimer, diabetis mellitus insulíndependent, insuficiència renal crònica amb hemodiàlisi i insuficiència cardíaca crònica complicada amb fibril·lació auricular paroxística, per la qual cosa va rebre amiodarona a dosis de 200 mg/dia en els últims 3 mesos.

Ingressa per episodi d'isquèmia aguda a l'extremitat inferior dreta. Els primers dies d'ingrés presenta quadre de dispnea aguda progressiva i tos no productiva, que requereix el seu trasllat al servei d'unitat de cures intensives (UCI) i de ventilació mecànica. Es realitza TC toràcica que revela opacitats pulmonars reticulonodulars simètriques en vidre desllustrat i vessament pleural bilateral, més intens en el costat esquerre (fig. 1), per la qual cosa s'orienta el diagnòstic com edema agut de pulmó en context de malaltia intersticial difusa. Els hemocultius, el cultiu d'espuit i l'estudi immunològic en sang perifèrica resulten negatius. Es realitza broncoscòpia i BAL.

Resultats (figs. 2 i 3)

Les extensions del BAL mostren fons inflamatori amb limfòcits i leucòcits polimorfonuclears neutròfils, amb presència de nombrosos macròfags escumosos amb vacúols lipídics intracitoplasmàtics positius per

a la tinció d'Oil Red (en el 50% dels histiòcits), orientant-se el diagnòstic com a canvis secundaris a TPIA.

Discussió

La TPIA es presenta amb una prevalença del 5% als pacients tractats amb amiodarona. Està relacionada amb els següents factors de risc: l'edat avançada, una malaltia pulmonar preexistent, l'oxigenoteràpia suplementària, la duració del tractament i la dosis acumulativa del fàrmac (tot i que en alguns articles recents es parla de toxicitats després de 2 dies de tractament, amb dosi de càrrega habituals).

Es manifesta amb una simptomatologia inespecífica de dispnea progressiva i tos no productiva. A la TC s'observen opacitats pulmonars reticulonodulars en vidre desllustrat i pot aparèixer vessament pleural.

Les extensions citològiques del BAL mostren un fons inflamatori amb limfòcits (predominantment CD8+),

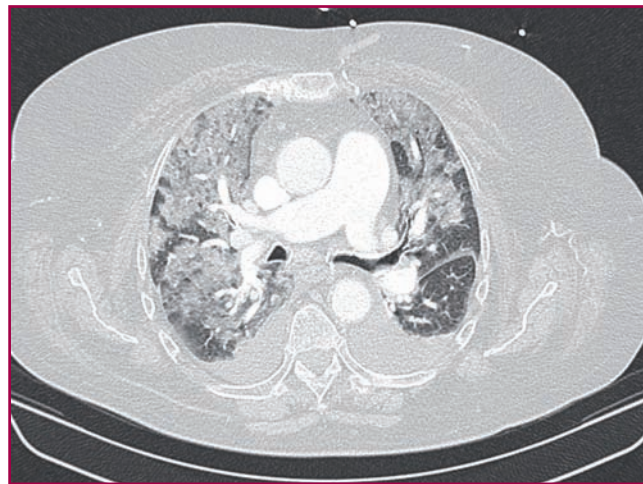


Figura 1. TAC toràcica amb opacitats reticulonodulars bilaterals en vidre desllustrat i vessament pleural.

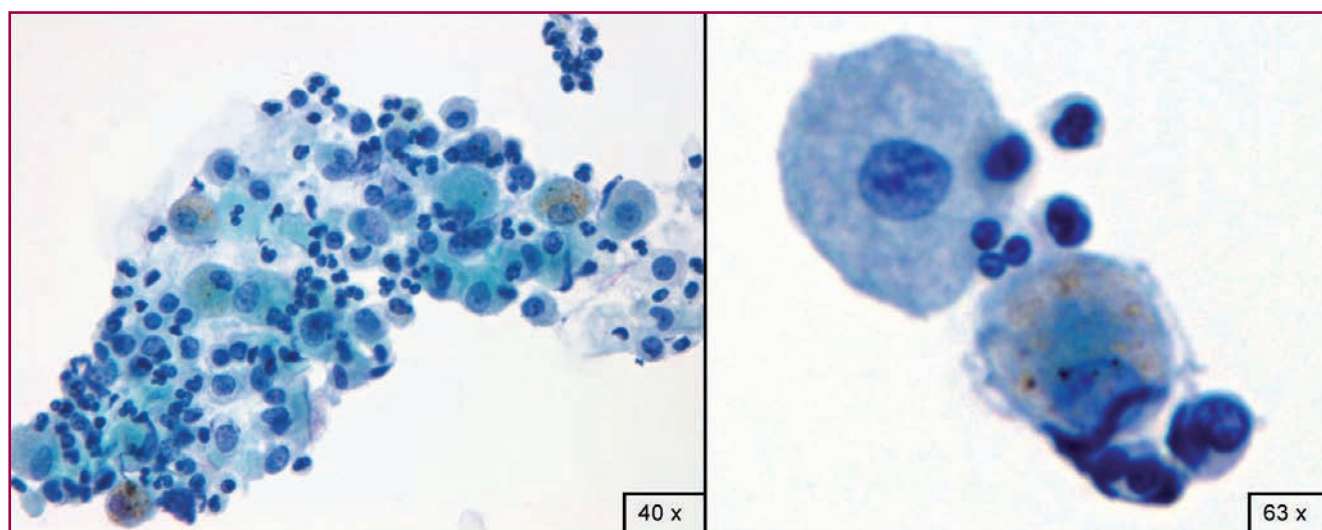


Figura 2. Citologia líquida amb leucòcits polimorfonuclears neutròfils, limfòcits i macròfags escumosos.

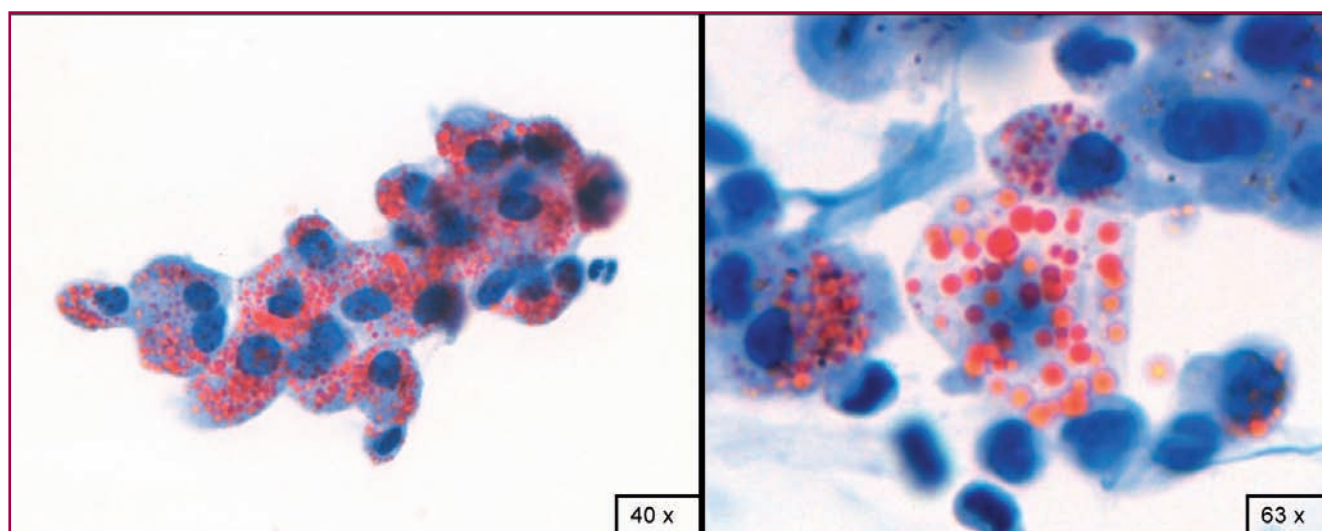


Figura 3. Citologia líquida amb macròfags carregats de vacúols lipídics positius per a la tinció d'Oil Red.

leucòcits polimorfonuclears neutròfils i macròfags escumosos amb vacúols lipídics intracitoplasmàtics.

La presència al BAL de macròfags escumosos amb vacúols lipídics intracitoplasmàtics és una troballa inespecífica, però altament sensible pel diagnòstic de TPIA. El diagnòstic diferencial inclou multitud de malalties relacionades amb l'acumulació de lípids intraalveolars, els quals poden derivar d'una causa exògena o endògena al organisme. De forma exògena, els lípids poden ser inhalats o broncoaspirats a partir dels olis d'origen mineral o vegetal presents en la dieta, als medicaments i en diversos productes industrials. De forma endògena, els lípids poden acumular-se secundàriament a una obstrucció bronquial per una

neoplàsia o inflamació crònica, que provoca la degeneració cel·lular del parènquima adjacent. Les malalties hereditàries que cursen amb un trastorn d'emmagatzemament lipídic i l'embolisme gras secundari a una fractura òssia són altres patologies poc freqüents a considerar.

A la biòpsia es poden observar diversos patrons histològics, sent el més freqüent el d'una pneumonitis intersticial difusa. També es pot presentar com una BONO i, en casos severs i amb una incidència de l'1%, com a dany alveolar difús.

Pel que fa a l'etiopatogènia, l'hipòtesi més acceptada considera que l'amiodarona actua com a inhibi-

dor de la fosfolipasa lisosòmica, provocant l'acumulació de fosfolípids no metabolitzats a l'interior dels macròfags alveolars en forma de complexos amb el fàrmac.

L'actitud terapèutica consisteix en suspendre el tractament amb amiodarona i iniciar tractament amb corticoides. L'índex de mortalitat varia des d'un 50%

en els pacients amb dany alveolar difús al 9% a la resta de malalts.

En el nostre cas l'evolució va ser tòrpida, amb diverses complicacions posteriors al diagnòstic. Després de 38 dies d'ingrés a l'UCI, la pacient va entrar en estat de xoc d'origen sèptic, es va limitar l'esforç terapèutic i va morir.

Bibliografia

Betancourt SL, Martínez-Jiménez S, Rossi SE, et al. Lipid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. *AJR* 2010;194.

Kapatou E, Skylas A, Agelaki MG, et al. Amiodarone attenuates apoptosis, but induces phospholipidosis in rat alveolar epithelial cells. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2010;61(6):671-77.

Nacca N, Bhamidipati CM, Yuhico LS, et al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *J Thoracic Dis* 2012;4(6):667-70.

Sato N, Kojima K, Horio Y, et al. Successful treatment of severe amiodarone pulmonary toxicity with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion. *CHEST* 2013;143(4):1146-50.

Wonho L, Ryu DR, Han S-S, et al. Very Early Onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean Circ J* 2013;43:699-701.

Carcinoma de mama de cèl·lules clares ric en glucògen. Diagnòstic citològic d'un cas

Anna Buscà, Cristina Parra, M. José Fantova, Ramón Muns
Hospital de Mataró

Cas clínic

Dona de 51 anys que en el curs del programa de cribatge es detecta un nòdul palpable al quadrant superior esquerra (QSE), mama dreta, que amb la ecografia medeix 1 cm i és hipoeoic. BIRADS 4.^a.

Diagnòstic citològic

Es realitza punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) de la lesió (2PAP + 2DQ + CB).

Material amb abundants cèl·lules aïllades o en grups poc cohesius sovint d'aspecte sincitial. Els citoplasmes són amplis, de límits ben definits, molts d'ells de contorns reforçats, granulars o clars i microvacuolats. Amb un o més nuclis hipercromàtics, força regulars, però en ocasions marcadament atípics; els nuclèols són prominents. Citoplasmes amb grànuls PAS+, PAS-diafàsia sensibles.

IMATGE CITOLÒGICA DE CARCINOMA DE CÈL·LULES CLARES RIC EN GLUCÒGEN.

Diagnòstic histològic

Tumorectomia del QSE, mama dreta.

Carcinoma intraductal de diàmetre aproximat de 3,8 cm de tipus apocrí amb canvis de cèl·lules clares, predominantment de grau intermig amb mínima necrosi. Mama no neoplàsica amb canvis papil·lars apocrins i fibroquístics amb extensa reacció histiocitària. PAS+, PAS-diafàsia sensible. RE i RP negatius.

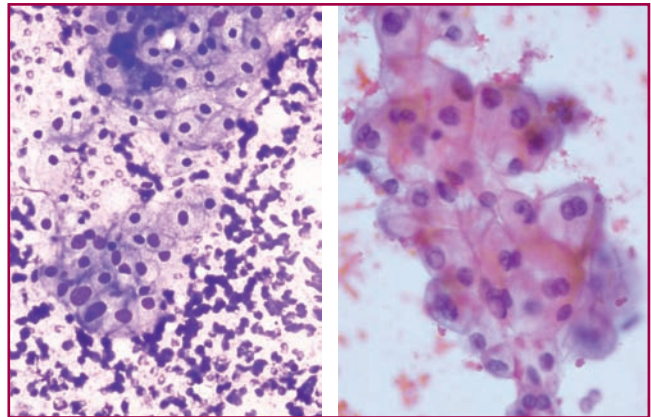
Discussió

El carcinoma de cèl·lules clares ric en glucògen (CCCRG) va ser descrit per primera vegada el 1981 per Hull i cols.

Són tumors amb un 90% de cèl·lules tumorals amb acúmul de glucògen al citoplasma.

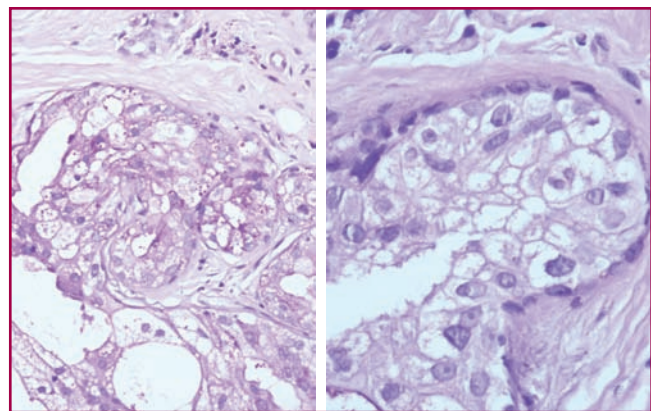
La incidència és baixa, del 1-3% dels carcinomes de mama, i les lesions intraductals són molt més excepcionals.

Hi ha carcinomes de cèl·lules clares en multitud d'òrgans, els més freqüents al ronyó, també a la glàndula



(DQ, 40X)

(PAP, 40X)



(PAS, PAS-D)

la saliva, mama, vagina, cèrvix, endometri, ovari i pulmó.

El diagnòstic és morfològic i per l'identificació dels acúmul·ls de glucògen.

Les característiques que defineixen els CCCRG són: citoplasmes abundants finament granulars/eosinòfils o clars/espumosos, donant una aparença de cèl·lules clares amb contorns ben definits (imatge «coilocític-like»); nuclis hipercromàtics amb moderada o escassa atípia de la membrana nuclear; nuclèols evidents o prominents. Tinció PAS+ PAS-diastasa sensible.

El diagnòstic diferencial s'ha de fer amb algunes lesions benignes com els mioepiteliomes; amb els tumors de cèl·lules clares (sobretot amb el carcinoma renal de cèl·lules clares metastàtic), el carcinoma ric en lípids, i amb el carcinoma apocrí (CA).

El diagnòstic de carcinoma apocrí també és morfològic.

Es defineix com a CA pur com aquell en que tot ell mostra diferenciació apocrina en la tinció H-E. Aquesta diferenciació es basa en les característiques citològiques de citoplasmes abundants ben definits que poden ser eosinòfils i granulars o bé amb vacuolització i aclariment; els nuclis engrandits amb moderada irregularitat de membrana o pleomorfisme, la cromatina tendeix a la hipercromàsia, i amb un o més nuclèols prominents.

Alguns autors consideren el CCCRG variant del CA.

Cal tenir en compte que la morfologia histiocitoide amb abundant citoplasma granular o vacuolat pot ser causa d'error o d'infravaloració en el diagnòstic d'aquests carcinomes.

Bibliografia

Akbulut M. Fine needle aspiration cytology of GRCCC of the breast. Review of 37 cases with histologic correlation. *Acta Cytologica* 2008;65-71.

Dabbs DJ. *Breast Pathology*. 590-2.

Fumiko S. Fine needle aspiration cytology of GRCCC of the breast. A case report. *Acta Cytologica* 1998; 413-7.

Hull MT. Glycogen rich clear carcinoma of the breast: a clinico-pathological and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1986;553-9.

Rosse PP. *Breast Pathology*. 612-5.

Salemi N. Intraductal glycogen-rich CCC of the breast: a rare presentation and review of the literature. *Breast Care* 2012;319-21.

Sarcoma de Ewing extraesquelético/PNET

Amparo Quiñonero, Albert Sánchez-Font¹, Yaros Zbaromyrskyy, Ángel Gayete², Imma Soler, Emilia Romero, Belén Lloveras, Francesc Alameda, Víctor Curull¹, Lara Pijuan
Servicio de Anatomía Patológica, Neumología¹ y Radiodiagnóstico².
Hospital del Mar-IMIM. Barcelona

Caso clínico

Varón de 18 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos que ingresa en urgencias por cuadro febril, dolor pleurítico y tos de 2 semanas de evolución, que en los últimos días provoca expectoración verdosa.

Se diagnostica de neumonía atípica y se inicia tratamiento con antibióticos (ceftriaxona-azitromicina). Los primeros 4 días presentó buena evolución, pero después se observó un empeoramiento con fiebre y disnea, por lo que se programó un estudio de TC de tórax que mostró adenopatías hiliares derechas, interlobares bilaterales, a nivel subcarinal y cardiofrénico, con líquido pleural bilateral y extensa afectación pulmonar bilateral en forma de numerosos nódulos y masas. Con estos hallazgos se amplía estudio con TC abdominal que detectó un aumento de tamaño del músculo obturador interno derecho con imágenes hipodensas nodulares sugestivas de abscesificación y aumento de densidad irregular cortical de la rama isquiopubiana que podría corresponder a un proceso infeccioso frente a tumoral (M1 frente a primario-sarcoma).

El servicio de neumología realiza fibrobroncoscopia con punción transbronquial guiada por ultrasonografía endobronquial (EBUS) de la adenopatía subcarinal (7) para valoración rápida (ROSE, rapid on site evaluation), remitiendo 5 portaobjetos fijados, así como el material fijado en formol para la realización de bloque celular.

Hallazgos citológicos

Extensiones moderadamente celulares constituidas por células uniformes que tienden a formar grupos con escasa cohesión. El núcleo suele ser redondo, con cromatina finamente distribuida, normalmente sin nucleolo. Ocasionales figuras de mitosis. El citoplasma es escaso y azul claro (fig. 1).

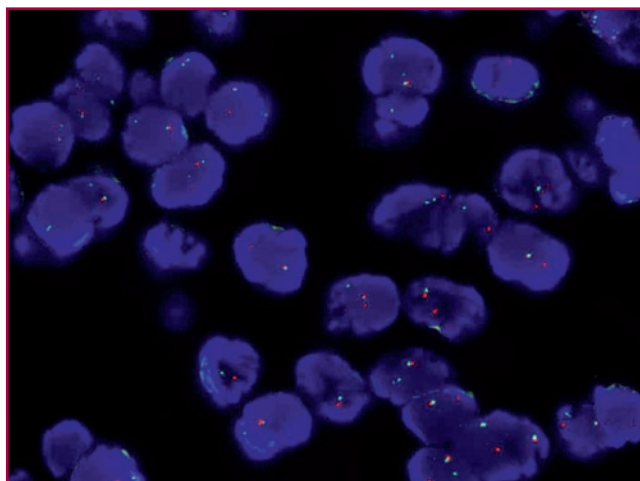


Figura 1.

Diagnóstico citológico

Nuestro diagnóstico inicial realizado durante la consulta rápida (ROSE) fue de: Positivo para células malignas.

Metástasis de tumor de célula pequeña, redonda y azul.

Dado el contexto clínico del paciente (masa en partes blandas de extremidad derecha con afectación torácica pulmonar, pleural y mediastínica), el primer diagnóstico a plantear es una metástasis por sarcoma de Ewing/PNET extraesquelético sin descartar otras opciones diagnósticas como el linfoma, rhabdomyosarcoma y tumor desmoplásico de célula pequeña.

Para dar un diagnóstico definitivo realizamos estudios inmunocitoquímicos a partir del bloque celular recibido donde se demostró en las células tumorales

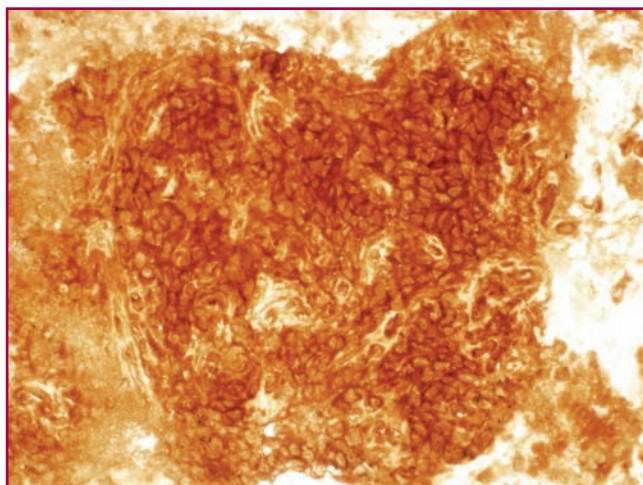


Figura 2.

expressió de vimentina, sinaptofisina, Cam 5.2 y AE1/AE3 débil y focal y CD99 (fig. 2). Con un índice de proliferación mediante Ki67 de un 80%. En el citoplasma de algunas de las células se demostró material PAS diastasa sensible.

En las células tumorales no demostramos expresión de CD45, desmina, CK de alto peso molecular, actina muscular lisa, TTF1, CD56 ni cromogranina.

Se realizó un estudio citogenético para la translocación característica de los sarcomas de Ewing/PNET ($t[11;22](q24;q12)$) que resultó positivo (fig. 3).

Con estos resultados, el diagnóstico final fue metástasis por tumor de célula pequeña, redonda y azul, compatible tras estudio inmunocitoquímico y citogenético con sarcoma de Ewing/PNET.

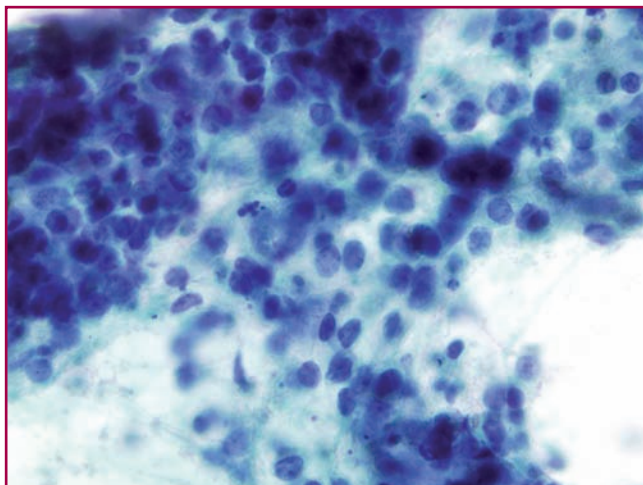


Figura 3.

Discusión

Los tumores de la familia de los sarcomas de Ewing son un grupo de neoplasias de célula pequeña, redonda y azul que incluye al sarcoma de Ewing (EWS), tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), tumor de Askin (localización en pared torácica), tumor desmoplásico de célula pequeña (localización abdominal o retroperitoneal), PNET del hueso y el Sarcoma de Ewing extraesquelético (ESS), todos ellos con un cuadro morfológico e inmunohistoquímico muy semejante y una translocación cromosómica común que afecta al gen *EWSR1*. Son tumores de alto grado de malignidad y clínicamente muy agresivos con metástasis a distancia (pulmón, ganglios linfáticos regionales y sistema nervioso central).

El sarcoma de Ewing/PNET extraesquelético es un tumor de niños y jóvenes adolescentes de edades comprendidas entre 14-22, aunque el intervalo de edad indicado oscila entre el periodo de nacimiento hasta la novena década. Se presenta mayoritariamente en personas de raza blanca (aproximadamente el 85% de los casos) y se han indicado algunos casos familiares.

La presentación típica es en forma de masa dolorosa localizada en tronco, sobre todo pared torácica (tumor de Askin) y región paraesternal, extremidades (como nuestro caso) y cabeza y cuello. La mayoría se originan en las partes blandas entre las fibras del músculo esquelético. Raramente se presentan como primarios en pulmón, piel o riñón y con menos frecuencia como tumor diseminado sin primario localizable.

La historia natural del tumor es: agresividad con tendencia a la recurrencia local, seguido de metástasis a médula ósea, ganglios linfáticos, pulmón e hígado.

El pronóstico es peor según el tamaño del tumor y la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, cuando el primario se localiza en tejidos blandos, si hay sobreexpresión de p53 y si el patrón microscópico es en filigrana.

Aproximadamente el 95% de los casos de ES/PNET presentan la translocación recíproca $t(11,22)(q24;q12)$ o $t(11,22)(q22;q12)$ que da lugar a la fusión del gen *EWS* (*Ewings sarcoma*) en el cromosoma 22 ($22q12$) con los genes *FLI1* o *ERG*, respectivamente en el cromosoma 11.

No hay diferencias fenotípicas entre los casos asociados con el *EWS-FLI1* o los de *EWS-ERG*. La utilidad diagnóstica de este gen de fusión es debatible, ya que se ha descrito en otros tipos de tumores, sobre todo de su misma familia histogenética (tumor de Askin y neu-

roepitelioma), pero su identificación en tumores agresivos de hueso o partes blandas aporta una característica diagnóstica para el diagnóstico diferencial con otros tumores de célula pequeña de la adolescencia (linfoma o rhabdomyosarcoma principalmente). Desde el punto de vista inmunohistoquímico, alrededor del 95% expresa CD99 (a pesar de que en un inicio se creyó que este marcador era específico del sarcoma de Ewing, algunos linfomas, tumores de Wilms, sarcomas de células claras del riñón, tumores de vaina de nervio peri-

férico, sarcoma sinovial, osteosarcoma o rhabdomyosarcoma lo pueden expresar también). De ahí que se deba realizar una batería inmunohistoquímica completa junto con el estudio citogenético si es posible.

El tratamiento habitual es la quimioterapia preoperatoria y la quimioterapia adyuvante tras la cirugía. La terapia después de la intervención depende de la afectación o no de los márgenes de la pieza. Que los márgenes sean negativos es un indicador pronóstico favorable.

Bibliografía

Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer* 2011;3027-32.

Bordia S, Meena S, Meena BK, Rajak V. Fine-needle aspiration cytology of Ewing's sarcoma of thoracic spine with extension into the intradural Space. *Case Rep Oncol Med* 2014;2014:351-86.

Burchill SA. Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities. *J Clin Pathol* 2003;56:96-102.

Fletcher CDM. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARCPress. Lyon, 2002.

Javery O, Krajewski K, O'Regan K, Kis B, Giardino A, Jagannathan J, Ramaiya NH. A to Z of extraskeletal Ewing sarcoma family of tumors in adults: imaging features of primary disease, metastatic patterns, and treatment responses. *AJR* 2011;197:W1015-W1022.

Lazar A, Abruzzo L, Pollok RE, Lee S, Czerniak B. Molecular diagnosis of sarcomas. Chromosomal translocations in sarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1199-207.

Worh J, Cyrus J, Goldsby R, Matthay KK, Neuhaus J, Dubois SG. Racial differences in the incidence of mesenchymal tumors associated with EWSR1 translocation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(3):449-53.

Punció-aspiració amb agulla fina de massa de paret toràctica

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

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

Cas clínic

Home de 92 anys que ingressa per malestar general, dispnea, hemoptisi, tos i febrícula.

Els antecedents patològics són d'empiema crònic associat a tuberculosi (TBC) als 30 anys d'edat, adenoma tubular de còlon al 2009 i carcinoma urotelial de baix grau al 2010.

La tomografia computada (TC) toràctica i abdominal evidència la presència d'embassament pleural, múltiples formacions nodulars sòlides i massa a paret toràctica. Es realitza una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) de la massa toràctica amb sospita de procés neoforatiu enfront d'actinomicosi.

Troballes citològiques

Extensions de fons proteïno-hemàtic amb presència de limfòcits i leucòcits polimorfonuclears (PMN). Destaca la presència d'abundants cèl·lules atípiques

majoritàriament aïllades i en grups desordenats i poc cohesius; les cèl·lules mostren nucli gran, hipercromàtic amb mitosi, macronuclèol i citoplasma fràgil (fig. 1). El panell immunohistoquímic va mostrar positivitat per l'antígen leucocitari comú, CD20 i MUM-1. No es va observar expressió de CD79, CD10 i BCL6. Hi havia presència de població de limfòcits T acompanyants (CD3 i CD5+). El LMP-1 i EBER (fig. 2) pel virus Epstein-Barr (EBV) va ser positiu.

Diagnòstic

Compatible amb limfoma B difús de cèl·lula gran associat a inflamació crònica.

Discussió

El limfoma B difús associat a inflamació crònica (DLBL) és una patologia que en el cas de pacients amb una

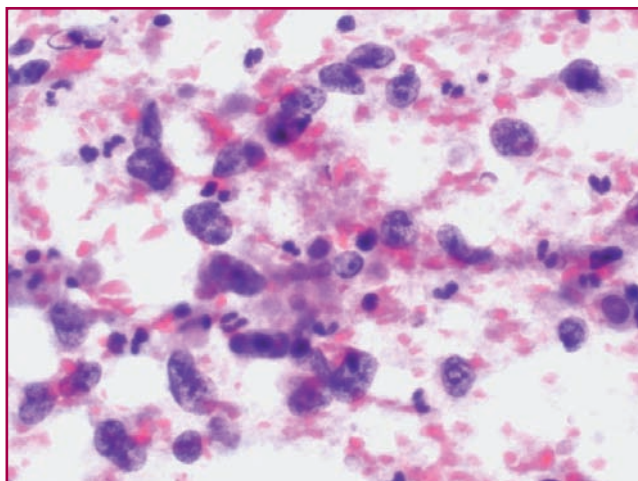


Figura 1.

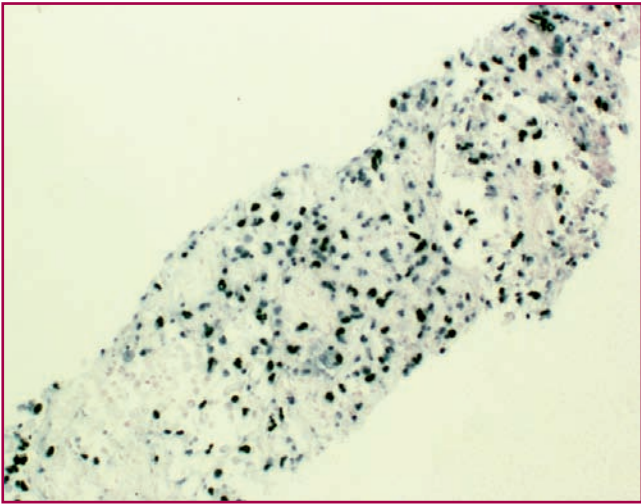


Figura 2.

història de més de 20 anys d'empiema pulmonar o piotòrax, constitueix una entitat específica anomenada limfoma associat a piotòrax (PAL).

Citològicament, el PAL mostra una proliferació de limfòcits grans amb atípia, nucli vesicular, macronucleol i presència associada de limfòcits de mida peti-

ta. Té un patró immunohistoquímic característic de limfoma B postgerminal (MUM+, i CD10 i BCL6-). Es tracta d'un limfoma no-Hodgkin que desenvolupa masses tumorals a la cavitat pleural.

La pràctica del pneumotòrax artificial, així com la infecció pel virus EBV en el context de piotòrax crònic, semblen ser factors associats al desenvolupament del PAL.

El PAL és poc freqüent als països occidentals, havent-se reportat la majoria de casos al Japó degut a l'ús extensiu del pneumotòrax artificial com a teràpia de la TBC pulmonar, especialment durant els anys 1930-50.

Bibliografia

Katsuyuki Aozasa. Pyothorax-associated lymphoma. A lymphoma developing in chronic inflammation. *Adv Anat Pathol* 2005;12(6).

Takakuwa T. Cell origin of pyothorax-associated lymphoma: a lymphoma strongly associated with Epstein-Barr virus infection. *Leukemia* 2008;22:620-7.

Carcinoma sebaci ocular: metàstasi intraparotídia

C. Cachot, S. Ubalde, C. Vasquez, A. Berrocal, C. Dinarés, S. Ramon i Cajal, N. Tallada
Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resum

El carcinoma de glàndula sebàcia (CGS) és un tumor maligne poc freqüent, de localització periocular (75%) i extraocular (25%). El CGS pot ser un repte diagnòstic per clínics i patòlegs per la seva capacitat de simular altres lesions benignes o malignes. És important sospitar CGS en lesions a les parpelles que no responen al tractament o de qualsevol massa proliferativa ulcerada sobre la pell. És un carcinoma amb alta incidència de recurrència i tendència a la propagació intraepitelial, locorregional i metàstasi a distància. El diagnòstic precoç ajuda a reduir la morbiditat i la mortalitat. Presentem un cas de punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) de CGS en una dona de 83 anys, localitzat inicialment a la parpella inferior de l'ull esquerre amb diverses recidives prèvies i enucleació final. Es presenta amb nòdul a la regió de la paròtide esquerra, que es punxiona. La citologia demostra un fons necrohemàtic i microvacuolar, una cel·lularitat epitelial atípica de mida mitjana de patró sòlid amb citoplasma microvacuolar característic. El patró citològic del CGS, tot i que poc reportat, permet el diagnòstic específic amb material de la PAAF.

Introducció

Les glàndules sebàcies són glàndules exocrines de secreció holocrina que secreten una substància oliosa anomenada seum, que humidifica el pèl i la superfície cutània. Es troben abundantment al cap i el coll, i es distribueixen en totes les zones de la pell, excepte al palmell de la mà i a la planta del peu. Representa < 1% de tots els tumors malignes cutanis (1). En la literatura occidental el CGS representa < 1% de tots els tumors palpebrals i el 1-5% de tots els tumors malignes de parpella amb una incidència elevada (33-60%) a l'Índia, Xina i altres països asiàtics. El CGS extraocular es localitza preferentment a la regió de cap i coll, tronc, extremitats, genitals, pulmons, glàndules salivals i mama. És una neoplàsia agressiva amb potencial metastàtic locorregional per via limfà-

tica o a distància per via hematògena a fetge, pulmó, cervell i ossos (2). Els CGS perioculars s'originen en les glàndules de Meibomio, de Zeis i glàndules sebàcies de la pell de la parpella. Són més freqüents en la parpella superior 2/3. Altres llocs perioculars inclouen la cella, la carúncula, la glàndula lacrimal i la conjuntiva. És un dels tumors annexials més letals, només per darrera del melanoma maligne (3). La PAAF permet el diagnòstic tant del tumor primari com de metàstasi (4).

Cas clínic

Dona de 83 anys amb antecedents de leucèmia limfoide crònica, polimiàlgia reumàtica, síndrome ansiós-depressiu, úlcera corneal, cirurgia en conducte lacrimal i histerectomia amb ooforectomia. Consulta al servei d'oftalmologia per valoració d'un quadre de conjuntivitis crònica amb afectació corneal, tractada amb antibiòtics tòpics i sistèmics de forma ineficaç. Cultiu positiu a Serratia. Als 4 mesos es fan biòpsies de la vora palpebral, el terç extern i la pell de la vora palpebral temporal de l'ull esquerre amb diagnòstic de **carcinoma escamós pobrament diferenciat** i de **carcinoma escamós in situ** (marge de resecció lateral en contacte amb la lesió), respectivament. Al setembre es realitza biòpsia de la conjuntiva tarsal de la parpella inferior de l'ull esquerre al terç mig, amb diagnòstic d'**extensió pagetoide en l'epiteli conjuntival d'un carcinoma sebaci subjacent**. La ressonància magnètica mostra afectació de la parpella inferior, superior i conjuntiva bulbar sense extensió intraorbitària. La TC de coll no mostra anomalies morfològiques en les estructures anatòmiques ni adenopàtiques. Es realitza l'exenteració que inclou parpelles, conjuntiva, globus ocular i greix orbitari. Es diagnostica **carcinoma sebaci ocular infiltrant**, de 18 mm de diàmetre màxim. No s'observa invasió vascular ni perineural. No s'observa infiltració de nervi òptic. Marges quirúrgics lliures (fig. 1). Al juliol es realitza una TC de control per tumefacció lleu a la galta esquerra i apareixen ganglis limfàtics intraparotidis esquerres de mida en el límit de la normalitat però amb morfologia atípica, ines-

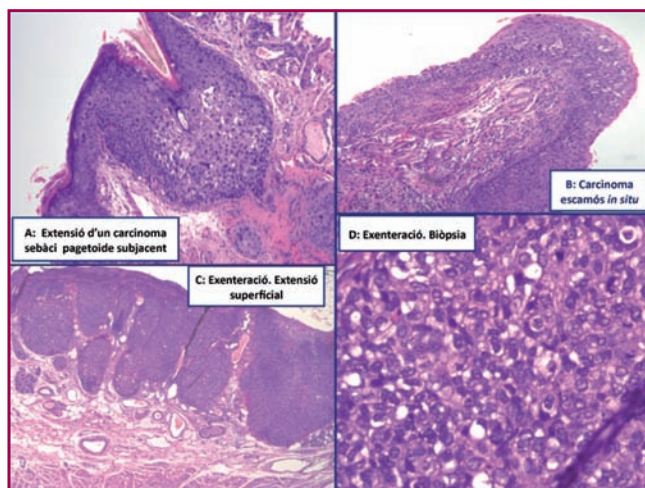


Figura 1. Biòpsies. A) Extensió pagetoide en l'epiteli conjuntival d'un carcinoma sebaci subjacent. H/E, 10x20. B) Carcinoma escamós in situ. H/E, 10x20. C) Exenteració. Extensió superficial. Carcinoma escamós in situ. H/E, 10x20. D) Exenteració biòpsia. H/E, 10x40.

pecífics, sense poder descartar disseminació ganglionar. Es sol·licita ECO-PAAF.

Resultats

Es punxiona un nòdul a la paròtide esquerra de 8 mm. S'obté material citològic i es realitzen tincions de Papanicolaou, Diff-Quick (DQ) i bloc cel·lular. Les extensions tenen fons hemàtic microvacuolar amb restes necròtiques cel·lulars. Presència de cel·lularitat acinar de glàndula salival. La major part de la cel·lularitat està representada per grups de cèl·lules d'aspecte tumoral cohesius, de mida mitjana amb citoplasma microvacuolar i nucli amb lleu-moderat pleomorfisme. Formen plaques de patró sòlid. El bloc cel·lular és un minúscul fragment amb acinis glandulars i un creixement tumoral de patró sòlid format per cèl·lules de citoplasma eosinòfil clar, microvacuolar i nuclis de característiques atípiques (figs. 2,3 i 4). Diagnòstic: **metàstasi intraparòtide de carcinoma sebaci**.

Discussió

El CGS és un tumor rar i agressiu amb uns símptomes clínics poc específics que sovint retarden el diagnòstic correcte. Generalment simulen altres lesions benignes com **calazi o blefaroconjuntivitis crònica**. També poden semblar altres neoplàsies, benignes o malignes. En alguns pacients la malaltia es presenta amb metàstasi als ganglis limfàtics. Els CGS tenen prefe-

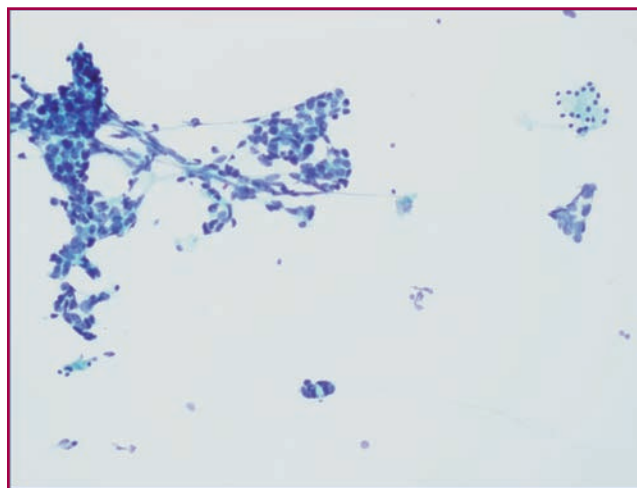


Figura 2. Placa de cèl·lules tumorals i acinis de glàndula salival normal. PAP, 10x25.

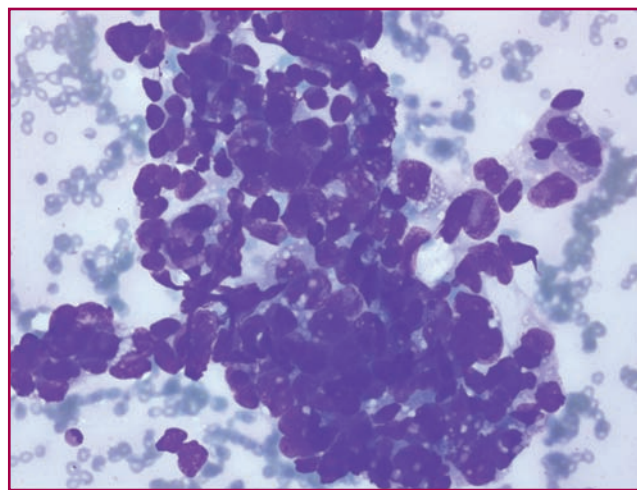


Figura 3. Grup de cèl·lules tumorals de citoplasmes microvacuolars i nuclis atípiques. Patró rosetoide. D-Q, 10x60.

rència per la gent gran entre la sisena i vuitena dècades. També poden afectar a persones més joves. En la majoria d'estudis l'incidència és més alta en dones, ràtio 3/2 dona/home. La parpella superior està més freqüentment implicada que la inferior. La forma nodular es presenta de forma discreta com un nòdul immòbil, dur, groguenc, generalment situat a la placa tarsal superior. La varietat pagetoide de CGS produeix una infiltració intraepitelial de la vora palpebral i/o conjuntival amb un engruiximent difús eritematós i la pèrdua local de les pestanyes; aquests símptomes són similars a la blefaroconjuntivitis (1-3).

La etiologia del CGS és desconeguda, però diversos factors de risc han estat associats amb aquest tumor,

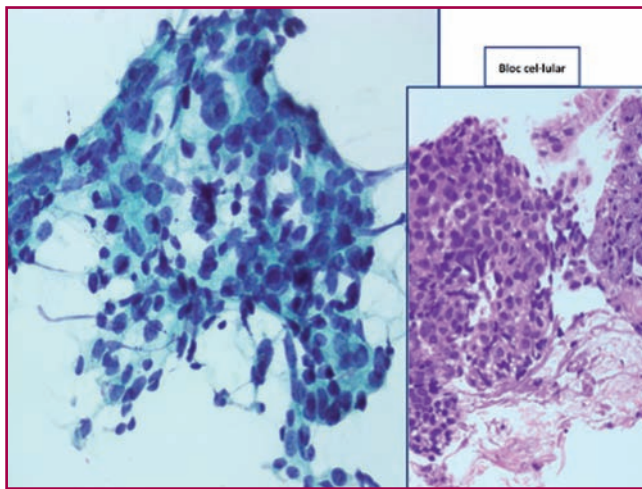


Figura 4. Detall cel·lular amb nuclis pleomòrfics, irregulars de cromatina vesicular, alguns amb petit nuclèol. PAP, 10x40. Bloc cel·lular amb cel·lularitat tumoral i acinis de glàndula salival. H/E, 10x25.

la raça asiàtica, tot i que en alguns estudis el relacionen amb persones de raça blanca que han rebut radiació solar i/o cabines de bronzejat, la radioteràpia prèvia, la síndrome de Muir-Torre, el retinoblastoma, la immunosupressió i el VIH i VPH (1-6).

Els trets citològics més característics tant en el nostre cas com en els pocs casos reportats (4-5) són: un fons necrohemorràgic i lipídic microvacuolar. Cèl·lules tumorals disposades predominantment en plaques, papil·les, grups, i estructures acinars. Els citoplasmes són amplis amb nombrosos vacúols lipídics. Els nuclis són pleomòrfics, irregulars, de cromatina vesicular i d'1 o 2 nuclèols prominents en la majoria dels casos. Els vacúols intra i extracel·lulars donen la diferenciació sebàcia i són més visibles amb tinció de D.Q i Oil Red. Per immunohistoquímica són positius per EMA, CA 15.3, receptors d'andrògens (AR) i adipofilina (ADP) i negatius per antigen antiepitelial (Ber-EP4) (4-6). El diagnòstic diferencial citològic inclou: **Blefarconjuntivitis**. Presència de cel·lularitat inflamatòria sense granulomes ni cèl·lules tumorals atípiques. **Calazi**. Granulomes, diferents tipus de cèl·lules inflamatòries i cèl·lules gegants multinucleades sense cel·lularitat maligna. **Carcinoma basocel·lular**. Les extensions mostren cèl·lules basaloïdes de mida petita-mitjana amb relació nucli-citoplasma elevada, que es disposen de forma aïllada i en grups, sovint formant estacada perifèrica, tot i que en el centre d'aquests grups les cèl·lules es mostren desorganitzades. No s'observen vacúols intracitoplasmàtics. És positiu per Ber-EP4 i negatiu per CEA, EMA, CA 15.3 i ADP. **Carcinoma**

escamós. Presenta cel·lularitat pleomòrfica aïllada o en grups. Mostra citoplasma queratinitzat segons el grau de diferenciació, els nuclis són irregulars, hiper-cromàtics o vesiculars. És positiu per EMA i negatiu per CA 19.9, AR, Ber-EP4, ADP i CEA (7). Altres tumors també poden presentar microvacúols com: **carcinoma de cèl·lules renals i carcinoma de còrtex adrenal**.

Els CGS histològicament presenten diversos graus de diferenciació i àrees de patró basaloïde, pagetoïde i bowenoïde que dificulten el seu diagnòstic en mostres de biòpsies petites.

Hi ha metàstasi als ganglis regionals en un 30% dels casos. Afecten preferentment als ganglis preauriculars, submandibulars i regió anterocervical. Els tumors que s'originen en la parpella superior tendeixen a fer metàstasi a ganglis preauriculars i parotidis. Els de parpella inferior fan metàstasi als ganglis submandibulars i cervicals. Entre un 14-25% dels pacients fan metàstasi ja sigui en forma de disseminació limfàtica i/o hematògena a distància (4-5).

El tractament inclou la resecció local amb marges lliures amplis. Recentment s'aconsella fins els 10 mm i posterior radioteràpia i quimioteràpia. L'exenteració és necessària quan el tumor és gran, multifocal o amb extensa disseminació pagetoïde; la radioteràpia posterior millora el resultat. Quan hi ha metàstasi a ganglis regionals és necessari la extirpació radical de la cadena ganglionar amb combinació de parotidectomia parcial. La radioteràpia com única alternativa s'ha de reservar per als pacients que no poden o no estan disposats a sotmetre's a cirurgia. La quimioteràpia s'ha utilitzat com tractament neoadjuvant, reduint la morbiditat en pacients amb metàstasi ganglionar. Recents estudis sobre l'expressió del receptor de estrogen, del receptor de progesterona i del receptor d'andrògens suggereixen un possible paper hormonal en la teràpia d'aquests pacients (1-3).

Es consideren factors de pitjor pronòstic: tumors de > 10 mm, invasió limfovascular i/o orbital, participació de les dues parpelles (superior i inferior), pobre diferenciació, origen multicèntric, llarga durada entre l'aparició del tumor i el seu diagnòstic, patró infiltrant i l' invasió pagetoïde de la pell o la conjuntiva, origen a la parpella superior. Els tumors procedents de les glàndules de Zeis tenen millor pronòstic. La taxa de mortalitat global és del 5-10% (1,3,4).

Es conclou que la PAAF és un mètode fiable per el diagnòstic de metàstasi del CGS, que pot ajudar en el diagnòstic precoç i precís de les recurrències o fins i tot a la detecció de CGS primari.

Bibliografia

1. Mulay K, Aggarwal E, White VA. Periocular gland carcinoma: a comprehensive review. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27(3):159-65.
2. Panjwani PK, Tirumalae R, Crasta JA, Manjunath S, Rout P. Extraocular sebaceous carcinoma: a series of three cases with varied presentation. *Dermatol Pract Concept* 2012;2(1):39-44.
3. Zürcher M, Hintschich CR, Garner A, Bunce C, O Collin JR. Sebaceous carcinoma of the eyelid: a clinicopathological study. *British J Ophthalmol* 1998;82: 1049-55.
4. Goyal S, Honavar SG, Naik M, Vemuganti GK. Fine needle aspiration cytology in diagnosis of metastatic sebaceous gland carcinoma of the eyelid to the lymph nodes clinocopathological correlation. *Acta Cytologica* 2011;55:408-12.
5. Stern RC, Liu K, Dodd LG. Cytomorphologic features of sebaceous carcinoma on fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2000;44:760-4.
6. Sung D, Kaltreider SA, González-Fernández F. Early onset sebaceous carcinoma. *Diagn Pathol* 2011; 6:81.
7. Ansai S, Takeichi H, Arase S, Kawana S, Kimura T. Sebaceous carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Am J Dermatopathol* 2011;33(6):579-87.

Carcinoma mucoepidermoide en un pacient pediàtric

Alexandra Navarro, Carme Dinares, Carmela Iglesias, Marta Garrido, Margarita Alberola, Joan Carles Ferreres, Natàlia Tallada

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

Introducció

Els tumors de glàndula salival representen un 1% dels tumors de cap i coll, i només un 5% es donen en pacients d'edat pediàtrica (0-18 anys). Els més freqüents són els tumors benignes, però dels malignes el més freqüent és el carcinoma mucoepidermoide (CME), representant només el 0,06% dels tumor pediàtrics.

Cas clínic

pacient de 4 anys amb antecedents de leucèmia aguda limfoblàstica B diagnosticada al maig de 2006, amb recaiguda al juliol de 2008 i trasplantament de moll d'os al novembre de 2008. Com a complicacions va presentar malaltia de l'empelt contra l'hoste cutani i intestinal, mucositis severa i lleu disfunció renal per toxicitat farmacològica. En el seguiment en consultes externes s'objectiva una tumoració dura, no mòbil, a nivell subauricular dret. La RM mostra una tumoració intraparotídia que engloba el nervi facial. S'ingressa per estudi a l'octubre de 2009. Se li practiquen dues punxions aspiratives amb agulla fina (PAAF), la primera sense diagnòstic específic i la segona diagnòstica, amb posterior exèresi de la lesió.

Descripció

Les extensions citològiques mostren un fons mucinós molt abundant, dens (fig. 1A) i amb cel·lularitat distribuïda irregularment formada per grups cohesius epitelials. Es disposen en plaques en monocapa i alguns grups més densament cel·lulars. Les cèl·lules són de mida intermèdia, de citoplasma ampli, en general dens, poligonal o amb prolongacions, enmig d'aquestes s'observen altres d'aspecte clar, citoplasma laxa, mal definit, microvacuolar i aspecte mucosecretor que mostren nuclis majoritàriament rebut-

jats, excèntrics en l'extrem basal de la cèl·lula. Els nuclis són en general rodons o ovals de contorn regular, cromatina densa i sense atípia. Algun grups presenten més densitat cel·lular i aspecte més basal i altres plaques amb cèl·lules de mida intermèdia de citoplasma dens, semblants a les de metaplàsia escamosa. No s'observa queratinització (fig. 1B i C). Presència també de macròfags escumosos i un mínim component inflamatori. S'observen ocasionals nuclis despallats i focus de debris cel·lular. No s'identifica representació de glàndula salival normal en el material. El bloc cel·lular tot i que minúscul era representatiu del tumor. El quadre citològic amb el component mucinós i la identificació dels tres tipus de cèl·lules epitelials característiques, epidermoides (no queratinitzants), intermèdies i mucosecretors, va permetre establir el diagnòstic citològic de CME de baix grau.

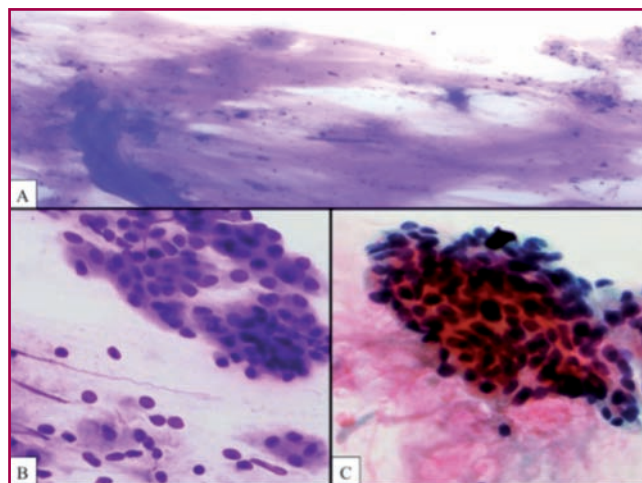


Figura 1. A) Diff-Quick (4x). Extensió de fons mucinós. B i C) Diff-Quick (40x) i Papanicolau (40x). Placa de cèl·lules escamoses «intermèdies» i algunes cèl·lules mucosecretores.

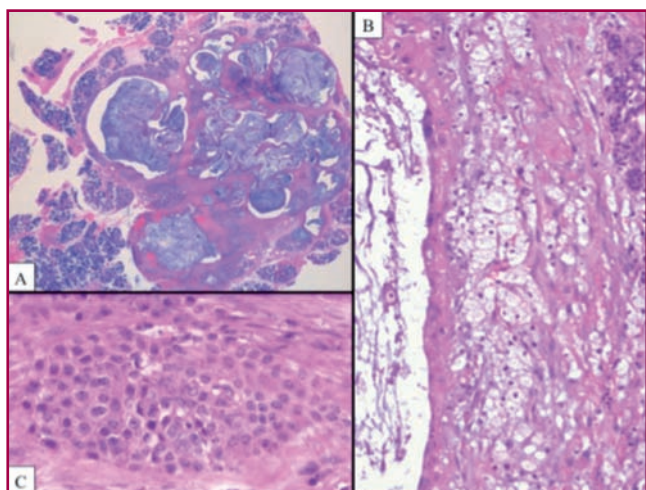


Figura 2. A) H-E (2,5x). Lesió amb múltiples quists de contingut mucinós. B) H-E (20x). Cèl·lules productores de moc. C) H-E (20x). Representació de cèl·lules escamoses i intermèdies.

Amb el diagnòstic de CME de la segona PAAF es va practicar parotidectomia superficial amb preservació del nervi facial. Macroscòpicament al tall s'objectivava una tumoració de 2,3 x 2 cm de marge polilobulat, ben definit i expansiu amb múltiples quists de contingut mucinós. Histològicament es va confirmar el diagnòstic citològic de CME de baix grau, ja que no es va identificar necrosi, invasió perineural, anaplàsia ni mitosi.

Discussió

Encara que poc freqüents, els tumors malignes de glàndula salival es poden donar en els nens. La PAAF és una bona tècnica diagnòstica preoperatòria en els tumors de glàndula salival en edat pediàtrica. És una eina simple, segura i ben tolerada pels nens. Davant d'una tumoració quística de contingut mucinós o dens s'ha de tornar a aspirar si queda encara nòdul palpable o part sòlida. S'ha de valorar la representativitat del contingut quístic per excloure malignitat i evitar falsos negatius (*pitfalls* per poca representació),

buscant sempre les cèl·lules epitelials característiques del CME. El diagnòstic diferencial principal es planteja amb lesions no neoplàstiques: el mucocèle d'extravasació i de retenció/quist de retenció. El mucocèle d'extravasació, de localització preferent al llavi inferior, és un pseudoquist i es tracta de mucina extravasada i acumulada en l'espai connectiu. La citologia mostra un contingut dens, serós i mucinós, debris, inflamació, abundants macròfags i fragments connectius, però no hi ha presència d'epiteli. El mucocèle/quist de retenció és un cúmul de mucina dins un conducte dilatat més freqüent en adults. Es poden identificar cèl·lules del revestiment ductal però no les típiques del CME.

L'augment de la supervivència dels pacients oncològics incrementa notablement la incidència de segones neoplàsies. El risc d'un nen de tenir un CME s'incrementa en un 33% després del tractament d'un càncer (ja sigui tractat amb QMT, RDT o QMT-RDT). La gradació histològica del CME segons el seu grau de malignitat (baix-intermedi-alt), valorant el component quístic, criteris d'atípia, mitosi, necrosi tumoral i invasió del nervi facial, és important pel tractament i el pronòstic.

Bibliografia

- Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Lim SC. Utility of fine needle aspiration cytology in pediatric parotid tumors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1272-5.
- Verma J, Teh BS, Paulino AC. Characteristics and outcome of radiation and chemotherapy-related mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1137-41.
- Fang QG, Shi S, Li ZN, Zhang X, Liu FY, Sun CF. Epithelial salivary gland tumors in children: a twenty-five-year experience of 122 patients. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1252-4.

Punció de tumor renal en un nen d'1 any d'edat

M.C. Dinarès, M. Alberola, M.T. Salcedo, C. Iglesias, N. Tallada, J. Hernández-Losa, S. Ramón y Cajal, J.C. Ferreres

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció

La patologia tumoral renal en pacients pediàtrics queda circumscrita a un nombre petit d'entitats: el nefroma mesoblàstic congènit, el nefroblastoma o tumor de Wilms (TW), el tumor rabdoide renal i, en nens més grans, el sarcoma de cèl·lules clares i els carcinomes associats a translocació. Quan ens trobem davant d'una lesió fora d'aquestes possibilitats ens hem de plantejar entitats excepcionals, que també existeixen, o bé que es tracti d'un dels tumors prèviament esmentats, que presenti característiques morfològiques equívokes. Presentem un cas d'aquesta última situació tant des del punt de vista citològic com histològic, en el qual les proves moleculars finalment fan possible el diagnòstic.

Materials i mètodes

Nen d'1 any, sense simptomatologia, que en una ecografia de seguiment per hidronefrosi esquerra se li va detectar una tumoració al pol superior del ronyó dret. Aquesta era ben delimitada i feia 1,6 cm de diàmetre. Es va realitzar punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) i biòpsia tru-cut sota control ecogràfic i posteriorment una nefrectomia parcial.

Descripció

La PAAF (extensions i bloc cel·lular): les extensions presentaven fons hemàtic, sense necrosi, amb abundant cel·lularitat de mida petita, morfologia rodona i basòfila que es disposava en plaques cohesives, sovint en relació a material amorf metacromàtic, i formant estructures papil·lars amb eixos connectius vasculars. En ocasions es veien grups tubulars i estructures acinars petites, densament cel·lulars i uniformes amb material metacromàtic intraluminal i algun cos de psammoma. A més detall les cèl·

lules eren monomorfes, amb citoplasma molt escàs i pàl·lid, quan era evident. Els nuclis eren petits, rodons-ovals, de contorns regulars, amb cromatina delicada, fina i homogènia. En la majoria no s'hi observava nuclèol o focalment algun de petit (fig. 1). No es van veure figures de mitosi. L'estudi immunohistoquímic (IHQ) realitzat al bloc cel·lular va demostrar una expressió positiva per WT-1 i CAM 5.2 i negativa per EMA. L'índex de proliferació (Ki67) era del 15%.

Entre els diagnòstics diferencials dels tumors renals d'arquitectura tubulopapil·lar en nens hi hem d'incloure: el TW amb predomini del component epitelial, el carcinoma papil·lar renal (CPR), l'adenoma metanèfric (AM) i les metastasis renals d'un carcinoma, com el de tiroide, infreqüent però descrit en la literatura (1).

Aquests tres tumors (TW, CPR i AM) comparteixen trets histològics arquitecturals. En tots, la cel·lularitat tumoral s'organitza en papil·les, túbuls i acins i es

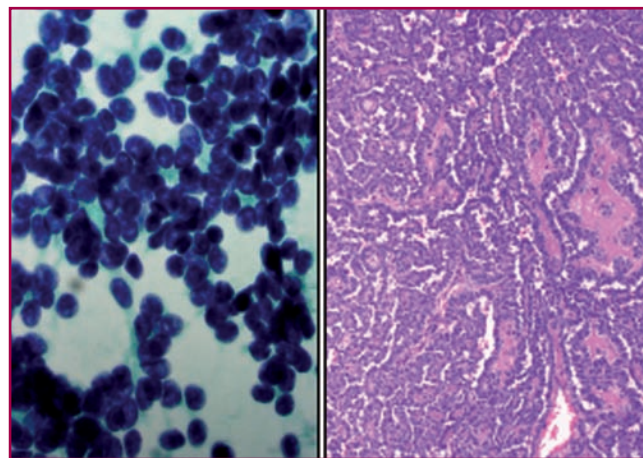


Figura 1.

Tabla 1. Comparativa del perfil immunohistoquímic de CPR, TW i AM

	AE1/AE3	CK7	CD15	EMA	CD56	CD57	AMACR	WT-1
CPR	100%	78%	100%	63%	0	70%	98%	10%
TW	29%	30%	0	44%	100%	7%	10%	81%
AM	50%	7%	0	7%	0	89%	10%	82%

AM, adenoma metanèfric; CPR, carcinoma papil·lar renal; TW, tumor de Wilms.

poden veure cossos de psammoma. Si ens fixem en les cèl·lules, les del TW són d'aspecte més columnar, els nuclis són grans, mostren un contorn irregular i una cromatina granular, es poden veure mitosis i també histiòcits. Les del CPR presenten un citoplasma escàs però evident i els nuclis també són atípics, amb cromatina vesicular i nuclèol prominent de forma variable, i es poden veure mitosis. A més, les extensions mostren focus de necrosi i abundants histiòcits escumosos, alguns amb pigment hemosiderínic intracitoplasmàtic. En AM són d'aspecte monòton de benignitat amb nuclis majoritàriament despallats, contorn regular i cromatina fina i homogènia. No s'hi veuen mitosis com en el nostre cas. La immunohistoquímica (taula 1) (2) i la citogenètica (taula 2) (3) ens poden ajudar a diferenciar-los.

El material del tru-cut era idèntic al del bloc cel·lular.

Diagnòstic citològic i biòpsia tru-cut: proliferació de cel·lularitat petita i blava, de patró papil·lar, suggestiva d'adenoma metanèfric.

Peça quirúrgica: la nefrectomia parcial incloïa la tumoració i parènquima renal no tumoral. El tumor estava totalment envoltat per una càpsula blanquinosa de gruix variable. Microscòpicament, el component epitelial compartia les característiques de la biòpsia tru-cut (fig. 1), i a més s'observaven àrees

amb estroma cel·lular, no representades a la biòpsia prèvia. Hi havia abundants cossos de psammoma, imatges «cicatricials» com estan descrites en l'AM i s'observaven mitosis amb facilitat en algunes àrees.

Discussió

L'AM va ser descrit el 1980. Pot presentar-se a qualsevol edat (mitjana 41 anys) amb el doble d'incidència en dones i amb una mida que oscil·la entre 0,3 i 15 cm. La meitat dels casos són incidentals i un 10% dels pacients presenten policitemia. Sempre són unilaterals i rarament múltiples. Per definició mai presenten infiltració ni invasió vascular (4,5). En una sèrie de 50 casos, la meitat no estan encapsulats i presenten un marge abrupte amb el parènquima sa (4). S'ha descrit també en nens de menys de 12 anys (6,7). El cas va ser enviat a revisió (protocol de tumors renals de la International Society of Paediatric Oncology [SIOP]). El revisor nacional va coincidir amb el nostre diagnòstic, però el revisor internacional va considerar que es tractava d'un TW-adenoma metanèfric-like en base a la presència de càpsula i d'activitat mitòtica i Ki67 superiors als esperats en una lesió benigna. El pacient està lliure de malaltia als 6 anys de la intervenció i no ha rebut cap tractament complementari.

Recentment s'ha publicat que la majoria d'AM presenten mutacions a l'oncogen BRAF, que poden detectar-se per tècniques moleculars o IHQ (mutacions en V600E, en el 90% dels AM (8) o altres mutacions -V600D, K601- [9]). Hem estudiat les mutacions de BRAF mitjançant dos mètodes diferents, utilitzant PCR en temps real «COBAS BRAF mutation Kit» i amplificació per PCR amb primers específics per a l'exó 15 del gen BRAF i posterior seqüenciació pel mètode Sanger, sense detectar cap mutació en el gen. Diagnòstic definitiu: TW amb morfologia simuladora d'una entitat benigna tant des del punt de vista citològic com histològic.

Tabla 2. Alteracions citogenètiques més freqüents descrites en AM, TW i CPR

ADENOMA METANÈFRIC	Guany en els cromosomes 19
TUMOR DE WILMS	Guany en 1q, 7q i 12 Pèrdues en 11p i 16q
CARCINOMA PAPIL·LAR RENAL	Trisomia 7 y 17 Pèrdua del cromosoma Y en els homes

Bibliografia

1. Malhotra G, Upadhye TS, Sridhar E, Asopa RV, Garde PS, Gawde S, Rangarajan V. Unusual case of adrenal and renal metastases from papillary carcinoma of thyroid. Clin Nucl Med 2010;35:731-6.
2. Chen L, Deng FM, Melamed J. Differential diagnosis of renal tumors with tubulopapillary architecture in children and young adults: a case report and review of literature. Am J Clin Exp Urol 2014;2:266-72.
3. Pan CC, Epstein JL. Detection of chromosome copy number alterations in metanephric adenomas by array comparative genomic hybridization. Mod Pathol 2010;23:1634-40.
4. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma. Am J Surg Pathol 1995;19: 1101-14.
5. Jones EC, Pins M, Mickersin GR, Young RH. Metanephric adenoma of the kidney, a clinicopathological, immunohistochemical, flow cytometric, cytogenetic and electron microscopic study of seven cases. Am J Surg Pathol 1995;19: 615-26.
6. Mei H, Zheng L, Zhou C, Tong Q. Metanephric adenoma in a 2-year-old child: case report and immunohistochemical observations. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:489-93.
7. Spaner SJ, Yu Y, Cook AJ, Boag G. Pediatric metanephric adenoma: case report and review of the literature. Int Urol Nephrol 2014;46:677-80.
8. Chouriri TK, Cheville J, Palescandolo E, Fay AP, Kantoff PW, Atkins MB, et al. BRAF mutations in metanephric adenoma of the kidney. Eur Urol 2012;62: 917-22.
9. Udager AM, Pan J, Magers MJ, Palapattu GS, Morgan TM, Montgomery JS, et al. Molecular and immunohistochemical characterization reveals novel BRAF mutations in metanephric adenoma. Am J Surg Pathol 2015 (in press: publicat on line 19 gener).

Rabdomiosarcoma alveolar. Valor de l'estudi citològic intraoperatori

C. Rovira, M. Marginet, M. Suñol, C. Jou, M.T. Ribalta

Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Cas clínic

Noi de 14 anys sense antecedents patològics d'interès que consulta a l'hospital per dolor lumbar de mesos d'evolució. Es realitzen proves d'imatge que inclouen ressonància magnètica, on es visualitzen múltiples lesions lítiques vertebrals compatibles amb metàstasi. L'estudi d'extensió posa de manifest una tumoració de parts toves localitzada al dors extern del peu esquerre, que encorba el cinquè metatarsià.

Es decideix realitzar una resecció de la tumoració del peu amb estudi intraoperatori.

Descripció

Al laboratori d'anatomia patològica es rep en fresc un fragment de teixit que amida 3 x 3 cm, elàstic i d'aspecte gelatinós. Dins del processament intraoperatori part de teixit es congela per criosecció i, d'altra banda, es realitzen preparacions citològiques per rascat del tumor que es tenyeixen amb hematoxilina i eosina. L'estudi histològic del tall congelat mostra una lesió tumoral d'aspecte indiferenciat amb patró infiltratiu. Les extensions citològiques són densament cel·lulars, amb cèl·lules tumorals que es disposen de manera aïllada i formant alguns grups poc cohesius. Les extensions ofereixen un millor detall de les característiques cel·lulars, on es veu un predomini de cèl·lules indiferenciades amb augment de la relació nucli/citoplasma. S'observen múltiples imatges d'apoptosi i nombroses figures de mitosi. S'identifiquen formes bi i multinucleades i destaca la presència de cèl·lules amb citoplasmes amplis, globulars, amb inclusions eosinòfiles, que desplacen el nucli cap a la perifèria (fig. 1). El diagnòstic intraoperatori va ser de tumoració maligna sospitosa de rabdomiosarcoma, i s'iniciaren els estudis moleculars orientats a confirmar aquesta primera opció.

L'estudi definitiu de la peça mostra una tumoració amb extenses àrees de necrosi, constituïda per una cel·lularitat indiferenciada amb patró difús i algunes

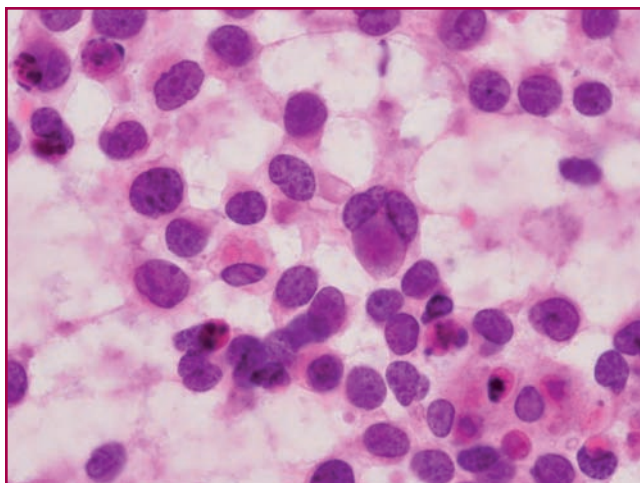


Figura 1. Cèl·lules amb inclusions citoplasmàtiques eosinòfiles (HE).

zones de patró alveolar. S'identifiquen elements amb signes de diferenciació rabdomioblàstica, amb citoplasmes eosinòfils, alguns allargats, on s'identifiquen estriacions. La tinció amb fibres de reticulina ressaltava les àrees amb patró alveolar. Les tècniques d'immunohistoquímica confirmen el diagnòstic de rabdomiosarcoma, amb positivitat citoplasmàtica de les cèl·lules per desmina i positivitat nuclear intensa i difusa (més del 50% de les cèl·lules) per Myo-D1 i miogenina (fig. 2). Aquest perfil immunohistoquímic és suggestiu de la variant alveolar del rabdomiosarcoma. Les tècniques moleculars van mostrar la translocació amb el gen de fusió PAX3-FOXO1.

Diagnòstic final: rabdomiosarcoma alveolar.

Discussió

El diagnòstic de rabdomiosarcoma es basa, d'entrada, en l'aspecte morfològic del tumor. Les tècniques especials d'histoquímica (reticulina), immunohisto-

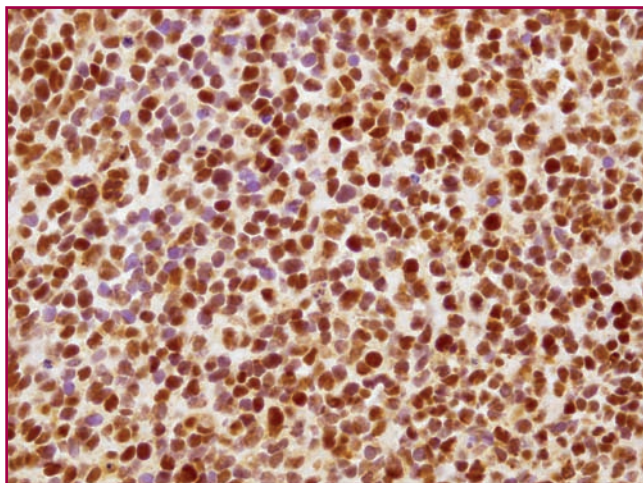


Figura 2. Positivitat nuclear intensa i difusa per miogenina.

química i genètica molecular permeten classificar el subtipus de rabdomiosarcoma.

La positivitat per marcadors musculars com la mio-genina i Myo-D1, a diferència del rabdomiosarcoma embrionari, és intensa i difusa (sovint més del 75% de les cèl·lules) en tot el tumor.

Des del punt de vista molecular, estan descrites diferents tipus de translocacions. La majoria de casos mostren el gen de fusió FOXO1-PAX3 (50%) o FOXO1-PAX7 (20%). El rabdomiosarcoma alveolar es considera un subtipus de rabdomiosarcoma amb pronòstic desfavorable tant a la Classificació internacional de rabdomiosarcoma (1995) com a la classificació de la OMS (2013).

El diagnòstic diferencial s'ha de fer amb els tumors englobats dins del concepte de «tumors indiferenciats de cèl·lula rodona» que inclou el sarcoma d'Ewing/PNET, limfomes, neuroblastomes i nefroblastomes (tumor de Wilms). És freqüent trobar aquestes entitats en l'àmbit de la patologia pediàtrica.

En el neuroblastoma és freqüent trobar extensions amb un fons fibril·lar eosinòfil que correspon al neuròpil. Les cèl·lules neuroblàstiques poden tenir diferents mides i citoplasmes depenent del grau de maduració cel·lular. Les cèl·lules més madures presenten característiques de neurona, amb nuclis excèntrics, a vegades amb nuclèol, i citoplasma ampli i eosinòfil. Les cèl·lules més indiferenciades mostren escàs citoplasma amb nuclis de cromatina granular. Sovint s'identifica amotllament nuclear i disposició de les cèl·lules formant «rosetes».

Els processos limfoproliferatius més freqüents a l'edat pediàtrica són el limfoma/leucèmia de Burkitt i el lim-

foma/leucèmia limfoblàstica. En el cas del limfoma de Burkitt es veuen extensions monomorfes amb macròfags dispersos donant un patró en «cel estelat». La tinció de Diff-Quik posa de manifest la presència de múltiples vacúols citoplasmàtics. El limfoma/leucèmia limfoblàstic mostra un patró amb cèl·lules discohesives que sovint mostren nuclis irregulars.

El sarcoma d'Ewing es presenta com una extensió de cèl·lules molt indiferenciades, amb nuclis ovalats, escàs citoplasma i mitosi freqüents.

En el tumor de Wilms es poden identificar els tres components freqüentment representats: el component epitelial, on es veuen les cèl·lules indiferenciades disposades formant estructures tubulars, el component blastematos, molt indiferenciat i el component estromal amb fragments de teixit mesenquimàtic. Sovint el tumor de Wilms presenta molta apoptosi i necrosi cel·lular que pot dificultar el diagnòstic.

El sarcoma sinovial entraria en el diagnòstic diferencial del rabdomiosarcoma, donada l'edat del pacient. La variant monofàsica presenta extensions amb cèl·lules monomorfes de nuclis ovalats i citoplasmes elongats.

Conclusions

Les extensions citològiques per rascat són una eina indispensable en l'estudi intraoperatori, ja que permeten assolir diferents objectius de manera ràpida. D'una banda permeten visualitzar un millor detall cel·lular. Permeten determinar si el material rebut és representatiu de la lesió, catalogar el tumor com a benigne o maligne i determinar el grau de preservació de les cèl·lules per tal d'assegurar que els estudis moleculars que es realitzin posteriorment es facin a partir d'un material viable i siguin fiables.

Bibliografia

- Cole CD, Wu HH. Fine-needle aspiration in pediatric patients 12 years of age and younger: a 20-year retrospective study from a single tertiary medical center. *Diagn Cytopathol* 2014;42:600-5.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F (Eds). *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissues and bone*. IARC Press: Lyon 2013.

Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol* 2013;20:387-97.

Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, Marsden HB, van Unnik AJ, Hamoudi AB, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*. 1995;76(6):1073-85.

Newton WA Jr, Webber B, Hamoudi AB, Gehan EA, Maurer HM. Early history of pathology studies by

the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2(3):275-85.

Nunez AL, Elgin JN, Fatima H. Fine-needle aspiration biopsy of alveolar rhabdomyosarcoma of Stensen's duct: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2014;42:1069-74.

Walavalkar V, Fischer AH, Owens CL. Cytologic diagnosis of metastatic alveolar rhabdomyosarcoma to the thyroid gland by fine-needle aspiration. *Acta Cytol* 2014;58(3):288-92.

Fals negatiu d'un carcinoma medul·lar de mama CD30 positiu

Antoni Urban Ramón

Hospital Sant Jaume de Calella. CSMS. Barcelona

Cas clínic

Dona de 37 anys sense antecedents d'interès que es palpa un nòdul a la mama esquerra. Per aquest motiu acudeix a urgències del nostre hospital on es derivada al servei de patologia mamària. L'exploració clínica mostra unes mames petites, amb una pell i mugró sense alteracions. A la palpació de la mama esquerra presenta un nòdul irregular d'1 x 0,5 cm al quadrant superoextern (QSE), no dolorós al tacte i sense adenopaties axil·lars palpables. La mamografia evidencia unes mames petites de patró dens amb presència d'una hiperdensitat al QSE de la mama esquerra, sense identificar clarament una lesió nodular, i nòduls a nivell de l'aixella esquerra compatibles amb adenopaties, radiològicament inespecífiques. La ecografia posterior sí que visualitza aquest nòdul palpable, ben delimitat i no clarament lobulat, d'uns 18 mm de diàmetre major, procedint a la punció de la lesió.

Troballes citològiques

Les extensions citològiques mostren un fons serohemàtic amb abundants cèl·lules neoplàstiques aïllades i ocasionalment en grups molt poc definits d'escasses cèl·lules, amb fenòmens d'aplanament i arrossegament nuclear. Absència de plaques o grups d'aparença tubular o glandular (fig. 1). Les cèl·lules tumorals són pleomòrfiques de nuclis grans, amb presència d'un o més nuclèols i sense evidència de citoplasma o molt escàs (fig. 2A i B). Es visualitzen figures de mitosi atípica, algunes formacions compatibles a cossos limfoglandulars i limfòcits madurs entre les cèl·lules tumorals.

Diagnòstic citològic

Positiu per a cèl·lules malignes, amb una anotació de compatibilitat per un procés limfoproliferatiu maligne primari de mama, sense descartar totalment la possibilitat d'un tumor epitelial d'alt grau.

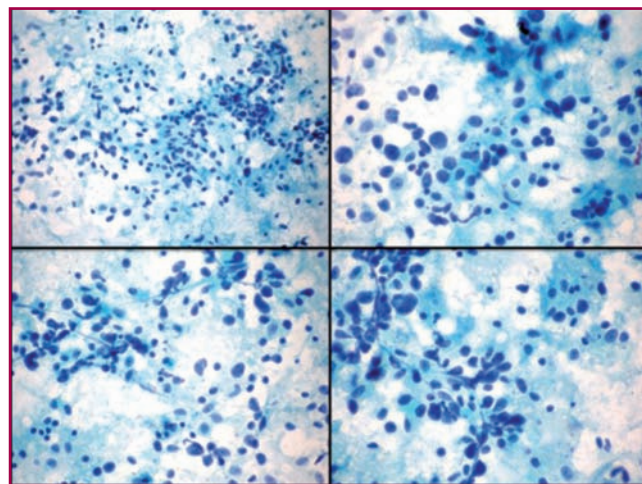


Figura 1. Extensions citològiques de la lesió tumoral, aïllades i grups molt poc definits de poques cèl·lules, amb fenòmens d'aplanament i arrossegament nuclear (tinció de Papanicolaou).

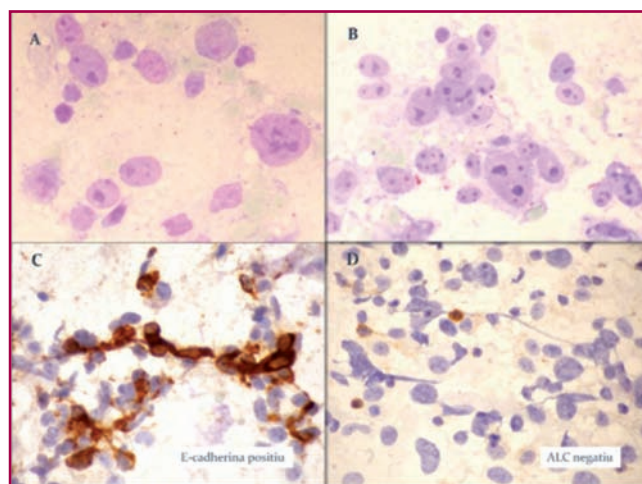


Figura 2. A i B) Cèl·lules tumorals pleomòrfiques de nuclis grans amb un o més nuclèols (tinció de MGG). C) Immunotinció positiva per la e-cadherina de les cèl·lules neoplàsiques. D) Immunonegativitat per l'ALC de les cèl·lules tumorals.

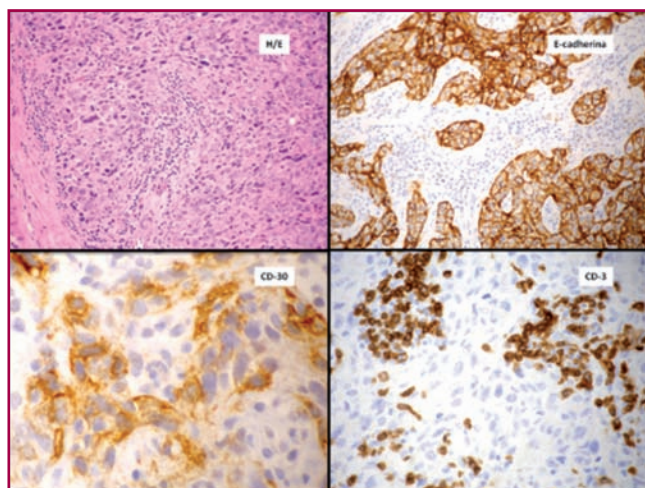


Figura 3. Carcinoma medul·lar. Cèl·lules tumorals en grups sincitials amb bandes anastomòtiques intercalades per un estroma fibrós amb component inflamatori. Immunoexpressió pel CD30 de les cèl·lules neoplàsiques. Limfòcits T (CD3) acompanyants.

Diagnòstic histològic definitiu

L'estudi histològic de nòdul del QSE de la mama esquerra mostra un tumor constituït de cèl·lules tumorals pleomòrfiques de nuclis grans amb un o més nuclèols, disposades en grups sincitials amb bandes anastomòtiques i intercalades per un estroma fibrós amb component inflamatori limfocitari. La immuno-notíció exhibeix la positivitat de les cèl·lules tumorals per la CKAE1/AE3, e-cadherina i la singular immunoexpressió pel CD30 (fig. 3), amb negativitat pels receptors hormonals i l'HER2.

Diagnòstic histològic: carcinoma de mama triple negatiu, compatible amb carcinoma medul·lar amb immunoexpressió pel cd30.

Discussió

Les extensions citològiques amb abundant cel·lularitat de cèl·lules atípiques i pleomòrfiques, predominantment aïllades, de nuclis grans i de contorns citoplasmàtics mal definits, sobre un fons bruc-necròtic són les característiques citològiques generals per predir el diagnòstic citològic d'un carcinoma de mama triple negatiu (1).

El carcinoma de mama triple negatiu simbolitza un grup heterogeni de tumors mamaris de cèl·lula gran amb immunonegativitat pels receptors hormonals i l'HER2, on s'inclouen el carcinoma medul·lar i el carcinoma de mama de fenotip basal (2,3). Grup on el diagnòstic diferencial citològic també s'ha de realit-

zar amb el limfoma anaplàstic de cèl·lula gran primari de la mama i el melanoma maligne amelanocític de presentació en la mama, primari o metastàtic.

En les preparacions citològiques del carcinoma medul·lar s'espera observar cèl·lules tumorals de nuclis grans amb macronuclèols, aïllades i especialment en grups de disposició sincitial, acompanyat d'un fons limfoplasmocitari (4). En canvi, les extensions citològiques ricament cel·lulars de cèl·lules grans atípiques, principalment aïllades i disperses per tot el porta, sobre un fons necròtic, amb presència d'histiòcits i de cèl·lules tumorals amb metaplàsia escamosa, representen l'arquetip citològic que defineix millor la compatibilitat amb el carcinoma de mama de fenotip basal (2).

La punció del nòdul mamari del present cas mostrava una cel·lularitat atípica d'alt grau, predominantment de cèl·lules aïllades i en petits grups poc definits amb fenòmens d'aplanament i arrossegament nuclear, sense evidenciar grups cel·lulars que simullessin estructures tubulars o glandulars ni de patró sincitial, i amb la presència d'algunes estructures compatibles amb cossos limfoglandulars que van fer suggerir el diagnòstic citològic de probable procés limfoproliferatiu de cèl·lula gran, en una pacient de 37 anys d'edat amb un nòdul ecogràficament ben definit al QSE i adenopaties axil·lars, malgrat que mamogràficament eren inespecífiques.

Els limfomes tenen una prevalença que oscil·la entre 0,04-0,5% de les neoplàsies malignes de la mama, i representen el 2,2% dels limfomes extranodals. Masses rodones o ovals de marges molt ben definits és el patró mamogràfic més habitual de presentació dels limfomes primaris de mama, que fàcilment són interpretats com a lesions benignes. La majoria dels limfomes diagnosticats en la mama són limfomes B de cèl·lula gran, seguit del limfoma de Burkitt i del limfoma de la zona marginal (5).

La citologia de limfoma de cèl·lula gran de la mama mostra unes extensions ricament cel·lulars de limfòcits atípics, amb uns nuclis de 2 a 3 vegades la mida dels limfòcits normals i amb un o més nuclèols. Els cossos limfoglandulars i els fenòmens d'aplanament i d'arrossegament nuclear són bastant representatius en les puncions dels limfomes, però no són exclusius ni solen estar presents en el 100% de les extensions citològiques. El diagnòstic diferencial dels limfomes de cèl·lula gran en la mama s'ha de dur a terme amb el carcinoma ductal d'alt grau nuclear i el carcinoma de mama triple negatiu, i especialment amb el carcinoma medul·lar (6).

La peculiaritat del carcinoma medul·lar diagnosticat en la nostra pacient va ser la immunoexpressivitat de les cèl·lules tumorals pel CD30. Aquest biomarcador, CD30, és una glucoproteïna localitzada en la membrana citoplasmàtica, membre de la superfamília dels receptors de necrosi tumoral, que té una alta expressió en les cèl·lules embrionàries i durant el desenvolupament de la vida fetal, quedant limitada en la edat adulta als teixits i cèl·lules residuals, incloent-hi les cèl·lules de gangli limfàtic, del timus i de les amígdals (7).

El CD30 és expressat fonamentalment pels tumors limfoproliferatius, amb una rellevància i de suport diagnòstic en el limfoma d'Hodgkin i el limfoma T anaplàstic de cèl·lula gran. El limfoma T anaplàstic és de presentació molt inusual en la mama, però mostra una particular incidència en dones amb implants mamaris i majoritàriament amb negativitat per l'ALK (8).

Alguns tumors sòlids no hematopoètics de forma variable també manifesten positivitat de les cèl·lules tumorals pel CD30, fonamentalment el carcinoma embrionari testicular i amb menys incidència en altres tipus de tumors epitelials. Sharman et al. (9) van valorar la incidència d'expressió de CD30 en diferents tipus de tumors no limfomatosos, i els casos registrats de càncer de mama triple negatiu van ser del 5%. Es desconeix la biologia i la funció que té l'expressió del CD30 en el desenvolupament i progressió d'aquests tumors (7).

És important tenir present la possibilitat d'expressió del CD30 de les cèl·lules tumorals dels tumors sòlids no hematopoètics per evitar equivocacions d'interpretació i de diagnòstic, tal com va ocórrer en l'estudi de la biòpsia amb agulla gruixuda prèvia a l'exèresi del nòdul mamari, on la positivitat de les cèl·lules tumorals pel CD30 i la falsa negativitat per la citoqueratina CAM 5.2 van orientar el diagnòstic, al igual que les característiques citològiques del material citològic de punció, de limfoma de cèl·lula gran.

Després del resultat de l'estudi histològic de la massa tumoral de la pacient, es va dur a terme una immunotinció addicional sobre les extensions citològiques del tumor que estaven tenyides amb Papanicolaou. Les cèl·lules neoplàsiques van expressar la citoqueratina CAM 5.2 i la e-cadherina, amb negativitat pel CD45 (ALC), confirmant l'estirp epitelial del tumor de mama (fig. 2C i D).

Per tant, malgrat que aquestes lesions neoplàsiques ricament cel·lulars de nuclis grans amb marcada atí-

pia manifesten unes característiques citològiques que orienten i prediuen el tipus de tumor, darrere de qualsevol tessitura diagnòstica, la realització d'un mínim estudi d'immunotinció sobre el material citològic constitueix una tècnica pertinent i essencial per evitar errors de diagnòstic, tal com va succeir en el present cas de fals diagnòstic citològic.

Bibliografia

1. Bonzanini M, Morelli L, Bonandini EM, Leonardi E, Pertile R, Dalla Palma I. Cytologic Features of Triple-Negative Breast Carcinoma. *Cancer Cytopatho.* 2012;120:401-9.
2. Akashi S, Kuwabara, Kurisu K, Takahashi Y, Yasuda E, Takeshita A, et al. Fine-Needle Aspiration Cytology of Triple-Negative Basal-like Breast Cancer. *Diag. Cytopatho.* 2013;41:28387.
3. Dufloth RM, Alves M, Martins D, et al. Cytological Criteria to Predict Basal Phenotype of Breast Carcinomas. *Diag. Cytopatho.* 2009;37:809814.
4. Racz MM, Pommier RF, Troxell ML. Fine-Needle Aspiration Cytology of Medullary Breast Carcinoma: Report of two Cases and Review of the Literature With Emphasis on Differential Diagnosis. *Diag. Cytopatho.* 2007;35:31318.
5. Arora SK, Gupta N, Srinivasan R, Das A, Nijhawan R, Rajwanshi A, Singh I. Non-Hodgkin's Lymphoma Presenting as Breast Masses: A Series of 10 Cases Diagnosed on FNAC. *Diag. Cytopatho.* 2013;41:5359.
6. Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *The British Journal of Radiology*, 2012 8 (2012) e195-e205.
7. Sotomayor M, Young KH, Younes A. CD30 in Lymphoma: Its Role in Biology, Diagnostic Testing, and Targeted Therapy. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2014 12, Suppl 10)4
8. Ravi-Kumar S, Sanaei O, Vasef M, Rabinowitz I, Fekezaad M. Anaplastic Large Cell Lymphoma Associated With Breast Implants. *World J Plast Surg* 2012;1(1):3035.
9. Sharman JF, Goldschmidt JH, Burke JM, et al. CD30 expression in nonlymphomatous malignancies. *J Clin Oncol* 2012;3 (suppl; abstr 3069).

Adenocarcinoma de células en anillo de sello primario pulmonar: dificultades en el diagnóstico por EBUS

Laia Serrano-Munné, Paula Rodríguez, Anna M. Muñoz-Mármol, Maribel García, Carmen Bartolomesanz, Eva Castellà

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona

Resumen

Presentamos un caso de adenocarcinoma de células en anillo de sello primario pulmonar diagnosticado mediante ecobroncoscopia lineal (EBUS) y discutimos los diagnósticos diferenciales que se plantearon durante la evaluación *in situ* de las extensiones citológicas.

Introducción

El adenocarcinoma de células en anillo de sello primario pulmonar (ACASPP) es un subtipo histológico muy infrecuente (representa aproximadamente el 1% del total de adenocarcinomas pulmonares) caracterizado por su mal pronóstico (1). Las características citológicas del ACASPP, entre las que destaca su escasa atipia, dificultan su detección en el estudio por EBUS, siendo una causa de falsos negativos. Presentamos un caso de ACASPP que ilustra esta dificultad.

Material y métodos

Se trata de un varón de 60 años al que se le detecta en estudio radiológico una masa tumoral en el lóbulo pulmonar superior izquierdo. La tomografía computarizada (TC) revela una masa espiculada en el lóbulo superior izquierdo (LSI) y adenopatías infracentimétricas en el hilio pulmonar izquierdo y la ventana aortopulmonar. Se decide realizar diagnóstico y estadificación mediante EBUS.

Resultados

En las extensiones citológicas procedentes de la punción de los ganglios hiliares se detecta una población

escasa de células discohesivas, de difícil filiación, de citoplasma amplio y vacuolado y núcleo excéntrico, con cromatina fina y membrana nuclear regular (figs. 1 y 2).

La presencia de esta población celular nos enfrenta a tres de los dilemas que más frecuentemente se plantean en la *Rapid on-site evaluation* (ROSE) durante la realización de un EBUS. En primer lugar, la muestra obtenida es paucicelular, lo que dificulta mucho su interpretación. En segundo lugar, ante la escasa o nula atipia de las células problema, planteamos la posibilidad de estar ante contaminación bronquial (células bronquiales reactivas, células caliciformes y células de las glándulas submucosas bronquiales) o pulmonar

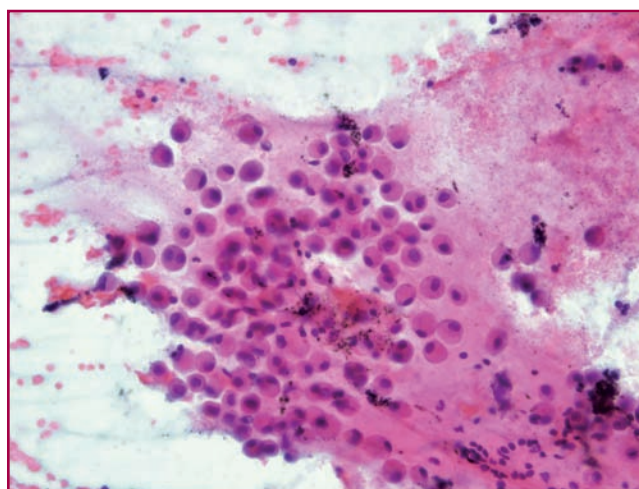


Figura 1. Tinción de Papanicolau. Extensión de una de las punciones de los ganglios hiliares en la que vemos una población de células discohesivas, de citoplasma amplio y núcleo excéntrico.

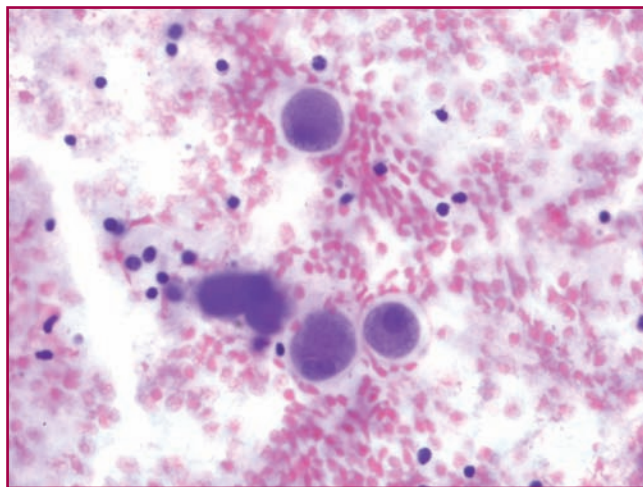


Figura 2. Tinció de Papanicolau. Imagen a major augment en la que es pot observar el citoplasma ampli i vacuolat i el nucli excèntric, amb cromatina fina, discret nucliol i membrana nuclear regular.

(neumocitos tip II o histiòcits alveolars). En tercer lloc, i també degut a la escassa atípia de les cèl·lules, planteem la possibilitat de que aquestes pertanyin a una neoplasia de citologia innocent, com podria ser un adenocarcinoma de cèl·lules en anell de sel·lo (2).

Ante la dubtosa diagnòstica, l'objectiu de l'estudi eco-broncoscòpic passa a ser la obtenció de material per construir un bloque cel·lular i se difereix el diagnòstic definitiu. Sobre el bloque es realitza tinció de H-E (amb la que es va observar una població cel·lular amb les característiques prèviament mencionades) i

estudis immunohistoquímics per CD68 i citoqueratina 20 (negatius) i per citoqueratina 7 i TTF-1 (positius), emetint-se el diagnòstic de ACASPP metastàtic a ganglis hiliaris.

El ACASPP s'ha detectat com a una possible font de falsos negatius en l'estudi de mostres citològiques pulmonars (3). És important el diagnòstic precís d'aquesta entitat, no només per l'alta morbiditat que comporta un fals negatiu, sinó perquè els ACASPP presenten amb una freqüència major a la mitjana reordenament del gen *ALK*, de manera que aquests tumors són susceptibles de ser tractats amb inhibidors de la tirosina cinasa. En el nostre cas es realitzen estudis de biologia molecular i no es detecten reordenaments de *ALK* o *ROS1*, mentre que *K-RAS* i *EGFR* són wild-type.

Conclusions

En les mostres citològiques obtingudes mitjançant EBUS, la morfologia de les cèl·lules del ACASPP, amb la seva escassa atípia, facilita la confusió amb una contaminació per cèl·lules reactives de la paret bronquial i/o histiòcits. Això dona lloc a falsos negatius en el diagnòstic del ACASPP, amb la consegüent morbiditat associada. A pesar de la seva baixa freqüència, hem de tenir en compte aquesta entitat en el diagnòstic diferencial en els estudis citològics de neoplasies pulmonars i recordar que, en els casos amb sospesa diagnòstica de ACASPP, és imprescindible l'obtenció de material per estudis immunohistoquímics que confirmen el diagnòstic.

Bibliografia

1. Ou SH I, Ziogas A, Zell JA. Primary signet-ring carcinoma (SRC) of the lung: a population-based epidemiologic study of 262 cases with comparison to adenocarcinoma of the lung. *JTO* 2010;5(4):420-7.
2. Idowu MO, Powers CN. Lung cancer cytology: potential pitfalls and mimics –a review. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(4):367-85.
3. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PVJ, Meyer A, Hauber HP, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000;117:339-45.

Mieloma múltiple amb abundants plasmoblastes

Àngel Serrano

Hospital General de Granollers

Cas clínic

Home de 73 anys d'edat. Consulta per dolor lumbar localitzat i síndrome tòxica. Lesió lítica en cresta ilíaca on se li realitza una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) guiada per ecografia.

Estudi citològic

Elements disposats de forma aïllada (mínim agrupament), amb nucli de gran grandària i nuclèol central prominent en molts d'ells i citoplasmes escassos o absents. Freqüent artefacte per aixafament. Diagnòstic: citologia maligna (es descarta origen epitelial).

Una seriada òssia mostra fractures de dues costelles i vèrtebra dorsal. Estudis posteriors detecten proteïna de Bence-Jones positiva i cadena lleugera lambda. Se li realitza biòpsia medul·lar i mielograma (fig. 1): mieloma múltiple (MM) amb abundants plasmoblastes.

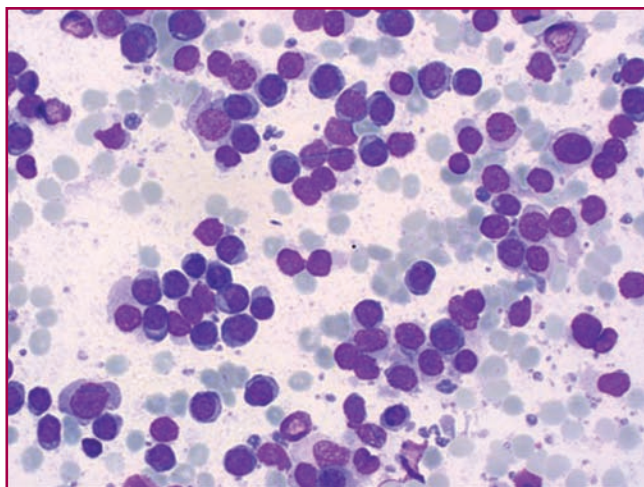


Figura 1.

Comentari

El diagnòstic de MM no és difícil al reconèixer a les cèl·lules malignes com cèl·lules plasmàtiques. La morfologia de les cèl·lules plasmàtiques típiques és fàcilment identificada a causa de les seves característiques citològiques. Més complicat és reconèixer formes més immadures (plasmoblastes) presents en l'altre extrem de l'espectre morfològic plasmocel·lular. Aquestes cèl·lules apareixen en variants més agressives de la malaltia, com el mieloma plasmoblàstic, un subtipus de mieloma de molt mal pronòstic en el qual l'aspirat medul·lar mostra el 2% o més de plasmoblastes. El plasmoblaste es caracteritza per una morfologia immunoblàstica amb un patró cromatínic nuclear finament reticular, nucli gran de situació central i nuclèol prominent. El citoplasma pàl·lid envolta de forma circumferencial al nucli, perdent l'excentricitat de la cèl·lula plasmàtica diferenciada i pot presentar o no l'halo clar perinuclear. En ocasions, el citoplasma està malament conservat, és escàs o està desaparegut (fragilitat cel·lular).

En casos de major pleomorfisme i immaduresa cel·lular, quan existeixen molts d'aquests elements blàstics, alguns casos de mieloma poden ser confosos amb carcinoma mal diferenciat o melanoma, encara que el principal diagnòstic diferencial sol plantejar-se amb neoplàsies limfoides de la línia B amb característiques plasmoblàstiques, immunoblàstiques o plasmocitoides. Aquestes són el limfoma B difús de cèl·lula gran, el limfoma B de cèl·lula gran Ki-1 positiu o el limfoma plasmoblàstic, ja que cito i histològicament les cèl·lules del mieloma plasmoblàstic presenten característiques blàstiques i pot ser escassa la diferenciació plasmocítica típica. El limfoma plasmoblàstic s'associa al virus de la immunodeficiència humana (VIH) i presenta cèl·lules neoplàstiques infectades pel virus d'Epstein-Barr. Aquest limfoma mostra

fenotip plasmocel·lular (CD38+, CD138+, CD20-) i és classificat com una variant de limfoma B de cèl·lula gran, encara que comparteix moltes característiques citomorfològiques i immunofenotípiques del mieloma plasmoblàstic. L'única diferència significativa és la presència del virus d'Epstein-Barr en el limfoma i la seva absència en el MM.

La informació clínica és molt important per a establir un diagnòstic precís, i aquestes dades útils són: la presència de lesions osteolítiques, la detecció de proteïnes monoclonals en el sèrum del malalt i l'afectació medul·lar amb absència de adenomegalies, carac-

terístiques constants en el MM, i que no es presenten en el limfoma plasmoblàstic.

La presència abundant d'aquests elements immadurs planteja una dificultat diagnòstica major, especialment si la quantitat i qualitat de la representació cel·lular no és l'òptima i no disposem de dades clíniques que orientin a aquest diagnòstic. No obstant això, realitzant un estudi citològic més exhaustiu ha de buscar-se la identificació de la diferenciació plasmacítica, com el nucli excèntricament situat i l'halo clar perinuclear, elements clau per al diagnòstic del MM i les seves variants.

Bibliografia

Delecluse HJ, et al. Cytologic features of plasmablastic lymphoma. *Cancer Cytopathol* 2005;105:139-44.

Stewart JM, Krishnamurthy S. Fine-needle aspiration cytology of a case of HIV-associated anaplastic myeloma. *Diagn Cytopathol* 2002;27:218-22.

Vlădăreanu AM, Cîșleanu D, Derveșteanu M, et al. Myeloma cells with asuophilic granules –an unusual morphological variant– case presentation. *J Med Life* 2008;1(1):74-96.

Metàstasi pulmonar de carcinoma medul·lar de tiroide

F. Sant, C. Vergara, L. Codina, O. Rosiñol, V. Villa, MJ Díaz, J.M. Badal
Althaia, Xarxa Assistencial Universitaria de Manresa

Cas clínic

Home de 70 anys fumador, sense antecedents d'interès que és remès pel metge de capçalera per quadre nasal amb adenopatia laterocervical dreta palpable, sense síndrome tòxica i amb imatge a lòbul superior esquerra (LSE) parahiliar a la placa de tòrax.

TC toràcica: massa pulmonar parahiliar esquerra bilobulada de 28 i 29 mm amb pneumonitis associada. Es realitza broncoscòpia que identifica oclusió completa de la llum del segment apical del LSE que no permet el pas del fibrobroncoscopi. La biòpsia bronquial i la broncoaspiració selectiva (BAS) són inflamatòries, sense evidència de malignitat. A l'anàlítica destaca un antigen carcinoembrionari (CEA) 16,8 ng/ml.

Ecografia de tiroide: goll multinodular amb nòdul dret de 42 x 44 mm predominantment sòlid, hipocogènic i adenopaties laterocervicals patològiques. Es realitza una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) del nòdul tiroïdal i d'una adenopatia. Es fan extensions tenyides amb Papanicolau i bloc cel·lular de l'adenopatia laterocervical.

Resultats citològics

Les extensions de la PAAF de la adenopatia laterocervical mostren abundants cèl·lules grans d'aspecte epitelial. El nucli es gran i irregular, amb cert pleomorfisme i de cromatina granular sense nuclèol prominent. El citoplasma en algunes cèl·lules és ampli, amb nucli desplaçat a la perifèria. Es disposen en cèl·lules soltes i grups, alguns tridimensionals amb tendència a la dehiscència cel·lular (fig. 1). Focalment es disposen en un patró fol·licular. En el bloc cel·lular aquestes cèl·lules formen estructures glandulars ben definides (fig. 2). En les extensions de la PAAF de tiroide s'identifiquen les mateixes cèl·lules encara que amb molta escassa representació. L'estudi immunohistoquímic sobre el bloc cel·lular mostra positivitat per CK7, TTF1, CEA i negativitat per tiroglobulina. El diagnòstic citològic va ser d'un carcinoma no cèl·lula petita, amb un comentari en que l'estudi immunohistoquímic, valorat en el context clínic, era compatible amb adenocarcinoma d'origen pulmonar.

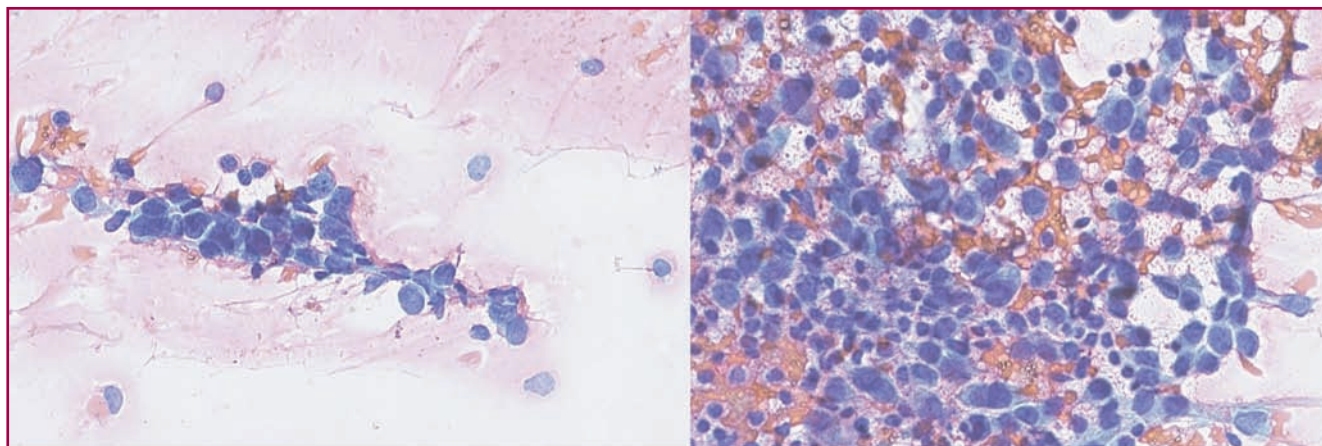


Figura 1.

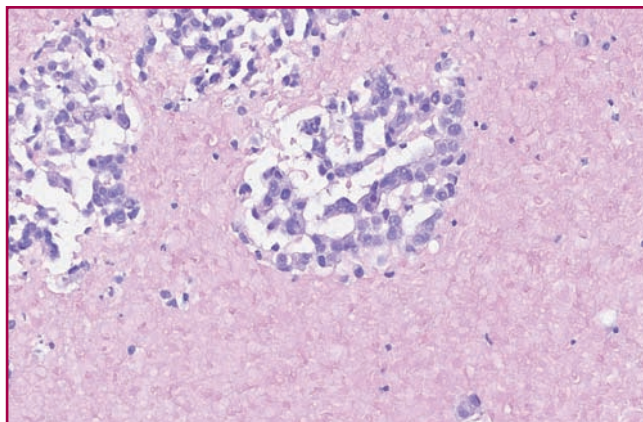


Figura 2.

L'estudi de mutació del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) va ser negatiu, i sense translocació d'ALK.

Donat el bon estat general del pacient, la troballa d'hipertiroidisme en l'anàlisi de rutina i la falta de resposta al tractament d'adenocarcinoma de pulmó, i davant del nòdul tiroïdal amb adenopaties laterocervicals, es reavalua el cas. Es realitza sobre el bloc cel·lular de la PAAF prèvia del gangli limfàtic laterocervical un estudi immunohistoquímic de calcitonina que resulta positiu. Es fa una nova broncoscopia i la biòpsia bronquial mostra infiltració de mucosa amb permeació limfàtica per un carcinoma no cel·lula petita pobrament diferenciat, formant focalment estructures glandulars. El tumor és positiu per CK7, TTF1 i per calcitonina (fig. 3). Es reorienta el cas com carcinoma medul·lar de tiroide amb metàstasi pulmonar.

Discussió

El carcinoma medul·lar de tiroide s'origina de les cèl·lules C parafol·liculars i representa entre un 3% i un 12% dels carcinomes de tiroide. La majoria (70-85%) són esporàdics i es donen en adults (50 anys), són lleugerament més freqüents en dones i es presenten com a nòdul solitari. Els casos familiars tenen una herència autosòmica dominant d'alta penetrància, amb mutació en la línia germinal del oncogen RET. Es poden presentar de forma aïllada (carcinoma medul·lar de tiroide familiar) o com a part de la síndrome MEN2A i MEN2B. A diferència de les formes esporàdiques, els casos familiars solen ser múltiples i bilaterals, es donen en una edat més jove, sobretot en la síndrome MEN2B i s'acompanyen d'hiperplàsia de cèl·lules C a la resta de tiroide.

En la PAAF, els tret citològics que orienten a carcinoma medul·lar són la presència en més o menys proporció de cèl·lules fusiformes i epitelioides, l'aparença cel·lular plasmocitoide i la cromatina nuclear granular sense nuclèol prominent amb cert aspecte neuroendocrí. Les cèl·lules també poden presentar pleomorfisme nuclear i hi pot haver bi o multinucleació. Més inconstant són els grànuls citoplasmàtics azurofílics amb tinció de May-Grünwald-Giemsa i la presència d'inclusions nuclears citoplasmàtiques. Entre un 30% i un 80% dels carcinomes medul·lars s'identifiquen en la citologia material amiloide, una troballa que pot ser d'ajuda diagnòstica. Malgrat tot, el carcinoma medul·lar de tiroide té una gran variabilitat citomorfològica, havent-se descrit molts diferents patrons citoarquitecturals: rosetoide, pseudopapil·lar, papil·lar, trabecular, glandular (tubular o folicul·lar), de cèl·lules

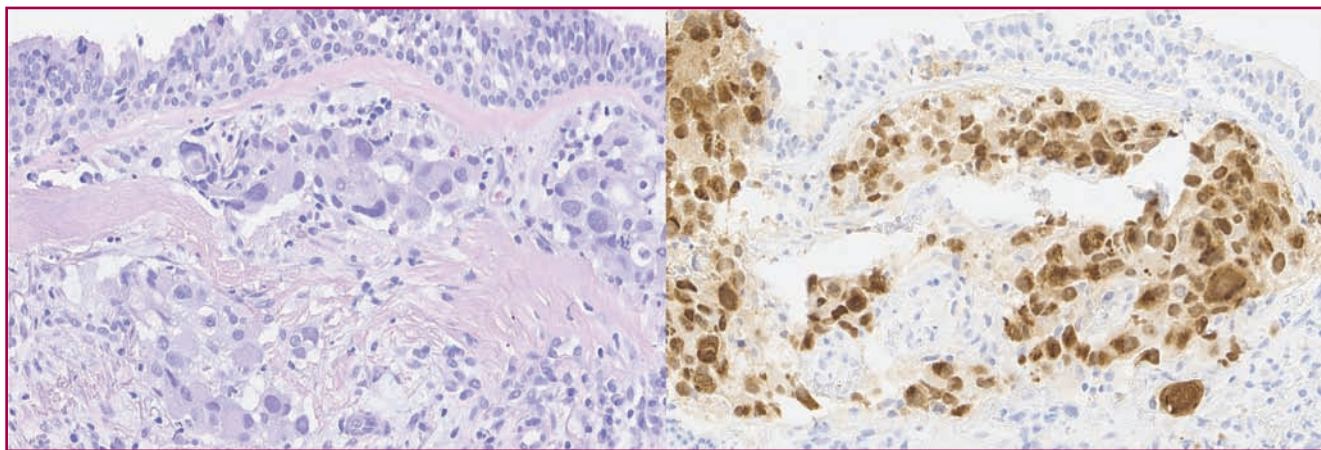


Figura 3.

oncocítiques, cèl·lula petita, mucinós, cèl·lules clares, escamoide, melanòtic, cèl·lules gegants i anaplàsic. Exceptuant la variant de cèl·lula petita, amb comportament més agressiu, aquests diferents patrons no tenen implicació pronòstica però amplien el diagnòstic diferencial, i poden dificultar o ser causa d'error diagnòstic per citologia i/o histologia, tant amb d'altres carcinomes de tiroide com en malaltia metastàtica, sobretot quan no hi ha evidència de nòdul tiroïdal. En concret, el patró glandular (tubular i fol·licular), que és poc freqüent i rarament és el patró predominant, pot confondre amb un tumor fol·licular de tiroide i, fora de tiroide, amb un adenocarcinoma. Tot i les dificultats que pot plantejar, el carcinoma medul·lar té un perfil immunohistoquímic característic, essent l'expressió de calcitonina molt específica i amb una sensibilitat superior al 90%, encara que cal tenir en compte, sobretot en citologia o amb escàs material, que la positivitat pot ser focal. En els casos que són calcitonina negatius, la positivitat per CEA monoclonal, menys específica però encara més sensible que la calcitonina, juntament amb la positivitat per marcadors neuroendocrins i per TTF1 i la negativitat per tiroglobulina orienten el diagnòstic.

La forma de presentació més freqüent del carcinoma medul·lar de tiroide esporàdic és com a nòdul tiroïdal o adenopatia laterocervical palpables i en un 10-15% es presenta amb metastasi a distància, sobretot a mediastí, fetge, pulmons i os. Per altra banda, i en relació al present cas, cal tenir en compte que encara que el carcinoma de pulmó (i en concret l'adenocarcinoma) és després del renal el que més freqüentment metastatitza a tiroide, la metastasi clínica a tiroide és baixa, amb una incidència entre 1,4-3% dels càncers a nivell de tiroide, tot i ser una glàndula molt vascularitzada.

En el cas que il·lustrem, la presentació clínica d'una neoplàsia que semblava primària pulmonar, la pobre diferenciació tumoral amb cèl·lules de nucli gran i irregular i la formació d'estructures glandulars al bloc cel·lular, juntament amb el perfil immunohistoquímic realitzat (CK7+, TTF1+, CEA+, tiroglobulina-), van portar a l'error diagnòstic. No tenim peça quirúrgica per determinar el patró morfològic del tumor, però un cop revisada la citologia i amb la biòpsia bronquial creiem que es tracta d'un carcinoma medul·lar menys diferenciatiu, amb un patró glandular/tubular, identificat tant en el bloc cel·lular de la PAAF laterocervical com en la biòpsia bronquial. Valorada la citologia, els trets que afavo-

rrien aquest diagnòstic són el citoplasma ampli en moltes de les cèl·lules amb cert aspecte plasmocitoide i el nucli amb cromatina irregular i nuclèol poc prominent en relació a la elevada atípia cel·lular. En contra, destaca també la irregularitat nuclear, la important atípia i un patró glandular ben definit en el bloc cel·lular.

Conclusions

El carcinoma medul·lar de tiroide malgrat té unes característiques citohistològiques conegudes, es considerat dins dels «grans simuladors» d'altres neoplàsies, donada la variabilitat morfològica en que es pot presentar. Es per això que s'ha de tenir sempre present en el diagnòstic diferencial, tant amb d'altres tumors de tiroide com en les metastasis a d'altres òrgans. Quan es planteja, com és en aquest cas, la possibilitat d'un adenocarcinoma de pulmó, cal tenir present que ambdós tumors tenen un perfil immunohistoquímic «bàsic» similar (TTF1+, CK7+, CEA+, tiroglobulina-). Quan s'inclou en el diagnòstic diferencial el carcinoma medul·lar, la distinció és fàcil amb l'estudi immunohistoquímic de marcadors neuroendocrins (cromogranina, sinaptofisina) i sobretot calcitonina, altament específica i molt sensible per carcinoma medul·lar. També cal tenir present que malgrat l'adenocarcinoma de pulmó és dels tumors que més metastatitza a tiroide, la presentació clínica com a metastasi tiroïdal és poc freqüent, donat que no és un òrgan receptor de metastasis.

Bibliografia

- Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid* 2012;22(3): 258-68.
- Forrest CH, Frost FA, de Boer WB, Spagnolo DV, Whitaker D, Sterrett BF. Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1998; 84(5):295-302.
- Green I, Ali SZ, Allen EA, Zakowski MF. A spectrum of cytomorphologic variations in medullary thyroid carcinoma. Fine-needle aspiration findings in 19 Cases. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1997;81(1): 40-4.

Harach HR, Williams ED. Glandular (tubular and follicular) variants of medullary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1983;7(1):83-97.

Papotti M, Sambataro D, Pecchioni C, Bussolati G. The pathology of medullary carcinoma of the thyroid: review of the literature and personal experience on 62 cases. *Endocr Pathol* 1996;7(1):1-20.

Pusztaszeri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2014;21(1):26-35.

Uribe M, Fenoglio-Preiser CM, Grimes M, Feind C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Clinical, pathological and immunohistochemical features with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985;9(8):577-94.

Miofibroblastoma de mama

A. Lerin, V. Baena, R. Bejarano, E. Marti

Hospital del Vendrell. Tarragona

Cas clínic

Home de 51 anys que consulta al nostre centre per un nòdul localitzat al quadrant superoextern de la mama esquerra que ha augmentat de mida en els darrers 2 anys. L'ecografia que se li realitza mostra una imatge hipoeoica ben delimitada d'uns 28 x 17 mm, amb un lleu augment de la vascularització orientada com a probable fibroadenoma. Se li realitzà una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) i es van rebre dues xeringues amb material serohemàtic parcialment coagulat.

Troballes citològiques

Microscòpicament s'observen extensions citològiques i bloc cel·lular de fons hemàtic constituïts per abundant estroma fusocel·lular, molt cel·lular amb atípia nuclear. No es va observar cel·lularitat epitelial. El diagnòstic va ser d'extensions citològiques i bloc cel·lular **suggestius de tumor phyllodes** (figs. 1 i 2).

Troballes histològiques

Posteriorment es va realitzar l'exèresi de la lesió en una tumorectomia de 80 x 65 mm amb fus cutani de 40 x 10 mm i una superfície externa d'aspecte adipós. En realitzar seccions, va observar-se una lesió ben delimitada, sòlida de coloració rosada de 25 x 20 mm. Histològicament es tractava d'una tumoració de característiques benignes, constituïda per feixos de cèl·lules allargades, sense signes d'atípia ni figures de mitosi, alternant zones densament cel·lulars, amb nuclis disposats en estacada amb zones més laxes. Es van identificar abundants vasos i ocasionals hemosideròfags. Es va realitzar un estudi immunohistoquímic i les cèl·lules van ser positives per CD34, vimentina i receptors d'estrògens i progesterona, un Ki67 del 2% i negatives per S-100, actina, citoqueratina Cocktail, desmina, enolasa i CD117. Amb aquesta histologia i perfil immunohistoquímic el diagnòstic histològic va ser de **miofibroblastoma** (fig. 3).

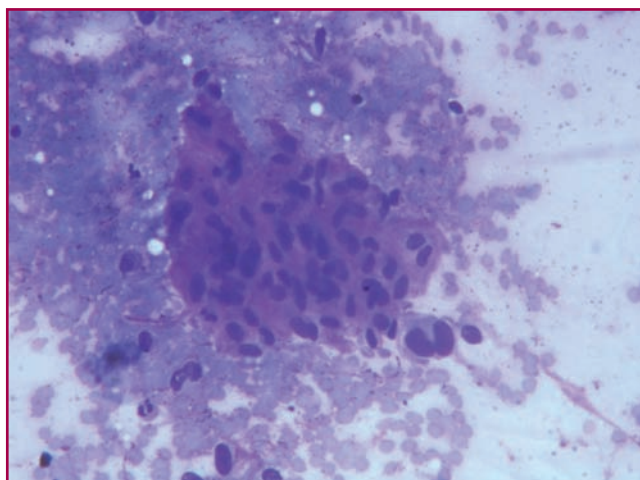


Figura 1.

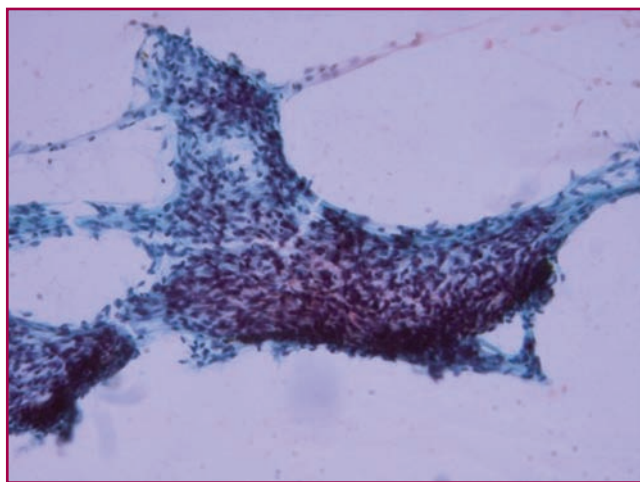


Figura 2.

Conclusions

El miofibroblastoma és un tumor mesenquimàtic relativament rar que es presenta al parènquima mamari. Pot aparèixer tant en dones com en homes entre 25 i 87 anys, ocasionalment associat a ginecomàs-

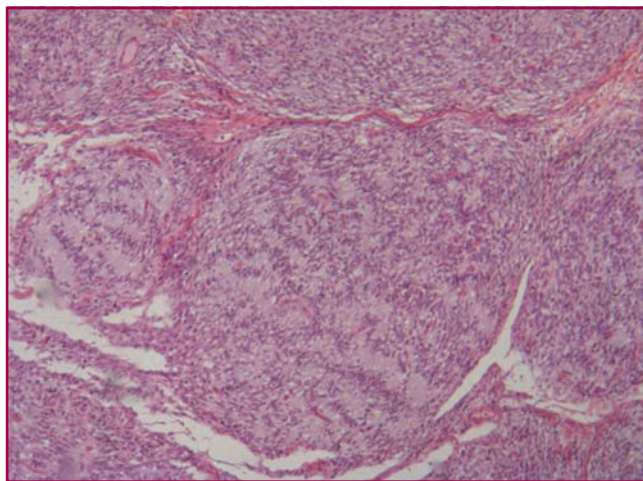


Figura 3.

tia. Sol presentar-se com un nòdul solitari de creixement lent. Radiològicament és una lesió sòlida, ben circumscrita que pot tenir microcalcificacions. Des del punt de vista macroscòpic, està ben delimitat i no encapsulat i no solen superar els 3 cm. Histològicament està constituït per cèl·lules fusiformes que for-

men feixos intercalats amb bandes de col·làgen eosinofílic. Alguns casos poden ser hipercl·lulars, amb atípia cel·lular i marges infiltratius, cèl·lules epitelioides i canvis mixoides o fibrosos a l'estroma. En ocasions pot aparèixer metaplàsia òssia, cartilaginosa o de muscul llis. No sol presentar necrosi i les figures de mitosi són rares. No són freqüents ductes o lòbuls mamaris atrapats dins la lesió. Les cèl·lules mostren una positivitat variable i difusa per vimentina, desmina i CD34. També poden mostrar positivitat variable per actina, Bcl-2, CD99, CD10, receptors d'estrògens, progesterona i andrògens. La varietat de miofibroblastoma en estacada està descrita en ganglis limfàtics i parènquima mamari d'homes i mostren un patró on predominen els nuclis en estacada i cossos de Verocay-like. Amb aquestes característiques el diagnòstic diferencial d'aquests tumors s'ha de fer amb un schwannoma. Es poden diferenciar segons el perfil immunohistoquímic, el miofibroblastoma expressa CD34 i desmina i és negatiu per S-100, al contrari que els schwannomes. Es pot confirmar el diagnòstic mitjançant la demostració de la pèrdua monoal·lèlica del gen FOXO1 mitjançant hibridació *in situ* fluorescent (FISH).

Bibliografia

Magro G, Foschini MP, Eusebi V. Palisaded myofibroblastoma of the breast: a tumor closely mimicking schwannoma. Report of 2 cases. *Hum Pathol* 2013;44(9):1941-6. doi: 10.1016/j.humpath.2013.01.018. Epub 2013 Apr 8.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Tenth edition.

Sharma A, Sen AK, Chaturvedi NK, Yadav R. Myofibroblastoma of male breast: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50(2):326-8.

Sunil R, Lakhani, Ian O. Elis, Stuart J. Schnitt, Puay Hoon Tan, Marc J van de Vijver. Tumours of the breast. World Health Organization Classification of Tumors.

Coriocarcinoma primario mediastínico

Edwin Mejía, Ignasi Guasch*, Xavier Saenz

Servicio de Anatomía Patológica

*Servicio de Radiodiagnóstico

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

Introducción

Los tumores de células germinales extragonadales (TCGE) son tumores raros de localización mediastínica más frecuente. Divididas arbitrariamente en formas puras y mixtas; al igual que sus homólogas gonadales, con un predominio de los seminomas y teratomas, respectivamente. Otros mucho más raros aún como el coriocarcinoma (1) tienen un grado de agresividad mucho mayor y de menor respuesta terapéutica, por lo que el diagnóstico morfológico es de capital importancia para definir el tratamiento y pronóstico de la entidad.

Materiales y métodos

Presentamos el caso de un hombre de 59 años que consulta por aumento del volumen mamario bilateral, no doloroso, de aproximadamente 2 meses de evolución, ligera pérdida ponderal, disnea de moderados esfuerzos y tos moderada no productiva.

En la exploración física se detecta discreto aumento bilateral del volumen mamario, no doloroso, sin alteraciones cutáneas y sin adenopatías periféricas palpables.

La analítica general pone de manifiesto un marcado incremento de la gonadotropina coriónica humana (β -GCh) y moderado incremento de testosterona y estradiol.

Con los diagnósticos de varicocele leve y ginecomastia se realiza una TC de tórax que muestra una masa tumoral mediastínica, voluminosa (60 x 84 x 53 mm), sólido-quística, con extensa área central de necrosis y bordes periféricos engrosados con captación intensa del contraste endovenoso y algunas adenopatías mediastínicas paratraqueales de tamaño significativo (fig. 1), con el que se concluye: ginecomastia se-

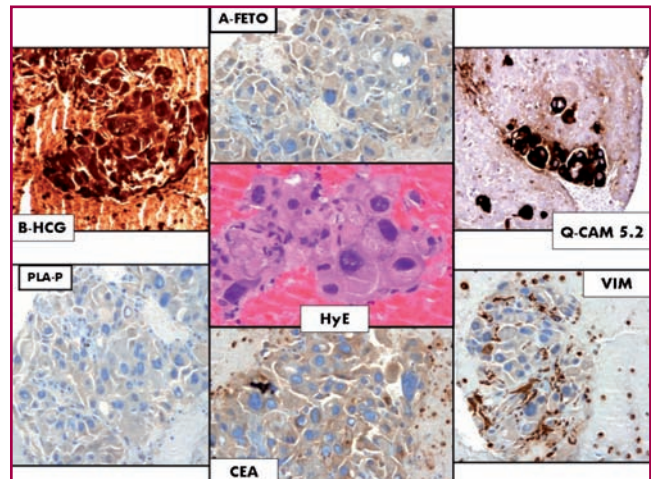


Figura 1.

cundaria a producción hormonal tumoral, se procede a realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) por ultrasonografía endoscópica (EUS-PAAF) para el diagnóstico definitivo.

Resultados

Las extensiones citológicas identifican celularidad epiteliode de gran tamaño, con marcado pleomorfismo e hipercromasia nuclear, con uno o varios núcleos prominentes y citoplasma amplio anfófilo que recuerdan a las células citotrofoblásticas coriales (fig. 2). Se realiza un bloque celular con los mismos hallazgos citológicos, con inmunohistoquímica positiva para β -GCh y queratina CAM 5.2 y negatividad para alfafetoproteína, vimentina, CEA y PLA-P, entre otras (fig. 3). Con estos hallazgos clínicos y radiológicos se emite el diagnóstico citológico de TCGE de componente coriocarcinoma en la muestra obtenida. Descartada la patología tumoral primaria gona-

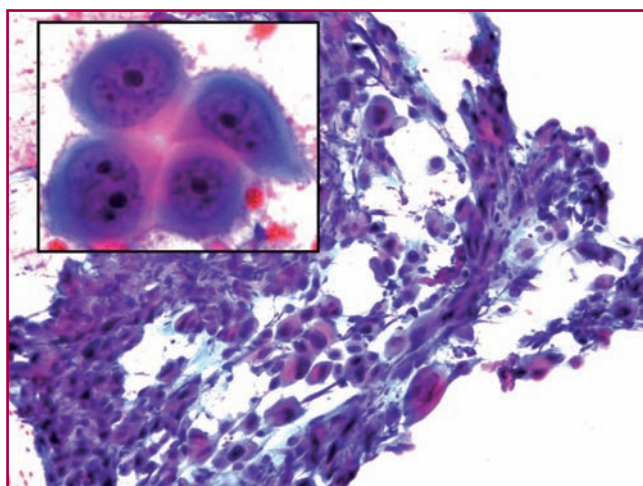


Figura 2.

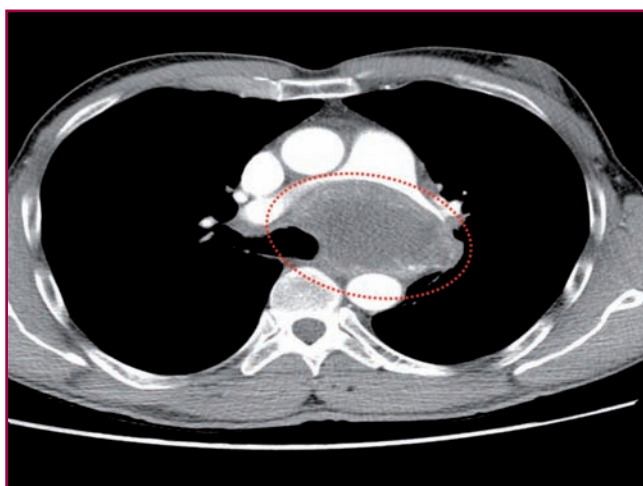


Figura 3.

dal o de otra localización y habiéndose comprobado en la pieza quirúrgica escisionada la ausencia de otros componentes tumorales, se establece el diag-

nóstico definitivo de TCGE tipo coriocarcinoma primario mediastínico.

Discusión

Los TCGE representan el 3-4% de los tumores gonadales (2), siendo el teratoma más frecuente y el mediastino su localización preferente. Sin embargo, otros como el coriocarcinoma suelen aparecer de manera ocasional en esta localización.

El coriocarcinoma es un tumor maligno poco común, consistente en formas de origen gestacional (placentario) y formas no gestacionales (tejidos extraplacentarios) (1) como en nuestro caso. Se presenta con menor frecuencia que el seminoma, su incidencia mayor está entre 20 y 30 años, de crecimiento rápido y pronóstico malo a corto plazo. Se presenta con síntomas compresivos de vías y/o síndromes paraneoplásicos como la ginecomastia descrita en nuestro caso.

Asocia una alta mortalidad, con una supervivencia menor que los otros tumores germinales (3% anual) ensombrecidos por frecuentes metástasis en cerebro, pleura e hígado.

Se ha reportado su asociación a alteraciones cromosómicas (isocromosomas p12) y alteraciones hematológicas como la leucemia megacariocítica, entre otros, y con trastornos genéticos como el síndrome de Klinefelter (3).

Por su rareza, se debe excluir el origen gonadal con estudios seriados de testículos y retroperitoneo.

El tratamiento quimioterápico de elección basado en el esquema BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) y la radioterapia se consideran poco efectivas en este tipo de tumor, y el control de la remisión se basa en los niveles de β -GCh y la disminución del tamaño de la masa tumoral⁴.

Bibliografía

Corpa-Rodríguez ME, Fernández-Lahera J, Guadalajara-Labajo H, Vázquez-Peillo JC, Martín de Serrano MN, Sánchez-Giron JG. Arch Bronconeumol 2009;45:153-5.

Knap RH, Hurt RD, Payne WS, Farrow GM, Lewis BD, Hahn RG, et al. Malignant germ cell tumors of the mediastinum. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89:82-9.

Hasle H, Jacobsen BB. Mediastinal germ cell tumor associated with Klinefelter syndrome. A report of case and review of the literature. Eur J Pediatric 1992;151:735-9.

Neef H. The role of surgery in diagnosis and treatment of mediastinal malignancies. Lung 1990; 168(Suppl):1153-61.

Nòdul umbilical com a presentació d'un mesotelioma peritoneal. Correlació cito-radiològica

R. Muns, M. Abadal, M.J. Fantova, S. Casals, C. Parra, A. Buscà
Hospital de Mataró

Cas clínic

Dona de 77 anys que ve per un nòdul umbilical, del que es fa una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF).

Troballes citològiques

La citologia mostrava gran quantitat de cèl·lules aïllades i en grups poc cohesius, alguns d'ells d'estructura glandular, amb citoplasmes ocasionalment vacuolats i nuclis sovint excèntrics, grans, discretament irregulars, amb nuclèols. Igualment es veien cèl·lules mesotelials, sovint reactives. El diagnòstic citològic va ser d'adenocarcinoma amb cèl·lules en «anell de segell».

Es va fer una punció de líquid ascític on es va veure una gran quantitat de cèl·lules mesotelials formant mòrcoles i grups papil·lars, i molt escasses cèl·lules amb citoplasmes vacuolats, de característiques semblants a les de la PAAF. La nostra interpretació va ser

que es tractava d'un líquid amb una marcada reacció mesotelial i amb mínima evidència d'adenocarcinoma. En el bloc cel·lular totes les cèl·lules tenien característiques de mesoteli.

Radiologia

Als pocs dies es va fer una TC que va mostrar plaques pleurals calcificades, ascites, engruiximent de la paret gàstrica, engruiximent, nodularitat i hiperdensitat de l'oment i nòduls al melic i a buit esquerre. Radiològicament, el diagnòstic diferencial es planteja entre carcinomatosis peritoneal, limfomatosis, mesotelioma, peritonitis infecciosa (tbc), pseudomixoma peritoneal i carcinoma serós primari. Donada la presència de plaques pleurals, es va suggerir com a més probable el diagnòstic de mesotelioma. Interrogada la pacient, va manifestar haver treballat 30 anys abans a una fàbrica d'uralita.

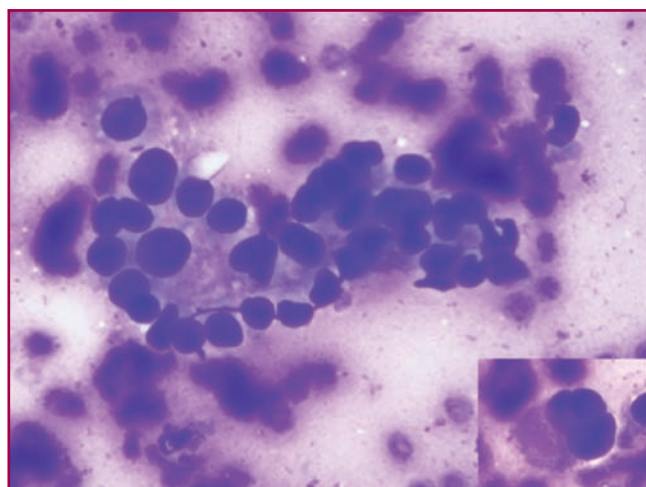


Figura 1.

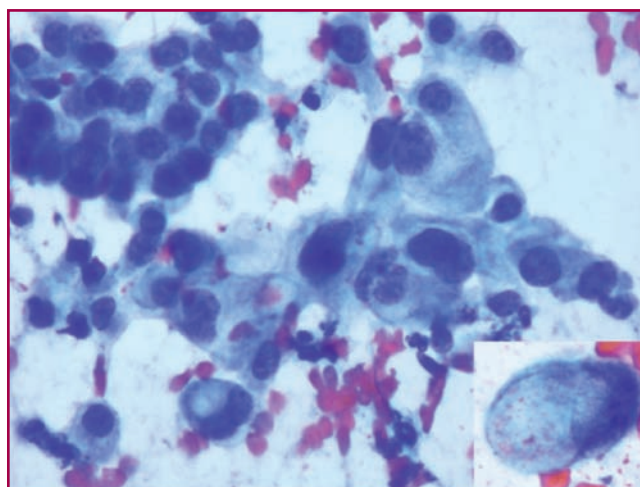


Figura 2.



Figura 3.

Es va fer una nova PAAF del nòdul amb la intenció de fer un estudi immunocitoquímic, on es va observar que la totalitat de les cèl·lules, tant les d'aparença mesotelial com les que semblaven un adenocarcinoma en anell de segell, eren positives per calretinina i negatives per a CEA i MOC31. Aquest perfil descartava que es tractés d'un adenocarcinoma, i tot i que l'atípia en aquestes cèl·lules no exclouïa del tot un procés reactiu, les dades de la TC eren incompatibles amb una reacció mesotelial benigna. La conclusió doncs va ser que es tractava d'un mesotelioma.

Troballes histològiques

A fi de realitzar un estudi molecular es va fer una biòpsia amb agulla gruixuda del nòdul umbilical, que

va mostrar una infiltració per cèl·lules poligonals focalment amb aparença en «anell de segell» en petits grups o formant túbuls. L'estudi immunohistoquímic va mostrar expressió de marcadors mesotelials (calretinina, WT1, CK7) i negativitat per a marcadors epitelials (CEA, Ber-Ep4, MOC31, CD15). El diagnòstic va ser de mesotelioma maligne epitelioid.

Conclusions

Aquest cas ens mostra algunes característiques de les cèl·lules mesotelials que ens poden confondre. Les cèl·lules dels mesoteliomes poden tenir moltes formes diferents i formar moltes estructures diferents, tal i com ho reflecteixen les seves múltiples subclassificacions (deciduoide, de cèl·lula petita, rabdoide etc). En ocasions, les dades radiològiques ens permeten arribar a un diagnòstic que basant-nos tant sols en la citologia no s'hagués pogut fer.

Bibliografia

- Husain AN, Colby T, Ordóñez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. Arch Pathol Lab Med 2013;137:647-67.
- Churg A, Allen T, Borczuk A, Cagle PT, Galateau-Sallé F, Hwang H, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. Am J Sur Pathol 2014;38:990-8.

Cordoma lumbar

M. Turell, G. Esteve

Hospital Josep Trueta. Girona

Caso clínico

Hombre de 79 años, sin antecedentes patológicos a destacar que presenta cuadro de 3 meses de evolución de dolor lumbar irradiado por trayecto nervioso L4. Se realizan pruebas de imagen, punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y biopsia con aguja gruesa.

Resultados de las pruebas de imagen

La resonancia magnética, la tomografía computarizada (TC) de columna lumbar y la gammagrafía ósea mostraban una masa osteolítica de 20 x 22 x 18 mm localizada en margen posterior del cuerpo vertebral de L4 con captación de contraste. La lesión fue orientada como probable origen metastásico.

Posteriormente se realizó una TC toracoabdominal sin objetivarse otra lesión tumoral.

Hallazgos citológicos

El estudio citológico muestra extensiones moderadamente celulares constituidas por células que se dis-

ponen sueltas y en grupos, rodeadas de una matriz fibrilar metacromática. Estas células son redondeadas, de tamaño intermedio de aspecto epiteliode con núcleo de disposición central o excéntrica con cromatina fina y ocasionales nucléolos pequeños. Algunas de estas células presentan un mayor tamaño con amplio citoplasma vacuolado (*physalipferous cells*).

Hallazgos histológicos

Se recibieron tres cilindros de tejido en los cuales se puede apreciar una tumoración constituida por células con las características anteriormente descritas, que se disponen en nidos y cordones rodeadas por la matriz fibrilar. En el estudio inmunohistoquímico estas células mostraban positividad para S100, CK AE1/AE3 y vimentina y negatividad para TTF-1, napsina-A y antígeno prostático específico (PSA).

Diagnóstico

Tumor de la notocorda compatible con cordoma.

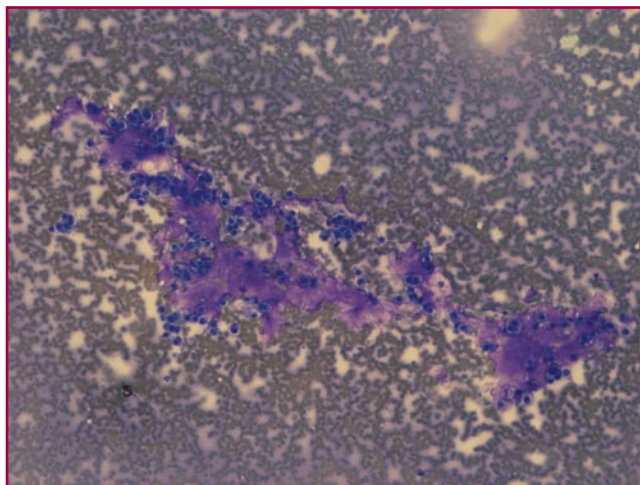


Figura 1. Extensión citológica. GIEMSA.

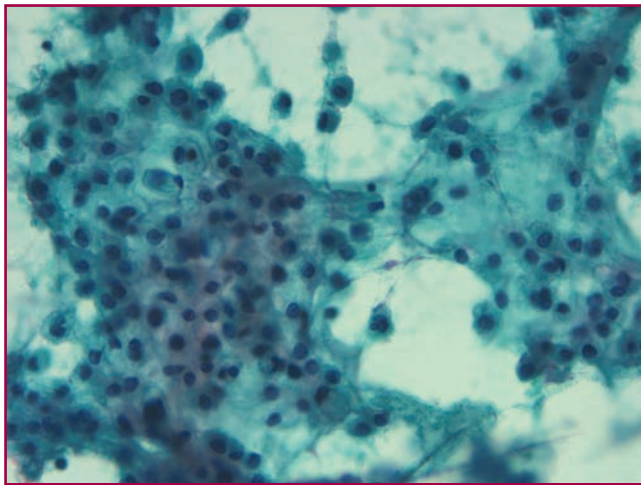


Figura 2. Extensió citològica. Papanicolaou.

Discusión

El cordoma es un tumor raro primario de hueso que tiene origen en remanentes de la notocorda fetal. Corresponde al 5% de los tumores primarios de hueso, presentándose la mayoría en hombres adultos y raramente en menores de 20 años. La mitad de estos

tumores son de localización sacra, seguido de base de cráneo y resto de la columna. Los síntomas dependen de la localización, si bien el dolor casi siempre está presente.

Radiográficamente se presenta como una lesión con áreas de destrucción ósea, pudiéndose observar trabéculas óseas residuales y calcificaciones.

Macroscópicamente, son tumores lobulados, de consistencia blanda, blanco-grisáceos y de aspecto gelatinoso. Se clasifican en convencionales, condroides y dediferenciados. En cuanto a la inmunohistoquímica, las células tumorales presentan positividad para citoqueratinas, EMA, S100 y *brachyury*, teniendo este marcador una alta especificidad en estos tumores.

El diagnóstico diferencial del cordoma de localización espinal y sacra debe hacerse en primer lugar con un carcinoma metastásico. También se debe hacer el diagnóstico diferencial con un condrosarcoma.

En cuanto al tratamiento, los mejores resultados se obtienen con una resección quirúrgica radical, seguida de radioterapia. Estos tumores no responden a la quimioterapia y presentan altas tasas de recurrencia debido a la dificultad de una resección completa.

Bibliografía

- Crapanzano JP, Ali SZ, Ginsberg MS. Chordoma: a cytologic study with histologic and radiologic correlation. *Cancer* 2001;93(1):40-51.
- Finley JL, Silverman JF, Dabbs DJ. Chordoma: diagnosis by fine-needle aspiration biopsy with histologic, immunocytochemical, and ultrastructural confirmation. *Diag Cytopathol* 1986;2(4):330-7.
- Jo VY, Hornick JL, Qian X. Utility of brachyury in distinction of chordoma from cytomorphologic mimics in fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Diagn Cytopathol* 2014;42(8):647-2.
- Kay PA, Nascimento AG, Unni KK. Chordoma. Cytomorphologic findings in 14 cases diagnosed by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2003;47(2):202-8.
- Thorton E, Krajewski KM, O'Regan KN. Imaging features of primary and secondary malignant tumours of the sacrum. *The British Journal of Radiology* 2012;85:279-86.

IX CONGRÉS CATALÀ DE CITOPATOLOGIA

Hotel Tryp Bellver
Palma de Mallorca
29-31 de maig de 2015



www.citopat.cat



Autor: Dr. Jordi Temprana-Salvador
1r Premi. Concurs pòster divulgatiu

Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA:
M. Magdalena García Bonafé

VICE-PRESIDENTA:
Carmela Iglesias Felip

SECRETARI:
Jordi Temprana Salvador

TRESORERA:
M. José Fantova Cosculluela

VOCAL:
Clarisa González Mínguez

VOCAL:
Antònia Bauzá López

Comité organizador

M. García Bonafé
C. Iglesias
J. Temprana-Salvador

M.J. Fantova
C. González
A. Bauzá

Comité científic

N. Baixeras
C. Dinarès
S. Martínez

N. Pardo
X. Tarroch

Programa

Divendres, 29 maig:

- 11.00 h Lliurament de documentació.
Cafè.
- 11.30 h **Conferència inaugural: Actualización en Citología pulmonar: problemas diagnósticos mas frecuentes.**
Dra. Maria Dolores Lozano.
Clínica Universidad de Navarra.
Moderadora: M. García-Bonafé.
- 12.15 h **Comunicaciones orales (I).**
Moderadores: Antònia Bauzá,
M^a José Fantova
- 14.00 h Dinar de treball.
- 16.00 h **Roda de casos.**
Coordina: Dr. R.Muns

Dissabte, 30 maig:

- 9.00 h. **Asamblea de la Societat.**
- 9.30 h. **Conferència: Diagnóstico molecular en citología pulmonar.**
Dra. Maria Dolores Lozano.
Clínica Universidad de Navarra.
Moderadora: M. García-Bonafé
- 10.30 h Descans.
Cafè i discussió de pòsters.
- 11.00 h **Comunicaciones orales (II).**
Moderadores: Clarisa González,
Carmela Iglesias
- 12.15 h **Seminari de casos**
Dra. Maria Dolores Lozano.
Clínica Universidad de Navarra.
- 13.45 h **Acte de cloenda.**
Lliurament de diplomes i premis.

Actualización en citología pulmonar

M. Dolores Lozano Escario

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción

La citología se ocupa del diagnóstico de múltiples patologías mediante el estudio directo de las células de un determinado órgano o tejido, así como del análisis de células descamadas y líquidos corporales. La práctica clínica, especialmente la oncología, reclama actualmente cada vez más diagnósticos rápidos, completos y reproducibles con procedimientos poco invasivos. La citología, con sus ventajas y sus limitaciones, responde en gran parte a esta demanda. Al permitir el diagnóstico anatomopatológico con muestras celulares (punción-aspiración con aguja fina, PAAF) obtenidas con técnicas mínimamente invasivas, la importancia clínica de la citología ha crecido considerablemente en los últimos años¹⁻³.

Por otra parte, hoy día el diagnóstico citológico se completa con técnicas complementarias que antes eran patrimonio de biopsias y piezas quirúrgicas. Técnicas como inmunocitoquímica, hibridación *in situ*, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otros procedimientos de biología molecular se aplican a muestras citológicas de forma rutinaria, colaborando en la precisión diagnóstica y permitiendo las terapias personalizadas. Además se abre un amplísimo campo de investigación diagnóstica y funcional basado en la célula⁴⁻⁹.

Junto a esto es importante el hecho de que el procesamiento de las muestras citológicas es más rápido que el de una biopsia convencional. Esto permite realizar diagnósticos el mismo día de la obtención de la

muestra, con importantes implicaciones en la toma de decisiones por parte de los clínicos y la instauración rápida de tratamientos específicos. Por todas estas razones, entre otras, la citología hoy día es extremadamente relevante en la actividad asistencial, en particular en aquellas situaciones clínicas en las que es difícil la obtención de una biopsia.

Diagnóstico por PAAF de lesiones de pulmón y mediastino: vías de abordaje.

Ventajas y limitaciones

La práctica clínica actual demanda diagnósticos acertados con técnicas poco invasivas. De ahí el creciente valor de la PAAF. El pulmón no es una excepción a esta tendencia. Las técnicas de abordaje para tomas de muestra de pulmón y ganglios mediastínicos permiten el diagnóstico de patología pulmonar, así como establecer el estadio del cáncer de pulmón reduciendo la necesidad de cirugía. En este texto revisaremos las distintas técnicas de abordaje, sus ventajas, desventajas e indicaciones.

La tabla 1 resume las vías de abordaje para la realización de PAAF de lesiones pulmonares y mediastínicas.

PAAF transtorácica y TC

Técnica de punción más utilizada en lesiones periféricas. Permite la obtención directa de muestras citológicas y/o pequeñas biopsias de pulmón de forma percutánea a través del tórax y bajo control de TC. En manos de un radiólogo experimentado y con patólogo presen-

Tabla 1. Diagnóstico por PAAF de lesiones de pulmón y mediastino

PAAF transtorácica y TC
PAAF transbronquial y broncoscopia. Ultrasonografía endobronquial (EBUS). Navegación electromagnética
PAAF transesofágica y ecoendoscopia

te durante la exploración, el rendimiento diagnóstico es muy alto. Las complicaciones más frecuentes que limitan en cierta medida su uso son el desarrollo de neumotórax y la hemorragia pulmonar. La incidencia de neumotórax publicada en distintas series varía entre 9% y 54%, con una media alrededor del 20%. Estas complicaciones se relacionan con factores como: enfisema, tamaño de la lesión, longitud de la aguja en el parénquima pulmonar, número de ajustes de la aguja y experiencia del radiólogo y el patólogo¹⁰⁻¹³.

Las principales dificultades diagnósticas son comunes a otras vías de abordaje y se relacionan con:

- Muestreo adecuado.
- Lesiones muy pequeñas.
- Determinados tipos de tumor. En este sentido puede resultar difícil diferenciar un carcinoma bronquioalveolar (adenocarcinoma *in situ*) de una hiperplasia adenomatosa atípica o de una atipia reactiva de neumocitos.

PAAF transbronquial, broncoscopia y EBUS

La punción transbronquial (PTB) se ha consolidado como una técnica extremadamente útil en el abordaje diagnóstico del mediastino y de lesiones endobronquiales accesibles mediante el broncoscopio. Las indicaciones principales de esta técnica incluyen el diagnóstico de adenopatías mediastínicas, patología submucosa, afectación endobronquial e incluso nódulos pulmonares periféricos. Este abanico de posibilidades da una idea de la versatilidad de la técnica (figs. 1, 2, 3 y 4)^{14,15}.

La rentabilidad diagnóstica de la PTB es muy alta, sobre todo en el caso de afectación neoplásica de la región subcarinal o paratraqueal derecha. A pesar de todo, sigue siendo una técnica infrautilizada. Entre las razones esgrimidas para justificar esta creencia destacan la falta de experiencia (30%) y la imposibilidad de disponer de una valoración citológica *in situ* (14%). Esto hace que la rentabilidad diagnóstica oscile entre el 34% y el 78% según el centro y la prevalencia de patología maligna.

Una variación de esta técnica que está siendo aplicada ya en algunos centros es el uso de Navegación electromagnética con PAAF transbronquial, que permite el análisis de nódulos más periféricos. Esta técnica aumenta significativamente la rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia en el abordaje de nódulos pulmonares periféricos. Y es muy útil en el diagnóstico de nódulos pulmonares de difícil abordaje en pacientes con alto riesgo quirúrgico^{16,17} (fig. 5).

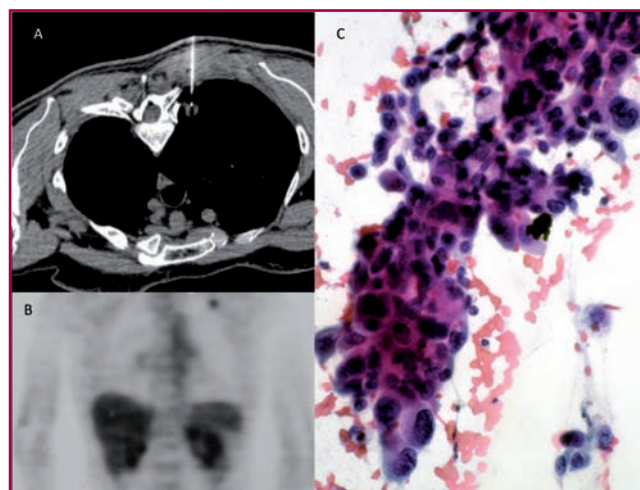


Figura 1. A) Imagen de PAAF guiada por TC. B) PET. C) Extensión citológica correspondiente a un adenocarcinoma.

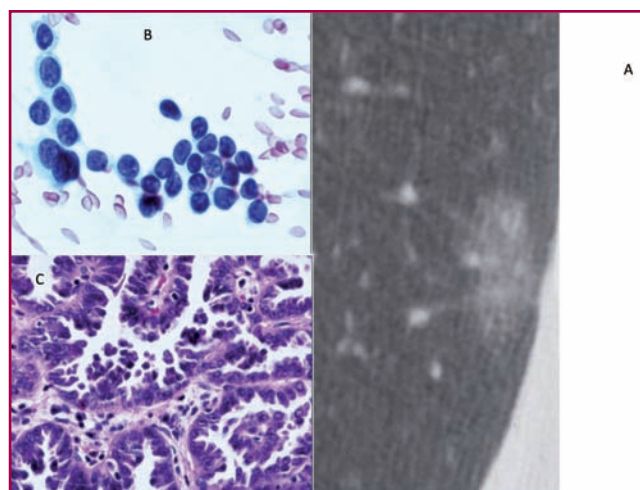


Figura 2. A) Imagen de TC. B) Extensión citológica. C) Corte histológico de un BAC no mucinoso (AIS).

Esta técnica se basa en tres pilares:

- La planificación virtual previa mediante TC.
- La navegación empleando conceptos de GPS con los que cualquier automovilista está familiarizado.
- Una sonda electromagnética dirigible que permite navegar en tiempo real hasta una lesión alejada y biopsiarla utilizando una pinza o una aguja de punción citológica.

La figura 6 muestra un broncoscopio e imágenes por navegación electromagnética.

Otra técnica en auge es la ultrasonografía endobronquial (EBUS, *endobronchial ultrasound*), similar a la ultrasonografía endoscópica. Permite la visualización a tiempo real de los ganglios en estudio. La ecobroncos-

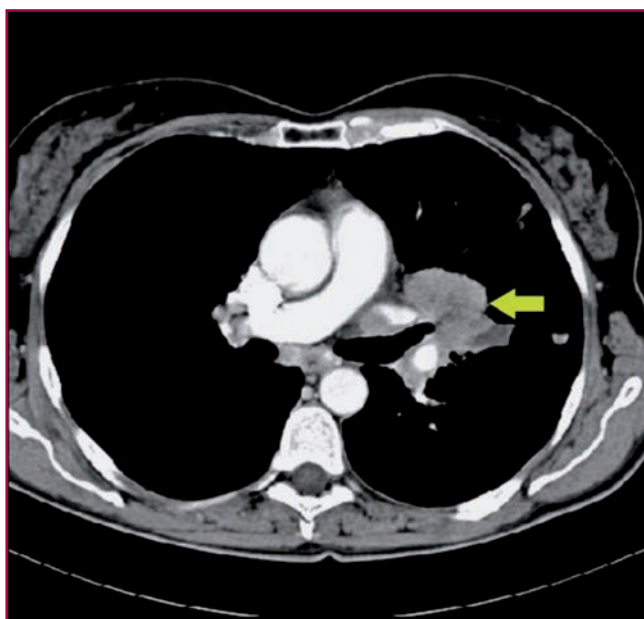


Figura 3. Ejemplo de una masa accesible a PAAF transbronquial.

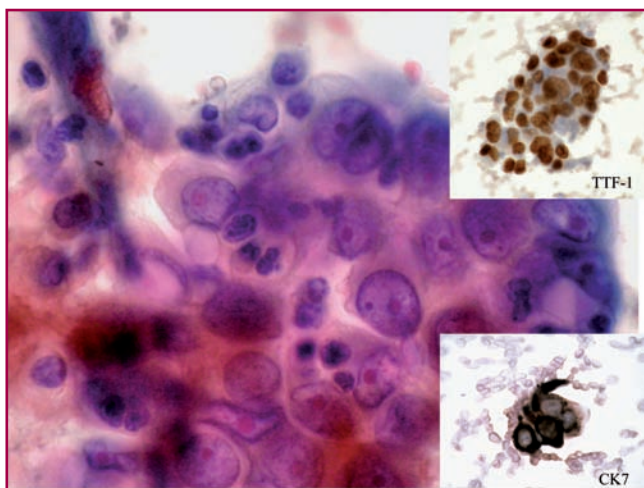


Figura 4. Adenocarcinoma de pulmón, TTF-1 y CK7 positivos.

copia lineal es una técnica que combina la broncoscopia tradicional con la ecografía (el broncoscopio flexible presenta un transductor ecográfico convexo en su punta), de forma que permite ver directamente la tráquea, los bronquios y sus ramificaciones, y obtener imágenes ecográficas de las estructuras que se encuentran en contacto con la pared bronquial, especialmente ganglios linfáticos mediastínicos. Gracias a esta tecnología es posible diagnosticar de forma rápida el cáncer de pulmón y determinar simultáneamente el estadio de la enfermedad, ya que se puede obtener de forma precisa una muestra por punción de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. Se tra-

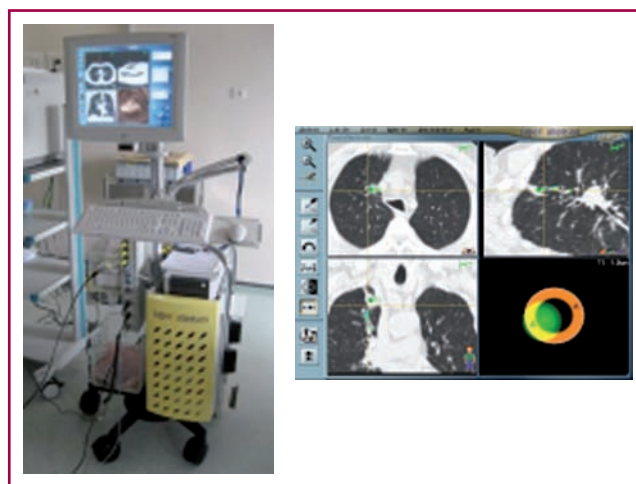


Figura 5. Broncoscopio, imágenes por navegación electromagnética.

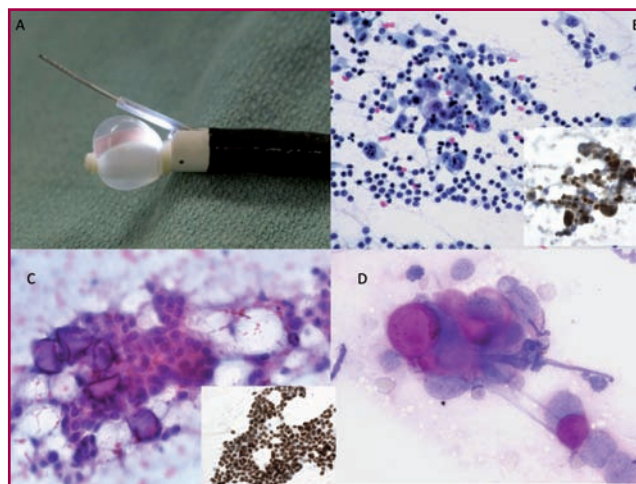


Figura 6. A) EBUS y ejemplos. B) melanoma metastásico en adenopatía mediastínica. Melan A muestra inmunoreactividad nuclear. C) Adenocarcinoma. Inmunoreactividad nuclear con TTF-1. D) Vacuolas PAS positivas en un adenocarcinoma pulmonar metastásico a ganglio mediastínico.

ta de una técnica diagnóstica mínimamente invasiva que se realiza en régimen de hospital de día y bajo sedación, por lo que el paciente puede ser dado de alta a las pocas horas de realizada la exploración. La ecobroncoscopia puede evitar así la realización de técnicas quirúrgicas más costosas e invasivas como la mediastinoscopia^{1,14,15} (fig. 6).

PAAF transesofágica y ecoendoscopia

La ultrasonografía endoscópica (USE) combina la endoscopia con la ecografía para conseguir imágenes ecográficas de 360° desde el interior del tubo diges-

tivo. Ello permite una muy buena visualización de las diferentes capas de la pared y de las estructuras adyacentes.

La USE-PAAF tiene un papel muy importante en el diagnóstico y la estadificación medistínica del cáncer de pulmón. Por un lado, tiene un fácil acceso a la mayoría de las estaciones ganglionares implicadas en el cáncer de pulmón y, especialmente en aquellas en las que las demás técnicas tienen dificultades (ventana aortopulmonar, subcarinales, paraesofágicas), tiene también una alta sensibilidad y especificidad incluso para adenopatías menores de 1 cm y además ofrece la posibilidad de obtener material citológico con una rentabilidad muy superior a las demás técnicas con una morbilidad despreciable. La tasa de complicaciones se cifra en menos del 1%. Las indicaciones de la USE-PAAF en mediastino son el diagnóstico de un cáncer primario o metastásico, así como la obtención de muestras de ganglios medistínicos para estadiaje del cáncer de pulmón y para diagnóstico de otras lesiones que afectan a este territorio ganglionar como tuberculosis, sarcoidosis o metástasis. Comparada con TC, tomografía por emisión de positrones (PET), mediastinoscopia y PAAF-TB, la USE-PAAF es una técnica más adecuada para la estadificación del cáncer de pulmón. Datos relativamente recientes demuestran que el uso combinado de la ultrasonografía endoscópica con punción (USE-PAAF) y la PAAF-EBUS podrá reemplazar definitivamente a los métodos más invasivos en el diagnóstico y en el establecimiento del estadio del cáncer de pulmón^{14,15} (fig. 7).

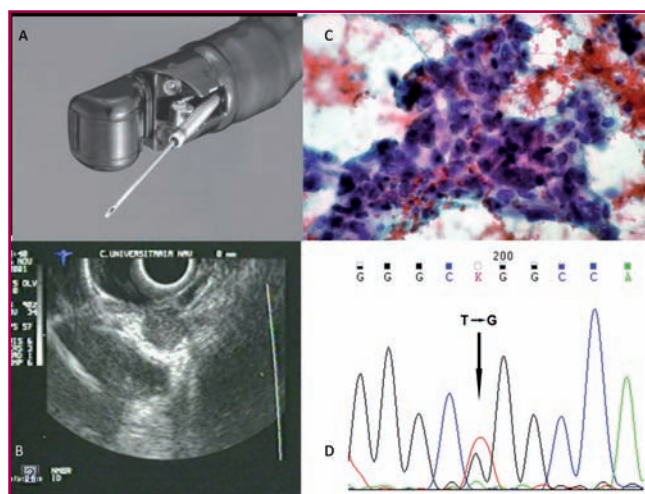


Figura 7. A) USE-PAAF. B) Imagen de adenopatía mediastínica con la aguja en su interior (flecha). C y D) Adenocarcinoma con mutación L858R exón 21 del gen EGFR.

Manejo del material para estudios moleculares

Un aspecto esencial en cualquier tipo de abordaje es el control *in situ* de las muestras por un citopatólogo con experiencia durante el procedimiento de punción. Lo que se conoce como ROSE (*rapid on site evaluation*). Este abordaje es necesario para asegurar la calidad y cantidad óptimas de la muestra, así como para asegurar la calidad y cantidad de muestra necesaria para estudios complementarios de inmunocitoquímica y patología molecular que permitan el uso de terapias dirigidas. Además se evita gran porcentaje de falsos negativos por muestra inadecuada. Este protocolo de trabajo además permite el manejo más adecuado de los pacientes, evitando procedimientos invasivos innecesarios y optimiza recursos y costes sanitarios¹⁸⁻²⁰.

Los mismos estudios complementarios de inmunocitoquímica, molecular y citometría de flujo que tradicionalmente se realizan en material fresco o parafinado se pueden realizar en material citológico. La clave es el correcto manejo de la muestra desde su obtención. En este sentido es fundamental la implicación y la experiencia de los técnicos de citología y los citopatólogos.

Es importante recordar que más del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón se diagnostican en estadios avanzados. En estos casos se opta por técnicas poco invasivas que permiten la obtención de pequeñas biopsias y/o PAAF. Por lo tanto, es necesario dar información completa acerca del subtipo de cáncer (adenocarcinoma/carcinoma escamoso), así como información molecular para establecer un tratamiento adecuado en cada paciente.

Inmunocitoquímica

Cualquier anticuerpo puede ser analizado en muestras citológicas. La realización de bloques celulares en la medida de lo posible facilita estos estudios en el sentido de que al poder efectuar varios cortes se pueden testar diferentes anticuerpos. Sin embargo, si no existe bloque celular, estas técnicas se pueden realizar en extensiones citológicas fijadas en alcohol y teñidas con Papanicolaou. Sólo hay que tener en cuenta el tratamiento de recuperación antigénica, que en general es un poco más corto. La limitación obvia en casos en que no se dispone de bloque celular es el número de extensiones disponibles para estudios inmunocitoquímicos.

Estudios moleculares

Cortes de parafina de bloque celular, extensiones citológicas, material en medio líquido (*cytolut, surepath*),

fluidos corporales, etc. Cualquier muestra citológica correctamente obtenida y procesada es válida para estudios moleculares convencionales: extensiones teñidas, líquidos, bloques celulares, citología líquida, etc. Nuestra experiencia personal favorece el uso de extensiones citológicas teñidas en las que se ha realizado el diagnóstico morfológico para estudios moleculares. De esta forma tenemos la certeza de que el porcentaje de tumor presente en la muestra es adecuado para ese análisis^{6-9,20}.

Es muy importante el control de todas estas muestras para determinar el porcentaje de células tumorales de la muestra y evitar falsos negativos. Se recomienda la microdissección en casos necesarios.

Un aspecto importante son las técnicas de FISH, en concreto la determinación de la presencia de las alteraciones de *EML4/ALK* y *ROS1* en adenocarcinomas de pulmón. Estos estudios pueden realizarse en cortes de bloque celular, en material de citología líquida monocapa y en extensiones citológicas teñidas. En estas últimas es necesario determinar una zona de la preparación donde las células no estén superpuestas para visualizar correctamente las señales nucleares y optimizar la cantidad de sonda⁸. En el último año hemos desarrollado amplia experiencia en la realización de FISH en extensiones citológicas y hemos optimizado protocolos con diferentes sondas comerciales. Las ventajas y las guías de trabajo con este tipo de muestras se expondrán a lo largo de las charlas.

Bibliografía

1. Fassina A, Cappellesso R, Simonato F, Lanza C, Marzari A, Fassan M. Fine needle aspiration of non-small cell lung cancer: current state and future perspective. *Cytopathology* 2012;23:213-9.
2. Sigel CS, Moreira AL, Travis WD, Zakowski MF, Thornton RH, Riely GJ, et al. Subtyping of non-small cell lung carcinoma: a comparison of small biopsy and cytology specimens. *J Thorac Oncol* 2011;6:1849-56.
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of Lung cancer in small biopsies and cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1-17.
4. Lozano MD, Zulueta JJ, Echeveste JI, Gúrpide A, Seijo LM, Martín-Algarra S, et al. Assessment of epidermal growth factor receptor and K-ras mutation status in cytological stained smears of non-small cell lung cancer patients; correlation with clinical outcomes. *Oncologist* 2011;16:877-85.
5. Ulivi P, Zoli W, Chiadni E, Capelli L, Candoli P, Calistri D, et al. EGFR and KRAS mutations in cytologic samples from fine-needle aspirates in NSCLC patients. *Eur Respir J* 2012;40:267-9.
6. Abstracts of the 101st Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology. March 17-23, 2012, Vancouver, British Columbia, Canada. Abstract # 391. *Lab Invest.* 2012;92(Suppl 1): 4-552.
7. Abstracts of the 102st Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology. March 2013, Baltimore, MD. Abstract # 391414. *Modern Pathol* 2013;26.
8. Lozano MD, Labiano T, Zudaire MI, et al. Usefulness of cytological samples (CS) for the assessment of ALK rearrangements in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2012;30: Abstract e18008.
9. MD Lozano, T Labiano, I Zudaire, JC Subtil, A Gúrpide, JI Echeveste, et al. Variations in molecular profile in NSCLC can be analyzed using cytological samples: development of EGFR resistance mutations and coexistence of ALK-EML4 translocation in an EGFR sensitive patient. *Int J Surg Pathol* 2015;23:111-5.
10. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, Zarogoulidis P, Drevelegas K, Katsikogiannis N, et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung under CT guidance. *J Thorac Dis* 2014;6:S99-S107.
11. Wang Y, Li W, He X, Li G, Xu L. Computed tomography-guided core needle biopsy of lung lesions: Diagnostic yield and correlation between factors and complications. *Oncol Lett* 2014;7: 288-94.
12. Wu CC, Maher MM, Shepard JA. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. *Am J Roentgenol* 2011;196:W678-82.
13. Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided transthoracic needle as-

piration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate

14. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299:540-6.
15. Harris CL, Toloza EM, Klapman JB, Vignesh S, Rodríguez K, Kaszuba FJ. Minimally invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: emphasis on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. *Cancer Control* 2014;21:15-20.
16. Odronic SI, Gildea TR, Chute DJ. Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fine needle aspiration for the diagnosis of lung lesions. *Diagn Cytopathol* 2014; Apr 1. (epub ahead of print).
17. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD, Bastarrika G, Alcaide AB, Lacunza MM, et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. *Chest* 2010;138:1316-21.
18. Fassina A, Corradin M, Zardo D, Cappellesso R, Corbetti F, Fassan M. Role and accuracy of rapid on-site evaluation of CT-guided fine needle aspiration cytology of lung nodules. *Cytopathology* 2011;22:306-12.
19. Collins BT, Chen AC, Wang JF, Bernadt CT, Sanati S. Improved laboratory resource utilization and patient care with the use of rapid on-site evaluation for endobronchial ultrasound fine-needle aspiration biopsy. *Cancer Cytopathol* 2013;121: 544-51.
20. Lozano MD, Labiano T, Echeveste J, Gurrpide A, Martín-Algarra S, Zhang G, et al. Assessment of EGFR and KRAS mutation status from FNAs and core-needle biopsies of non-small cell lung cancer. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2015;123:230-6.

Diagnóstico molecular en citología pulmonar

Dolores Lozano

Clínica Universidad de Navarra

Hoy en día la **supervivencia a 5 años** de los pacientes con **carcinoma de pulmón no supera el 15%**. Sin embargo, el pronóstico de esta enfermedad es muy diferente según el estadio clínico-patológico en el momento del diagnóstico:

- En los **estadios precoces**, mediante resección quirúrgica, se consiguen supervivencias a los 5 años próximas al 80%.
- En los **tumores avanzados**, las expectativas de supervivencia tras quimioterapia convencional son inferiores al 10%.

Hay dos aspectos en el cáncer de pulmón que tienen cada día mayor importancia: **el diagnóstico precoz y la posibilidad de instaurar terapias personalizadas**, lo que implica la necesidad de **identificar las dianas terapéuticas a las que van dirigidas**.

Son muchos los mecanismos biológicos que contribuyen en el proceso de carcinogénesis, por lo que es necesario **identificar nuevos mecanismos y dianas moleculares que permitan avanzar no sólo en el diagnóstico precoz, sino también en su prevención y en el tratamiento de la enfermedad avanzada**.

Diagnóstico morfológico y clasificación del cáncer de pulmón

El diagnóstico del cáncer de pulmón es morfológico y se clasifica siguiendo los criterios de la OMS1. Esta clasificación, revisada en 2004, engloba una serie de aspectos novedosos en esta patología, incluyendo el reconocimiento de la heterogeneidad del cáncer de pulmón, la necesidad de la inmunohistoquímica y el reconocimiento de entidades no presentes en la anterior clasificación tales como adenocarcinoma fetal, tumores quísticos mucinosos y carcinoma neuroendocrino de células grandes.

La clasificación histopatológica de los diferentes subtipos del cáncer de pulmón proporciona importante

información biopatológica y se basa en el estudio de preparaciones histológicas y/o citológicas.

Históricamente, la primera división morfológica con implicaciones terapéuticas se ha producido en dos grupos: carcinoma microcítico o de células pequeñas (CPM) y carcinoma no microcítico (CPNM). Actualmente, esta simple clasificación ha quedado obsoleta en parte por el desarrollo de nuevas terapias y en parte por el mejor conocimiento de los mecanismos del cáncer de pulmón. Por ejemplo, la distinción entre carcinoma escamoso de otros CPNM es crucial especialmente desde la introducción de un nuevo fármaco, bevacizumab (Avastin), que se asocia a un importante riesgo de sangrado en carcinomas escamosos, y cuyo uso ha sido aprobado sólo en CPNM «no escamosos»².

Si la diferenciación escamosa no es aparente con el simple estudio morfológico, estamos obligados a realizar un estudio inmunohistoquímico complementario con un determinado panel de anticuerpos. Además, cada vez adquiere mayor importancia la evaluación de los CPNM para determinar la presencia de alteraciones en determinados genes.

En los últimos 10 años se ha producido un gran avance en la identificación de mutaciones, de manera que **más del 50% de los CPNM presentan mutaciones en oncogenes conocidos**. Estas **mutaciones específicas son responsables de respuestas diferentes frente a determinadas terapias**, lo que permite diseñar un tratamiento más personalizado. En el CPNM y, en particular, en el adenocarcinoma se han descrito mutaciones en varios genes: *EGFR*, *K-ras*, *Braf*, *ERBB2* (*HER2*), fusiones *ALK* (especialmente *ALK-EML4*), *MEK1*, *NF1*, entre las más conocidas. Sin embargo más de 1/3 de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón tienen mutaciones no conocidas.

EGFR: generalidades y correlaciones clínicas

La expresión de EGFR en algunos tipos de cáncer de pulmón, las limitadas opciones terapéuticas para el

cáncer de pulmón avanzado y la disponibilidad de nuevos fármacos dirigidos al EGFR llevó, a principios de la década, al desarrollo de ensayos clínicos de fármacos inhibidores de EGFR-TK en pacientes no seleccionados con CPNM. Aunque los tumores en la gran mayoría de los pacientes no respondieron, una minoría mostró marcada reducción del tamaño tumoral acompañada de una mejoría sintomática. Estas respuestas fueron más comunes en mujeres, pacientes asiáticos y en adenocarcinomas, especialmente en aquellos con áreas de carcinoma bronquioloalveolar (CBA)⁴.

Estas observaciones dieron lugar a la publicación en 2004 de los 3 artículos que marcaron un antes y un después en el diagnóstico y manejo del CPNM. En ellos se demostró que los tumores que respondieron a los inhibidores de la TK (TKI), gefitinib y erlotinib contenían mutaciones somáticas en el dominio TK de EGFR⁵⁻⁷.

Por lo tanto, el descubrimiento, en abril de 2004, de mutaciones activadoras en el dominio tirosina-cinasa (exones 18 al 21) del gen EGFR específicamente asociadas a la respuesta al tratamiento con TKI y a una larga serie de estudios posteriores, han sentado las bases para su manejo clínico como nueva diana terapéutica. Paralelamente, se ha definido un fenotipo clínico-patológico característicamente asociado a estas mutaciones, que ha introducido nuevos criterios de clasificación del NSCLC sobre la base del perfil molecular.

Tipos de mutaciones y correlaciones clínico-patológicas

Alteraciones en el gen EGFR

Las mutaciones en EGFR se describen con mayor frecuencia en mujeres, en no fumadores y en adenocarcinoma, y carcinoma bronquioloalveolar no mucinoso. Su incidencia en poblaciones occidentales se sitúa entre el 10% y el 20%, coincidiendo con la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento con TKI. En poblaciones orientales, la incidencia es superior al 20% en todas las series publicadas.

Basándose en un estudio sobre la población japonesa, se ha descrito una nueva variante de adenocarcinoma de pulmón derivada de células de la unidad respiratoria terminal (TRU), con rasgos citológicos, estructurales e inmunohistoquímicos propios, específicamente asociada a mutaciones de EGFR⁸⁻¹¹.

Mutaciones «respondedoras»

Las alteraciones del gen EGFR consisten en pequeñas deleciones, inserciones o mutaciones puntuales. Los dos más comunes son **deleciones en exón 19** y **mu-**

taciones puntuales en exón 21 (CTG cambia a CGG) en el nucleótido 2573, que resulta en sustitución de leucina por arginina en el codón 858 (**L858R**). Estas dos alteraciones ocurren en casi el 90% de todas las mutaciones en EGFR en el CPNM. Se han descrito además otras mutaciones menos frecuentes pero también asociadas a respuesta frente a TKI como son la mutación **G719 en el exón 18** y **L861 en exón 21**.

Mutaciones que confieren resistencia secundaria TKI

Se ha descrito el desarrollo de resistencias en el curso del tratamiento de NSCLC con TKI que inicialmente respondieron. Estas resistencias son en parte dependientes de mutaciones secundarias, ubicadas en el **exón 20** que implica la sustitución de treonina por metionina en la posición 790 (**T790M**) y **amplificaciones del gen MET** en el cromosoma 7q31.

Mutaciones que confieren resistencia primaria TKI

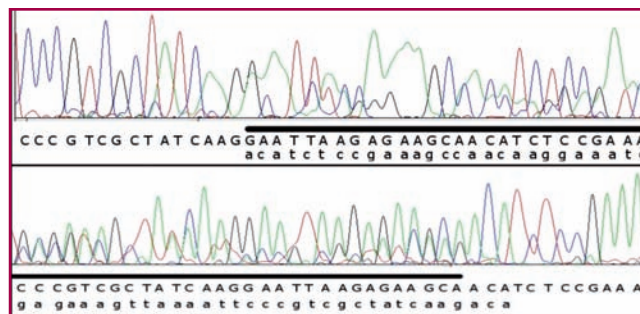
Otro grupo de carcinomas de pulmón, probablemente con distintas vías patogénicas, son los portadores de **mutaciones en el gen K-RAS**, más frecuentes en fumadores y sin mutaciones en EGFR. Estos tumores son generalmente carcinomas escamosos y CBA tipo mucinoso.

Mutaciones en el gen BRAF

Generalmente está afectado el exón 15 V600E y predicen falta de respuesta a EGFR-TKI.

La tasa de respuesta a TKI en pacientes con mutaciones en EGFR varía entre 65% y 90%. Estos pacientes muestran periodos libres de enfermedad más largos y mayor supervivencia comparados con los pacientes sin mutaciones^{12,13}.

Es probable que las mutaciones de EGFR tengan valor predictivo y pronóstico, pues se ha demostrado beneficio en la supervivencia en pacientes con CPNM reseca-



Delección del E746-A750 exón 19 EGFR.

Mutación frente a amplificación (FISH/CISH) frente a inmunohistoquímica

Existe un debate para decidir cuál es el método más apropiado para establecer el estado de EGFR en pacientes con CPNM. Los datos actuales muestran las siguientes conclusiones:

- La tasa de respuesta a TKI es más alta en pacientes con mutaciones de EGFR independientemente del número de copias.
- Los casos con amplificación de EGFR y sin mutaciones tienen una tasa de respuesta muy baja con TKI¹⁵.

Por lo tanto, actualmente el estudio molecular forma parte del manejo clínico estándar en pacientes con CPNM.

Técnicas para la detección de mutaciones basadas en PCR

En la actualidad hay muchas técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) descritas y en uso en diferentes laboratorios para la detección de mutaciones de EGFR. Estos tests son desarrollados y puestos a punto en cada laboratorio y en el caso de algunas técnicas existen kits comerciales. Los resultados están influenciados por el tipo de material obtenido, cantidad y proceso de las muestras. Cada técnica requiere un porcentaje mínimo de células tumorales presentes en la muestra a analizar, por lo que es necesario que, independientemente de la técnica aplicada en cada laboratorio, el médico patólogo seleccione el material más adecuado para realizar la extracción de ADN. Entre las técnicas que se utilizan podemos citar la secuenciación directa, pirosecuenciación, ARMS, RFLP, HRMA.

Secuenciación directa

Este método es el más frecuentemente utilizado. Consiste en amplificar la región de interés mediante PCR y después llevar a cabo la reacción de secuenciación que podrá ser leída y así obtener de forma directa la secuencia de bases de los amplicones (segmento de ADN amplificado). Este método tiene la importante ventaja de que detecta cualquier mutación posible y es considerado aún como el patrón de referencia. En cuanto a sensibilidad, se describe un amplio rango de 10-25% de copias mutadas en la muestra para que la mutación sea detectada mediante esta técnica. Esto, que podría ser una desventaja del método se obvia en la práctica clínica con un adecuado control de las muestras, consiguiendo una sensibilidad similar a otras técnicas más sensibles.

ARMS + Scorpions

El ARMS (*amplification refractory mutation system*) utiliza cebadores para la PCR capaces de amplificar de

forma selectiva el alelo que posee la mutación para la que fue diseñado. Esta tecnología sumada a las sondas Scorpions posibilita realizar la PCR y hacer la detección en equipos de PCR a tiempo real. Este método ha demostrado ser muy sensible, puesto que necesita al menos 1-5% de copias mutadas. Es una técnica rápida, con una escasa manipulación de la muestra que reduce el riesgo de contaminación. Está disponible en un kit comercial. Sin embargo, tiene dos importantes desventajas como son, por un lado, el alto coste de esta prueba y, por otro, el hecho de que únicamente detecta mutaciones conocidas para las que han sido diseñados los cebadores.

HRMA

El HRMA (*high resolution melting analysis*) se basa en la capacidad de poder detectar una mínima diferencia entre las temperaturas de fusión de las copias nativas y las copias mutadas. Esta técnica tiene igualmente una alta sensibilidad, es rápida y no tiene un alto coste. Sin embargo, debido a que cualquier alteración en el ADN puede producir una diferencia en la curva de los puntos de fusión, debe confirmarse esa alteración por secuenciación directa. Esto aumenta los costes, el trabajo y el tiempo de respuesta. Puede ser, sin embargo, una técnica útil como cribado de múltiples muestras.

RFLP

El RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*) detecta diferencias entre el ADN nativo y el mutado utilizando enzimas de restricción. Estas enzimas son seleccionadas para reconocer una secuencia determinada presente sólo en el ADN mutado o no mutado. Conociendo el tamaño específico de los fragmentos, estos pueden ser detectados en un gel o en una electroforesis capilar. Es una técnica muy sensible aunque compleja debido al control de las condiciones de digestión y PCR para evitar errores de replicación y mutaciones artificiales.

Pirosecuenciación

Este es un método basado en la secuenciación por síntesis. El método se basa en detectar la actividad de la ADN polimerasa por quimioluminiscencia. De forma secuencial se aporta a la reacción los diferentes nucleótidos. Cada vez que una base se incorpora a la síntesis de la cadena se sintetiza una molécula de ATP, que por la acción de la enzima luciferasa dará una señal luminosa que captará la cámara. De este modo se obtiene la secuencia de las copias. Es un método más sensible que la secuenciación directa y es

rápido. Se ha introducido para secuenciaciones a gran escala. Es una tecnología mucho menos extendida a nivel de uso clínico. Si bien la realización de los análisis no implica un coste elevado, se requiere una mayor inversión inicial en el equipo.

Papel del patólogo y criterios de selección de casos para el estudio molecular

Después de años de modestos avances en la terapia del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), asistimos ahora a un espectacular avance en el desarrollo de tests moleculares dirigidos a terapias personalizadas.

Es bien conocido que la presencia de mutaciones en *EGFR* es indicativo de tratamiento con TKI y que la respuesta a estos fármacos es mayor del 70%, consiguiendo además periodos más largos libres de enfermedad¹. La toma de decisiones terapéuticas correctas en CPNM radica en gran parte en la realización de un estudio mutacional de calidad. Para ello es fundamental que oncólogos y patólogos trabajen juntos para determinar entre otras cuestiones qué pacientes deben ser estudiados, cómo y dónde deben realizarse los estudios de mutaciones y qué consecuencias concretas se derivan de los resultados obtenidos (fig. 1).

El patólogo es una pieza absolutamente clave en este proceso (fig. 2). El diagnóstico morfológico e inmunohistoquímico, la elección de la muestra tumoral sobre la que llevar a cabo el estudio molecular, la reali-

zación de la técnica, la habilidad de conocer si el estudio ha funcionado correctamente y la interpretación de los resultados es parte del contenido profesional del patólogo. Además es una información esencial que el patólogo debe transmitir al oncólogo para instaurar una terapia personalizada.

La detección de mutaciones se realiza en material de biopsia, así como en material citológico. Es indispensable que la muestra contenga un número adecuado de células tumorales frente a células normales para evitar falsos negativos.

Las mutaciones en *EGFR* son más frecuentes en adenocarcinomas, especialmente en aquellos con componente de CBA no mucinoso. Estudios con microdissección han demostrado que las mutaciones de *EGFR* están presentes en las zonas de CBA, así como en las zonas de adenocarcinoma sólido e infiltrante, e incluso en más de 1/3 de hiperplasia adenomatosa atípica (AAH), lo que indica que la mutación es un evento temprano en la patogénesis de estos tumores¹⁶. Sin embargo, aunque parece que existen datos clínicos y morfológicos asociados a la presencia de mutaciones de *EGFR*, **su valor predictivo es insuficiente para excluir la indicación del estudio mutacional en todos los pacientes con CPNM**. Aunque la presencia de mutaciones es más frecuente en mujeres no fumadoras con adenocarcinoma, **diferentes series describen mutaciones en *EGFR* en ambos sexos, en fumadores y en otros subtipos de CPNM**.

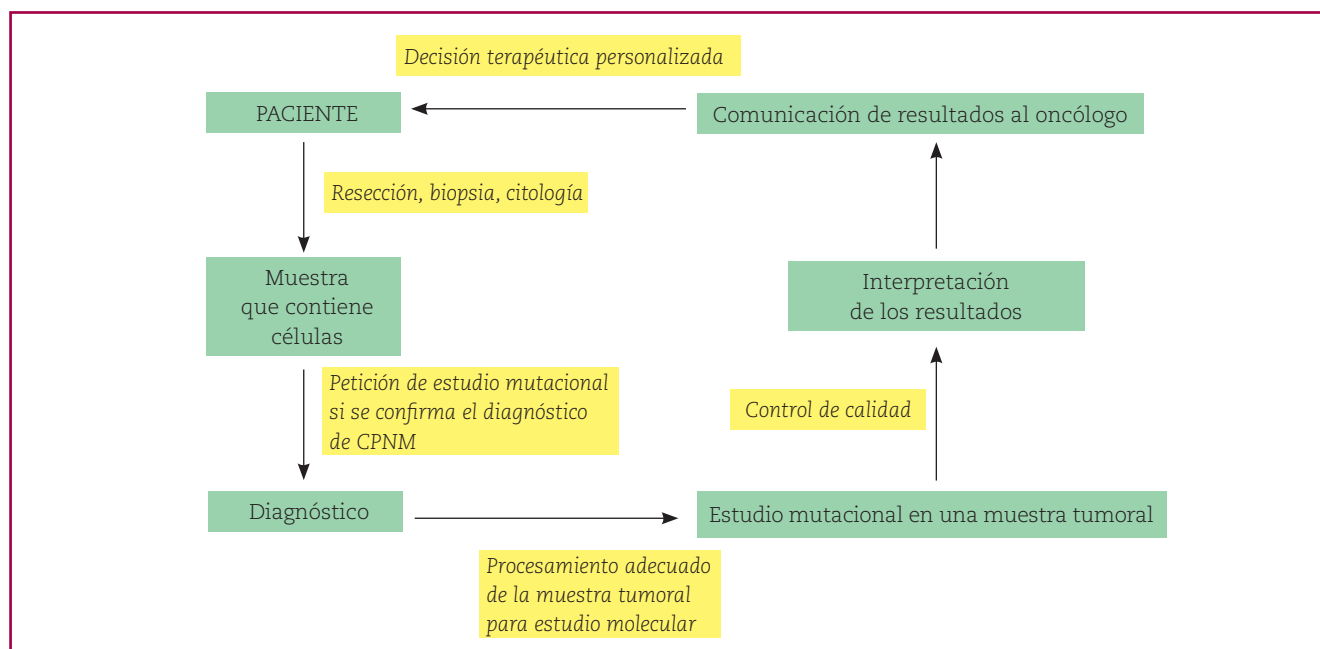


Figura 1.



Figura 2. Algunos procesos en la determinación de mutaciones de EGFR en los que el patólogo es parte necesaria.

Por lo tanto, **es recomendable el estudio mutacional en todos los adenocarcinomas (con excepción de CBA mucinoso) e, idealmente, en todos los CPNM¹⁷.**

Hay algunos reparos en la realización de estudios mutacionales con muestras pequeñas provenientes de pequeñas biopsias o/y de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) que se basan en la heterogeneidad tumoral¹⁸.

Técnicas de obtención de las muestras tumorales.

Tipos de muestras

Existen diferentes métodos de obtención de muestras tumorales en pacientes con CPNM. La utilización de uno u otro y con frecuencia de varios de ellos dependerá de los datos clínicos y radiológicos obtenidos durante la exploración del paciente y del objetivo diagnóstico y/o terapéutico buscado.

Métodos de obtención de muestras tumorales de CPNM:

- Cirugía (toracotomía, VATS).
- Biopsia (broncoscopia).
- PAAF.
- Líquidos corporales.

Muchos autores han recomendado la realización de estudios de mutaciones de EGFR en CPNM obtenidos por resección quirúrgica. Sin embargo, la realidad de la práctica clínica diaria está muy lejos de esa situación ideal. Generalmente nos enfrentamos a muestras pequeñas provenientes de biopsias transbronquiales o de muestras citológicas. Por eso asistimos

ahora a un esfuerzo por optimizar las técnicas moleculares para la detección de mutaciones de EGFR en muestras pequeñas^{19,20}.

La heterogeneidad tumoral es uno de los mayores retos para el estudio molecular del CPNM que puede tener impacto negativo en nuestra capacidad para el análisis mutacional correcto. Sin embargo, es muy probable que este problema no se solucione ni siquiera en el hipotético caso de que pudiéramos realizar estas técnicas exclusivamente en piezas quirúrgicas conteniendo todo el volumen tumoral del pulmón. Cuando realizamos estudios mutacionales basados en piezas quirúrgicas, los patólogos seleccionamos una pequeña cantidad de tejido tumoral que se considera representativa, de la misma forma que una biopsia y/o una PAAF incluyen una muestra representativa del tumor (fig. 3). Sin embargo estudios recientes demuestran que las alteraciones moleculares (EGFR y ALK) están homogéneamente distribuidas en todo el tumor y, por tanto, su determinación en muestras citológicas es válida para el manejo clínico de estos pacientes (figs. 4 y 5).

Debido a lo ya comentado sobre la heretogeneidad tumoral, es importante biopsiar y/o puncionar diferentes áreas del tumor.

La fijación convencional en formalina al 10% y la inclusión en parafina preservan el ADN. Sin embargo, no se recomiendan fijaciones largas. En nuestro laboratorio generalmente realizamos entre 4 y 10 cortes

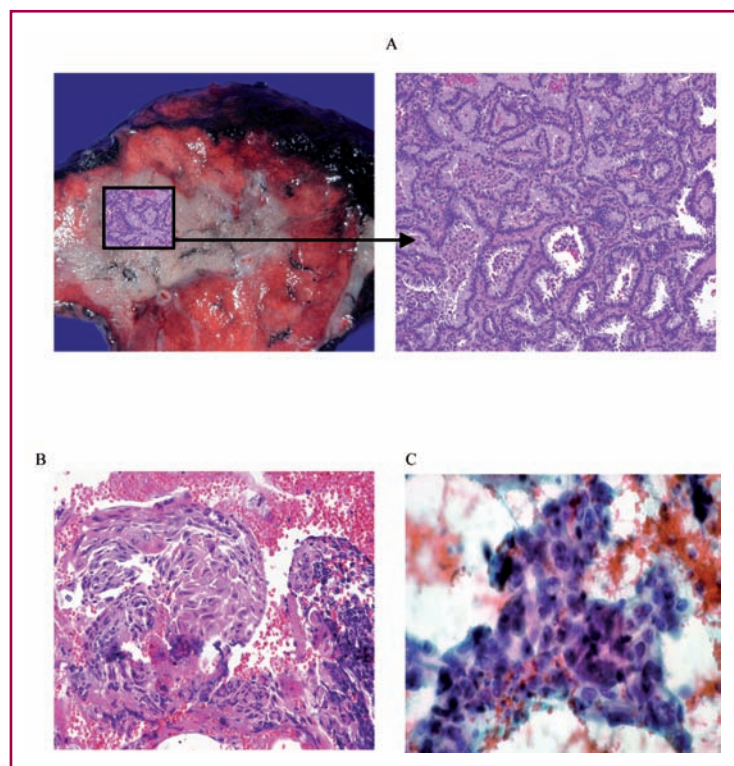


Figura 3. A) Ejemplos de resección quirúrgica y el corte histológico representativo del tumor diagnóstico y sobre el que se realiza el estudio mutacional de EGFR. B) Material de biopsia transbronquial. C) Material y PAAF transbronquial.

de 5 μ (dependiendo del tamaño de la muestra). Los cortes se introducen en un eppendorf y de inmediato se inicia el procedimiento de extracción de ADN.

El material citológico se fija con alcohol. La ausencia de parafina en muchos casos permite obtener resultados más limpios cuando utilizamos secuenciación directa. Podemos extraer ADN de extensiones previamente teñidas con Papanicolau, lo que asegura perfecto control de las muestras. También podemos usar líquidos corporales directamente y material incluido en Cytolyt. En estos casos es necesario asegurar que la muestra contiene un número adecuado de células tumorales.

Es absolutamente necesario un control de las muestras por parte del patólogo. Una muestra inadecuada (mala fijación, poco celular, muchas células no tumorales acompañantes, etc.) puede dar lugar a falsos negativos, con lo que el paciente dejaría de beneficiarse de forma incorrecta de la terapia personalizada.

Es importante seguir las recomendaciones de trabajo y controles de calidad aplicadas en los laborato-

rios de anatomía patológica y de biología molecular. Actualmente la SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica) ha puesto en marcha un Programa de Garantía de Calidad en Patología Molecular (<http://www.seap.es/gcp/>). En definitiva, la participación en estas iniciativas asegura un correcto manejo de los pacientes con CPNM.

Puntos a tener en cuenta

- Las mutaciones del dominio TK de EGFR ocurren en **células tumorales y no en células normales. Son mutaciones somáticas.**
- Cuando el patólogo diagnostica un CPNM debe dar la mayor cantidad de información a su alcance para permitir un manejo clínico correcto de los pacientes.
- La presencia de mutaciones en EGFR permite al oncólogo la prescripción de la terapia más adecuada a las peculiaridades de cada CPNM.
- Resultados de varios ensayos clínicos han mostrado que pacientes con determinadas mutaciones en EGFR obtienen beneficios significativos con TKI.

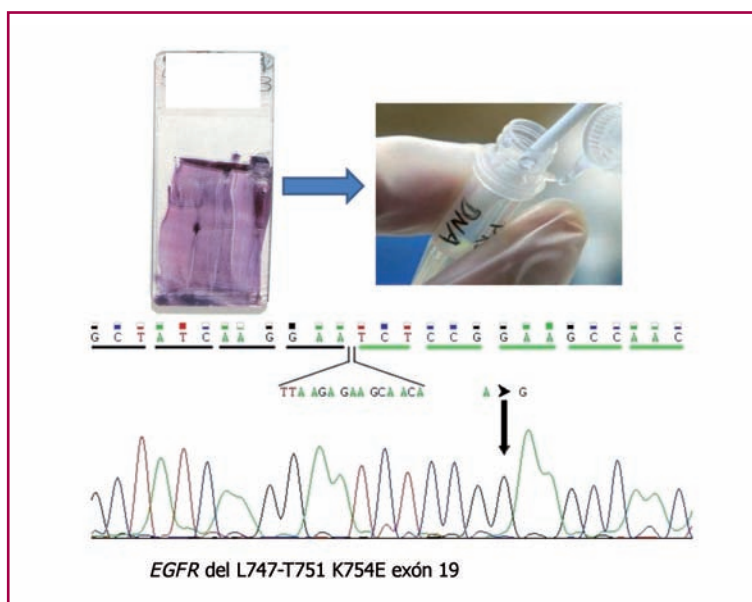


Figura 4.

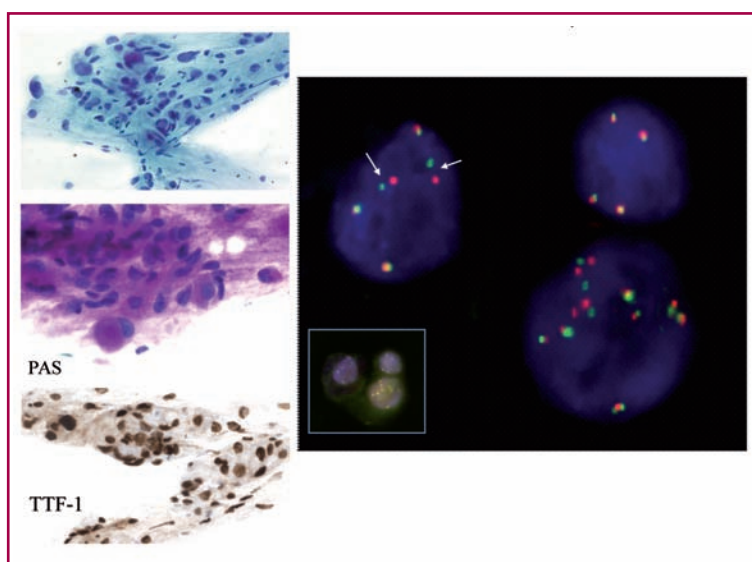


Figura 5. Adenocarcinoma de pulmón metastásico con células en anillo de sello. TTF-1 positivo. FISH de la translocación EML4/ALK positivo: se observan dos señales (roja y verde) separadas. FISH en extensión de citología líquida.

- El diagnóstico anatomopatológico debe incluir información diagnóstica y pronóstica de manera que el patólogo que maneja la muestra debe disponer en su batería diagnóstica de técnicas moleculares adicionales y complementarias tanto en muestras citológicas como en muestras biópsicas para un manejo correcto de los pacientes con CPNM.
- La identificación de las mutaciones en el gen EGFR predicen mejor la respuesta a TKI-EGFR en CPNM

que los resultados de FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia), CISH (hibridación *in situ* con cromógeno) e inmunohistoquímica²¹.

El instituto Sanger (UK) mantiene la base de datos COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) que incluye una lista de las mutaciones de EGFR que se han comunicado, así como mutaciones en Kras y otras cinasas: <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>

Bibliografia

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermlink HK, Harris CC (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press Lyon 2004.
2. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, 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: 2184-191.
3. Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Modern Pathology* 2008;21:16-22.
4. Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1103-9.
5. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350: 2129-39.
6. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
7. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from 'never smokers' and correlate with sensitivity of tumors to gefitinib (Iressa) and erlotinib (Tarceva). *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13306-11.
8. Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:23-36.
9. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20932-7.
10. Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, Muzikansky A, Miller JM, Han M, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of Kras mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *J Mol Diagn* 2007;9:320-6.
11. Garfield DH, Cagranell J, West HL. Bronchioloalveolar carcinoma: the case for two diseases. *Clin Lung Cancer* 2008;9:24-9.
12. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-67.
13. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
14. Marks JL, Broderick S, Zhou Q, Chitale D, Li AR, Zakowski MF, et al. Prognostic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2008;3:111-6.
15. De Luca A, Normanno N. Predictive biomarkers to tyrosine kinase inhibitors for the epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung cancer. *Curr Drug Targets* 2010;11:51-64.
16. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, Nakamura Y, Nakayama H, Kameda Y, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations in atypical adenomatous hyperplasias of the lung. *Mod Pathol* 2007;20:967-73.
17. Gazdar AF. Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:1018-20.
18. Hirsh FR, Wynne MW, Gandara DR, Bunn PA. The tissue issue: personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:4909-11.
19. Solomon SB, Zakowski MF, Pao W, Thornton RH, Ladanyi M, Kris MG, et al. Core needle lung biopsy specimens: adequacy for EGFR and KRAS mutational analysis. *Am J Roentgenol* 2010;194: 266-9.
20. Smouse JH, Cibas ES, Janne PA, Joshi VA, Zou KH, Lindeman NI. EGFR mutations are detected comparably in cytologic and surgical pathology specimens of nonsmall cell lung cancer. *Cancer Cytopathol* 2009;117:67-72.
21. Sholl LM, Xiao Y, Joshi V. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2010; 133(6):922-3.

Estudi comparatiu dels resultats de la detecció de VPH amb Cobas® 4800, HCII® i Flow-Chip®

Vázquez I¹, Sánchez-Guerri I¹, Alberó R¹, Díaz-Sánchez L¹, Lloret A¹, Pijuan L^{1,3}, Bellosillo B^{1,4}, Muset M¹, Soler I¹, Romero E¹, Quiñonero A¹, Santos J¹, Bautista M¹, González T¹, Mancebo G^{2,3}, Solé JM², Del Amo^{2,3}, Carreras R^{2,3}, Lloveras B^{1,4}, Alameda F^{1,3}

¹Serveis de Patologia i Ginecologia i ²Obstetrícia, Hospital del Mar, Consorci Sanitari Parc de Salut Mar, Barcelona. ³Universitat Autònoma de Barcelona. ⁴Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

Introducció: diversos mètodes de detecció d'VPH són utilitzats com a test complementari al cribatge de càncer de cèrvix. Si bé la majoria d'aquests mètodes tenen sensibilitat clínica adequada, la comparació entre ells mostra una sensibilitat analítica no excel·lent.

Objectiu: comparar la detecció d'HPV amb Flow-Chip® en una sèrie de casos amb resultats discrepants entre Cobas 4800® i HCII®. Relacionar els resultats amb el seguiment clínic.

Material i mètode: s'estudiaren 55 citologies processades mitjançant ThinPrep®. El material restant fou usat per detectar VPH amb HCII®, Cobas 4800® i Flow-Chip®.

Resultats: en la citologia, 11 casos tenien lesió (1 ASCH; 3 ASCUS; 4 HSIL, 3 LSIL) i 44 eren negatives.

La detecció de VPH mitjançant les diferents tècniques va ser: HCII® positius 29/55; Cobas® positius 30/55; Flow-Chip® positius 28/55.

Entre els casos amb lesió, les coincidències van ser: Cobas®-HCII®: 3/11; Cobas®-Flow-Chip®: 6/11; HCII®-Flow-Chip®: 6/11 i entre els casos sense lesió van ser: COBAS®-HCII®: 9/44; Cobas®-Flow-Chip®: 20/34; HCII®-Flow-Chip®: 15/34 (10 casos Flow-Chip® no valorable).

Disposem de 32 citologies corresponents al seguiment d'aquests pacients. Entre els casos amb lesió (10), en 4 pacients hi havia HSIL, demostrant-se en 3 pacients VPH per diferents tècniques, però aquestes no coincidien. Una pacient tenia LSIL amb resultat Cobas® negatiu, Flow-Chip® i HCII® positiu. Tampoc van demostrar coincidència en la determinació de VPH entre els casos negatius, així com entre els 32 casos sense lesió.

Conclusions: en aquesta sèrie es demostren les discrepàncies entre els resultats dels diferents mètodes de detecció de VPH, refermant la importància del diagnòstic citològic.

Diagnòstic citològic de LSIL-H: seguiment d'una sèrie de l'Hospital del Mar

Soler I, Calvo S, Quiñonero A, Romero E, Pijuan L, Alameda F, Lloveras B
Hospital del Mar. Barcelona

Introducció: el diagnòstic de LSIL-H s'utilitza en citologies amb criteris de lesió escamosa intraepitelial de baix grau (LSIL) que presenten algunes cèl·lules sospitoses de lesió escamosa d'alt grau (ASC-H). Anteriorment a la seva introducció, aquests casos solien classificar-se com LSIL afegint un comentari sobre la possibilitat de que la lesió fos més greu, o s'informaven com lesió escamosa intraepitelial de grau indeterminat (SIL).

L'objectiu és esbrinar el diagnòstic final de les pacients amb diagnòstic de LSIL-H per conèixer el seu valor predictiu per HSIL.

Material i mètodes: s'han estudiat 122 LSIL-H (2012-13) i s'han recollit els diagnòstics citològics i histològics del seguiment. S'ha considerat la histologia com a diagnòstic final i si no n'hi havia, la citologia. S'han registrat els

resultats de la prova d'HPV (HC2/Qiagen o cobas/Roche).

Resultats: en 112 (92%) casos hi havia seguiment, 86 (76,8%) amb biòpsia i 26 (23,2%) amb citologia. En 33 (29,5%) casos la histologia va demostrar una lesió d'alt grau (2 HSIL, 19 CIN 2, 11 CIN 3, 1 carcinoma escamós microinfiltrant). En 51 (45,5%) casos la biòpsia va ser LSIL. Entre els casos amb seguiment per citologia, 2 eren HSIL i un sospitós de carcinoma escamós. La determinació d'VPH va resultar positiva en el 90% dels casos.

Conclusió: el diagnòstic de LSIL-H determina una alta probabilitat (32%) de tenir un HSIL o carcinoma i, per tant, el seu ús és rellevant i obliga a colposcòpia i biòpsia immediata. La determinació de VPH no es justifica amb les dades actuals si bé queda pendent d'analitzar el valor de la tipificació.

Tumor *phyllodes*: correlació citohistològica. A propòsit de 39 casos

García MC, Zanca A, Ruiz N, Tolosa F, Baixeras N, Lasheras A, López E, Chappuis C, Soler T, Petit A, Campos M**, Gumà A***, Català I

Servei d'Anatomia Patològica. **Servei de Ginecologia, ***Servei de Radiodiagnòstic. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

Introducció: el diagnòstic diferencial entre les diferents lesions fibroepiteliales de mama és important, ja que el tumor *phyllodes* (TP) comporta exèresi de la lesió. El fibroadenoma (FA) i el TP presenten característiques radiològiques i citològiques semblants, sent difícil la correcta orientació.

Material i mètodes: trenta-nou casos amb punció-aspiració agulla fina (PAAF) 20 amb biòpsia agulla gruixuda (BAG) i/o 37 amb peça quirúrgica (PQ). Correlació citohistològica, agrupant els diagnòstics citològics en categoria 1: no comporta exèresi (14 FA, 8 proliferacions epitelials benignes/quístiques). Categoria 2: comporta exèresi (6 lesions fibroepiteliales, 6 TP, 5 altres).

Correlació de característiques citològiques (cel·lularitat ductal, teixit fibroconnectiu, atípia, mitosi, cèl·lules fusocel·lulars aïllades) amb diagnòstic histològic final.

Resultats:

Categoria 1:

Diagnòstics BAG: 7 lesions fibroepiteliales; 4 TP benignes. Diagnòstics PQ: 12 TP benignes, 6 TP *borderline*, 1 TP maligne.

Categoria 2:

Diagnòstics BAG: 6 lesions fibroepiteliales, 3 TP benignes.

Diagnòstics PQ: 1 lesió fibroepitelial, 15 TP benignes, 2 TP *borderline*.

Diagnòstic histològic, característiques citològiques (resum de dades recollides en una taula excel).

- Cel·lularitat epitelial abundant: 1 lesió fibroepitelial, 22 TP benignes, 4 TP *borderline*, 1 TP maligne.
- Teixit fibroconnectiu abundant: 1 lesió fibroepitelial, 11 TP benignes, 7 TP *borderline*, 1 TP maligne.
- Teixit fibroconnectiu esfilagarsat: 1 lesió fibroepitelial, 15 TP benignes, 7 TP *borderline*, 1 TP maligne.
- Cèl·lules de teixit fibroconnectiu: 6 TP benignes, 1 TP *borderline*.
- Atípia teixit fibroconnectiu: 3 TP benignes, 1 TP *borderline*.
- Teixit fibroconnectiu heterogeni: 1 lesió fibroepitelial, 16 TP benignes, 6 TP *borderline*, 1 TP maligne.
- Cel·lules fusocel·lulars aïllades: 11 TP benignes, 2 TP *borderline*.

Conclusions: la sensibilitat de la PAAF per indicar cirurgia en TP va ser del 48%; FA es va diagnosticar en el 36% de casos.

Els criteris amb més valor pel diagnòstic de TP és el teixit fibroconnectiu esfilagarsat i heterogeni.

Resultats de la revisió de citologies cèrvico-vaginals primerament informades com negatives, amb VPH positiu

Vázquez I¹, Comba J², Albero R¹, Sánchez-Guerri I¹, Díaz-Sánchez L¹, Lloret A¹, Soler I¹, Romero E¹, Quiñonero A¹, Pijuan L^{1,3}, Lloveras B^{1,4}, Alameda F^{1,3}

¹Servei de Patologia. Hospital del Mar. Consorci Sanitari Parc de Salut Mar. Barcelona. ²Servei de Patologia. Hospital de Donosti. ³Universitat Autònoma de Barcelona. ⁴Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

Introducció: en el maneig dels casos amb citologia cèrvico-vaginal negativa-VPH positiu hi ha diverses estratègies a debat. Tanmateix creiem que el primer pas ha de ser revisar la citologia informada inicialment com a negativa.

Objectiu: estudiar els resultats finals de les citologies inicialment informades com a negatives-VPH positives, i revisades posteriorment.

Material i mètode: de juny a desembre de 2014, s'han registrat i revisat 136 casos de citologia negativa-VPH positiu. Tant en l'estudi inicial com a la revisió es va utilitzar la plataforma ThinPrep®. El mètode per tipificar el VPH va ser Cobas® 4800.

Resultats: l'edat mitjana de les pacients va ser de 41 anys (17-79 anys). En la revisió es reclassificaren 29 casos (21,3%), amb la següent distribució: 2 HSIL (1,4%), 6 ASCH (4,4%), 2 atípies de cèl·lules glandulars (1,4%), 15 ASCUS (11%), 4 LSIL (2,9%). 107 casos foren reinformatos com negatius (78,7%). Es va detectar VPH 16 sol o combinat en 17 casos (12,5%), VPH 18, sol o combinat, en 8 casos (5,9%), i VPH no16-no18 en 111 casos (81,6%). No es va trobar relació entre tipus de virus i tipus de lesió citològica.

Conclusions: la revisió de les citologies interpretades com negatives, quan s'ha demostrat infecció per VPH d'alt risc, és útil. La tipificació en aquests casos no sembla tenir relació amb el tipus de lesió citològica detectat.

Limfoma tipus pel no relacionat amb HHV-8: presentació d'un cas

Nienow C, Climent F, Catalá I, Cortés M*, Varela M**, Gómez MP, González-Barca E, Chappuis C, García M, Condom E
Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL Hospitalet de Llobregat - Barcelona.

*Servei d'Hematologia Clínica. Institut Català d'Oncologia - IDIBELL Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

**Biologia Molecular - Institut Català d'Oncologia - IDIBELL Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: el limfoma primari de cavitats (PEL) és un tipus rar de limfoma no-Hodgkin caracteritzat per vesaments cavitaris sense massa tumoral localitzable. Segons l'actual classificació de limfomes (OMS-2008), són universalment associats al virus herpes 8 (HHV-8) i freqüentment coinfectats per virus Epstein-Barr (EBV) en context d'immunodepressió pel virus de la immunodeficiència humana (VIH). No obstant això, estan descrits casos negatius per al HHV-8, anomenats limfoma PEL-like sense associació amb HHV-8. Aquests casos no mostren associació amb el VIH i es dona en pacients d'edat avançada amb immunodeficiències per altres etiologies, com el virus d'hepatitis C (VHC).

Cas clínic: home de 64 anys, fumador, sense immunodeficiència coneguda, amb dolor pleurític esquerre i dispnea d'esforç. Els estudis d'imatge reporten vessament pleural esquerre massiu. Es decideix toracocentesi i estudi citològic.

Resultats: la citologia ha demostrat presència de limfòcits grans, atípics amb fenotip de limfoma B de cèl·lula gran (CD20 positiu, CD138 i CD30 negatius i Ki67 85%). Cadenes lleugeres negatives. No es va identificar massa tumoral per PET-TC. Es va orientar com limfoma primari de cavitats i es va completar l'estudi fenotípic per HHV-8 i EBV, resultant negatius. Diagnòstic final: limfoma tipus PEL, HHV-8 negatiu. L'estudi de FISH va revelar guanys en c-myc i bcl-2, així com translocació de bcl-6.

Conclusió: l'immunofenotip cel·lular, la morfologia i la presència d'anormalitats de cmyc permeten diferenciar el limfoma PEL-like sense associació amb HHV-8 del limfoma PEL clàssic. Reconèixer aquestes diferències és fonamental en el maneig del malalt i defineixen el seu pronòstic.

Valor de la tipificació del virus del papil·loma humà (VPH) en els casos informats com a ASC-H

Albero R¹, Vázquez I¹, Sánchez-Güerri I¹, Díaz L¹, Lloret A¹, Pijuan L^{1,3}, Bellosillo B^{1,4}, Muset M¹, Soler I¹, Romero E¹, Quiñonero A¹, Santos J¹, Bautista M¹, González T¹, Mancebo G^{2,3}, Solé JM², Del Amo E^{2,3}, Carreras R^{2,3}, Lloveras B^{1,4}, F. Alameda^{1,3}

¹Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona. ²Servei d'Obstetrícia i Ginecologia.

Hospital del Mar, Barcelona. ³Universitat Autònoma de Barcelona. ⁴Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

Introducció: les guies clíniques indiquen la realització d'una colposcòpia davant d'un diagnòstic citològic d'ASC-H, havent-hi cada vegada més evidència a la literatura del valor de la determinació del VPH en aquests casos.

Objectius: efectuar un estudi per calcular el valor de la tipificació del VPH en ASC-H al nostre centre i correlacionar els diferents aspectes morfològics diagnòstics d'ASC-H amb el resultat del VPH i l'evolució de les pacients.

Materials i mètodes: 53 casos corresponents a 53 pacients, diagnosticats com a ASC-H, des de juny a desembre de 2014. Citologia líquida realitzada amb Thin PrepÒ (Hologic). Determinació del VPH amb Cobas 4800 (Roche).

Resultats: l'edat mitja de les pacients va ser 40 anys (19-80). La determinació del VPH fou positiva en un 66% (35/53), sent la majoria de virus d'alt risc no 16 no 18 (VPH-A). De 25 casos no disposàvem de seguiment i altres 3 van negativitzar-se (2 VPH-A i un VPH negatiu, VPH-). 9 casos es corresponien amb lesions d'alt grau, amb biòpsies posteriors on es confirmà el diagnòstic mitjançant p16, presentant tots ells virus d'alt risc, la majoria VPH-A (6/9, 66,6%). Els casos VPH- o bé desenvoluparen lesions de baix grau (8/18, 44,4%) o es negativitzaren. Cap cas d'ASC-H i VPH- desenvolupà una lesió d'alt grau.

Conclusions: la determinació del VPH en casos d'ASC-H és útil pel seu alt valor predictiu negatiu i, si bé aquesta sèrie és curta, no sembla que tipificar el virus sigui útil per preveure el desenvolupament d'una lesió d'alt o baix grau.

Implementació del sistema Bethesda al diagnòstic de la PAAF de tiroide. Experiència inicial a la nostra institució i correlació amb la histologia

Temprana-Salvador J, Zafón C, Ubalde S, Gibert O, Díaz S, Camacho J, Dinarès C, Alberola M, Garcia F, Serres X, González O, Ramon y Cajal S, Tallada N, Iglesias C

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

Introducció: la classificació de Bethesda pretén estandaritzar el diagnòstic citològic, associant a cada categoria un risc de malignitat i una proposta de maneig clínic. L'objectiu ha estat la correlació citohistològica de les PAAF de tiroide intervingudes al nostre centre durant els primers 20 mesos d'implementació de la classificació Bethesda.

Material i mètodes: 811 PAAF corresponents a 743 pacients [636 (85%) dones], edat mitjana de 57,7 (± 15) anys. Si > 1 PAAF/pacient, seleccionem la PAAF diagnòstica o més patològica. En cas d'intervenció posterior, comparem la citologia amb la histologia (153 casos).

Resultats: 215 (28,9%) casos corresponen a Bethesda I (no diagnòstic); 457 (61,5%) a Bethesda II (benigne); 28 (3,8%) a Bethesda III (atípia indeterminada); 13 (1,7%) a Bethesda IV (neoplàsia fol·licular); 12 (1,6%) a Bethesda V (atípia sospitosa) i 18 (2,4%) a Bethesda VI (maligne). S'intervenien 153/743 (20,6%), 122 són dones i l'edat mit-

jana és de 54,2 ($\pm 15,4$) anys. Trobem diferències previsibles en el percentatge d'intervencions segons categoria diagnòstica ($p = 0,00$). Els percentatges de malignitat histològica segons diagnòstic citològic són: Bethesda I, 0/44 (0%); Bethesda II, 1/55 (1,8%); Bethesda III, 5/17 (29,4%); Bethesda IV, 2/10 (20%); Bethesda V, 5/10 (50%) i Bethesda VI, 17/17 (100%), essent els percentatges de malignitat esperats d'1-4%, 0-3%, 5-15%, 15-30%, 60-75% i 97-99% respectivament. Es detecten 9 microcarcinomes papil·lars incidentals.

Conclusions: el sistema Bethesda facilita la correlació citohistològica en PAAF de tiroide. Els percentatges de malignitat histològica s'ajusten als esperats excepte a les categories III i V, possiblement les menys reproduïbles per introduir el concepte particularment subjectiu d'atípia no diagnòstica de malignitat. Aquest fet té transcendència clínica donat que la proposta de maneig clínic és diferent (conservador vs cirurgia).

PAAF de lesions hepàtiques de tumors neuroendocrins a l'Hospital Universitari Mútua Terrassa

Surrallés ML, Tarroch X, Morlius X, Garcia F, Ferrer C, Forcada P, González C, González G, Salas A
Hospital Universitari Mútua Terrassa

Introducció: Els tumors neuroendocrins (TNE) d'origen gastroenteropancreàtics són poc freqüents. La supervivència dels pacients amb metàstasi (M1) hepàtiques variarà en funció del grau.

Objectius: avaluar els casos de TNE amb PAAF de lesions hepàtiques, les troballes citològiques i la seva correlació histopatològica.

Material i mètodes: hem revisat 19 PAAF de lesions hepàtiques de TNE diagnosticades a l'Hospital Universitari Mútua Terrassa entre 2004-2014. Es tractava de 14 homes i 5 dones amb una mitjana d'edat de 68,6 anys (rang entre 43 i 81 anys).

Resultats: de les 19 PAAF practicades, 17 es van diagnosticar de TNE i 2 de SPCM (per escàs material). De 18 PAAF

es va obtenir confirmació histològica del diagnòstic, i en un cas el diagnòstic histològic no va poder confirmar el TNE, però sí que es va tenir confirmació clínica. La sensibilitat de la prova i el VPP van ser del 100%. Els diagnòstics citològics van ser: 2 citologies de SPCM, 7 tumors neuroendocrins ben diferenciats i 9 carcinomes neuroendocrins de cèl·lula gran. Les extensions citològiques mostraven abundant cel·lularitat aïllada o en petits grups, alguns d'aspecte rosetoide, amb nuclis amb cromatina granular, algunes imatges d'amotllament nuclear, i positivitat per cromogranina i/o sinaptofisina.

Conclusions: la PAAF de lesions hepàtiques de TNE tenen unes troballes citològiques característiques, amb una alta sensibilitat i amb un alt valor predictiu positiu pel diagnòstic de les M1 hepàtiques.

Citologia i RT-PCR dels rentats peritoneals de pacients amb càncer gàstric: revisió de 53 casos

Ruiz N¹, Baixeras N¹, Varela M¹, Bauzà A¹, Paúles MJ¹, Llatjós R¹, Miró M², Galán M³, Mancebo E¹, Pérez X⁴, Català I¹
¹Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
²Servei de Cirurgia General i Digestiva. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
³Servei d'Oncologia Clínica. Institut Català d'Oncologia-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
⁴Unitat d'Investigació Clínica. Institut Català d'Oncologia-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: la detecció de cèl·lules tumorals en rentats peritoneals de càncer gàstric en estadis avançats és clau en el maneig del pacient. Objectiu: revisar els resultats obtinguts per citologia i RT-PCR en pacients T3, T4 i/o N+ i la correlació amb la supervivència.

Material i mètodes: analitzem 53 rentats peritoneals obtinguts per laparoscòpia (2011-2014). Dividim el material per citologia (extensions, bloc cel·lular i immunohistoquímica) i RT-PCR (marcadors epitelials CEA i CK20). Realitzem anàlisi estadístic descriptiu i de supervivència (corbes de Kaplan-Meier).

Resultats: trenta-quatre homes i 19 dones; edat mitja: 61 anys. Tipus histològic més freqüent: adenocarcinoma difús (43% dels casos totals i 60% dels positius).

Vint-i-dos casos positius: 13 (60%) per citologia i RT-PCR, i 9 (40%) només per RT-PCR.

La immunohistoquímica (CEA i/o CK20) ha estat contributària/definitiva pel diagnòstic en 3 casos.

Sensibilitat de la citologia respecte a la RT-PCR: 59%. Coeficient kappa entre citologia i RTPCR: 0,63.

Els positius per ambdues tècniques tenen una supervivència global mitja de 7 mesos en comparació amb 33 mesos dels casos negatius. En els positius només per RT-PCR és de 24 mesos. L'anàlisi de supervivència per tipus histològic no mostra diferències.

Conclusions: donada la pitjor supervivència dels casos positius per citologia i RT-PCR, aquests malalts ja no són tributaris de tractament neoadjuvant i reben quimioteràpia pal·liativa al nostre centre.

La citologia té menor sensibilitat que la RT-PCR. No obstant, s'han de realitzar ambdues tècniques ja que no tots els tumors gàstrics expressen CEA/CK20, i la citologia ofereix un diagnòstic morfològic.

Punción aspiración con aguja fina en patología mamaria: evaluación de la utilización de citología líquida

Castella M¹, Tresserra F^{1,2}, Fabra G¹, Domínguez MA¹, Fernandez-Cid C¹, Martinez-Lanao MA²
¹Laboratorio de Citología. ²Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción.
 Hospital Universitario Quirón Dexeus

Objetivo: la citología líquida (CL) permite estudiar la muestra mejor preservada y con menos artefactos que la citología convencional (CC). El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de la técnica de CL en un periodo de 1 año desde su implantación en nuestro laboratorio.

Pacientes y métodos: se comparan los resultados de una serie de 1.573 punciones de mama con CL realizadas en un año y 3.033 con CC en dos años, con los hallazgos en las biopsias cuando se dispuso de estos.

Resultados: los diagnósticos obtenidos en CL fueron: insuficiente en 208 (13,2%) casos, benigno en 1.160 (73,7%), hiperplasia en 70 (4,5%), sospechoso en 45 (2,9%) y maligno en 90 (5,7%).

En 264 casos de CL existió correlación histológica. La concordancia en el diagnóstico de benignidad fue del 74%, en hiperplasia 75% y en malignidad 92%.

En las serie de CC hubo correlación en 350 casos, la concordancia en el diagnóstico de benignidad fue del 80%, en hiperplasia 81% y en malignidad 92. La sensibilidad diagnóstica de malignidad de la CC es del 78%, la especificidad del 95%, el VPP del 94% y el VPN del 79%. La sensibilidad de la CL es del 85%, la especificidad del 91%, el VPP del 87% y el VPN del 89%.

Conclusión: la citología líquida disminuye el número de diagnósticos insuficientes pero incrementa el de hiperplasia y sospechosos. La eficacia en el diagnóstico de malignidad entre ambas técnicas es similar.

Obtención de material para bloque celular en USE-PAAF pancreática. Comparación de distintos tipos de agujas

Montironi C, Araujo I, Herrero L, Sierra A, Sagasta A, Alos S, Esteve R, Sanchez-Montes C, Martinez D, Fernandez-Esparrach G, Gines A, Sole M, Cuatrecasas M.
Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic. Barcelona

Introducció: el diagnòstic del carcinoma de pàncreas se realitza mitjançant punció per ultrasonografia endoscòpica (USE-PAAF). No obstant, el material obtingut no sol ser suficient per realitzar biomarcadors o tècniques moleculars.

Objectius: valorar la quantitat de material disponible en el bloque cel·lular obtingut amb diferents tipus d'agujes.

Material i mètodes: estudi retrospectiu de 36 pacients amb carcinomes pancreàtics, diagnosticats amb USE-PAAF, realitzant 1-3 passes amb una de les següents agulles: EchoTip 22G, EchoTip Procore 22G, EchoTip Procore 19G o Expect 19G Flex, prioritzant les de major calibre o de tipus ProCore per obtenir més material en el bloque cel·lular. Es va realitzar un bloque cel·lular amb agar del material del lavatge de l'agulla i de les agulles Procore. Quantificam per separat l'epiteli i l'estroma

en: 0-1: ausència-escàs, 2-3: moderat-abundant material.

Resultats: es va realitzar USE-PAAF en 10 pacients amb agulla 22G; 9 amb 22G Procore; 11 amb 19G flexible i 6 amb 19G Procore. En el bloque cel·lular es va obtenir abundant epitel·li (2-3) en un 63,6% de pacients utilitzant agulla 19G Flex; 33% amb 19G Procore; 10% amb 22G i 0% amb la 22G Procore. Es va obtenir abundant estroma en un 54,54% amb 19G Flex; 30% amb 22G; 16% amb 19G Procore i 11,1% amb la 22G Procore.

Conclusió: en nostres mans, l'agulla 19 G Flex és la que obté major quantitat de material, tant epitel·li com estromal per al bloque cel·lular. Això permet realitzar biomarcadors i tècniques moleculars addicionals, freqüentment necessàries per a la teràpia dirigida d'aquests pacients.

Tumors germinals gonadals i extragonadals. Trets citomorfològics observats en punxions per aspiració amb agulla fina (PAAF)

Ballester R, Orellana R, García L, Ferran A, Escoda MR, Posada R, Pozo FJ, Rey M, Combalia N
Servei de Patologia. UDIAT-CD. Parc Taulí Sabadell Hospital Universitari. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Sabadell. Barcelona

Objectiu: identificar característiques citomorfològiques dels tumors germinals.

Material i mètodes: revisió de 9 PAAF amb diagnòstic citohistològic de tumor germinal, realitzades al nostre centre entre 2005-2015, que corresponen a homes de 30 a 50 anys, amb tumors gonadals (6 testiculars) i extragonadals (2 mediastínics i 1 costal). Trets citomorfològics que es valoren: fons de les extensions, quantitat cel·lular, disposició cel·lular, característiques nuclears, citoplasmàtiques, altres troballes d'interès i tincions d'immunohistoquímica.

Resultats: s'han observat trets citològics característics que han permès identificar cada tipus tumoral en 6 casos: seminoma (2), carcinoma embrionari (1), coriocarcinoma (1), carcinoma embrionari+tumor del si endodèrmic + teratoma (1) i carcinoma embrionari + tumor del si endodèrmic (1). No s'han pogut tipificar correctament 3 casos: tumor del si endodèrmic (2) i seminoma+tumor del si endodèrmic (1).

Conclusions: el seminoma i el carcinoma embrionari presenten trets citomorfològics ben definits que permeten el seu diagnòstic per PAAF en localitzacions gonadals i extragonadals, a diferència del tumor del si endodèrmic, que degut a la seva variabilitat citomorfològica es pot confondre amb el carcinoma embrionari.

El seminoma variant anaplàsica pot ser indistingible del carcinoma embrionari. Les plaques epitelials organitzades i/o fusocel·lulars, suggereixen teratoma. En la PAAF dels tumors germinals sovint no estan representats tots els components tumorals.

El bloc cel·lular permet realitzar un estudi immunohistoquímic, de gran ajuda en el diagnòstic d'aquests tumors.

Les dades clíniques i analítiques són rellevants pel diagnòstic dels tumors germinals.

Canvis citològics de les cèl·lules urotelials en resposta a teràpia endovesical amb mitomicina C (MYT-C). Estudi morfològic en una sèrie de 9 rentats vesicals

Montecino C, Blavi J, Ramos I, Iglesias C, Alberola M, Tallada N, Garcia F, Ramon y Cajal S, Dinarès MC
Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció: MYT-C és un quimioteràpic pel tractament de tumors de bufeta urinària, multifocals, superficials d'alt grau, *in situ* i en citologia+ post-RTU per erradicar tumors existents i prevenir recidives i progressió. Provoca canvis cel·lulars que poden interpretar-se com carcinoma.

Objectiu: descripció dels canvis cel·lulars urotelials per MYT-C.

Material i mètodes: revisem 9 citologies (rentats vesicals) de pacients tractats amb MYT-C endovesical i cistoscòpia negativa.

Resultats: 8H/1D (68-84a). Diagnòstic: carcinoma urotelial pT1a (6/9), pT1+cis (2/9) i pT2 (1/9). Grau histològic: desconegut (1/9), alt grau (7/9) i baix grau (1/9). Citologia mostra cel·lularitat abundant (7/9) i moderada (2/9). Fons: material degenerat (7/9), escassos hematies (3/9) i totalment net (2/9). Cèl·lules urotelials: intermitjes, relació nucli/citoplasma conservada (9/9), morfologia po-

ligonal/arrodonida (9/9) i afusada (4/9). Citoplasma microvacuolat (6/9) i dens (3/9). Membrana nuclear regular, cromatina fina-granular i nuclèol petit o nucleocentres, en plaques i aïllades (9/9). Cèl·lules umbrel·la: grans, relació nucli/citoplasma conservada (9/9), forma afusada (9/9) i poligonal (3/9), citoplasma microvacuolat (9/9) i dens (3/9) i nucli rodó, regular, cromatina fina-granular (9/9) i nuclèol únic (2/9) i múltiple (7/9), en plaques colonitzades per LPMN (9/9) i aïllades (9/9). Cel·lularitat acompanyant: LPMN (9/9), limfòcits (6/9), escamoses (4/9), CGM (3/9).

Conclusions: tota la cel·lularitat descamada manté relació nuclear/citoplasmàtica proporcionada i nucli reactiu. Les cèl·lules umbrel·la són les més alterades presentant morfologia afusada "en estel", aïllades i en plaques colonitzades per LPMN de forma constant. Els canvis de la nostra sèrie son semblants als descrits en la literatura exceptuant la presència d'eosinòfils que no hem vist.

Risc de malignitat, segons el sistema Bethesda, en una sèrie de 979 punçons de tiroide amb correlació histològica

Combalia N*, Padilla C*, Orellana R*, Escoda MR*, Barcons S**, Perez S***, Prenafeta M***, Rey M*, Bella MR*
*Serveis de Patologia, **Cirurgia i ***Diagnòstic per la Imatge. Parc Taulí Sabadell Hospital Universitari. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell.

Objectiu: el sistema Bethesda (SB) en citologia de tiroide orienta sobre el maneig terapèutic del pacient segons la categoria diagnòstica. L'objectiu és determinar el risc de malignitat en la nostra sèrie de punçons-aspiracions amb agulla fina (PAAF) de tiroide classificades segons el SB, i valorar la possibilitat de subdividir les categories III i IV.

Material i mètode: correlació cito-histològica en 979 PAAF diagnòstiques classificades segons el SB, amb subdivisió de la categoria III en: atípia de significat incert (ASI) i lesió fol·licular de significat incert (LFSI), i el IV en: neoplàsia fol·licular (NF) i neoplàsia fol·licular de cèl·lules oncocítiques (NFO).

Resultats: el risc de malignitat ha estat: categoria II 1,40%; categoria III 22,22%; categoria IV 45,75%; categoria V 81,81%; i categoria VI 100%. La subdivisió de la categoria III mostra un risc del 60,71% dels ASI i 17,59% per LFSI, i la de la categoria IV 54,71% per NF i 29,16% per NFO.

Conclusions: el risc de malignitat en la nostra sèrie és superior al descrit inicialment en la classificació del SB, excepte per la categoria II. Hi ha diferències significatives en la subdivisió de les categories III i IV amb major implicació de risc de malignitat en el grup d'ASI i menor en el NFO respecte al risc global de la categoria.

Limfoma de Hodgkin vs limfoma T angioimmunoblàstic en líquid pleural: pitfalls en el diagnòstic citològic

Hernández Salleras M, de la Ossa Merlano N, López Martos R, Turell M, E López Bonet E
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

Introducció: els limfomes T perifèrics (LTP) i els limfomes de Hodgkin (LH) ocasionalment comparteixen característiques citomorfològiques que poden causar “pitfalls” diagnòstics. Presentem el cas d’un limfoma T angioimmunoblàstic (LTA) diagnosticat inicialment com LH a un líquid pleural.

Presentació del cas: home de 65 anys amb hipertensió arterial controlada que ingressa a urgències per quadre clínic de 5 dies d’evolució caracteritzat per dispnea de petits esforços associada a anorèxia, astènia i pèrdua de pes (20 kg). Les proves d’imatge descarten tromboembolisme pulmonar però, com a troballa incidental, s’observen múltiples adenopaties mediastíniques, hiliars bilaterals, paraesofàgiques, en lligament gastrohepàtic i a l’hili hepàtic amb vessament pleural. Es fa toracocentesi i estudi de líquid pleural.

Resultats: s’observa cel·lularitat limfoide de petit tamany, cèl·lules mesotelials reactives, cèl·lules mononu-

cleades ocasionalment binucleades amb nuclis vesiculars i nuclèols prominents, que expressen CD30, MUM-1 i PAX-5 amb negativitat per EBV-LMP1 i CD15. Aquestes cèl·lules estan envoltades per una corona de limfòcits. Es diagnostica inicialment com LH. El diagnòstic definitiu en gangli limfàtic laterocervical dret és d’un LTA.

Discussió: existeixen processos limfoproliferatius en els quals es poden trobar cèl·lules de morfologia tipus Hodgkin i Reed-Sternberg que, tot i que són necessàries per al diagnòstic de LH, no són patognomòniques d’aquesta entitat. En el nostre cas, la citomorfologia associada amb el perfil immunohistoquímic va conduir a error diagnòstic.

Conclusió: la presència de cèl·lules “Hodgkin-like” amb un perfil immunohistoquímic suggestiu de LH no determina la presència d’aquesta entitat. Davant d’aquestes troballes es recomana la correlació histològica multidisciplinària per evitar potencials “pitfalls”.

Detección del virus de papiloma humano en citologías líquidas utilizando la metodología Cobas 4800 HPV test. Experiencia en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Catalunya, Sant Cugat

Koptseva I, Muntal T, Simonetti S, Leira J, Carrasco MA
Hospital General de Catalunya

El virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo interviene en la etiopatogenia de los procesos neoplásicos anogenitales, sobre todo en el carcinoma escamoso de cérvix. Cobas 4800 HPV test (Cobas) es un nuevo método molecular basado en la PCR en tiempo real (RT-PCR), con un sistema automatizado que permite la detección de VPH-16, VPH-18 y otros 12 genotipos de alto riesgo en la misma PCR.

La detección del VPH se realizó mediante metodología Cobas 4800, siguiendo las instrucciones del fabricante y se completó con la obtención de la muestra para el diagnóstico citológico.

Entre octubre 2014 y marzo 2015 se analizaron 262 muestras provenientes de nuestra clínica de displasia cervical, correspondientes a mujeres con edades com-

prendidas entre 19 y 70 años y antecedentes de citología patológica o seguimiento de un SIL tratado. En 129 (49%) encontramos virus de alto riesgo. 107 (83%) mostraron infección por un solo tipo de virus (65% VPH otros, 14% VPH-16 y 4% VPH-18) y 22 (17%): infección múltiple. En 111 citologías positivas el 73,8% presentaron virus de alto riesgo, con un 55,6% de positividad en el grupo de ASCUS, 79,1% en LSIL y 100% en el resto. De las 151 citologías negativas el 34% presentaron virus de alto riesgo.

Las lesiones producidas se deben a diferentes tipos de VPH, incluyendo infección múltiple. El grupo de otros virus fue más frecuente que VPH-16 y 18. Cobas 4800 HPV test (Cobas) representa una herramienta útil para el diagnóstico molecular de VPH de alto riesgo.

Punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) de lesions papil·lars de mama: característiques citològiques i utilitat de la immunohistoquímica. A propòsit de 18 casos

Mancebo E, Ruiz N¹, Funes A¹, Hereu A¹, Albadalejo D¹, Guerrero M¹, Llatjós R¹, Climent F¹, Ortega R², Fernández ME³, Català I¹

¹Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

²Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ³Servei de Ginecologia. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducció: les lesions papil·lars mamàries poden ser difícils de diagnosticar en citologia. La utilitat de la immunohistoquímica (IHQ) per a cèl·lules mioepitelials està àmpliament descrita a histologia, havent poca literatura sobre el seu rol en citologia. L'objectiu d'aquest estudi és correlacionar les troballes citològiques i la IHQ amb el diagnòstic histològic final.

Material i mètodes: divuit casos de lesió papil·lar (LP) per PAAF (Diff-Quick, Papanicolaou i bloc cel·lular) amb biòpsia agulla gruixuda i/o exèresi; els diagnòstics histològics s'han agrupat en dos categories: 1. LP benigna (LPB) que inclouen 7 papil·lomes i 1 proliferació papil·lar amb atípia. 2. Carcinoma papil·lar (CP) que inclouen 1 CP intraductal, 6 CP encapsulats i 3 CP infiltrants. Revisió de les característiques citològiques (quantitat cel·lularitat, cel·lularitat aïllada, atípia, mioepitelials, meta-

plàsia apocrina i macròfags) i realització de p63, ck5/6 i miosina. Correlació dels resultats amb els diagnòstics histològics.

Resultats: abundant cel·lularitat: 5/8 en LPB, 8/10 en CP. Cel·lularitat moderadament aïllada: 4/8 en LPB, 3/10 en CP. Atípia: 3/8 en LPB, 6/10 en CP. Mioepitelials: 7/8 en LPB, 3/10 en CP. Metaplàsia apocrina: 3/8 en LPB, 0/10 en CP. Macròfags: 4/8 en LPB, 4/10 en CP. p63 positiva: 7/8 en LPB, 0/10 en CP. ck5/6 positiva: 8/8 en LPB, 0/10 en CP. Miosina positiva: 8/8 en LPB, 0/10 en CP.

Conclusions: l'única característica citològica que ha estat associada a LPB és la metaplàsia apocrina. Les tècniques immunohistoquímiques han estat contributàries a afavorir LPB, fet que pot ser de gran utilitat pel diagnòstic d'aquest grup de patologies.

Linfoma primario de cavidades: un diagnóstico citológico

de la Oliva J, Vega N, Pérez F, Aldecoa I, Rakislova N, Saco A, Balagué O

Departamento de Anatomía Patológica. Sección Citopatología. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona

Introducción: los linfomas primarios de cavidades (PEL) son enfermedades infrecuentes que aparecen usualmente en pacientes inmunodeprimidos asociados a HHV-8. La ausencia de material biopsico representa un reto diagnóstico para el citopatólogo.

Objetivos: revisar los casos de PEL diagnosticados en nuestro centro para analizar su incidencia, patrón morfológico e inmunofenotípico, la forma de presentación y características clínicas.

Material y métodos: se realizó una búsqueda en nuestra base de datos de todos los casos de líquidos en cavidades (pleural, ascítico, LCR) desde enero de 2000 hasta diciembre de 2014. Se identificaron todos los casos con diagnóstico de linfoma y entre ellos se seleccionaron los casos de PEL, analizando sus datos epidemiológicos, características citomorfológicas, así como inmunofenotípicas y su asociación con HHV-8 y EBV.

Resultados: se obtuvieron 8.454 citologías de líquidos de cavidades, 106 representaban afectación por linfoma (1%). Del total de linfomas diagnosticados, 7 fueron PEL (4,6%) del total de linfomas diagnosticados. Los casos presentaban un patrón citomorfológico variable. 6/7 casos mostraron pérdida de expresión de antígenos de línea B, 3/3 fueron positivos para CD138, 5/6 expresaban CD30 y curiosamente 3/7 mostraron positividad aberrante para CD3. Todos los pacientes eran VIH+ y 2 además presentaron sarcoma de Kaposi. Los 7 casos fueron HHV8+ y solamente 3/6 EBV+.

Conclusiones: el PEL no tiene una morfología citológica específica. La pérdida de marcadores de célula B con ocasional expresión de marcadores T dificulta el diagnóstico. La determinación del HHV-8 resulta esencial para su diagnóstico definitivo, que debe establecerse en el material citológico.

Hemangioendotelioma epiteliode hepàtic: presentació d'un cas i revisió de la literatura

Tarroch X, Báez C, García HD, Sousa S, González CL, Ferrer C, Forcada P, García F, Surrallès M Ll, Morlius X, Gonzalez G, Salas A
Hospital Universitari Mútua de Terrassa

El hemangioendotelioma epiteliode és un tumor molt rar, de curs clínic imprevisible i un grau de malignitat entremig entre un hemangioma i un angiosarcoma.

Historia clínica: home de 31 anys d'edat, sense antecedents d'interès, amb tumor hepàtic que ocupa tot el lòbul dret i part de l'esquerra. Per ecografia s'observa una massa heterogènia, predominantment hiperecogènica, que ocupa pràcticament tot el fetge. Es fa PAAF i biòpsia guiades per ecografia.

Troballes citològiques: extensions de fons hemàtic, amb escassa cel·lularitat, d'aspecte epiteliode, disposada aïllada o en petits grups, de nuclis ovals o rodons, excèntrics, hipercromàtics, de contorns llisos i citoplasma eosinòfil de vores mal definides, amb vacúols intracitoplasmàtics. No es veien mitosi ni necrosi. Les cèl·lules eren vimentina i CD31 positives; citoqueratina AE1-AE3 i podoplanina negatives i amb un Ki67 del 10%.

Discussió: en el fetge es presenta amb una clínica i una radiologia inespecífiques i solen orientar-se com carcinoma metastàtic, ja que en el 70% de casos son multifocals, afectant els dos lòbuls hepàtics i a vegades tot el fetge.

Citològicament solen ser poc cel·lulars, amb teixit fibrós i cèl·lules epitelioides. El més característic és la presència d'aquests vacúols intracitoplasmàtics, que corresponen a llums vasculars, i que es poden confondre amb vacúols d'adenocarcinoma i la positivitat per vimentina i marcadors vasculars (CD31, CD34 i podoplanina). El diagnòstic diferencial s'ha de fer amb carcinomes primaris o metastàtics, angiosarcomes i melanoma.

El tractament més utilitzat és el trasplantament hepàtic, ja que la majoria de tumors no son resecables oncològicament.

Valor de la determinació del virus del papil·loma humà (VPH) en els casos informats com a ASC-H

Albero R¹, Vázquez I¹, Sánchez-Güerri I¹, Díaz L¹, Lloret A¹, Pijuan L^{1,3}, Bellosillo B^{1,4}, Muset M¹, Soler I¹, Romero E¹, Quiñonero A¹, Santos J¹, Bautista M¹, González T¹, Mancebo G^{2,3}, Solé JM², Del Amo E^{2,3}, Carreras R^{2,3}, Lloveras B^{1,4}, Alameda F^{1,3}

¹Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar IMIM. Barcelona. ²Servei d'Obstetrícia i Ginecologia. Hospital del Mar. Barcelona. ³Universitat Autònoma de Barcelona. ⁴Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

Introducció: les guies clíniques indiquen la pràctica d'una colposcòpia davant d'un diagnòstic citològic d'ASC-H, havent-hi cada vegada més evidència a la literatura del valor de la determinació del VPH en aquests casos.

Objectius: estudiar el valor de la determinació del VPH en ASC-H a la nostre institució i correlacionar els aspectes morfològics diagnòstics d'ASC-H amb els resultats del VPH i el seguiment corresponent.

Materials i mètodes: 96 pacients amb edat mitja de 37 anys (15-78), 32 d'elles menors de 30 i 64 majors o igual a 30. Citologia líquida realitzada amb Thin PrepÒ (Hologic). Determinació del VPH amb captura d'híbrids (HC2). Dades de seguiment en 85 casos. Revisió de la citologia diagnòstica avaluant la irregularitat de membrana, cromatina grollera, hipercromàsia, presència de patró mosaic i grups cel·lulars atípics.

Resultats: 28,1% (27/96) dels casos presentaven HSIL o ASC-H al seguiment i 33,3% (32/96) van negativitzar-se. Tots els casos HSIL eren VPH positius (VPH+) i tots els casos negatius al seguiment eren VPH negatius (VPH-). 66,6% (64/96) van ser VPH+ i 33,3% (32/96) VPH. Es van obtenir les següents correlacions: VPH+ i cromatina grollera ($p = 0,007$); HSIL al seguiment i irregularitat nuclear ($p = 0,015$); HSIL al seguiment i presència de mosaics cel·lulars ($p = 0,046$) en casos VPH+.

Conclusions: la determinació del VPH és útil en els diagnòstics realitzats d'ASC-H donat el seu alt valor predictiu negatiu. Alguns trets morfològics citològics, com són la irregularitat de membrana nuclear, així com la presència de mosaics als casos VPH+, permeten predir l'aparició d'HSIL al seguiment.

Citologia per punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) guiada per ecobroncoscopia (EBUS-TBNA) i valoració *in situ* (ROSE). Resultats de la sèrie i estudi comparatiu dels ganglis limfàtics (GL) entre mida (< 1,5 cm) i valor estandaritzat de captació (SUV)

Vásquez-Dongo C, Sánchez D, Pallisa E*, Culebras M**, Alberola M, Dinares C, Iglesias C, Sansano I, Ramón y Cajal S, Tallada N

Servei d' Anatomía Patològica, *Radiologia i **Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció: comuniquem la nostra experiència (5 anys) amb EBUS-TBNA-ROSE, resultats citològics i correlació histològica. Realitzem un estudi addicional dels GL comparant mida i/o captació per PET, els diagnòstics citològics i el possible valor predictiu negatiu.

Material i mètodes: EBUS-TBNA-ROSE de 137 GL i 8 tumors mediastítics (97 pacients). Avaluació per ROSE amb Diff-Quick i Papanicolaou i bloc cel·lular en el material definitiu. El diagnòstic de GL negatiu es va establir amb 3 PAAF representatives. S'han comparat 66 GL segons mida < 1,5cm i/o SUV < 4 o amb el diagnòstic citològic.

Resultats: de 97 pacients: en 66 es valorà 1 GL; en 23 (2 GL); en 5 (3 GL) i en 3 (4 GL). Grandària ganglionar entre 0,7-6 cm. Nivells puncionats: 4 R (34%), 7 (31%) i la resta < 10%.

De 137 GL: 10 (7%) insuficients, 69 (50%) negatius, 4 (3%) benignes, 3 (2%) sospitosos i 51 (38%) malignes: ADC/21 casos; carcinoma escamós/15; carcinoma neuroendocrí/8; carcinoma de cèl·lula-no-petita/5, metàstasi urotelial/1 i limfoma/1.

Lesions mediastíniques (8): 1 cas (12,5%) insuficient; 1 (12,5%) benigne (quist broncogènica) i 6 (75%) malignes (ADC, 1; CCE, 1; CNE, 3 i NSCC, 1).

Correlació histològica posterior del mateix GL/tumor en 18 casos (negatius i positius). Concordància en 16 GL positius i 2 L. granulomatosa

L'estudi comparatiu entre mida i/o SUV (< 1,5cm/ < 4) sobre 66 GL va classificar 3 grups segons diagnòstic citològic:

a: MIDA < 1,5cm, 55GL: 10 positius (20%)

b: SUV < 4, 32GL: 3 positius (12,5%)

c: MIDA i SUV combinat, 21 GL: 1 positiu (9,5%)

Conclusió: sensibilitat (100%) i especificitat (93%). En l'estudi comparatiu predominen els resultats negatius. Els diagnòstics positius en relació a la mida (20%), SUV (12,5%) disminueixen significativament (9,5%) utilitzant ambdós criteris útils per predir resultats negatius.

Monoartritis carcinomatosa: metástasis de carcinoma renal en líquido sinovial

Pagès J, Basanta S, Tria L, Sayos E, Ávila M, Llatjós M
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

La presencia de células malignas en un líquido sinovial es muy poco usual, dada la frecuencia de tumores sólidos en la población general. En pacientes con una enfermedad maligna conocida, la artritis metastásica es comúnmente monoarticular y subaguda, y tiende a involucrar a la rodilla.

Algunos de estos casos se han confundido con gota.

La artritis carcinomatosa se caracteriza por sensibilidad ósea yuxtaarticular y líquido sinovial hemorrágico. El

diagnóstico definitivo requiere la demostración de lisis ósea en las radiografías, la aparición de células malignas en líquido sinovial o una biopsia positiva de membrana sinovial.

El tratamiento de la artritis metastásica es paliativo con radioterapia.

Se describe un caso de metástasis de carcinoma renal al líquido sinovial de la articulación de la rodilla y se revisa la literatura.

Punciones citológicas cutáneas y subcutáneas: revisión de nuestra serie en los últimos 10 años

Posada R, Combalia N, Olabarri D, Orellana R, Escoda R, Blazquez C, Novell M, Ballester R, Pozo F, Rey M
UDIAT-CD. Parc Taulí Sabadell. Hospital Universitari. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell

Objetivo: identificar los tipos de lesiones observadas en las punciones citológicas de lesiones cutáneas y subcutáneas en nuestro centro en los últimos 10 años.

Material y método: entre los años 2004 y 2014 se realizaron en nuestro centro 99 PAAF de lesiones cutáneas y subcutáneas. Se revisan los diagnósticos y se clasifican en lesiones cutáneas primarias y metastásicas, correlacionándose el diagnóstico con la historia clínica de los pacientes.

Resultados: en 18 casos (18,18%), las punciones corresponden a lesiones primarias cutáneas: 7 lesiones quísticas (quistes epidérmicos) y 11 neoplasias: predominantemente melanomas (6), carcinoma escamoso (2), pilomatricoma (1), tumor de células granulares (1) y carcinoma basocelular (1).

En 39 casos (39,31%) las punciones corresponden a lesiones metastásicas, siendo las más frecuentes los car-

cinomas (34) predominantemente de origen pulmonar (8), mamario (5), del tracto digestivo (5) y carcinomas de diversas localizaciones (16), seguidos de melanoma metastásico (5). En 4 casos (4,04%) se observaron escasas células atípicas que no permitieron un diagnóstico concluyente. En 27 casos (27,27%) no se demuestra la presencia de neoplasia sospechada clínicamente y en 11 casos (11,11%) el material no fue suficiente para diagnóstico.

Conclusiones: las lesiones metastásicas representan la mayoría de lesiones cutáneas y subcutáneas en nuestra serie (39,31%), principalmente las metástasis de carcinomas (34,34%). Dentro de las lesiones primarias el melanoma es la más frecuente. En ocasiones, el diagnóstico diferencial entre lesiones primarias o metastásicas puede ser indistinguible sin conocer la historia del paciente.

Citologia d'orina al malalt trasplantat renal: cerca de polioma i altres troballes

Farré R, Arce Y, Algaba F
Servei Anatomia Patològica. Fundació Puigvert. Barcelona

Introducció: el polioma virus causa nefropatia en un 10% del trasplantats renals, provocant una disminució en la vida de l'empelt renal. Per detectar-lo precoçment es realitza cribatge d'orina d'aquests pacients. Ocasionalment, aquestes orines mostren d'altres troballes afegides a la infecció per polioma. Revisem la nostra experiència en aquestes mostres i analitzem les característiques pel diagnòstic diferencial.

Material i mètode: desde 2008-2014 hem recollit les orines que s'han enviat per cribatge de polioma virus i revisat els resultats obtinguts.

Resultats: de totes les orines rebudes, 2.380 corresponen a malalts trasplantats renals, per la búsqueda de polioma virus. D'aquestes, 287 (12%) han evidenciat signes morfològics d'infecció per polioma. D'aquestes, 4 (1,4%) han resultat positives per cèl·lules malignes:

1. Amb motiu de la citologia positiva, la resecció posterior demostra un carcinoma urotelial variant micropapil·lar.
2. Després de la citologia positiva no s'inicia cap procediment diagnòstic. El malalt mor 3 anys després (no consta causa).
3. Amb motiu de la citologia positiva es demostra un carcinoma urotelial de pelvis renal.
4. Amb motiu de la citologia positiva es realitza cistoscòpia que confirma la presència de tumor vesical. Mor per altres causes abans de realitzar la resecció.

Conclusió: en citologia d'orina, el cribatge per polioma virus no ens ha d'enmascarar la troballa d'altres signes morfològics, com els canvis neoplàsics.

Angiosarcoma primari cardíac: diagnòstic citològic per a ecoendoscòpia transesofàgica

Pérez-Casanova L¹, Gornals J², de la Hera M², Bauza A¹, Llatjòs R¹, Baixeras N¹, Català I¹

¹Servei d'Anatomia Patològica. ²Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari de Bellvitge.

L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Els angiosarcomes primaris cardíacs són tumors malignes poc freqüents (< 0,01%), de comportament agressiu i de molt mal pronòstic. Fins al 80% de pacients presenten metàstasis en el moment del diagnòstic. El diagnòstic citològic és difícil, especialment en localitzacions no habituals.

Presentem el cas d'una dona de 65 anys amb clínica d'insuficiència cardíaca. Als estudis d'imatge s'observen un vessament pericàrdic i una massa a aurícula dreta de 4 x 4 x 3,5 cm, de vores irregulars i que ocupa 2/3 de la cavitat, infiltrant el septe interauricular, pericardi, venes cava inferior i superior, diafragma i fetge. Radiològicament s'orienta com a angiosarcoma. La lesió no és quirúrgica, requerint diagnòstic patològic previ al tractament quimioteràpic pal·liatiu. Es realitza biòpsia, que és negativa per

a tumor, i es decideix practicar ecoendoscòpia amb punició d'adenopatia paracardíaca. A les extensions citològiques s'observen abundants limfòcits i ocasionals cèl·lules de nuclis grans irregulars, allargats o rodons, sense citoplasma evident. Al bloc cel·lular s'identifiquen cèl·lules pleomòrfiques amb nuclis irregulars i nuclèol evident, figures de mitosi i citoplasma mal definit. Es disposen formant agregats o cèl·lules aïllades. Immunocitoquímicament expressen vimentina, D2-40, ERG i CD31 de forma difusa, i CD34 aïlladament; essent negatives per a S100, desmina, miogenina, caldesmon i calretinina. El diagnòstic citològic definitiu va ser d'angiosarcoma.

La pacient presenta un deteriorament general greu, pel que no es candidata a tractament quimioteràpic i mor als 4 mesos després de l'inici del quadre.

Carcinoma de cèl·lules de Merkel (CCM): diagnòstic mitjançant PAAF d'un cas amb presentació clínica poc habitual

Avila M, Vargas Ramos P, Bartolomé Sánchez C, Rodríguez P, Pagés J, Jerez V, Diego L, Fernández M, Llatjós M
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Introducció: el CCM és una neoplàsia neuroendocrina infreqüent. Sol afectar persones d'edat avançada en zones fotoexposades (cap i coll el 48% dels casos) com a una lesió violàcia de creixement ràpid. Tanmateix, és important recordar que pot afectar també àrees no fotoexposades de persones joves. Presentem un cas il·lustratiu d'aquestes circumstàncies.

Material i metodologia: es tracta d'una dona musulmana de 25 anys, sense antecedents patològics, embarassada, que acudeix a urgències per una tumoració de 2 cm mal·leolar, dolorosa, de 5 mesos d'evolució. També presenta un nòdul inguinal esquerre d'aparició posterior. La PAAF de la lesió inguinal s'interpreta com a metàstasi de tumor pobrament diferenciat, i la de la lesió mal·leolar com a tumor maligne de cèl·lula petita rodona. Ambdues mostren un perfil immunohistoquímic caracteritzat entre d'altres per una positivitat paranuclear puntiforme per a CD20. S'emet el diagnòstic de CCM.

Discussió: la presentació de les lesions en una dona jove sense hàbits culturals de fotoexposició va provocar la manca d'inclusió del CCM en el diagnòstic diferencial clínic. La literatura, però, documenta un lleu increment en la incidència del CCM al sexe femení entre els 25 i els 35 anys d'edat. Les troballes morfològiques i el perfil immunohistoquímic característic permeten establir el diagnòstic definitiu de CCM en aquests casos amb presentació clínica inhabitual.

Conclusions: l'obtenció de material citològic per PAAF de qualsevol lesió susceptible d'estudi citològic proporciona un ràpid diagnòstic morfològic cel·lular, recolzat amb tècniques d'immunohistoquímica. Això permet, tot evitant demores diagnòstiques, la iniciació immediata de l'actuació terapèutica en tumors agressius.

Punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) d'amígdala. Estudi retrospectiu i correlació histològica de 14 anys a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Díaz S, Celaya S*, Colmenar M*, Temprana-Salvador J, Camacho J, Alberola M, Dinares C, Iglesias C, Ramon y Cajal S, Tallada N

Servei d'Anatomia Patològica. *Citotècnica, Secció Citologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció: la PAAF d'amígdala es fàcil i ràpida de realitzar, relativament indolora i en general ben tolerada pel pacient. En el nostre hospital es considera un mètode valuós de diagnòstic en l'etapa inicial de la patologia que es presenta amb hipertrofia amigdalària ja sigui tumoral o reactiva. Revisem els casos de PAAF amigdalària en el període de 2000-2014.

Material i mètode: 99 PAAF realitzades pels citopatòlegs, sense anestèsia local i amb l'ajuda d'un depressor. S'ha utilitzat pistola Cameco, agulles de 22G/L90 mm i xeringa de 10 ml. Es va fer la valoració *in situ* per una primera aproximació diagnòstica i òptima utilització del material citològic segons patologia. Tincions de Papanicolaou, Diff-Quick, bloc cel·lular i immunohistoquímica. Citometria de flux en 59 casos. Correlació citohistològica en 41 casos.

Resultats: 99 PAAF, 44 D/55 H entre 15-80 anys. 64 casos citologia negativa, 30 amb citologia positiva 2 sospitosos i 3 insuficients. Correlació cito-histològica: de 41,17 de citologia benigna amb biòpsia confirmativa en 15 (88 %) i biòpsia de malignitat en 2 (12%) casos de falsos negatius. 24 casos de citologia positiva, biòpsia confirmativa en 19 (79%) i 5 (21%) casos de falsos positius. Valors globals de la sèrie: sensibilitat 79%, especificitat 88%, VPP 90% y VPN 75%.

Conclusions: la PAAF d'amígdala té baixa morbiditat. Permet un diagnòstic orientatiu de la patologia amb bona correlació histològica. En la nostra sèrie hem obtingut una sensibilitat del 79%, especificitat del 88%, VPP 90% i VPN 75%.

Utilitat de l'estudi citològic de lesions de mama sospitoses de quist o gangli limfàtic. Revisió de 553 casos i correlació histològica de 148

Escoda MR, Gallardo J, Combalia N, Orellana R, Andreu FJ, Sáez E, Rey M

Servei de Patologia. UDIAT-CD. Parc Taulí Sabadell Hospital Universitari. Universitat Autònoma (UAB). Sabadell. Barcelona

Introducció: la PAAF és una tècnica mínimament invasiva, simple i ràpida pel diagnòstic de lesions mamàries. Per a l'estudi de lesions asimptomàtiques i sospitoses de malignitat s'ha substituït per la BAG, restant la PAAF en el nostre centre per a lesions sospitoses de quist o gangli limfàtic.

Materials i mètodes: revisió de 553 puncions de lesions de mama sospitoses radiològicament de quist o gangli limfàtic, realitzades al nostre centre entre els anys 2010-2014, i correlació citohistològica en 148.

Resultats: de les 553 puncions, 94 (17,4%) han estat insatisfactòries. De la resta, 366 (66,2%) s'han diagnosticat de benignitat (lesions proliferatives o papil·lars sense atípia, fibroadenomes, quists, lesions inflammatòries, ganglis limfàtics o negatiu per malignitat) i 91 (16,4%) d'atípia o malignitat (lesions proliferatives o papil·lars amb atípia, cèl·lules atípiques, cel·lularitat limfoide atí-

pica, sospitós de malignitat o positiu per malignitat). Dels casos satisfactoris, en 148 tenim correlació histològica. Considerant positiu histològicament lesions premalignes i malignes, s'ha obtingut 93,4% VN, 6,6% FN, 65,5% VP i 34,5% FP. Dins dels positius, s'han diagnosticat 33 carcinomes. En 305 casos diagnosticats citològicament de benignitat, no s'ha requerit confirmació histològica.

Conclusions: la PAAF ha contribuït a reduir la taxa de procediments diagnòstics innecessaris en un elevat percentatge de casos i ha permès diagnosticar tumors malignes no sospitats clínicament. En la nostra sèrie, l'elevada taxa de FP s'explicaria per considerar positius casos amb diagnòstic citològic d'atípia, i aquesta en la mama es pot presentar tant en lesions histològicament benignes com malignes, limitant la utilitat de la PAAF en aquests tipus de lesions.

Diagnòstic de limfoma en mostra de citologia d'orina. Presentació de la nostra casuística en 14 anys (2000-2014) i revisió de la literatura

Ramos I, Campos RM, Ochoa M, Montecino C, Tallada N, Iglesias C, Alberola M, Garcia F, Ramón y Cajal S, Dinarès MC
Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció: l'afectació genitourinària per un limfoma pot ser primària (0,2% limfomes extranodals) o secundària a un limfoma sistèmic (50% estudis postmortem). El ronyó és el més afectat, seguit de la bufeta urinària. El diagnòstic de limfoma en citologia d'orina s'ha publicat ocasionalment.

Objectius: presentem la casuística del nostre centre en 14 anys. Casos: 1) Dona de 74 anys. Hematúria i cistoscòpia. TC: tumor renal dret (8 cm), extensió pielocalicial i ureteral. Citologia d'orina (CO): restes proteïques, cèl·lules urotelials reactives i cèl·lules petites-intermitges, d'escàs citoplasma, nuclis grans, irregulars, i ocasional nuclèol, aïllades i formant grups. Immunocitoquímica (ICQ): CD45+, CKAE1/AE3-. Diagnòstic citològic (DxCx): síndrome limfoproliferativa. Diagnòstic histològic (DxHx) (nefroureterectomia): limfoma B difús de cèl·lules grans afectant parènquima renal, urèter, pelvis i calzes. 2) Dona de 66 anys. Estudi d'extensió per limfoma T citotòxic (EBV+). CO: fons inflamatori amb cèl·lules urotelials re-

actives i cèl·lules atípiques d'aspecte limfoide amb nuclis irregulars, cromatina granular i ocasional nuclèol. ICQ: CD8+. DxCx: limfoma de cèl·lules T. 3) Dona de 83 anys. Hematúria i engruiximent vesical (ecografia) i sospita de neoplàsia (citoscòpia). CO: cel·lularitat limfoide amb nuclis grans, irregulars, cromatina grollera i nuclèols evidents. ICQ: CD45+, CKAE1/AE3-. DxCx: síndrome limfoproliferativa. DxHx (RTU): limfoma B difús de cèl·lules grans fenotip centre germinal.

Discussió i conclusions: els limfomes genitourinaris són més freqüents en dones grans. A la nostra sèrie (SHVH) l'origen és diferent, dos primaris (renal i vesical) i un secundari. La seva expressió morfològica en la CO és similar (cèl·lules atípiques, aïllades, hàbit limfoide). El diagnòstic diferencial es planteja amb un carcinoma poc diferenciats (2/3 SHVH). Conèixer els antecedents ajuda (1/3 SHVH). La ICQ permet establir el diagnòstic de limfoma (2/3SHVH) i en confirma l'extensió (1/3SHVH). CD45 i CKAE1/AE3 són bàsics.

Utilitat de la PAAF en el diagnòstic de tumors de glàndula salival en edat pediàtrica: revisió de la nostra casuística (2004-2014)

Sánchez D, Navarro A, Cachot C, Iglesias C, Dinarès C, Garrido M, Ferreres JC, Ramon y Cajal S, Tallada N, Alberola M
Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

Introducció: els tumors de glàndula salival es presenten en l'edat pediàtrica amb menor incidència que en els adults, però amb major índex de malignitat (36%). Localitzacions més freqüents: paròtide (83%), submaxil·lar (15%) i sublingual (10%). És important un diagnòstic precís preoperatori per planificar l'actitud terapèutica.

Objectiu: demostrar la utilitat de la PAAF en tumors de glàndula salival en edat pediàtrica i revisar la nostra casuística (2004-2014).

Materials i mètodes: 14 pacients entre 4 i 18 anys amb tumors de glàndula salival. En 7 pacients es va realitzar PAAF preoperatoria pel citopatòleg (Papanicolaou, Diff-Quick i bloc cel·lular). Valoració de la sèrie global i correlació citohistològica (7 casos).

Resultats: localització dels tumors: paròtide (10), submaxil·lar (2), sublingual (1) i GS intraorals (1). Diagnòstic histològic: 8 adenomes pleomòrfics (AP), 2 carcinomes mucopidermoides (CME), 2 carcinomes de cèl·lules acinars (CCA), 1 sarcoma granulocític i 1 limfoma de Hodgkin. Correlació citohistològica dels 7 casos: 100% 4 AP, 2 CME, 1 CCA.

Conclusions: els tumors de glàndula salival, tot i que molt infreqüents, es donen a l'edat pediàtrica. En la nostra sèrie predominen els tumors benignes (AP) i entre els malignes són més freqüents el CME i el CCA (coincint amb la literatura). La PAAF preoperatoria és de molta utilitat en el diagnòstic d'aquestes lesions, sent una eina senzilla, segura, ràpida, poc agressiva i ben tolerada pels pacients en edat pediàtrica sense necessitat de sedació. En la nostra experiència, la sensibilitat i especificitat són del 100%.

Metàstasi a la mama del carcinoma serós papil·lar d'ovari

M. Castella¹, M.A. Domínguez¹, C. Fernández-Cid¹, G. Fabra¹, C. Ramos¹, M.A. Martínez-Lanao², M. Ramírez de Olano³, F. Tresserra^{1,2}

¹Laboratori de Citologia del Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Reproducció,

²Servei d'Anatomia Patològica, ³Institut Oncològic Bellmunt

Hospital Universitari Quirón Dexeus. Barcelona

Introducció

Les metàstasis a la mama són poc freqüents, amb una incidència que oscil·la entre el 0,4% i el 2,7% segons les sèries^{1,2} i del 1,7% al 6,6% en sèries autòpsiques³. L'interval d'aparició varia entre la setmana i els 44 mesos i, quan aquestes apareixen, la supervivència mitjana està al voltant dels 10 mesos⁴.

Cas clínic

Dona de 51 anys amb carcinoma papil·lar serós d'ovari (IIIc) fa 4 anys. Ara presenta un nòdul sospitós a la mama dreta que es punxiona.

El diagnòstic citològic va ser de carcinoma papil·lar metastàtic de probable origen ovàric (fig. 1).

Discussió

Les metàstasis mamàries més freqüents són aquelles que s'originen a la mama contralateral, seguides de les neoplàsies hematològiques i, finalment, les originades en altres òrgans³. Entre aquestes destaquen el càncer gàstric, el pulmonar, l'hepatobiliar, el de còlon, de timus, d'ovari, de tiroides, de parts toves i d'origen desconegut^{5,6}. En el cas de l'home, les més freqüents són les d'origen prostàtic i en els nens, el rhabdomyosarcoma⁴.

A la literatura hi ha escasses sèries on s'il·lustren casos de metàstasis mamàries diagnosticades per punció aspirativa amb agulla fina (Taula).

Les metàstasis mamàries d'origen ginecològic suposen entre un 0,17% i un 5%³ de les metàstasis mamà-

ries, essent el seu origen per freqüència l'ovari, el cèrvix, la vagina, l'endometri i el peritoneu³. Entre les d'origen ovàric destaquen les del carcinoma papil·lar serós, seguides pel carcinoma mucinos, disgerminoma, el carcinoma endometriode, el carcinoide, el tumor de cèl·lules de la granulosa i el coriocarcinoma⁶.

El diagnòstic diferencial de les metàstasis d'origen ovàric deu establir-se principalment amb un primari de la glàndula mamària, sobretot si aquest és de la varietat micropapil·lar infiltrant⁶.

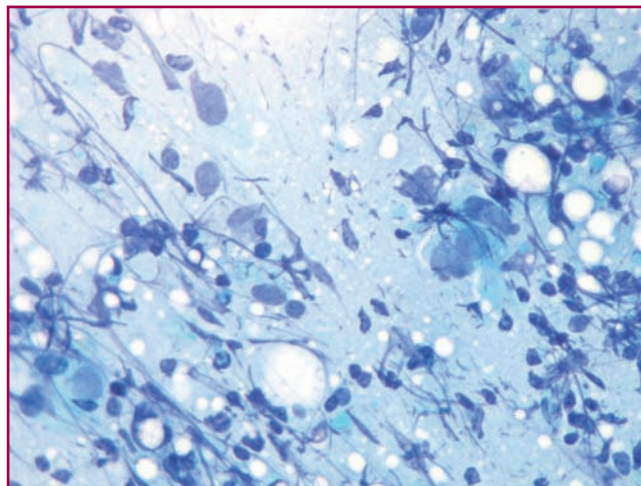


Figura 1. Extensions amb fons de detritus cel·lular, abundant cel·lularitat limfoide, on destaquen uns petits grups de cèl·lules epitelials, i ampli citoplasma basòfil, pleomorfisme nuclear i cromatina de distribució irregular presentant alguns nuclèols.

Tabla

Autor	N.º Casos	N.º de PAAF mama	Neoplàsies primàries
Domansky ⁴	5	1.295	2 carcinomes pulmonars, carcinoma escatós de cèrvix, carcinoma d'endometri, carcinoma gàstric i mieloma
Deshpande et al ¹	6	Desconegut	Carcinoma mucinos d'ovari, carcinoma escatós de cèrvix, melanoma i 3 d'origen desconegut
Rodríguez-Gil et al ²	7	14.029	Sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma alveolar, tumor mülleria mixte maligne, carcinoma de còlon, carcinoma gàstric, carcinoma medul·lar de tiroide i melanoma

Bibliografia

1. Deshpande AH, Munshi MM, Lele VR, Bobhate SK. Aspiration cytology of extramammary tumors metastatic to the breast. *Diagn Cytopathol* 1999;21:319-23.
2. Rodríguez-Gil Y, Pérez-Barrios A, Alberti-Masgrau N, Garzón A, de Agustín P. Fine-needle aspiration cytology diagnosis of metastatic nonhaematological neoplasms of the breast: a series of seven cases. *Diagn Cytopathol* 2012;40:297-304.
3. Moore DH, Wilson DK, Hurteau JA, Look KY, Stehman FB, Sutton GP. Gynecologic cancers metastatic to the breast. *J Am Coll Surg* 1998;187:178-81.
4. Domanski HA. Metastases to the breast from extramammary neoplasms. A report of six cases with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1996;40:1293-300.
5. Lee SK, Kim WW, Kim SH, Hur SM, Kim S, Choi JH, et al. Characteristics of metastasis in the breast from extramammary malignancies. *J Surg Oncol* 2010;101:137-40.
6. Recine MA, Deavers MT, Middleton LP, Silva EG, Malpica A. Serous carcinoma of the ovary and peritoneum with metastases to the breast and axillary lymph nodes: a potential pitfall. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1646-51.

Diagnòstic citològic de silicosi pulmonar

G. Margarit, M.A. Carrasco, I. Koptseva, T. Muntal, D. Olabarri, I. Laboa

Servei d'Anatomia Patològica

Hospital General de Catalunya. Sant Cugat. Barcelona

Cas clínic

Home de 38 anys amb antecedents de tabaquisme consulta al Servei de Pneumologia per dolor toràcic. Treballa des de fa 14 anys com a marbrista. La radiografia de tòrax presenta reforçament hiliar dret i aparent infiltrat amb patró micronodular en l'apex dret (LSD). En la fibrobroncoscòpia no s'observen alteracions. S'obté material per a estudi de BAL, biòpsies transbronquials i d'adenopaties mediastíniques. El resultat del BAL, biòpsies i adenopatia són inespecífics, descartant-ne malignitat. A causa del progrés de la malaltia, es revisa el cas en el nostre centre.

Troballes citològiques i histològiques

En les extensions cel·lulars tenyides amb Papanicolaou s'observen abundants macròfags on, mitjançant el microscopi de llum polaritzada, s'identifiquen cristalls birefringents compatibles amb sílice.

La biòpsia transbronquial mostra un agregat histiocitari amb escassa quantitat de pigment antracòtic

intracitoplasmàtic. En l'adenopatia paratraqueal es destaca una extensa histiocitosi sinusal. Mitjançant polarització, en ambdues mostres s'observen abundants cristalls birefringents compatibles amb sílice. El diagnòstic és compatible amb pneumoconiosi.

Discussió

La pneumoconiosi és una malaltia intersticial adquirida que provoca una lesió del parènquima pulmonar no neoplàsica per la inhalació de pols orgànica o inorgànica, habitualment en el medi laboral. La reacció dependrà del tipus de pols inhalada, així com del temps d'exposició i la resposta de l'individu.

És patognomònic de la silicosi els dipòsits de cristalls de sílice (SiO_2) de 0,5-5 μm formant nòduls hialins silicòtics concèntrics, de la mida d'un cap d'una agulla, que progressen a una fibrosi granulomatosa hialitzant. Aquests cristalls es troben de forma natural com a cristall de roca (quars) o sorres, també en

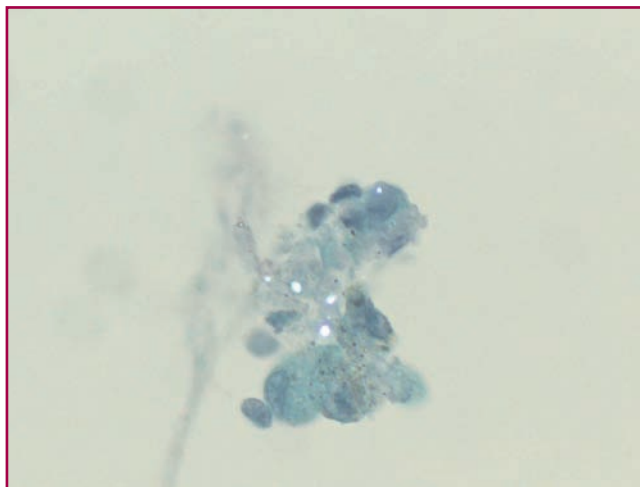


Figura 1.

ceràmica, vidre, marbre i en ciments, entre d'altres materials de construcció.

Depenent del temps d'exposició, la silicosi pot ser crònica (20-40 anys) o accelerada (5-15 anys). Existeix una forma aguda (1-3 anys) que presenta un quadre semblant a una proteïnosi alveolar. Mitjançant el microscopi de llum polaritzada s'identifiquen, en el teixit i en la citologia, abundants formes amorfes o cristal·lines, d'1-5 µm, birefringents, tant intracel·lulars com extracel·lulars.

Conclusions

La citologia de mostres pulmonars amb microscopia convencional no és específica en pacients amb silico-

si. Per tal d'orientar a una possible silicosi, aquestes han de ser examinades amb microscopi de llum polaritzada i buscar cristalls de sílice.

Bibliografia

Cullinan P, Reid P. Pneumoconiosis. Prim Care Respir J 2013;22(2):249-52.

Katzenstein AA, Askin FB. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Major Probl Pathol 1982; 13:1-430.

Koss LG, Melamed MR. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. Volum 1. Pag 603-64.

Esferulosis col·làgena de la mama: pitfall diagnòstic amb carcinoma adenoide quístic

N. Ruiz, I. Català, A. Petit, T. Soler, M.C. García, E. Mancebo, S. Márquez, A. Gumà
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Cas clínic

Dona de 48 anys amb antecedent de papil·loma intraductal de mama dreta que per autopalpació es detecta un nòdul a la mateixa mama. Per ecografia, s'observen tres nòduls hipoeoics de contorns ben definits i infracentimètrics al quadrant inferior esquerra (QIE) de la mama dreta, de característiques benignes (BI-RADS 3).

Punció-aspiració amb agulla fina

Extensions constituïdes per abundant cel·lularitat epitelial disposada en plaques dehiscentes, i abundants nuclis despullats d'aspecte monomorf. S'observen glòbuls de substància hialina, tipus de membrana basal, de forma aïllada i en relació a cèl·lules epitelials. També s'observa teixit fibroconnectiu densament cel·lular i teixit fibroadipós (figs. 1 i 2).

Diagnòstic: compatible amb carcinoma adenoide quístic. Donada la discordança citoradiològica, es recomana estudi histològic.

Biòpsia

Papil·lomatosi intraductal sense atípia, adenosi, lesió de cèl·lules columnars i esferulosis col·làgena associada a l'adenosi (les cèl·lules que envolten els glòbuls hialins són positives per a actina, miosina, P63 i S100, i mostren positivitats focal per a c-kit).

Discussió

L'esferulosis col·làgena de la mama és una entitat molt poc freqüent (0,2% de les citologies) i hi ha molts pocs casos reportats. Apareix en dones de 39-55 anys i sol ser una troballa casual, associada a lesions benignes

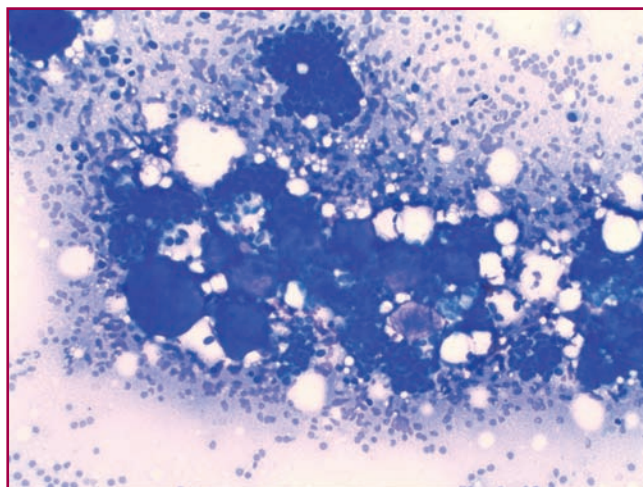


Figura 1. Tinció Diff-Quick.

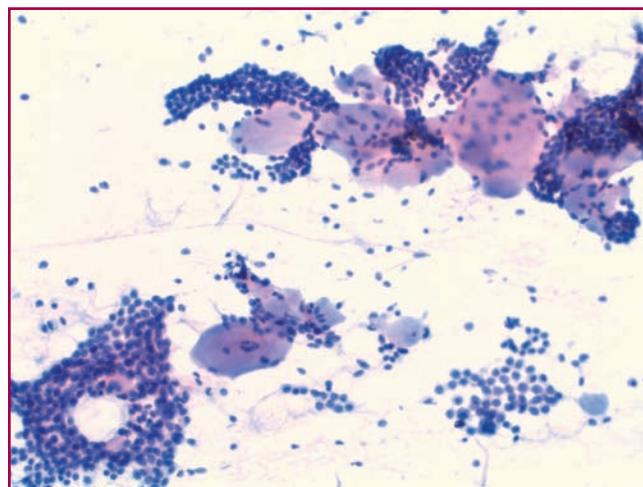


Figura 2. Tinció Papanicolaou.

com adenosi, hiperplàsia, papil·loma intraductal o fibroadenoma entre d'altres.

Aquesta entitat es caracteritza per formacions globuloses de material hialí acel·lular, homogeni i eosinòfil, de tipus membrana basal, envoltat per una monocapa de cèl·lules mioepitelials. Aquestes formacions es troben íntimament barrejades amb grups de cèl·lules epitelials benignes.

La presència de glòbuls hialins pot conduir a un diagnòstic erroni de carcinoma adenoide quístic, el qual presenta característiques citològiques semblants a l'esferulosi col·làgena. El carcinoma adenoide quístic és un tumor poc freqüent a la mama, de tipus glàndula salival, que es diferencia de l'esferulosi col·làgena perquè els glòbuls hialins es troben en relació a grups poc cohesius de cèl·lules epitelials amb un augment de la relació nucli-citoplasma i nuclis hiperromàtics; sense cèl·lules mioepitelials. Característicament és triple negatiu (receptors hormonals i HER2 negatius).

Conclusió

El diagnòstic diferencial entre l'esferulosi col·làgena i el carcinoma adenoide quístic és un repte per al ci-

topatòleg, donat el solapament de les troballes citològiques entre ambdues entitats i donada la implicació en el maneig de la pacient, ja que l'esferulosi col·làgena és una entitat benigne que no requereix tractament. En alguns casos no es poden arribar a diferenciar aquestes dues entitats per citologia, essent necessari un diagnòstic histològic.

Bibliografia

- Gokhale UA, Nanda A, Pillai GR. Cytological diagnosis of collagenous spherulosis of breast. *J Cytol* 2014; 31(2): 99-101.
- Amrith N Pandya et al. Adenoid cystic carcinoma of breast and the importance of differentiation of collagenous spherulosis by FNAC. *J Cytol*. 2010 Apr; 27 (2): 69-70.
- Rabban JT, Swain RS, Zaloudek CJ, Chase DR, Chen YY. Immunophenotypic overlap between adenoid cystic carcinoma and collagenous spherulosis of the breast: potential diagnostic pitfalls using myoepithelial markers. *Modern Pathology* 2006;19:1 351-7.

Fibromatosi associada a pròtesis mamària

G. Fabra¹, M.Castella¹, C. Fernández-Cid¹, O. Luque¹, M.A. Martínez², F. Tresserra^{1,2}

¹Laboratori de Citologia. Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Reproducció. ²Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Quirón Dexeus. Barcelona

Introducció

La fibromatosi mamària es va descriure per primera vegada per Nichols (1923)¹. Consisteix en una lesió neoplàsica constituïda per fibroblasts i miofibroblasts, algunes cèl·lules epitelials, col·lagen i limfòcits; localment agressiva (amb un patró infiltratiu) i sense capacitat de metàstasis, que correspon al 0,2% de tumors de la mama². I té un percentatge de recurrència del 21-27%. Habitualment es una lesió primària, però en rares ocasions s'associa a pròtesis mamàries¹⁻³.

Cas clínic

Pacient de 26 anys d'edat portadora de pròtesis mamàries subglandulars des de 2011, que consulta a finals del 2013 per nòdul mamari de 2 dies d'evolució.

A l'exploració clínica es palpa un nòdul de 2 cm en la mama dreta adherit a plans profunds, sospitós.

En la mamografia no es visualitza el nòdul, però ecogràficament a nivell del quadrant inferointern de la mama dreta s'observa un nòdul sospitós, que es punxiona.

Es realitza citologia líquida en la que es veuen, en un fons net, cèl·lules fusiformes aïllades i en grups, amb nuclis tous, algunes amb citoplasmes poligonals. Es diagnostica de no concloent amb presència de teixit conjuntiu (fig. 1). Al mateix temps es realitza punció amb agulla gruixuda, que es diagnostica de fibrosi estromal. El comitè de mastologia recomana exèresi i finalment s'obté el resultat histològic de fibromatosi (fig. 2).

Discussió

La fibromatosi està constituïda per feixos de miofibroblasts, col·lagen i limfòcits. No es veuen calcificacions ni figures de mitosi. Expressa actina i ocasionalment desmina i S100, i és negativa per les citoqueratines

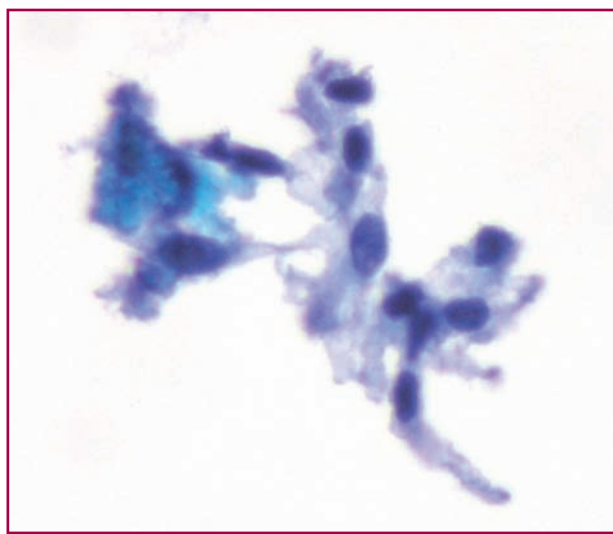


Figura 1. Cèl·lules fusiformes amb citoplasmes poligonals (PAP 400x).

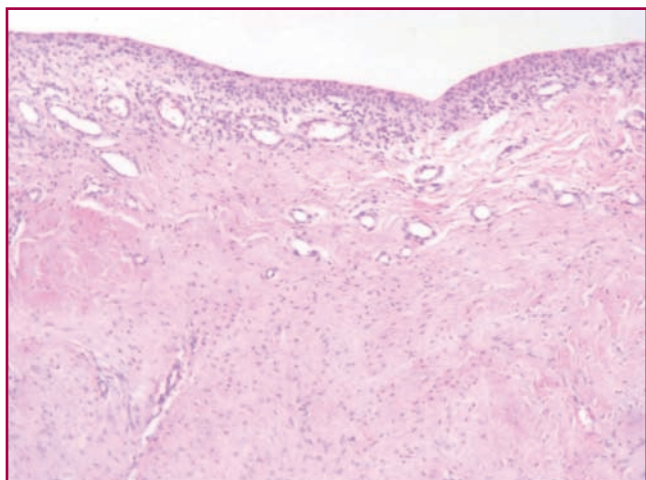


Figura 2. Proliferació fibroblàstica sense atípies. La part superior, que es la que contacta amb la pròtesi, presenta cèl·lules més petites amb un aspecte sinovial (H&E 40x).

i el CD34. Té expressió nuclear de β -caterina en un 80% dels casos³.

S'origina a la fàscia profunda i en ocasions, igual que el limfoma anaplàstic de cèl·lules grans s'associa a pròtesis mamàries i té una localització periprotèsica. Es desconeix el mecanisme pel qual la pròtesi facilita l'aparició de la fibromatosis¹.

El seu diagnòstic és difícil perquè clínica i radiològicament sembla un carcinoma. Cal fer diagnòstic diferencial sobretot entre la fascitis nodular i el carcinoma variant de cèl·lules fusiformes¹⁻³.

En el nostre cas, igual que en la majoria de casos, el resultat citològic no va ser concloent, tot i així val a dir que amb la implementació de la citologia líquida i després d'un any d'experiència en el nostre laboratori, hem observat una reducció del nombre de diagnòstics no concloents.

Bibliografia

Long X, Qiao Q. Breast fibromatosis after hydrophilic polyacrylamide gel injection for breast augmentation: a case report and review of the literature. *Chin Med Sci J* 2011;26:126-8.

Taylor TV, Sosa J. Bilateral breast fibromatosis: case report and review of the literature. *J Surg Ed* 2011;68:320-5.

Lee AHS. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology* 2008;52:45-57.

Metàstasi ganglionar de carcinoma medul·lar de tiroide

E.X. Bernal Escoté, N. Pardo Matamoros, C. Martí Lluch, I. Méndez Coca
Hospital General de Granollers

Cas clínic

Home de 80 anys diabètic i hipertens, diagnosticat de limfoma B tipus MALT difús de cèl·lula gran gàstric en el context d'estudi de melenes. La TC d'estadiatge mostrava la presència d'una adenopatia paratraqueal esquerra de 20 mm. La TC de control post-QT de 4 mesos després no va objectivar canvis en l'adenopatia, pel que es va decidir realitzar punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) i immunofenotipat.

Resultats

La citologia mostrava abundant cel·lularitat constituïda per una població monomorfa de cèl·lules de mida intermitja-gran amb nucli excèntric i citoplasmes laxos i basòfils, sense presència de limfòcits madurs. El diagnòstic va ser de citologia maligna, compatible amb limfoma d'alt grau. L'immunofenotipat va resultar no valorable per manca de cel·lularitat

viàble. Dos mesos després es realitzà tomografia per emissió de positrons (PET) que mostrava captació de l'adenopatia i del tiroide. L'ecografia tiroïdal va evidenciar la presència d'un nòdul de 20 mm en el lòbul esquerre i l'esmentada adenopatia de característiques sospitoses que es puncionaren. Ambdues PAAF mostraven unes característiques similars a les observades en la punció inicial de l'adenopatia: abundant cel·lularitat que es presentava aïllada o en petits grups, de nuclis irregulars excèntrics, aspecte plasmocitoide i amb nuclèol, amb citoplasmes amplis granulars (fig. 1), marcat polimorfisme i abundants binucleacions (fig. 2) i presència de material amorf rosat. La immunocitoquímica per a calcitonina va resultar positiva (fig. 3). El diagnòstic fou de citologia maligna, compatible amb carcinoma medul·lar a la PAAF del nòdul tiroïdal i de citologia maligna, compatible amb metàstasi de carcinoma medul·lar de tiroide a la de l'adenopatia.

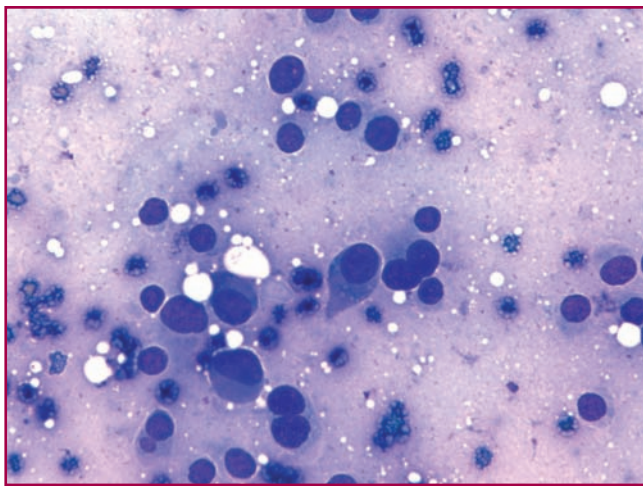


Figura 1. Giemsa 63x. Cel·lularitat aïllada d'aspecte plasmocitoide amb citoplasmes granulars.

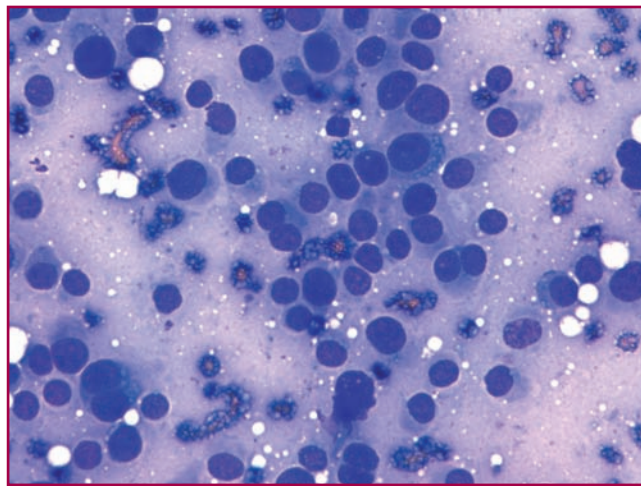


Figura 2. Giemsa 63x. Pleomorfisme i binucleacions.

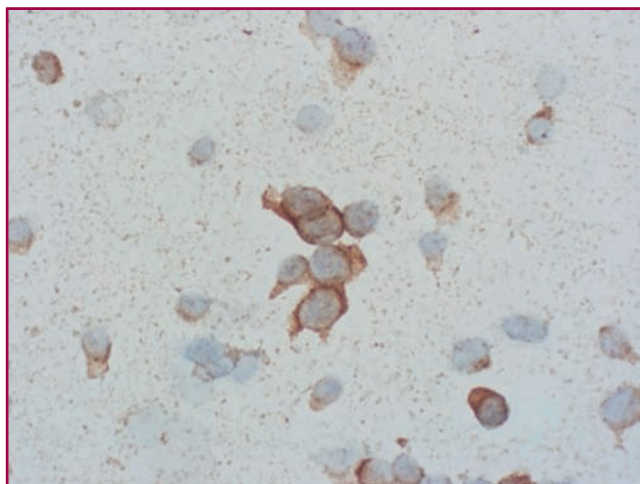


Figura 3. Calcitonina 40x.

Conclusions

Dins els diagnòstics diferencials de malignitat en l'estudi d'adenopaties laterocervicals s'inclouen els processos limfoproliferatius i les metàstasis. Entre les patologies que poden mimetitzar un limfoma s'ha de considerar el carcinoma medul·lar de tiroide, sobretot en territori de cap i coll. En aquests casos, la determinació de calcitonina en el rentat d'agulla pot ser de gran utilitat. Malgrat que en citologia és imprescindible l'aportació de dades clíniques, aquestes poden oferir un excessiu condicionament a l'hora d'efectuar un diagnòstic.

Bibliografia

- De Crea C, Raffaelli M, Maccora D, Carrozza C, Canu G, Fadda G, et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washouts vs. cytologic examination for diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34(6):399-405.
- Ylagan LR. Cytologic mimics of non-Hodgkin lymphoma in the head and neck. *Semin Diagn Pathol* 2015;S0740-2570.

Metástasis de sarcoma en líquido pleural

N. Vega, F.M. Pérez, S. Alós, R. Esteve, M. Solé, Ll. Alós

Hospital Clínic. Barcelona

Introducción

Las metástasis de sarcoma serosas suelen ocurrir en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que pocas veces requieren de estudio citológico del líquido y existen pocas referencias en la literatura que describan sus características. Los derrames metastásicos como primera manifestación de un sarcoma son extraordinariamente raros.

Caso clínico

Se presenta el caso clínico de un paciente de 77 años con antecedentes de neoplasia de próstata que acude a urgencias por disnea. En el momento del ingreso presenta derrame pleural derecho y en la TC se detecta una masa retroperitoneal en relación con el polo superior del riñón derecho de 17 cm de aspecto heterogéneo. Se realiza una toracocentesis y se obtienen 8 cc de líquido pleural que se remite al servicio de Anatomía Patológica con sospecha de metástasis de carcinoma renal.

El líquido presentaba abundante celularidad neoplásica, dispuesta de manera dispersa y en grupos dehiscentes de bordes mal definidos. Las células presentaban un marcado pleomorfismo, anisocariosis, con algunos núcleos de aspecto fusiforme, membrana nuclear irregular, cromatina granular y nucléolos prominentes con citoplasmas lábiles y mal definidos.

El estudio inmunohistoquímico en el bloque celular demostró positividad para vimentina y CD10, por lo que a pesar de la negatividad de las citoqueratinas se consideró compatible con metástasis de carcinoma renal.

Posteriormente se realizó un trucut y una PAAF de la masa retroperitoneal que mostró celularidad de las mismas características. Dado que el trucut era escaso y presentaba necrosis, se realizó el estudio inmunohistoquímico del bloque celular de la PAAF, que demostró positividad para actina de músculo liso, vimentina y CD10, y negatividad para citoqueratinas de amplio espectro, desmina, antígeno de carcinoma renal, S100, CD68, c-Kit y marcadores vasculares como CD31, CD34 y LMO2.

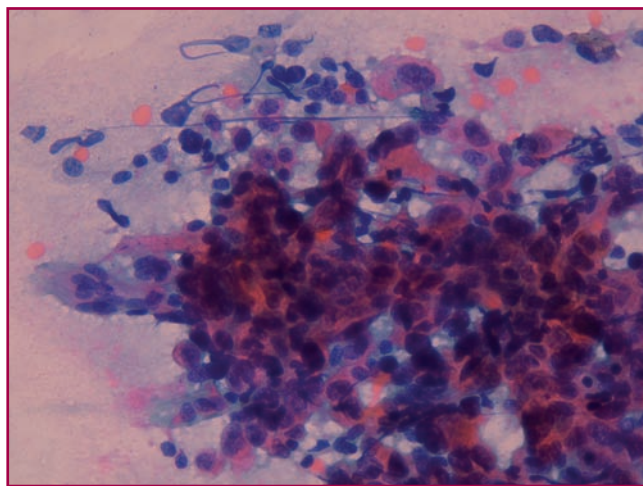


Figura 1. Líquido pleural. Grupos dehiscentes con células pleomórficas.

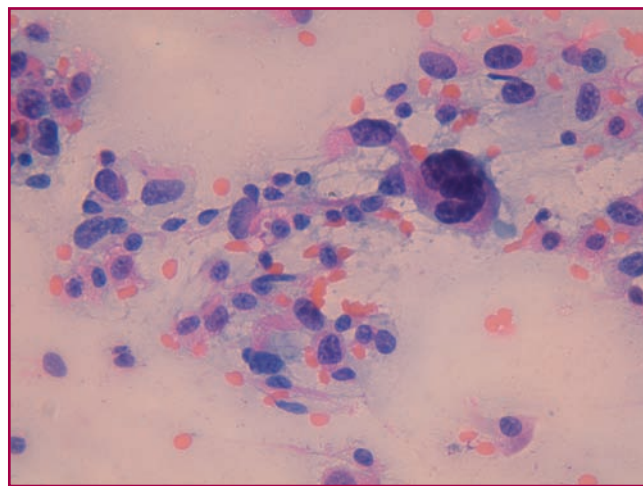


Figura 2. Líquido pleural. Células aisladas, multinucleadas y marcada atipia nuclear.

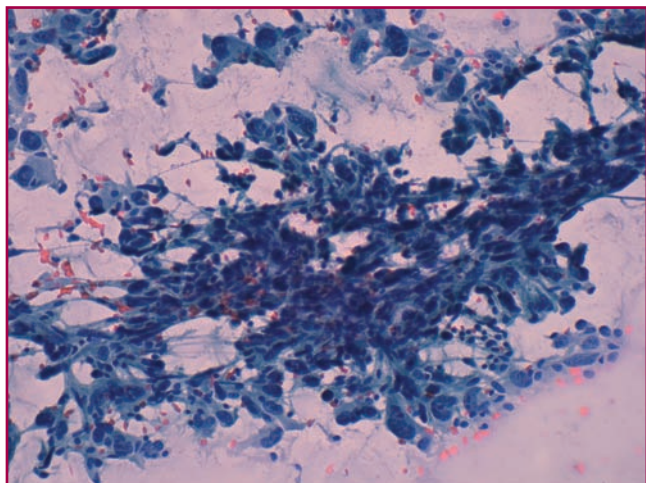


Figura 3. PAAF. Celularidad en grupos arborescentes con núcleos de aspecto epitelioide.

Con este perfil inmunohistoquímico el diagnóstico definitivo fue de neoplasia maligna mal diferenciada compatible con leiomioma.

Discusión

Delante de un líquido con presencia de una celularidad muy pleomórfica, de aspecto fusocelular y mal diferenciada, hay que plantearse el diagnóstico diferencial entre tumores con variantes de células fusiformes como melanomas, carcinomas pobremente diferenciados, mesoteliomas malignos y sarcomas.

En el caso de los melanomas, la presencia de pigmento melánico y marcadores como S100 y HMB-45 o melan A son diagnósticos; en el caso de los carcinomas pobremente diferenciados o con componente sarcomatoide, las citoqueratinas son fundamentales, y en el caso de los mesoteliomas malignos variante sarcomatoide, aunque el diagnóstico morfológico resulte difícil, es muy poco frecuente encontrar el componente sarcomatoide del mesotelioma en los derrames y una calretinina confirmaría su diagnóstico.

En el caso de los sarcomas, hay pocas descripciones de la citomorfología que presentan en derrames. Algunas características son comunes a la mayoría de los sarcomas y pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial:

- Las células se disponen de manera aislada.
- Bordes celulares mal definidos.
- Alta relación núcleo/citoplasma.
- Pleomorfismo.

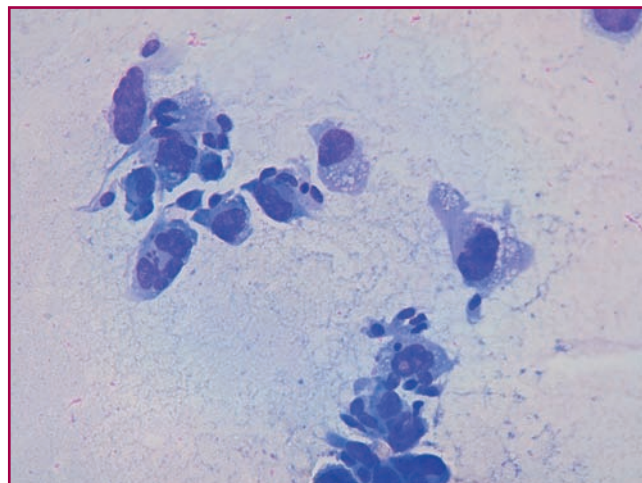


Figura 4. PAAF. Células aisladas pleomórficas

- Multinucleación.
- Muchos presentan escasa celularidad.
- Fondo proteináceo y hemático.

El lugar más común para metastatizar es la pleura seguida del peritoneo.

El leiomioma es el tumor mesenquimatoso maligno renal más común (50%). Son originados de la cápsula renal, tejido muscular liso de la pelvis renal o de los vasos intrarrenales.

Tienen un comportamiento muy agresivo con tendencia a la recurrencia local y metástasis temprana por vía hematológica.

Cuando metastatizan en las cavidades se describen los siguientes rasgos citomorfológicos:

- Fondo proteináceo e inflamatorio.
- Células aisladas y fusiformes.
- Citoplasmas redondos y densos.
- Pleomorfismo nuclear.
- Multinucleación.
- Cromatina granular con nucléolos prominentes.

Estos criterios junto a la expresión de marcadores de estirpe muscular facilitan su diagnóstico. En relación con nuestro caso, hay que hacer notar que CD10 es positivo en la mayoría de los leiomiomas uterinos, y puede serlo también en los extrauterinos.

Conclusiones

Hay criterios citomorfológicos comunes entre las diferentes subclases de sarcomas metastásicos. El diag-

nóstico diferencial se plantea fundamentalmente con carcinomas pleomórficos y carcinomas sarcomatoides. Hay que tener en cuenta que incluso en tumores fusocelulares las células tienden a redondearse en

los derrames. Una buena información clínica y una muestra representativa para realizar amplios paneles inmunocitoquímicos son precisos para confirmar el diagnóstico definitivo.

Bibliografía

Abadi MA, Zakowsky MF. Cytologic features of sarcomas in fluids. *Cancer Cytopathol* 1998;84:71-6.

Longatto-Filho A, Bisi H, Bortolan J, Granja NV, Lombardo V. Cytologic diagnosis of metastatic sarcoma in effusions. *Acta Cytol* 2003;47(2):317-8.

Martínez-Cornelio A, Ramos-Salgado F, Hernández-Ramírez D, García-Álvarez KG, Alvarado-Cabrero I, Hernández-Toriz N. Leiomiosarcoma renal. Informe de un caso. *Servicio de urología oncológica.*

ca. Hospital de oncología, Centro médico nacional (CMN) Siglo XXI. *Cir Cir* 2011;79:282-5.

Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):403-12.

Neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques amb afectació mamària bilateral i de gangli axilar

R. Albero-González, I. Sánchez-Güerri, L. Díaz-Sánchez, A. Lloret, I. Vázquez, E. Romero, M. García, B. Lloveras

Departament de Patologia. Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Barcelona

Introducció

Presentem el cas d'un home de 85 anys diabètic que va consultar per masses mamàries bilaterals. Com a antecedent patològic recent reportava una fractura humeral esquerra i un tromboembolisme pulmonar. A l'exploració presentava augment de la mida i induració mamària bilateral de consistència pètria. A la mamografia i ecografia es van objectivar masses bilaterals sòlides, confluents, hipervascularitzades afectant a tots els quadrants d'ambdues glàndules mamàries.

Material i mètodes

Es realitzaren biòpsies amb agulla gruixuda (BAG) dels quadrants superointern de la mama esquerra i superoextern de la mama dreta i una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) d'un gangli axil·lar d'aspecte patològic.

Resultats

Les extensions mostraven abundant cel·lularitat aïllada, de morfologia plasmacitoide amb atípia i presència de nuclèols, amb algunes cèl·lules binucleades (fig. 1). Els resultats immunocitoquímics van mostrar negativitat per citoqueratines (CAM 5.2), positivitat per CD38 i restricció de cadenes lleugeres kappa. Es va emetre el diagnòstic de «Compatible amb infiltració per neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques».

En la histologia (BAG) s'evidencià una infiltració difusa per cèl·lules plasmàtiques amb característiques atípiques, productores de cadenes lleugeres kappa. L'estudi immunohistoquímic va demostrar que les cèl·lules tumorals expressaven CD38, CD138, CD10

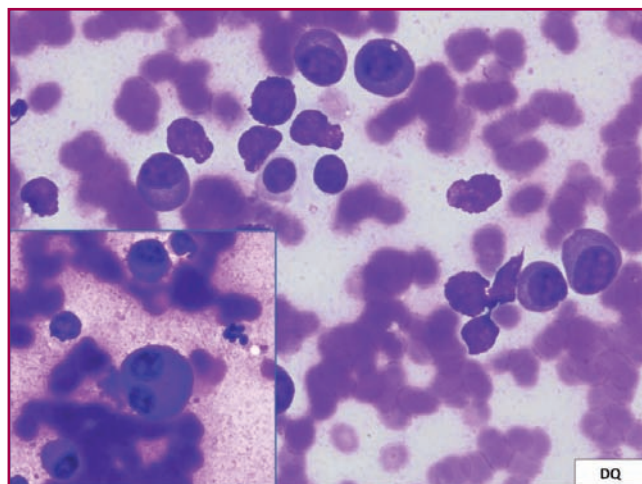


Figura 1. Tinció de Diff-Quick, 10-20x.

(dèbil), cadenes lleugeres kappa i un índex de proliferació del 60%. No es demostrà expressió de CD20, CD3 ni de cadenes lleugeres lambda. El diagnòstic histològic va ser «Compatible amb afectació mamària bilateral per mieloma múltiple IgG kappa».

Discussió

El pacient havia presentat prèviament una fractura patològica humeral esquerra a conseqüència d'un mieloma múltiple, sent la fractura l'event a partir del qual es va realitzar el diagnòstic de la neoplàsia. No obstant, aquesta dada no constava a la petició de la BAG de mama ni tampoc a la PAAF del gangli.

L'afectació mamària bilateral per neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques és extremadament infreqüent, amb pocs casos descrits a la literatura. Tant en cito-

logia com en biòpsia, el principal diagnòstic diferencial és un carcinoma de tipus no especial (ductal) que freqüentment es presenta amb morfologia plasmacitoide. En histologia, la presència de carcinoma *in situ*, així com un patró d'infiltració rodejant els lobulets mamaris afavoriria un carcinoma primari de mama. En la PAAF aquestes característiques no es poden avaluar i el diagnòstic diferencial és més difícil. La cromatina característica de les cèl·lules plasmàtiques és de gran ajuda, si bé en les neoplàsies aquesta es pot perdre i l'aparició de nuclèols pot fer confondre amb un carcinoma. Per tant, les dades clíniques són de màxima importància per realitzar un estudi immunocitoquímic adient (CD38+, CD138+ i restricció de cadenes lleugeres), que és fonamental pel diagnòstic.

La majoria de metastasis mamàries presenten una història clínica amb un tumor primari conegut de forma prèvia. En alguns casos, la histologia pot ser tan semblant a un tumor primari de mama que la història clínica esdevé un punt clau i essencial per la realització del diagnòstic definitiu.

En general, la freqüència de tumors extramamaris que metastatitzen a glàndula mamària és molt baixa, oscil·lant entre 0,2% i 1,3%, havent-se de considerar quan l'examen anatomopatològic mostra una morfologia inusual per un tumor primari de mama. El diagnòstic diferencial radiològic de masses mamà-

ries bilaterals és molt ampli i inclou fibroadenomes, tumors *phylloides*, quists complexos, fibrosi focal, necrosi grasa, abscessos, metastasis, limfomes i carcinomes de mama sincrònics.

Hem volgut reportar aquest cas per la seva raresa i pel diagnòstic diferencial que planteja. El diagnòstic definitiu de neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques amb afectació metastàsica bilateral és extremadament rar i encara més si tenim en consideració que es tracta d'un home, donat que els pocs casos descrits a la literatura s'han reportat en dones d'edat avançada.

Bibliografia

- Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast. Primary and secondary involvement. *Cancer* 2002;94:6-13.
- Lee AHS. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol* 2007;60:1333-41.
- Wood B, Sterrett G, Frost F, Swarbrick N. Diagnosis of extramammary malignancy metastatic to the breast by needle biopsy. *Pathology* 2008;40(4):345-51.

PAAF de sarcoma epitelioid de tipus proximal

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

Cas clínic

Dona de 53 anys que presenta un nòdul de 3 cm en el mont de Venus. Es fa una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) amb agulla de 21G.

Citologia

En les extensions s'observen abundants cèl·lules aïllades o en grups desestructurats, poc cohesius, amb citoplasmes sovint globulosos i nuclis excèntrics, irregulars, amb protrusions i indentacions, cromatina fina i nuclèols prominents. Sovint aquestes cèl·lules presenten una inclusió hialina al citoplasma, adoptant la cèl·lula un aspecte rabdoide.

Aquestes cèl·lules són fortament positives per a vimentina, positives per a EMA i molt focalment per a CD34, i són negatives per a S100 i antígen carcinoembrionari (CEA).

El nostre diagnòstic va ser «de tumor maligne; les característiques morfològiques, juntament amb la immunocitoquímica i les dades clíniques són altament suggestives de que es tracti d'un sarcoma epitelioid (SE) de tipus proximal».

«La caracterització exacta d'un SE requereix estudi citogenètic (delecio del gen INI-1 a 22q11.2, translocacions a diversos cromosomes)».

Diagnòstic histològic

La pacient va ser intervinguda, realitzant-se exèresi de la lesió amb un ampli marge. Després de realitzar un extens panell immunohistoquímic per descartar altres neoplàsies que poden tenir morfologia semblant, el diagnòstic histològic va ser compatible amb sarcoma epitelioid de tipus proximal. Posteriorment, l'estudi immunohistoquímic va demostrar la pèrdua d'expressió d'INI-1, fet que recolza el diagnòstic.

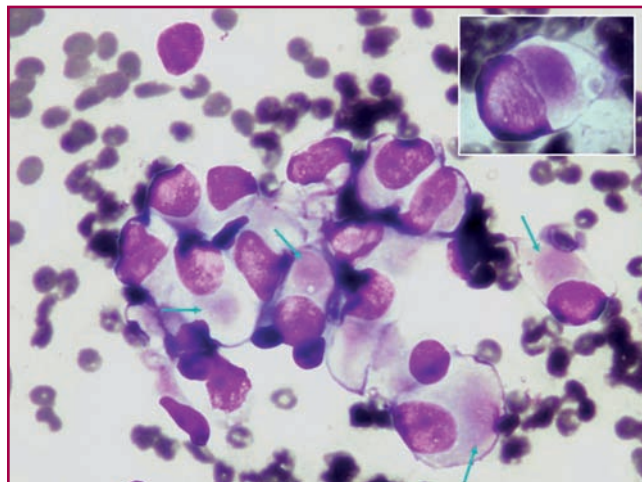


Figura 1. Grup poc cohesiu de cèl·lules epitelioides amb nuclis excèntrics i citoplasmes sovint ocupats per material hialí, donant a la cèl·lula un aspecte rabdoide (fletxes). DQ 400x, requadre 1.000x.

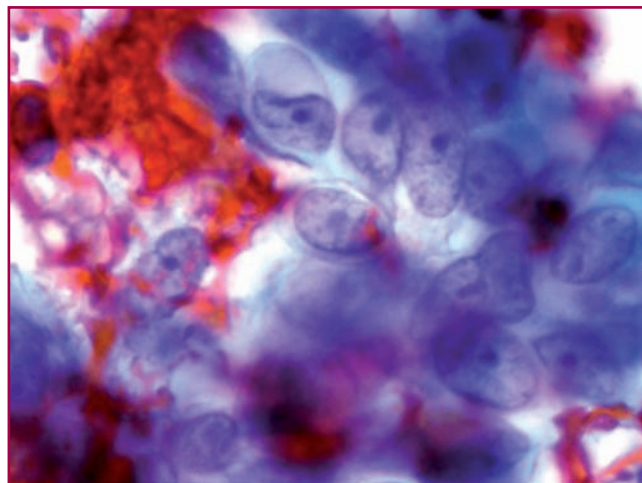


Figura 2. Grup de cèl·lules que mostren nuclis excèntrics, molt regulars, amb cromatina fina i nuclèols prominents. PAP 1.000x.

Discussió

El SE és una neoplàsia maligna rara d'histogènesi incerta que sol afectar a adolescents i adults joves,

i sol afectar a les extremitats. Hi ha un grup de SE anomenats «tipus proximal», descrits el 1997, que solen ser de localització més central (pelvis, vulva i regió perineal i púbica, natges), presentar invasió en profunditat, necrosi i, en ocasions, fenotip rabdoide. Aquesta variant es comporta de forma més agressiva que el SE usual i sol afectar pacients més grans.

El SE proximal sol expressar marcadors epitelials i mesenquimàtics com citoqueratines, EMA, vimentina i CD34, i és característic que presenti pèrdua d'expressió de INI-1, fet que es dona en més del 90% dels SE, tant els de tipus proximal com els de tipus convencional.

Conclusió

Davant d'una lesió en aquesta localització clínicament es presenten un ampli ventall de possibilitats (endometriosis, fibromes, tumors de múscul llis) moltes de les quals es descarten de forma immediata al fer la PAAF. Amb una cel·lularitat com la del nostre cas, en aquesta localització sempre hem de pensar en SE proximal, si bé el diagnòstic diferencial cal que inclogui el carcinoma metastàtic, el melanoma i altres neoplàsies malignes mesenquimàtiques molt poc freqüents que poden presentar un fenotip epitelioid com el sarcoma alveolar, de cèl·lules clares, angiosarcoma, schwannoma maligne o el tumor rabdoide.

Bibliografia

González-Peramato P, Jiménez-Heffernan JA, Cuevas J. Fine-needle aspiration cytology of 'proximal type' epithelioid sarcoma. *Diagn Cytopathol* 2001;25:122-5.

Guillou L, Wadden C, Coindre JM, Krausz T, Fletcher CD. "Proximal type" epithelioid sarcoma. A distinctive aggressive neoplasm showing rhabdoid features. *Am J Surg Pathol* 1997;21:130-46.

Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CD. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and

proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:542-50.

Ikeda, J, Tate G, Suzuki T, Mitsuya T. Fine needle aspiration cytology of primary proximal-type epithelioid sarcoma of the perineum. A case report. *Acta Cytol* 2005;49:314-6.

Ong AC, Lim TY, Tan TC, Wang S, Raju GC. Proximal epithelioid sarcoma of the vulva. A case report and review of current medical literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:1032-5.

Punció-aspiració amb agulla fina pel diagnòstic de timoma mediastínic: a propòsit d'un cas

J. Martín, M.P. Buetas, A.M. Subirats, A. Abó, R. Sabater, V. Adamoli

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Cas clínic

Home de 60 anys amb antecedents de trombocitopènia i hipertensió arterial, que en el decurs del seguiment de la seva patologia se li realitza una TC toràcic que mostra una massa mediastínica anterolateral esquerra. Es realitza una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) transtoràcica dirigida per TC de la massa.

Troballes citològiques

Les extensions van resultar abundantment cel·lulars, constituïdes per una doble població amb grups de cèl·lules epitelials fusiformes i ovoides i una moderada població limfoide d'aparença madura. Les cèl·lules neoplàsiques epitelials tenien nuclis pàl·lids ovals, arrodonits i fusiformes sense atípia ni activitat mitòtica, amb cromatina dispersa, discrets nuclèols, citoplasmes escassos amb vores mal definides.

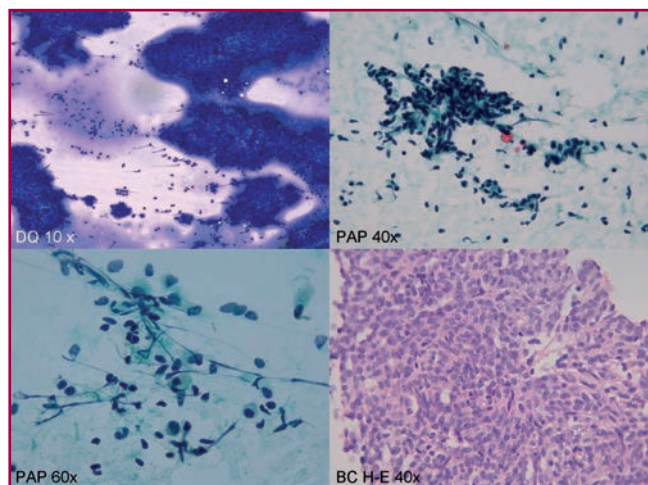


Figura 1. Doble població amb grups de cèl·lules epitelials fusiformes i ovoides i una moderada població limfoide d'aparença madura.

El bloc cel·lular va resultar abundantment cel·lular i s'observaven les mateixes característiques que a les extensions. Sobre el bloc es va realitzar un estudi immunohistoquímic que va resultar positiu per CK AE1/AE3, vimentina, EMA (en pegats), CD 99, BCL2, focalment positiu per a TdT i CD5, i negatiu per a CD45, CD34 i cromogranina.

Diagnòstic

PAAF de massa mediastínica anterolateral esquerra: altament suggestiu de timoma.

Dos mesos més tard se li practica l'exèresi de la massa mediastínica mitjançant toracotomia axil·lar. Es rep una peça quirúrgica de 8 x 5,5 x 4 mm lobulada de marges irregulars ben delimitats de coloració blanquinosa. El diagnòstic histològic definitiu va ser timoma tipus AB, sense invasió vascular ni perineural ni invasió microscòpica de la càpsula, amb marges de resecció quirúrgics lliures de lesió (estadi IIA del sistema Masaoka).

Discussió

El timoma és una neoplàsia poc freqüent que representa menys de l'1% de tots el càncers. El símptomes més comuns són dolor toràcic, tos i dispnea, malgrat que aproximadament el 40-50% dels pacients són asimptomàtics, sent habitualment descoberts de manera incidental en radiografies de tòrax de rutina. La majoria dels tumors apareixen en la cinquena, sisena i setena dècades de la vida, amb un edat mitjana de 57 anys.

El timoma és un dels principals diagnòstics diferencials en un pacient adult > 40 anys que presenta una massa mediastínica.

Els timomes es classifiquen en: tipus A (21,6% dels casos), formats per cèl·lules fusiformes o ovals, tipus

AB (5,2% dels casos), que tenen una morfologia mixta (A+B), i tipus B (63,2% dels casos) amb presència de cèl·lules rodones o poligonals. El timoma tipus B es classifica en tipus B1 (1,23%), tipus B2 (3,2%), tipus B3 (9,2%) i les formes mixtes corresponen al voltant del 50% restant.

Els timomes tipus A tenen taxes de supervivència excel·lents a llarg termini (15 anys o més) d'un 100%. Els tipus AB i B1 tenen bon pronòstic amb taxes de supervivència a llarg termini (15 anys o més) d'un 90%, el tipus B2 tenen pitjor pronòstic de supervivència a llarg termini (15 anys o més) d'un 60% i el tipus

B3, també denominat timoma epitelial atípic o carcinoma tímic ben diferenciat, tenen supervivència a 20 anys d'un 40%.

La PAAF transtoràcica (percutània) guiada per tècniques d'imatges és un procediment menys invasiu que la mediastinoscòpia o la PAAF transbronquial guiada per ecografia, amb una sensibilitat del 86%.

Per tant, la PAAF percutània del mediastí és un procediment que permet un diagnòstic útil i mínimament invasiu que es pot realitzar en l'estudi de pacients de totes les edats amb una massa mediastínica.

Bibliografia

Moonim MT, Breen R, Gill-Barman B, Santis G. Diagnosis and subclassification of thymoma by minimally invasive fine needle aspiration directed by endobronchial ultrasound: a review and discussion of four cases. *Cytopathology* 2012;23(4):220-8.

Moran CA, Walsh G, Suster S, Kaiser L. Thymomas II: a clinicopathologic correlation of 250 cases with a proposed staging system with emphasis on pathologic assessment. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(3):451-61.

Moran CA, Weissferdt A, Kalhor N, Solis LM, Behrens C, Wistuba II, et al. Thymomas I: a clinicopathologic correlation of 250 cases with emphasis on the World Health Organization schema. *Am J Clin Pathol* 2012;137(3):444-50.

Ryu HS, Koh JS, Park S, Kim MS, Kim MS, Cho SY, Lee SS. Classification of thymoma by fine needle aspiration biopsy according to WHO classification: a cytological algorithm for stepwise analysis in the classification of thymoma. *Acta Cytol* 2012;56(5):487-94.

Carcinoma mucoepidermoide de baix grau de glàndula salival

M.R. Escoda, N. Combalia, M.R. Bella, R. Orellana R. Carrera, F.J. Andreu, C. Blazquez, M. Rey
Servei de Patologia. UDIAT-CD. Parc Taulí Sabadell Hospital Universitari.
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Sabadell. Barcelona

Introducció

El carcinoma mucoepidermoide (CME) és el tumor maligne de glàndula salival més freqüent. Es localitza predominantment a la glàndula paròtide, i està constituït per proporcions variables d'una cel·lularitat molt heterogènia (epidermoide, intermitja i mucoprodutora). Es gradua en baix, intermig i alt grau, en funció d'uns paràmetres histològics (invasió perineural, necrosi, índex mitòtic, component quístic i anaplàsia). En general, la punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) és una tècnica segura i efectiva pel diagnòstic dels tumors de glàndula salival, però en el cas dels CME de baix grau la seva utilitat està limitada. Més del 50% dels casos de CME es caracteritzen per tenir la translocació específica t(11;19), resultat de la fusió entre els gens *MECT1* i *MAML2*. Els d'aquest subgrup tenen un genoma més estable i millor supervivència (més freqüentment corresponen als de baix grau histològic), mentre que els que no la presenten tenen inestabilitat genòmica i pitjor pronòstic.

Materials i mètodes

Es realitza PAAF d'una tumoració sòlido-quística a la glàndula paròtida dreta, de 3 cm de diàmetre, amb creixement progressiu i d'un any d'evolució, en una dona de 86 anys i amb antecedents de neoplàsia de mama.

Descripció

Les extensions i bloc cel·lular mostren grups de cèl·lules epitelials amb nucli discretament irregular, hipercromàtic i citoplasma dens eosinòfil, d'aspecte escamoide, altres amb nucli ocasionalment excèntric, nuclèol evident i citoplasma microvacuolitzat i cèl·lules aïllades molt escasses amb citoplasma ampli i

moc intracitoplasmàtic. No s'observa moc extracel·lular, atípia citològica marcada ni figures de mitosi. Es diagnostica de cèl·lules epitelials atípiques, sospitoses de malignitat, i es suggereix que podria tractar-se d'un carcinoma mucoepidermoide, pel que es recomana exèresi completa de la lesió.

A la peça de parotidectomia suprafacial rebuda s'identifica una lesió nodular de 2 x 1 cm, ben delimitada, de color blanquinós i consistència ferma. A l'estudi histològic es correspon amb una tumoració sòlido-quística, constituïda per tres tipus cel·lulars diferents (cèl·lules escamoides, intermitjes i mucoprodutores) disposades en nius sòlids entre un estroma dens esclerosat i ocasionalment formant glàndules amb contingut mucinós. Es diagnostica de carcinoma mucoepidermoide de baix grau, parcialment encapsulat.

Actualment està pendent de realitzar la determinació de la translocació *MECT1-MAML2* per hibridació

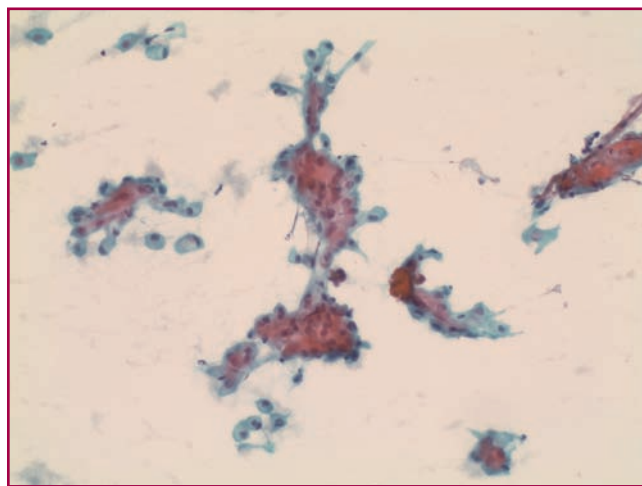


Figura 1.

in situ fluorescent (FISH) en el bloc cel·lular i en la peça quirúrgica.

Discussió

El CME d'alt grau és més fàcil de reconèixer com a maligne a la PAAF, de manera que es pot realitzar un maneig terapèutic adequat, però en el cas del CME de baix grau és més difícil de diagnosticar, i es pot confondre fàcilment amb una lesió benigna (mucocele, quist de retenció, tumor de Warthin amb metaplasia mucinosa, adenoma pleomòrfic quístic amb metaplàsia, etc.), derivant a una actitud terapèutica inadequada. Una bona representació dels diferents components és essencial per arribar o suggerir el diagnòstic correcte, com en el nostre cas, tot i no poder-se graduar. La translocació MECT1-MAML2 representa un marcador molecular pronòstic específic, i el fet de presentar-la suposa una millor supervivència. Tot i que falten estudis per validar-ho, creiem que el material de citologia podria ser útil per determinar

aquesta translocació en aquells casos de diagnòstic incert i per predir el pronòstic.

La pacient del nostre cas, pendent del resultat de la determinació de la translocació t(11;19), continua asintomàtica i lliure de malaltia 4 anys després de la cirurgia.

Bibliografia

- Bell D, El-Naggar AK. Molecular heterogeneity in mucoepidermoid carcinoma: conceptual and practical implications. *Head and Neck Pathol* 2013;7:23-27.
- Stenman G. Fusions oncogenes in salivary gland tumors: molecular and clinical consequences. *Head and Neck Pathol* 2013;7:S12-S19.
- Wade TV, LiVolsi VA, Montone KT, Baloch ZW. A cytohistologic correlation of mucoepidermoid carcinoma. *Patholog Res Int* 2011.

Carcinoma de paratiroide: diagnòstic per PAAF ecoguiada

M. Fibla, A. Fernández, L. Barragan, S. Martínez
Servei d'Anatomia Patològica. H.U. Joan XXIII. Tarragona

Introducció

El carcinoma de paratiroide és un tumor molt poc freqüent, la seva incidència es calcula en 0,015/100.000 habitants. És responsable de menys de l'1% dels pacients amb hiperparatiroidisme (HPT) primari. Afecta a homes i dones per igual (1:1), amb una mitjana d'edat de 45-51 anys.

La punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) de lesions de paratiroide (hiperplàsia, adenoma i carcinoma) es realitza en molt poques ocasions, ja que el diagnòstic d'aquestes entitats es basa en dades clíniques i de laboratori. El principal diagnòstic diferencial s'ha de realitzar amb lesions de tiroide, molt més freqüents.

Material i mètodes

Home de 31 anys amb hiperuricèmia, cefalea i pèrdua de pes. Ingressa per estudi de lesions òssies lítiques i síndrome tòxica. Amb les analítiques es diagnostica de hiperparatiroidisme primari amb hipercalcèmia secundària, i diabetis insípida nefrogènica. TC abdominal on s'evidencia nefrocalcinosi renal.

TC craniotoràcica que demostra nòdul paratiroideu esquerre de 36 mm. Es realitza PAAF de la lesió.

Descripció

Extensions citològiques de fons hemàtic amb abundant cel·lularitat monomorfa de cèl·lules de mida petita i intermitja disposades en plaques bidimensionals i agregats poc cohesius (fig. 1), amb ocasionals fol·licles. Les cèl·lules presenten nuclis rodons, de cromatina granular, nuclèols petits, amb citoplasma ampli, ben definit, d'aspecte oncocític (fig. 2). S'acompanya d'estructures vasculars. Es diagnostica de proliferació cel·lular monomorfa, probablement d'origen paratiroideu.

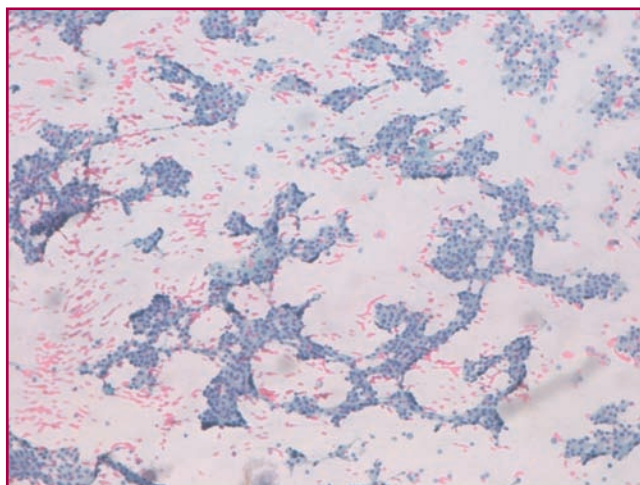


Figura 1. PAP 100x.

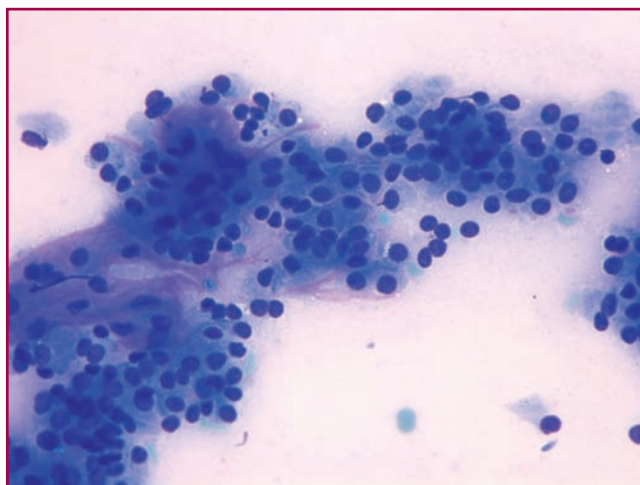


Figura 2. Giemsa 200x.

Posteriorment es realitza exèresi de la lesió, on s'observa proliferació neoplàsica amb cel·lularitat semblant a la descrita prèviament, amb signes d'invasió neoplàsica capsular i vascular (fig. 3), concloent el diagnòstic de carcinoma de paratiroide.

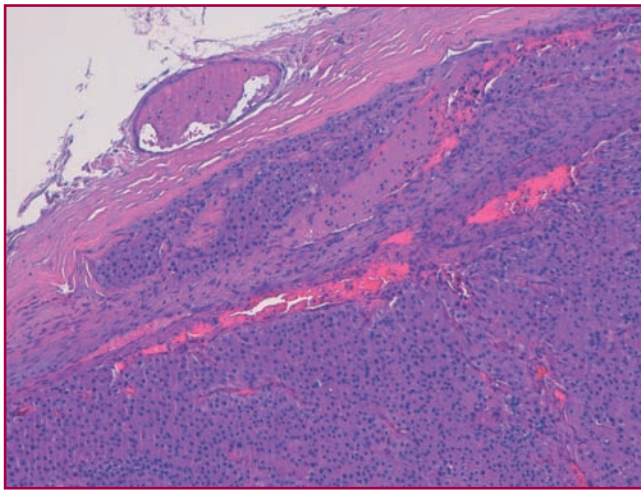


Figura 3. H-E 40x.

Discussió

El carcinoma de paratiroide es sospita clínicament davant la presència d'hipercalcèmia i hiperparatiroidisme en un pacient amb massa a la regió cervical. En aquests casos un citòleg o citopatòleg experimentat pot diferenciar entre una lesió de paratiroide o de tiroide, però no podrà establir si es tracta d'una

hiperplàsia, un adenoma o un carcinoma, ja que aquest diagnòstic s'ha de realitzar mitjançant criteris histològics.

Donada la poca freqüència de realització de PAAF de glàndula paratiroide, l'adquisició d'experiència en el camp de la citologia paratiroidal és difícil. Això queda demostrat en les escasses referències bibliogràfiques trobades en la literatura, en les que el principal error diagnòstic és amb lesions de glàndula tiroïdal, molt més freqüents i més conegudes pels citològs.

Bibliografia

- Absher KJ, Truong LD, Khurana KK, Ramzy I. Parathyroid cytology: avoiding diagnostic pitfalls. *Head Neck* 2002;24:157-64.
- Liu F, Gnepp DR, Pisharodi LR. Fine needle aspiration of parathyroid lesions. *Acta Cytol* 2004;48:133-6.
- Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. *Journal of Bone and Mineral Research* 2008;23(12):1869-80.

Metàstasi ganglionar de seminoma

J. Jaén, T. Salvadó, R. Bosch, M.M. Barberà, N. Navas, T. Álvaro, L.L. Pons

Servei de Patologia. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tarragona

Cas clínic

Home de 73 anys amb adenopatia engonal dreta de 5 mesos d'evolució, escassament vascularitzada. Hernia engonal bilateral. Es realitza punció-aspiració amb agulla fina (PAAF).

Troballes citològiques

Estesos citològics amb fons hemàtic i tigrat que s'acompanya d'abundant cel·lularitat constituïda per dues poblacions.

Una població cel·lular mostra aspecte neoplàstic, de mida gran, amb elements amb nuclis rodons i prominent nuclèol i d'altres amb marcada anisonucleosi i múltiples nuclèols petits. Aquestes cèl·lules mostren un citoplasma ampli lleugerament eosinòfil que presenta marcada fragmentació i que s'acompanya també de fragmentació i estirament nuclear.

La segona població citològica està constituïda per limfòcits de mides heterogènies amb àrees amb abundants limfòcits de mida gran i aspecte blàstic que s'acompanyen també de limfòcits petits.

Practicades tècniques d'immunohistoquímica, s'observa positivitats intenses en la cel·lularitat atípica per a CD117, moderada per a p53 i lleu i heterogènia per a CKAE1-AE3.

Diagnòstic citològic

S'emet el diagnòstic de positiu per a cèl·lules malignes, amb una nota de compatibilitat amb metàstasi de seminoma.

Troballes histològiques

Donat el diagnòstic citològic, el malalt és sotmès a exploració clínica i complementària per a estudi de localització primària, identificant-se massa testicular dreta. Es realitza orquiectomia amb diagnòstic de seminoma clàssic.

Discussió

Els seminomes representen el 50% de tots els tumors germinals testiculars amb una edat mitjana al mo-

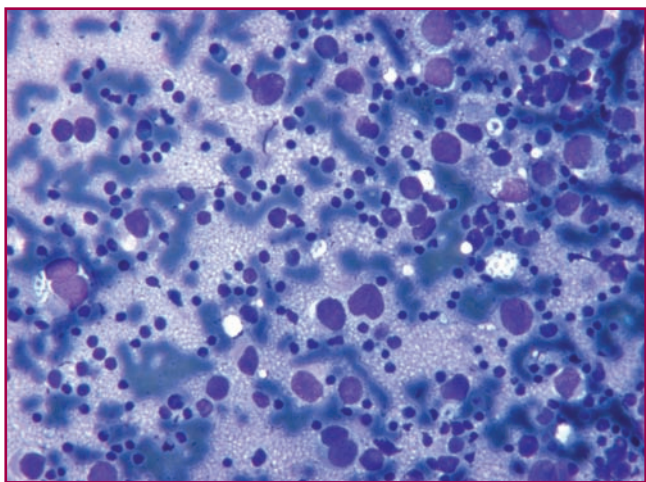


Figura 1.

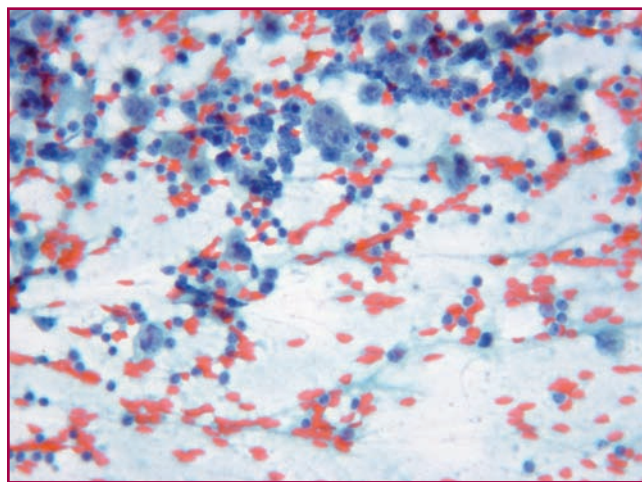


Figura 2.

ment de la presentació de 40 anys. Fins al 90% dels casos es presenten inicialment amb tumefacció testicular o altres anomalies palpables. Metastatitza inicialment per via limfàtica a ganglis paraaòrtics i amb posterioritat a mediastínics i supraclaviculars, l'afectació engonal és infreqüent.

El diagnòstic citològic de la metàstasi d'un seminoma, tot i tractar-se d'una forma de presentació atípica (home de 73 anys, gangli engonal i sense evidència de tumor primari), està basada en la identificació de les troballes citològiques que caracteritzen l'en-

titat: presència d'extensions amb cèl·lules disperses o en petites agrupacions, presència de cèl·lules de mida gran amb citoplasma vacuolat fràgil i nuclis rodons amb prominent nuclèol. Un fons d'aparença tigrada amb limfòcits, plasmàtiques, cèl·lules gegants o granulomes són troballes morfològiques associades.

La disponibilitat de bloc cel·lular ens permetrà recolzar el diagnòstic amb la realització de tècniques immunohistoquímiques amb presència d'immunoreactivitat per a PLAP, Oct3/4 i CD117.

Bibliografia

Akhtar M, al Dayel F. Is it feasible to diagnose germ-cell tumors by fine-needle aspiration biopsy? *Diagn Cytopathol* 1997;16(1):72-7.

Gupta R, Mathur SR, Arora VK, Sharma SG. Cytologic features of extragonadal germ cell tumors: a study of 88 cases with aspiration cytology. *Cancer* 2008;114(6):504-11.

Pandey A, Nandini N, Jha A, Manjunath G. Fine needle aspiration cytology and cell block in the diagnosis of seminoma testis. *J Cytol* 2011;28(1):39-41.

Yang X, Cole A, Cajigas A, Khader S. Fine needle aspiration of a metastatic germ cell tumor to supraclavicular lymph node. *Lab Med* 2014;45(2):151-5.

PAAF tumor parts toves axil·la en home de 41 anys

O. Gibert, C. Dinarès, C. Iglesias, F. García, M. Duran, S. Ramón i Cajal, N. Tallada i M. Alberola
Servei d'Anatomia Patològica. Secció de Citologia. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron.
Barcelona

Cas clínic

Home de 41 anys amb antecedent de tumoració mesenquimàtica maligne el 2010 a la cuixa dreta. Dos anys més tard s'evidencia una tumoració axil·lar dreta que es punxiona.

Troballes citològiques

Material mixoide, metacromàtic (Diff-Quick). Fragments de teixit amb cèl·lules de nucli uniforme, ovalat i hipercromàtic rebutjat a la perifèria per un gran vacúol citoplasmàtic (lipoblasts), i travessats per estructures vasculars arboritzants. Presència de cel·lularitat mesenquimàtica primitiva, no lipogènica, de nucli rodó-oval amb nuclèol i citoplasma poligonal, que es disposa de manera aïllada i en petits grups (component de cèl·lula rodona).

Diagnòstic

Liposarcoma mixoide metastàtic (primari a cuixa dreta).

Discussió

A la nova classificació de la OMS (2013) es considera que el liposarcoma mixoide i el liposarcoma de cèl·lules rodones són una única entitat: de fet tots dos sarcomes expressen la translocació FUS/DDIT3 (CHOP). El diagnòstic diferencial dels tumors amb estroma mixoide inclou: el mixofibrosarcoma de baix grau (superficial, extremitats inferiors. Escassa metacromàsia, capil·lars curvilinis, col·lagenitzats. Pleomorfisme. No inflamació), condrosarcoma mixoide extraesquelètic (profon, extremitats inferiors proximals. Abundant matriu marcadament metacromàtica, cèl·lules poligonals, nuclèol, vacúol perinuclear. No inflamació) i sarcoma fibroblàstic mixoinflamatori acral (superficial, extremitats inferiors. Abundant cel·lularitat pleomòrfica, d'aspecte stembergoide. Inflamació). Entre les entitats benignes, el mixoma intramuscular (cèl·lules estrellades, patró vascular no tan prominent). Un terç dels liposarcomes mixoides desenvolupen metàstasi a distància, depenent del grau del tumor primari. De

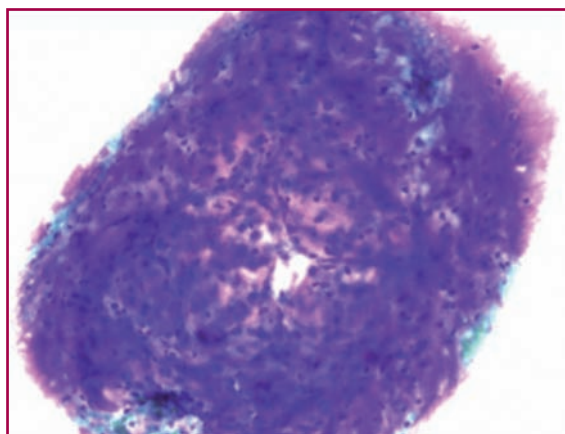


Figura 1.

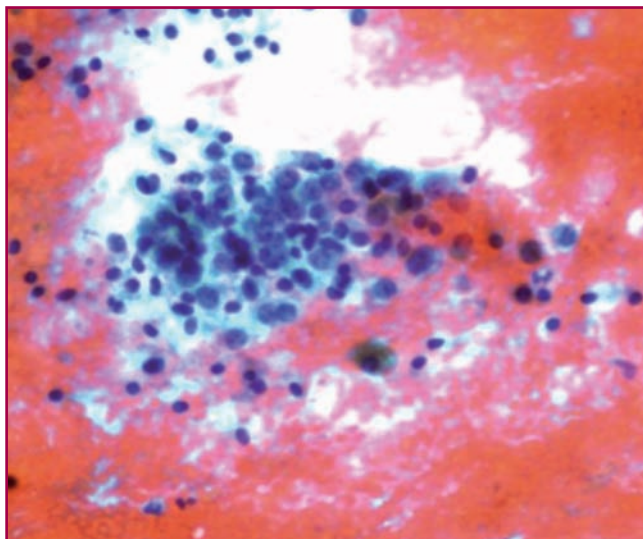


Figura 2.

manera característica i a diferència de la resta de liposarcomes i d'altres sarcomes mixoides de les extremitats, metastatitza a llocs inusuals (retroperitoneu, extremitat contralateral, aixella). El pacient del nostre cas tenia un liposarcoma mixoide primari a la cuixa

dreta, grau I-II. Dos anys més tard es diagnostiquen metàstasis òssies múltiples i de parts toves (aixella dreta, retroperitoneu i costelles) i el 2013 mor.

Conclusions

La punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) es útil en el diagnòstic d'alguns subtipus de sarcomes i, de manera especial, a les recidives. Cal recordar que el material citològic és un material excel·lent per a realitzar tècniques de biologia molecular (manca de fixació, millor preservació de l'ADN i de l'ARN).

Bibliografia

- Klijanienko J, Pierron G, Sastre-Garau X, Theocharis S. Value of combined cytology and molecular information in the diagnosis of soft tissue tumors. *Cancer Cytopathology* 2014;1-11.
- Palacio L, et al. Liposarcoma mixoide. *CITOPAT.CAT* (2013): 83-5.

Carcinoma medular de tiroides

H. García, C. Ferrer, X. Tarroch, P. Forcada, F. García

Hospital Universitario Mútua de Terrassa. Terrassa

Caso clínico

Paciente de 16 años de edad, sin antecedentes de interés, que consulta por presentar adenopatía laterocervical derecha de 1 mes de evolución. La ecografía cervical mostró un nódulo sólido hipoeoico de 21 x 11 mm con microcalcificaciones, en lóbulo tiroideo derecho y adenopatías laterocervicales ipsilaterales (la mayor de 21 mm) con las mismas características del nódulo tiroideo. La TC mostró una glándula tiroides asimétrica a expensas del nódulo del lóbulo derecho además de adenopatías ipsilaterales.

Se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo y del ganglio linfático mayor.

Hallazgos citológicos

Las extensiones de ambas muestras se caracterizaban por una abundante celularidad, dispuesta en grupos y de forma aislada, con células de mediano tamaño, redondeadas, ovales o plasmocitoides. Los núcleos eran excéntricos, hiper cromáticos, de cromatina

granular gruesa y el citoplasma era finamente granular (fig. 1). Se evidenciaron depósitos de material hialino denso, rojo congo positivo, birrefringente con la luz polarizada. El estudio inmunohistoquímico sobre el bloque celular mostró positividad para calcitonina y negatividad para tiroglobulina.

Diagnóstico citológico

Carcinoma medular de tiroides con metástasis ganglionar.

Discusión

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor poco frecuente que representa el 5-10% de todos los tumores de glándula tiroides, con una tasa aproximada del 0,11% por 100 habitantes. No tiene asociación con la edad ni el sexo del paciente.

El tumor se origina en las células «C» parafooliculares y puede presentarse de forma esporádica en el 75%

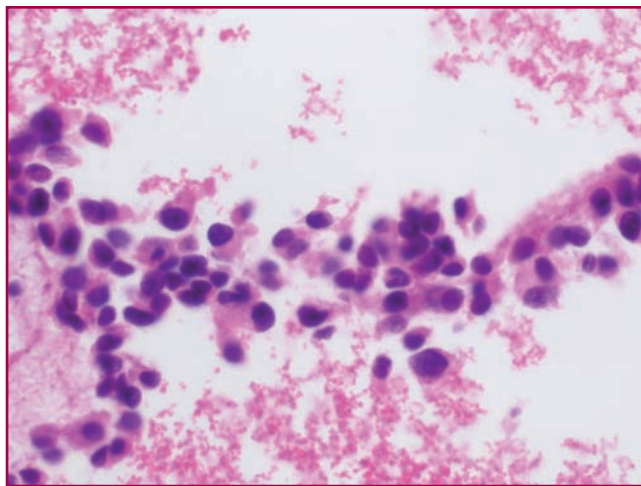


Figura 1. Células tumorales de mediano tamaño con núcleo excéntrico y citoplasma finamente granular.

de los casos o hereditaria, en el 25%. Las formas hereditarias son de herencia autosómica dominante y se originan como consecuencia de mutaciones en diferentes codones del gen RET, localizado en el cromosoma 10, dando lugar al carcinoma medular familiar o a neoplasias endocrinas múltiples (MEN): MENIIa, cuando se asocia a feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea; o MENIIb, si adicionalmente encontramos neuromas mucocutáneos y anomalías musculoesqueléticas.

Ante un CMT, especialmente en un paciente joven como el nuestro, tenemos que plantearnos la posi-

bilidad de que pueda tratarse de un caso familiar y realizar el análisis de RET en busca de mutaciones germinales. De existir alguna mutación debe practicarse cribado genético a todos los familiares de primer grado para identificar a los portadores. Nuestro paciente presentaba una mutación, en heterocigosis, en el exón 11 del gen RET, propia del MENIIa.

En el CMT esporádico se han hallado mutaciones somáticas en el gen RET en el 23-69% de los tejidos tumorales, siendo la más frecuente M918T, en el exón 16, que además se asocia a un comportamiento más agresivo.

Bibliografía

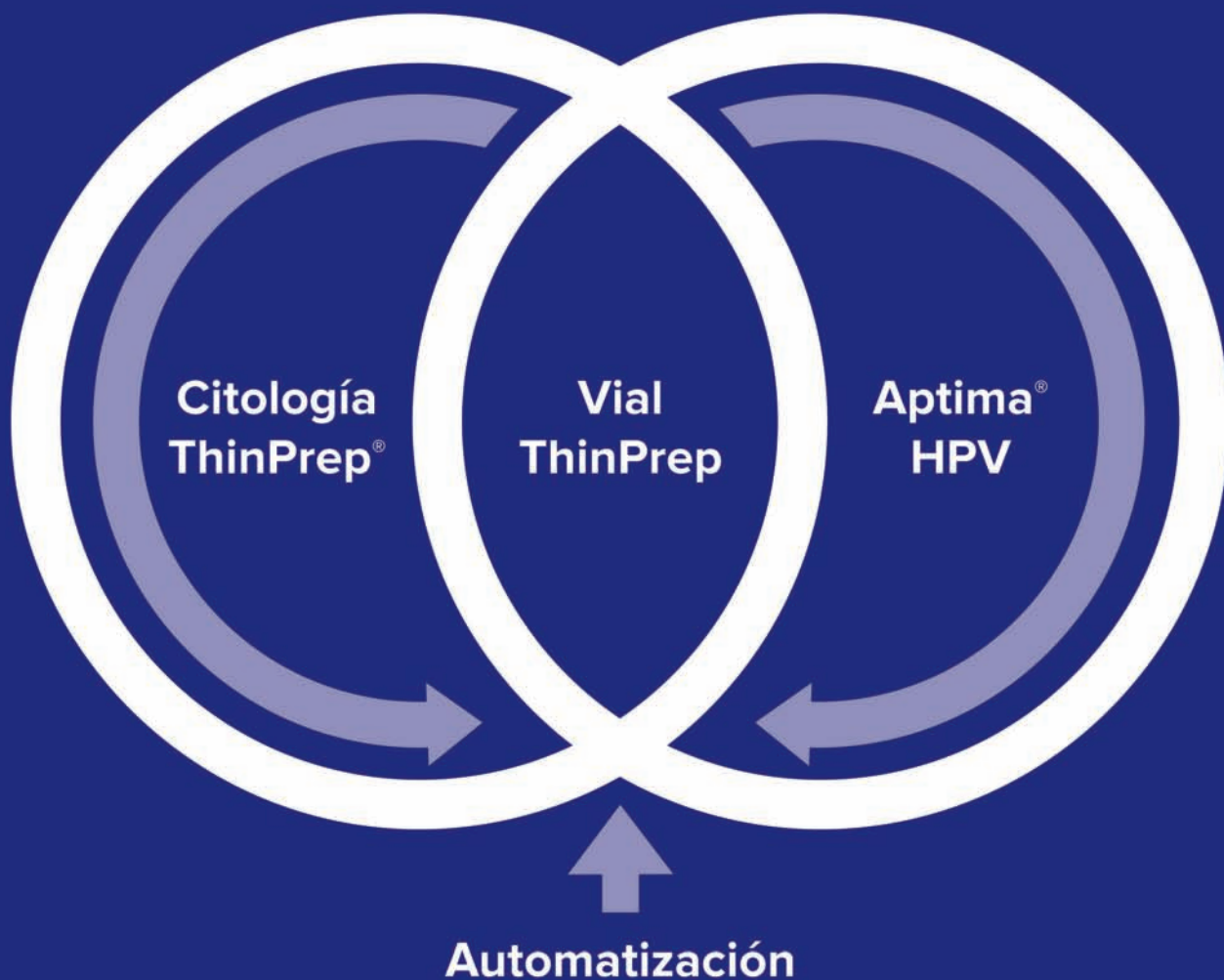
Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:425-37.

Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspira-

tion cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 2005;49(5):477-82.

Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: A review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005;15:531-44.





La solución completa de Hologic para la salud cervical.

Un vial. Múltiples soluciones.

Como líder en el diagnóstico citológico y de VPH, Hologic ofrece soluciones flexibles para el cribado de salud cervical, que se adaptan a sus algoritmos clínicos y le proporcionan la calidad, eficiencia y seguridad con la muestra esperada. Nuestro único vial ThinPrep ofrece potentes opciones en pruebas CL y VPH potenciadas por una automatización altamente eficiente y flexible.

Nuestra prueba Aptima VPH detecta ARNm de los oncogenes E6/E7 identificando infecciones de alto riesgo.¹ Aptima VPH proporciona una **excelente sensibilidad** y una **especificidad mejorada** en comparación con las pruebas de VPH basadas en ADN.^{2,3}

Diagnostic Solutions | Hologic.com | euinfo@hologic.com

1. J. Doorbar, Clinical Science 2006; 110: 525-541. 2. References available at www.hologic.com. 3. Aptima HPV Assay Package Insert #503744EN Rev A 2012, Table 22

ADS-01107-EUR-EN Rev. 001 ©2014 Hologic, Inc. Reservados todos los derechos. Hologic, The Science of Sure, Aptima, Panther y los logotipos asociados son marcas comerciales y/o marcas registradas de Hologic, Inc., y/o de sus filiales en los Estados Unidos y/u otros países. Esta información está destinada a profesionales médicos y no tiene como objeto publicitar ni promocionar el producto en los lugares en que dichas actividades están prohibidas. Dado que los materiales de Hologic se distribuyen a través de sitios web, publicidad en medios electrónicos y ferias, no siempre es posible controlar dónde se muestran tales materiales. Si desea más información sobre los productos específicos disponibles para la venta en un país en particular, póngase en contacto con su representante de Hologic o escriba a diagnostic.solutions@hologic.com



www.jc-edicionesmedicas.com