

O-025

LA PERDIDA DE 6Q EN TUMOR PRIMARIO DE MELANOMA: CORRELACIÓN CON CAPACIDAD METASTÁSICA.

A. Concha, R. Méndez*, C. García C. Esparza*, A. Serrano*, F. Ruiz-Cabello*, F. Garrido*

Servicio de Anatomía Patológica. *Servicio de Análisis Clínicos Hospital Virgen de las Nieves. Granada

INTRODUCCION:

La heterogeneidad genética es un rasgo característico del proceso tumoral, pero son escasos los modelos para estudiar la progresión y evolución de este proceso. El estudio de tres líneas, y tumor primario autólogo constituyeron un modelo acertado. Al estudiar las alteraciones en la expresión de HLA de las líneas celulares se observó heterogeneidad para la expresión del HLA-A2, en proporciones variables, coincidente con la expresión de la alteración molecular. La misma fue una delección detectada mediante la amplificación de microsatélites, obteniéndose pérdida de Heterozigocidad (LOH) parcial para marcadores de la región 6p y total para 6q. Una de las líneas fue clonada para separar las dos poblaciones. Así mismo la microdissección del tumor primario, permitió separar este en dos zonas: una primera, superficial o zona de crecimiento radial, y otra de crecimiento vertical (región con potencial metastásico). Materiales y métodos: En el estudio LOH se incluyeron los clones (A2 positivo y A2 negativo) y los DNA extraídos de la microdissección del tumor primario, comparándose para su análisis con el patrón de los linfocitos del paciente. La LOH para marcadores de la región 6q fue total en las tres líneas heterogéneas, en los dos clones y en el DNA extraído de la zona de crecimiento vertical del tumor primario, siendo negativa para la zona de crecimiento radial del tumor primario.

RESULTADOS y CONCLUSIONES. En cuanto a los marcadores de 6p, la LOH fue parcial en las líneas heterogéneas, total para el clon A2 negativo, y fue negativa para el clon A2 positivo. El rasgo más sobresaliente de la comparación de estos perfiles genéticos fue que las alteraciones en 6q presentes en las metástasis se encontraban en la región del tumor primario con capacidad metastásica, por lo que esta alteración pudiera participar en la adquisición del fenotipo invasor.

O-026

VALORACIÓN DE DIFERENTES MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MESOTELIOMA PLEURALJ.M. Rodríguez, J. Fernández, G. Toledo, M. Idoate, M.D. Lozano, F.J. Pardo
Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra.

INTRODUCCION: El diagnóstico diferencial entre mesotelioma pleural (MP) y adenocarcinoma de pulmón (AP) es uno de los principales problemas en patología torácica. Habitualmente el diagnóstico de MP es por exclusión. Este estudio valora la utilidad de una batería de 10 anticuerpos incluyendo WT -1 y TTF-1, en el diagnóstico diferencial entre MP y AP.

MATERIAL Y METODOS : Estudiamos muestras fijadas en formol y incluidas en parafina de 36 MP y 69 AP. El diagnóstico de cada caso se basó en hallazgos clínicos, morfológicos, inmunoistoquímicos y en 32 casos (21 MP y 11 AP) en la ultraestructura. En el estudio inmunohistoquímico se siguió el método de estreptavidina-biotina usando distintos tipos de anticuerpos para CEA, c-kit, trombomodulina, calretinina, MOC -31, HBME-1, CK 5/6, O-13, WT-1 y TTF-1.

RESULTADOS: La sensibilidad y la especificidad de los anticuerpos en el diagnóstico diferencial entre MP y AP fue CEA (100 y 76.4), TTF-1 (100 y 85.2), calretinina (87.5 y 55.8), MOC -31 (87.5 y 82.6), trombomodulina (83.3 y 76.4), O-13 (79 y 88.2), WT-1 (75 y 64.7), CK 5/6 (70.8 y 79.4), c-kit (66.6 y 94.1) y HMBE-1 (62.5 y 94.1). El WT-1 resultó positivo nuclear en el 75% de los MP y citoplasmático en el 35.29% de los AP.

CONCLUSIONES: La disposición intranuclear del WT-1 es un buen marcador para MP. Trombomodulina, calretinina y CK 5/6 son los mejores marcadores positivos en el diagnóstico diferencial entre MP y AP. CEA, TTF-1 y MOC -31 son excelentes marcadores negativos entre MP y AP. Proponemos como mejor algoritmo para el correcto diagnóstico diferencial entre MP y AP la combinación de MOC -31, TTF-1, calretinina, WT-1, CEA y trombomodulina.

O-027

EXPRESIÓN DE GENES DEL VIRUS HERPES HUMANO TIPO 8 EN EL PSEUDOTUMOR INFLAMATORIO PULMONAR

JJ Gómez-Román, P Sánchez-Velasco*, G Ocejó-Vinyals*, F Leyva-Cobian*, JF Val-Bernal

Departamento de Anatomía Patológica *Servicio de Inmunología. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Instituto Nacional de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander (Cantabria)

INTRODUCCION: Se ha comunicado recientemente la existencia de secuencias de ADN del Virus del Herpes humano tipo 8 (VHH8) en el tumor miofibroblástico inflamatorio (pseudotumor inflamatorio). Nuestra intención es analizar el patrón de expresión génica viral en dichos tumores y establecer el posible papel patogénico del VHH8.

MATERIAL Y METODOS : Seleccionamos cinco casos de pseudotumor inflamatorio pulmonar y realizamos un protocolo de RT-PCR con varios controles positivos y negativos frente a 11 marcos de lectura codificados por el VHH8 en diferentes estadios del ciclo replicativo viral (latente y lítico).

RESULTADOS: Encontramos transcritos de ORF16 (Bcl-2 viral), ORFK13 (FLIP viral) y ORF72 (ciclinaD viral) en los cinco casos, y de ORFK2 (Interleukina 6) en cuatro de los cinco tumores. Las proteínas codificadas fueron homólogos virales de oncoproteínas, citoquinas inflamatorias e inhibidores de la apoptosis, expresados fundamentalmente en el ciclo latente. El resto de genes examinados no mostraron expresión.

CONCLUSIONES: El Virus del Herpes humano tipo 8 se encuentra presente en fase latente en el pseudotumor inflamatorio pulmonar. La expresión génica viral es diferente de la observada en las otras patologías asociadas a este virus como el Sarcoma de Kaposi o la Enfermedad de Castleman. Las diferencias entre expresión viral y patogénica podrían relacionarse con factores específicos de la célula diana o factores inmunológicos del huésped.

O-028

PERDIDA DE EXPRESION DE LA PROTEINA Fhit EN CARCINOMAS NO-MICROCITICOS DE PULMON: ESTUDIO DE CORRELACION CON PERDIDAS DE HETEROCIGOSIDAD (LOH) EN 3p14.2 Y OTROS FACTORES CLINICOPATOLOGICOS.G. Toledo, I. Sola, E. Soria, J.M. Rodríguez, M.D. Lozano, F.J. Pardo.
Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria. Pamplona.

INTRODUCCION: El gen FHIT, localizado en la región FRA3B en el brazo corto del cromosoma 3 (3p14.2), está alterado en muchos tumores sólidos, incluyendo el carcinoma de pulmón. La pérdida de expresión inmunohistoquímica de la proteína (pFhit), parece tener una relación importante con el carcinoma escamoso de pulmón. Nuestro objetivo es: 1) estudiar la correlación entre la frecuencia de LOH en 3p14.2 y las pérdidas de expresión de la pFhit en una serie de carcinomas no-microcíticos de pulmón; 2) analizar la relación de estas alteraciones con el tipo tumoral, datos clínicos y otros factores inmunohistoquímicos.

MATERIAL Y METODOS : Se ha realizado estudio inmunohistoquímico en material de parafina de 52 tumores (32 escamosos (CE) y 20 no escamosos) con anticuerpos frente a la proteína Fhit, p53, p21, ciclina-D1, bcl-2, c-myc, y Ki-67. Se han analizado las pérdidas alélicas en 3p14.2, a partir de DNA obtenido de tejido congelado tumoral y no-tumoral, utilizando marcadores de microsatélites internos (D3S1300, D3S1234) y que flanquean (D3S1210, D3S1312, D3S1313) el gen FHIT.

RESULTADOS: Hemos encontrado LOH en uno ó más microsatélites en 77,8% de los casos estudiados (77,7% de CE y 69,2% de no-CE). Aunque el 80% de los casos con pérdida de la expresión de pFhit muestran LOH en al menos un locus, únicamente observamos significación estadística con D3S1313 (p=0,02). La pérdida de expresión citoplasmática de pFhit muestra relación con el tipo tumoral: 26 de 32 (81,25%) CE y 9 de 20 (45%) no-CE fueron negativos (p=0,007). La expresión de ciclina-D1 y c-myc está relacionada con los no-CE (p<0,01) pero no con la ausencia de expresión de pFhit o LOH en 3p14.2. No hemos encontrado asociación estadística con las alteraciones en FHIT y el resto de factores estudiados.

CONCLUSIONES: La presencia de pérdidas de expresión de pFhit y LOH en 3p14.2 en un alto porcentaje de CE apoya la hipótesis de que las alteraciones del gen FHT desempeñan un papel importante en el desarrollo de estos tumores. Estas alteraciones parecen ser independientes de otros factores clínico-patológicos. La ausencia de asociación significativa entre la pérdida de expresión de pFHIT y las LOH detectadas, sugiere la posibilidad de mecanismos de inactivación proteica post-transcripcionales.

O-029

HIBERNOMA PLEURAL A PROPOSITO DE UN CASO.

P Jurado Escámez, E Lag Asturiano, J Segura Sánchez, FJ Torres Gómez, T González Serrano, MJ Pareja Megía, FJ Torres Olivera.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

INTRODUCCION: El hibernoma es un tumor benigno, poco frecuente (unos 120 casos publicados en la literatura), que muestra diferenciación hacia la grasa parda. El 75% de los casos se origina en la región cervico-escapular, aunque se han descrito casos en la axila, muslo, útero, cordón espermático, retroperitoneo, mama y mediastino. Macroscópicamente es encapsulado y de superficie lobulada. La histología es muy característica mostrando combinaciones variables de tres tipos de células: oncocíticas, oncocíticas vacuoladas, y adipocitos, por lo que prácticamente no se plantea diagnóstico diferencial con otras entidades. Los estudios citogenéticos demuestran reordenamientos de 11q13 con delección frecuente del locus MEN 1 y menos frecuentemente reordenamientos de 10q22.

CASO CLINICO Varón de 53 años, al que en control radiológico se detecta formación bien circunscrita en pleura parietal izquierda. La TAC confirma una lesión de 3,5 cm de diámetro, homogénea, de bordes bien definidos. Se recibe una tumoración ovoide, de superficie lisa, que al corte parece encapsulada, de coloración amarillenta con cicatriz blanquecina central y consistencia elástica. Microscópicamente la lesión está constituida por células grandes, de citoplasma granular, variablemente vacuolado, y adipocitos maduros, sin atipias nucleares, ni actividad mitótica, irregularmente entremezcladas.

DISCUSION: Se trata de un hibernoma característico desde el punto de vista macroscópico y microscópico, con una localización no referida hasta la actualidad en la revisión de la literatura.

O-030

ALTERACIONES GENÉTICAS EN TUMOR CARCINOIDE DE PULMON. ESTUDIO EN 18 CASOS.

E Ortega, A Payá, J Seguí, M Niveiro, H Pérez-Berenguer, FI Aranda.

Servicio de Patología. Hospital General Universitario de Alicante.

OBJETIVOS: Analizar las alteraciones genéticas en tumores carcinoides de pulmón y su correlación con las variables clínicas, patológicas e inmunohistoquímicas.

MATERIAL Y METODOS : Se han estudiado 18 casos de tumor carcinóide pulmonar (13 típicos, CT; 4 atípicos, CA; 1 metástasis de CA), clasificados de acuerdo a los criterios de la OMS (1999). Se valoró la actividad proliferativa de los tumores mediante inmunotinción con Ki-67 y se cuantificó la expresión de p53 (D07). El estudio molecular se realizó mediante análisis de pérdida de heterocigosidad (LOH) tras PCR, utilizando ADN procedente de tejido paraafinado, con los siguientes marcadores microsatélites: D3S1514 y D3S1295 (3p21.1-14.2, región del gen FHIT), D5S346 (5q21-22, región del gen APC), D10S2435 (10q23.1-23.3, región del gen PTEN), D6S304 (6q21-23), TP53CA (17p13.1, TP53 intragénico), PYGM (11q13.1, región del gen MEN-1).

RESULTADOS: Cinco casos mostraron LOH en alguna de las regiones (3 atípicos, 2 típicos). LOH en 3p21-14.2 se observó solamente en CA; (3 de 5 casos, p= 0.03) y se asoció con la presencia de metástasis (p= 0.01). La LOH en 11q13 se observó en 4 de 16 casos (25%). Todos los CA con LOH en el 3p también presentaron LOH en 11q13. No se observó LOH en 17p13, en concordancia con la débil expresión inmunohistoquímica de p53 en todos ellos.

CONCLUSIONES: LOH en 3p es un hallazgo frecuente en los CA y no está presente en los CT. En nuestra serie, además, LOH en 3p parece ser un factor pronóstico porque está asociado con un aumento del riesgo de metástasis. Por otro lado, la alteración en p53 no parece estar implicada en la progresión de los tumores carcinoides de pulmón.

O-031

TUMOR RABDOIDE COMBINADO CON CISTOADENOCARCINOMA MUCINOSO DEL PANCREAS: APORTACION DE UN CASO CON METASTASIS HEPATICAS

H Alvarez-Argüelles, MP García-Suarez, MC García-Castro, N Hernández-León, MC Martín Corriente, JL Carrasco-Juan, AI Martín-Malagón, L Díaz-Flores,

Hospital General Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

INTRODUCCION: El tumor rabdoide (TR) es una neoplasia de alto grado de malignidad e histogénesis incierta, que viene definido por peculiares características microscópicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales. Se trata de una neoplasia excepcional en páncreas, teniendo nosotros notificación de un solo caso previo, que como el nuestro, combina características de TR y cistoadenocarcinoma.

CASO CLINICO Paciente de 49 años de edad, que fue intervenida quirúrgicamente por presentar formaciones quísticas distribuidas por cola de páncreas y bazo, así como una lesión nodular afectando lóbulo hepático derecho. La pieza quirúrgica comprendía segmento pancreático comprimido por formación quística de 10 x 6 x 5 cm., de paredes rugosas, que se ponía en comunicación con otra lesión cavitaria intraesplénica. La muestra hepática incluía lesión nodular blanquecina de 4,8 x 4,5 cm. Histopatológicamente el páncreas aparecía comprimido e infiltrado por crecimiento carcinomatoso de patrón glándulo-quístico y papilífero, que se componía a su vez de células distribuidas en una o más capas, y con secreción mucosa apical. En algunos sectores de la pared quística se sumaba proliferación de células atípicas de "rabdoide"; cuyo perfil inmunohistoquímico fue de positividad para la citoqueratina, AME, vimentina y ENE. En el hígado se evidenció también crecimiento adenocarcinomatoso y rabdoide.

DISCUSION: El término de TR hace referencia a un aspecto microscópico de una neoplasia cuya histogénesis resulta cuanto menos discutible, barajándose un posible origen epitelial, mesenquimal e indiferenciado o, neuroectodérmico, entre otros. Con todo, a los dos únicos casos previos de TR pancreático se les asigna un cuestionable origen epitelial, por lo que se reconocen como "carcinomas anaplásicos con rasgos rabdoides". Al igual que ocurrió en nuestro caso,

todos los pacientes eran mujeres y fallecieron a corto plazo debido al carácter agresivo del TR.

O-032

POLIPO FIBROIDE INFLAMATORIO GASTROINTESTINAL: ESTUDIO CLINICO E INMUNOHISTOQUIMICO DE 23 CASOS.

G. Garíjo, M.R. Ortiz, D. Acero*, M. Figa*, E. López, M. Adrados, L. Bernadó.

Servicio de Anatomía Patológica. Unidad de Digestivo*.

Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona. Girona.

INTRODUCCION: El polipo fibroide inflamatorio es una rara lesión localizada en la submucosa del tracto gastrointestinal, no encapsulada, benigna, caracterizada por proliferación vascular y fibroblástica y una respuesta inflamatoria polimorfa, usualmente con predominio de eosinófilos.

MATERIAL Y METODOS : Se revisan 23 pólipos de 22 pacientes diagnosticados entre el año 1983 y 2001, estudiándose variables clínico-morfológicas y marcadores inmunohistoquímicos.

RESULTADOS: El grupo incluye 15 mujeres y 7 varones de entre 42 y 85 años de edad. La localización de las lesiones fue de 15 casos en estómago, 1 en duodeno, 7 en yeyuno-íleon y 1 en colon. La presentación clínica depende de la localización y tamaño de la lesión. El tamaño varía de escasos milímetros a varios centímetros, siendo los de menor tamaño los que se hallaron de forma casual y los de mayor tamaño los que presentaron síntomas clínicos. El tratamiento realizado consistió en polipectomía en 10, resección quirúrgica en 9 y en 4 no se realizó tratamiento de la lesión. La inmunohistoquímica se realizó en todos los casos excepto en 1 de ellos por no existir suficiente material y los marcadores fueron: Vimentina (positiva en todos los casos), CD34 (positivo en 15 casos, negativo en 7), MSA (positivo en 3 casos, positivo focal en 4, negativo en 15), S100 (positivo focal en 1 y negativo en 21) y SMA (positivo en 4 casos, positivo focal en 5, negativo en 13).

CONCLUSIONES: Nuestra serie corresponde a 23 casos de 22 pacientes y muestra características similares a otras series publicadas en la literatura, siendo más frecuente en mujeres, localización predominante a nivel gástrico y con células fusiformes positivas a vimentina y, en ocasiones, a actina, con marcador CD34 positivo en una gran mayoría de ellos. El tratamiento de elección es la excisión local y la evolución es benigna.