

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Tumor en vesícula biliar. ¿Primario o metastásis?

Enrique Revilla Sánchez¹, Juan Ángel Burgos Moreno¹, Ana Teijo Quintáns².

¹Residente de cuarto año del hospital 12 de Octubre.

²Médico Adjunto del hospital 12 de Octubre.

Varón de 69 años, exfumador y exbebedor, con dos carcinomas epidermoides de lengua y vallécula, en 2006 y 2015 respectivamente. En 2019 se realiza linfadenectomía cervical izquierda con metástasis ganglionares de carcinoma escamoso. Se realiza PET-TAC de control donde se identifica una lesión hipermetabólica en el fondo de la vesícula biliar de 2,2 cm. En el comité de tumores se decide realizar colecistectomía con resección del parénquima hepático adyacente.

Se realiza biopsia intraoperatoria que se informa como carcinoma pobremente diferenciado.

Tras fijación en formol e inclusión en parafina, se observa una proliferación neoplásica epitelial, pobremente diferenciada, que infiltra y destruye la mucosa y pared de la vesícula biliar (el epitelio de superficie no muestra displasia ni metaplasia escamosa). La neoplasia muestra signos de invasión linfovascular, infiltra el tejido conectivo (sin invadir el parénquima hepático) y produce metástasis en dos ganglios linfáticos (uno de ellos el ganglio cístico. El tumor no infiltra el hígado y respeta los bordes quirúrgicos.

Estudio inmunohistoquímico: las células neoplásicas son positivas para AE1/AE3, CK5/6 y p63 y negativas para CK7, CK20, MOC31, BerEP4, CD10, Napsin A y p16.

Estudio de biología molecular: PCR de HPV no valorable por ausencia de DNA.

Diagnóstico diferencial: carcinoma epidermoide primario de vesícula biliar vs metástasis de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

Discusión:

Carcinoma epidermoide primario de vesícula biliar. Es un tumor extremadamente raro (2% de las neoplasias vesiculares) que afecta a mujeres con antecedentes de coleditiasis. Se postula como origen una metaplasia escamosa del epitelio de superficie o de un adenocarcinoma con áreas de diferenciación escamosa. Presenta mayor agresividad que el adenocarcinoma. En nuestro caso, si fuese un primario, su estadio patológico sería un pT2bN1.

Metástasis en vesícula biliar: muy raras. El melanoma y el adenocarcinoma gástrico son los que con mayor frecuencia infiltran la vesícula. En la literatura no existen metástasis vesiculares de carcinomas escamosos de cabeza y cuello, aunque si de epidermoides de origen cervical uterino.

Los carcinomas escamosos se diseminan por vía linfática o hematogena y no existen marcadores inmunohistoquímicos que apoyen una localización de origen. Únicamente nos podrían ayudar un contexto clínico adecuado, la positividad de la p16 y un estudio molecular positivo para HPV (ambos pueden orientarnos a sugerir al clínico que busque el tumor primario en el tracto genital inferior femenino o en la orofaringe).

Diagnóstico final: Considerando las biopsias previas del paciente, la ausencia de displasia y metaplasia escamosa del epitelio biliar, la baja incidencia del carcinoma escamoso primario de vesícula biliar y la ausencia de marcadores inmunohistoquímicos de origen, sugiere como primera posibilidad una metástasis hematogena de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

Bibliografía:

Riano I, Paredes-Guarderas D, Mangano M. Gallbladder Metastasis From Cervical Human Papillomavirus-Related Squamous Cell Carcinoma Presenting as Acute Cholecystitis. *JCO Oncol Pract.* 2020 Apr;16(4):179-180. doi: 10.1200/JOP.19.00578. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32048925.

Yoon WJ, Yoon YB, Kim YJ, Ryu JK, Kim YT. Metastasis to the gallbladder: a single-center experience of 20 cases in South Korea. *World J Gastroenterol.* 2009 Oct 14;15(38):4806-9. doi: 10.3748/wjg.15.4806. PMID: 19824115; PMCID: PMC2761559.

Aldossary MY, Alayed AA, Amr S, Alqahtani MS. Primary squamous cell carcinoma of the gallbladder: Report of a rare neoplasm from the Eastern Province of Saudi Arabia. *Int J Surg Case Rep.* 2018;51:186-189. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.08.048. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30176555; PMCID: PMC6120602.

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Mariel Valdivia Mazeyra, Paloma Fernández, Rico, Enni Vera Diaz (Residentes). Rosario Serrano Pardo (Adjunta)

TÍTULO: NEFROPATÍA POR CRÍSTALES DE OXALATO DE CALCIO

HISTORIA CLÍNICA:

Varón de 68 años con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, mieloma múltiple y obesidad. Fue intervenido de bypass gástrico en el 2013. La enfermedad actual inicia en enero del presente año, con un cuadro diarreico y elevación de la creatinina. A pesar del tratamiento antibiótico e hidratación recibida, persiste la sintomatología antes mencionada y se incrementa la creatinina a 5,41 mg/dL (llegando a necesitar sesiones de hemodiálisis). El servicio de Nefrología le realiza una biopsia renal percutánea debido al rápido y marcado deterioro de la función renal.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS:

La evaluación histológica se realiza en un promedio de 6 glomérulos, de los cuales 2 presentan esclerosis global y 2 tienen fibrosis pericapsular. En los glomérulos conservados se observó moderado incremento de la matriz mesangial y algunas áreas con ligero engrosamiento de la pared capilar. No se identificó hiper celularidad endocapilar, extracapilar, ni mesangial. No se observó necrosis, ni vasculitis, ni esclerosis nodular. El túbulo intersticio presentó moderada fibrosis intersticial (40%) y atrofia tubular (20%). En los túbulos proximales se identificaron múltiples estructuras de aspecto cristaloides en la luz tubular y a nivel intracitoplasmático de las células epiteliales. En algunas áreas producían reacción gigante-celular. Dichas estructuras son de contornos irregulares, traslúcidas y marcadamente birrefringentes con la luz polarizada. Con las tinciones de tricrómico de Masson, PAS y plata metanina, estas formaciones conservan el aspecto traslúcido. Las células epiteliales de los túbulos proximales muestran marcados cambios de injuria tubular aguda (desprendimiento celular a la luz tubular y/o formación de “blebs” apicales) y cambios regenerativos (hiperplasia epitelial, incremento del tamaño nuclear con mayor hiper cromatismo). También se observó arteriolo esclerosis hialina.

En el estudio de inmunofluorescencia directa (IFD), realizado con los anticuerpos IgA, IgG, IgM, C3, C1q, cadenas ligeras kappa y lambda, y fibrinógeno, se observó un patrón lineal de moderada intensidad, en la pared del capilar glomerular con IgG e IgA. No hubo

depósitos con el resto de anticuerpos . Tampoco se observaron depósitos en las estructuras cristalinas tubulares.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO:

**Nefropatía por cristales sugestivo de oxalato de calcio (hiperoxaluria).
Glomeruloesclerosis difusa, con hialinosis vascular, compatible con nefropatía diabética incipiente.**

DISCUSIÓN:

Los cristales son estructuras formadas por la agregación de moléculas y/o iones ordenados de manera tridimensional, por medio de la sobresaturación, nucleación y crecimiento de los mismos. El daño que provocan a nivel renal ocurre principalmente por injuria tubular debida a estrés oxidativo, alteraciones mecánicas (de roce y obstructivas) y por respuesta inflamatoria secundaria

Las causas de la nefropatía por cristales pueden ser de cuatro clases: relacionadas con el calcio, por disproteinemias, por desórdenes metabólicos y las inducidas por drogas. La causa más común es la originada por cristales de calcio y, entre ellos, los cristales por fosfato cálcico y oxalato cálcico son las más frecuentes en dicho orden.

La hiperoxaluria puede ser primaria o secundaria. La causa primaria es debida a un desorden metabólico congénito (hiperoxaluria primaria) y las causas secundarias pueden ser debido a dietas ricas en ácido oxálico (consumo excesivo de hojas verdes, nueces), cuadros intestinales (bypass gástrico, pancreatitis crónica, resecciones de intestino delgado y síndromes malabsortivos) y aporte exógeno de fuentes o precursores de oxalato (intoxicación por etilenglicol, altas dosis de vitamina C, consumo de Orlistat, etc).

Los cristales de oxalato de calcio son traslúcidos o ligeramente basófilos con la tinción de hematoxilina-eosina y tienen forma irregular. Se ubican principalmente en la luz tubular y/o dentro de las células epiteliales tubulares proximales o distales de la corteza renal, y con menos frecuencia a nivel intersticial. Tienen gran birefringencia con la luz polarizada y con otras tinciones complementarias conservan la translucidez. Existe variabilidad en la relación entre la cantidad y/o distribución de los cristales con las manifestaciones clínicas que producen; pero se sabe que cristales grandes, obstructivos y con una distribución difusa, causan gran injuria tubular aguda.

El tratamiento está relacionado con el manejo de la etiología base del mismo y no existe un tratamiento específico. El pronóstico es variable, pero algunos pacientes pueden llegar a requerir terapia de reemplazo renal.

El diagnóstico diferencial de los cristales de oxalato cálcico son los cristales de 2,8 dihidroxiadenina, siendo estos últimos también birrefringentes, pero tienen una coloración marrón - verdosa. En nuestro caso, también revisamos la posibilidad de que el deterioro renal sea secundario al mieloma múltiple. En el mieloma múltiple ocurren dos formas de injuria renal: una aguda por medio de cilindros de cadenas ligeras (eosinófilos, en la luz tubular y con restricción kappa o lambda en la IFD) y una crónica por una tubulopatía por cristaloides de cadenas ligeras (eosinófilos, dentro del citoplasma del epitelio tubular y con restricción kappa). Ambas se descartaron por la presentación clínica y las características histopatológicas de los cristales.

BIBLIOGRAFÍA:

- Nicholas Cossey L, Dvanajscak Z, Larsen CP. A diagnostician's field guide to crystalline nephropathies. Semin Diagn Pathol. 2020;37(3):135-142. doi:10.1053/j.semdp.2020.02.002

- Herlitz LC, D'Agati VD, Markowitz GS. Crystalline nephropathies. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(7):713-720. doi:10.5858/arpa.2011-0565-RA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MÓSTOLES

Autores: Ana Lissandra De La Guardia Rodríguez (MIR), Covadonga Torre Carrera (MIR), Carolina D'Angelo (MIR), Irati Larizgoitia Salinas (MIR), Concepción Villanueva Sánchez (FEA), María de los Ángeles Muñoz Fernández (FEA).

Hospital de referencia: Hospital Universitario de Móstoles.

Título de la presentación: Masa renal. A propósito de un caso.

Resumen:

Mujer de 65 años sin antecedentes de interés derivada a consulta de Urología por disuria, sin hematuria ni otra sintomatología. En la analítica presenta una creatinina de 0.5. En la ecografía de aparato urinario se observa una masa en polo inferior de riñón izquierdo de 3 cm de diámetro. Se realiza un TAC abdomino-pélvico donde se identifica una masa sólida renal discretamente hipercaptante en fase portal con respecto al músculo, homogénea, de bordes bien definidos de 5 x 4 x 3,5 cm compatible con carcinoma de células renales. No se visualizan adenopatías significativas. Hamartomatosis hepática. Útero con área nodular hiperdensa compatible con mioma de 3 cm. Mínima cantidad de líquido libre en hemipelvis menor derecha. Se decide ingreso para nefrectomía radical izquierda laparoscópica.

Se recibe en fresco una pieza quirúrgica de 255gr que mide 11 x 7 x 4 cm con un uréter de 6 cm de longitud. Al corte se observa una tumoración gris-rojiza en la corteza del polo inferior, unifocal de 4,7 x 2,6 x 2 cm que no parece infiltrar, macroscópicamente la cápsula, grasa perirrenal, vena renal ni uréter.

Microscópicamente se observa un parénquima renal con cambios inflamatorios crónicos focales, en el que se evidencia una formación tumoral nodular, sin clara cápsula, constituida por una proliferación de hábito epitelioide en más del 70% de la lesión, de células pleomórficas con frecuentes nucleolos, con citoplasmas amplios eosinófilos y claros e incluso imágenes de multinucleación.

Estas células están entremezcladas con otras de aspecto fusiforme, con presencia de tejido adiposo maduro intercalado y numerosos vasos, algunos con hialinización de la pared. Presenta un índice mitótico bajo de de 1 x 10 campos de gran aumento. Existen focos de necrosis y hemosiderina.

Con técnicas de IHQ estas células presentan positividad para los marcadores HMB45, MelanA, Actina, Vimentina y Enolasa (focal), y negatividad para RRC, CD10, S100, AE1/AE3, K7 y EMA.

El tumor no infiltra el margen quirúrgico ureteral. Existe tejido adiposo en la periferia del tumor, entremezclado con las células más periféricas del mismo, que parece corresponder a grasa perirrenal no pudiéndose definir si es o no constituyente del tumor.

Con los datos de la histología y la inmunohistoquímica se realiza el diagnóstico de Angiomiolipoma epitelioide.

Dado que la lesión se considera benigna con comportamiento local agresivo se decide seguimiento sin precisar quimioterapia por el momento.

En el estudio de extensión no se identifican alteraciones relevantes. Sin presencia de recidiva local.

El servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Móstoles ha considerado interesante presentar este caso por varios motivos. El primero de ellos es que se trata de un tumor poco frecuente en nuestro medio, ya que el Angiomiolipoma epitelioide es una lesión que representa 4,6-4,8% de los angiomiolipomas resecados.

Además, se trata de una entidad frecuentemente asociada a esclerosis tuberosa, con una presentación clínica inusual, que radiológicamente puede parecer un carcinoma, con una histología que puede simular un tumor maligno.

Citas bibliográficas:

- *Liang Cheng, Greg MacLennan, David Bostwick. Urologic Surgical Pathology. China. 3rd edition. 2014.*

Ozgur Mete, MD; Theodorus H. van der Kwast, MD, PhD. Epithelioid Angiomyolipoma: A Morphologically Distinct Variant That Mimics a Variety of Intra-abdominal Neoplasms. Arch Pathol Lab Med—Vol 135, May 2011.

HOSPITAL UNIVERSITARIO SEVERO OCHOA

SARCOMA DE KAPOSI CON AFECTACIÓN MULTIVISCERAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Reunión de la asociación territorial de la SEAP.

Caso. Hospital Universitario Severo Ochoa.

Autores: Pinilla I; Burgos F; Chao M.

CASO CLÍNICO:

Varón de 33 años con un cuadro de 6 meses de evolución consistente en dispepsia de tipo motor y epigastralgia con empeoramiento postprandial, asociando síndrome constitucional con marcada astenia progresiva, anorexia y pérdida de aproximadamente 10 kg de peso. No alteración del tránsito intestinal. A la exploración, se observan lesiones cutáneas en la cara, de meses de evolución, eritemato-violáceas, que el paciente ignoraba. En la analítica de control se objetiva una anemia microcítica hipocrómica severa con Hb de 6.7 gr/dL por lo que se trasfunde 2 CH y se solicita gastroscopia. Se describe desde la transición esófagogastrica (afectando a la totalidad del cardias, cuerpo, fundus y piloro), una mucosa marcadamente engrosada, friable y eritematosa, observándose múltiples mamelones y ocasionales áreas ulceradas. Se completa el estudio con colonoscopia y TAC-body en el que se observan a lo largo de todo el colon izquierdo lesiones discretamente sobrelevadas, nodulares, rojizas, algunas de ellas ulceradas con punto de fibrina, sobre mucosa de aspecto endoscópico normal. Además se reconocen adenopatías axilares bilaterales de tamaño sospechoso, sugestivas de malignidad. En la ventana pulmonar se visualizan múltiples imágenes nodulares mal definidas milimétricas de predominio subpleural.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS:

Los cortes histológicos mostraban una proliferación de células fusiformes, uniformes de núcleos alargados y moderado pleomorfismo que se disponen formando fascículos entrecortados con cierta tendencia a la formación de canales vasculares. Se observaba ocasional extravasación hemática. El estudio inmunohistoquímico reveló positividad para CD31, CD 34 y D2-40. Con intensa inmunopositividad nuclear para VHH-8.

Se solicitó secundariamente serología de VIH que fue positiva con una carga viral de 4'6 log (aproximadamente unas 35000 copias/ml). Las subpoblaciones linfocitarias son: CD4 79, CD8 402. Cociente colaborador/supresor: 0'20.

DISCUSIÓN:

Las lesiones fusocelulares del tracto gastrointestinal (TGI) son relativamente poco frecuentes en relación con los tumores epiteliales. La interpretación histopatológica de

los tumores mesenquimales del TGI en biopsias endoscópicas puede ser compleja, aunque su abordaje puede simplificarse atendiendo a la localización anatómica de los mismos (mucosa, muscularis mucosae, submucosa, muscular propia y serosa). Este dato es de gran utilidad a la hora de establecer el diagnóstico diferencial y el panel inmunohistoquímico más adecuado, para así alcanzar un diagnóstico preciso y un correcto manejo del paciente.

BIBLIOGRAFIA:

1. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer*. 2008 Jul 7;8:190. doi: 10.1186/1471-2407-8-190.
2. Hallet Y, Van Overschelde J. An unusual localization and presentation of Kaposi sarcoma. *Acta Orthop Belg*. 1999;65:109–112
3. Mansfield SA, Stawicki SP, Forbes RC, Papadimos TJ, Lindsey DE. Acute upper gastrointestinal bleeding secondary to Kaposi sarcoma as initial presentation of HIV infection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013;22(4):441–5.

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCON

Autores: Arcos Orozco Hansely Keret ⁽¹⁾, Tristán Martín Belén ⁽¹⁾, Ramos Pontón Paloma ⁽¹⁾, Galeano Reyes Silvio Antonio ⁽¹⁾, Guerrero Márquez Carmen ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Anatomía Patológica. (Residente)

⁽²⁾ Unidad de Anatomía Patológica (Adjunto)

Hospital de referencia: Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Título de presentación: Displasias esqueléticas debido a mutaciones en el gen FGFR3: viabilidad o no viabilidad fetal.

Breve historia:

Se presentan un par de casos de fetos con displasias esqueléticas debidas a mutaciones en el gen FGFR3, uno de 20 semanas de gestación diagnosticado de displasia tanatofórica (DT) tipo I, y otro de 18 semanas más 2 días de gestación diagnosticado de acondroplasia. El feto con diagnóstico de displasia tanatofórica pesaba 317,95 g, mientras que el feto diagnosticado de acondroplasia pesaba 194,20 g, ambos presentaban en sus medidas antropométricas, una disminución de la longitud vértex-talón para su edad gestacional. Macroscópicamente, tenían características similares, en donde llamaba la atención un acortamiento de las extremidades, la presencia de tórax estrecho, macrocefalia, puente nasal hundido y microrretrognatia.

Hallazgos anatomopatológicos:

Histológicamente, ambas entidades presentan características similares a nivel osteocondral, observándose en la fisis de los huesos largos una disminución del espesor de la zona proliferativa y una expansión del área ocupada por condrocitos hipertróficos, que se disponen de forma ligeramente desorganizada. Se aprecia calcificación aumentada a nivel de la unión con la diáfisis. Las trabéculas están ensanchadas y se identifican la presencia de condrocitos en las áreas proximales.

En el feto con DT tipo I, se evidenciaron alteraciones en el sistema nervioso central, tales como polimicrogiria y displasia del hipocampo.

Discusión:

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan al tejido óseo y cartilaginoso, que dan como resultado una desproporción de los huesos largos, la columna y el cráneo. Presentan una prevalencia de 2,4 por cada 10.000 nacidos vivos. Son patologías de difícil diagnóstico prenatal, debido a la variable expresión

fenotípica, la etiología, el patrón hereditario y el pronóstico. En nuestro medio constituyen el 4,8% de la mortalidad atribuible a malformaciones. Las más frecuentes son la acondroplasia, displasia tanatofórica, acondrogénesis y osteogénesis imperfecta, siendo entre ellas diagnósticos diferenciales.

La displasia tanatofórica es la displasia esquelética letal más frecuente¹. Se clasifica en dos tipos, la DT tipo I, que presenta macrocefalia grave, rizomelia marcada, fémures curvos en forma de “auricular de teléfono”, tórax estrecho, platispondilia y se diferencia de la DT tipo II, en la cual se observa cráneo con forma de hoja de trébol y fémures rectos².

Por otro lado, la acondroplasia, es la displasia esquelética no letal más común. Fenotípicamente muestra macrocefalia moderada, protuberancia frontal, foramen magnum pequeño, puente nasal deprimido, rizomelia moderada, techo acetabular horizontal, tórax normal o estrecho e hiperlordosis.

Dichas alteraciones esqueléticas presentan una herencia autosómica dominante, pero se originan más frecuentemente debido a mutaciones en el gen localizado en la región telomérica del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Este gen afecta al receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), el cual se expresa en los condrocitos de las articulaciones y está involucrado en la regulación del crecimiento cartilaginoso. Más del 98% de las personas afectas de acondroplasia tienen una sustitución de glicina por arginina en el codón 380 del gen del FGFR3². En la DT existen varias mutaciones en el gen del FGFR3, y se han identificado tanto sustituciones como cambios de sentido. La consecuencia de cualquier mutación en este gen es un deterioro en la osteogénesis endocondral. Se conoce que normalmente en la infancia el FGFR3 está desactivado, permitiendo el crecimiento del cartílago. Sin embargo, en pacientes con estas mutaciones, ocurre una sobreactivación del receptor, ocasionando una aceleración en la maduración de los condrocitos, alterando su función y comportamiento. Esto favorece la osificación muy temprana con alteraciones en el crecimiento óseo.

El diagnóstico prenatal se basa primariamente en la ecografía del segundo trimestre, ya que el esqueleto fetal se puede visualizar fácilmente desde las 14 semanas. El diagnóstico debe ser confirmado idealmente por test moleculares a través de procedimientos invasivos, autopsia y radiografías post parto³.

En nuestros casos, los fetos fueron diagnosticados de displasia esquelética, por ecografía y se confirmó mediante el estudio genético y la autopsia. El primer feto tuvo un diagnóstico genético de una variante patogénica en heterocigosis en el gen FGFR3 asociada a displasia tanatofórica tipo I de herencia autosómica dominante, y en el segundo feto se reportó una variante patogénica en heterocigosis en el gen FGFR3 asociada a acondroplasia.

La autopsia es importante para correlacionar los hallazgos genéticos y ecográficos en este tipo de enfermedades, principalmente en los casos sin estudio molecular, para así poder ofrecer un adecuado consejo genético y una orientación multidisciplinaria a los padres.

Citas bibliográficas:

1. Anjum F, Daha SK, Shah G. Thanatophoric Skeletal Dysplasia: A Case Report. JNMA J Nepal Med Assoc. 2020 Mar;58(223):185-187. doi: 10.31729/jnma.4488. PMID: 32347827; PMCID: PMC7580312.
2. Martínez-Frías ML, de Frutos CA, Bermejo E, Nieto MA; ECEMC Working Group. Review of the recently defined molecular mechanisms underlying thanatophoric dysplasia and their potential therapeutic implications for achondroplasia. Am J Med Genet A. 2010 Jan;152A(1):245-55. doi: 10.1002/ajmg.a.33188. PMID: 20034074.

3. Fuentes Q, Francisco, Oliva A, Eduardo, Clavelle R, Carla, Doren V, Adriana, & De la Fuente G, Sergio. (2018). Displasias esqueléticas: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 83(1), 80-85. <https://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000100080>

HOSPITAL GENERAL NUESTRA SEÑORA DEL PRADO

LESIÓN AMPULAR EN VARÓN DE 41 AÑOS

AUTORES: Verdú Martin, Elena¹ (adjunto); Paricio Martínez, José Joaquín¹ (adjunto); Mariscal Zabala, Sara¹ (adjunto), Serrano Egea, Anastasio¹ (adjunto) Ortega Ortega, Elena² (adjunto)

1. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina
2. Servicio de Cirugía General. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 41 años, el cual acude a urgencias por epigastralgias repetidas junto con náuseas y vómitos con algún resto hemático que no han remitido con antiácidos. Presenta como antecedentes de interés una hernia de hiato y gastritis aguda. Por ello, se le indica la realización de una gastroscopia. En la gastroscopia, en la segunda porción duodenal se identifica una lesión mamelonada, recubierta de mucosa de aspecto endoscópico normal, que impresiona depender de la pared del duodeno, más que de una compresión extrínseca, de unos 3 cm aproximadamente, de la cual se toman biopsias.

En las biopsias endoscópicas de la lesión, presenta una mucosa duodenal con el epitelio habitual, que en uno de los fragmentos se observa en la zona submucosa un área con celularidad aumentada de patrón fasciculado y positividad para S-100 y vimentina, siendo negativas para CD34, CD117, DOG1, Desmina, AML y AME. Se realiza el diagnóstico de lesión mesenquimal submucosa de origen neural, sugestiva de Schwannoma.

En el comité de tumores, se decide escisión completa de la lesión mediante ampulectomía o duodenopancreatectomía cefálica.

Se recibe una resección ampular, de un fragmento polipoide que mide 3 x 1 x 1 cm, en la que se observa una mucosa íntegra. Al corte, se objetiva una lesión submucosa de color pardo grisáceo. En el estudio microscópico, se observa una proliferación submucosa trifásica compuesta por células fusiformes, células tipo ganglionar y células epitelioides dispuestos en nidos. Se observa expresión intensa y difusa para vimentina en las tres poblaciones celulares tumorales. Las células fusiformes expresan S-100 y sinaptofisina. Las células ganglionares expresan sinaptofisina y cromogranina. Las células epitelioides expresan CKAE1-AE3, receptores de progesterona, sinaptofisina y cromogranina. No se observa expresión de actina de músculo liso, actina de músculo específica, desmina, CD34, HMB45, receptores de estrógenos, CKIT y DOG1. El diagnóstico morfológico e inmunohistoquímico es sugestivo de un paraganglioma gangliocítico.

DISCUSIÓN

Los paragangliomas gangliocíticos son tumores raros, que se localizan a nivel de la segunda porción duodenal, cerca de ampolla de Váter, en la región duodenal papilar y en áreas adyacentes^{1,2,3}. Fueron descritos por primera vez por Dahl et al en 1957^{1,2,3}.

La incidencia es predominantemente masculina, siendo más frecuente en edades medias^{1,2}. Macroscópicamente, son lesiones únicas, submucosas, no encapsuladas, bien delimitadas que suelen medir de media 2.5 cm^{1,2}.

La sintomatología que provoca es heterogénea, desde un hallazgo incidental, hemorragia del tracto digestivo superior, dolor abdominal e incluso oclusión intestinal, siendo la más común la hemorragia intestinal^{1,2,3}.

Histológicamente, se observan tres componentes celulares: las células ganglionares, las células epiteliales y las células fusocelulares^{1,2,3}, siendo imprescindible la presencia de las tres para el diagnóstico². Inmunohistoquímicamente, las células epitelioides son positivas para marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina y cromogranina) y para queratinas, las células ganglionares expresan sinaptofisina y las células fusiformes son positivas para S100^{1,2,3}. El diagnóstico diferencial principal es con los tumores del estroma del tracto gastrointestinal.

Estos tumores se consideran benignos y se clasifican como neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal. Raramente se observa afectación linfática, metástasis a distancia o recurrencia tumoral. El tratamiento de elección es la resección submucosa endoscópica. En caso de no poder realizarla, se optaría por tratamiento quirúrgico^{1,2,3}.

BIBLIOGRAFIA

1. Sánchez-Pérez MA, Luque-de León E, Muñoz-Juárez M, Moreno-Paquentin E, Genovés-Gómez H, Torreblanca-Marín MA. Duodenal gangliocytic paraganglioma. *Can J Surg*. 2009 Apr;52(2):E27-8. PMID: 19399194; PMCID: PMC2673151.
2. Reis D, Damião F, Noronha Ferreira C, Cruz R, Vitorino E, Carrilho Ribeiro L, Tato Marinho R. Duodenal Gangliocytic Paraganglioma: A Unique Cause of Abdominal Pain. *ACG Case Rep J*. 2019 Dec 5;7(1):e00272. doi: 10.14309/crj.0000000000000272. PMID: 32309486; PMCID: PMC7145166.
3. Adams L, Friedman TM, Shaver TR, Younan G. Duodenal Gangliocytic Paraganglioma Requiring a Pancreaticoduodenectomy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Surg*. 2018 Sep 26;2018:6292789. doi: 10.1155/2018/6292789. PMID: 30356398; PMCID: PMC6178180.

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PAZ

Carcinoma de ovario tipo mesonéfrico, un carcinoma raro con un perfil inmunofenotípico peculiar

Autores:

- Luis Blasco Santana (Residente)
- Carlos Daniel Padilla Ansala (Residente)
- David Alonso Hardisson Hernández (Adjunto)

Caso clínico:

Historia de la paciente:

Mujer de 76 años que ingresa en nuestro centro a cargo de Ginecología por historia de pérdida de peso (12 kg en 3 meses), anorexia y aumento del perímetro abdominal, desde septiembre de 2020.

En la exploración física se palpa una masa abdominal gigante de aproximadamente 35 cm, con elevación de marcadores tumorales (CEA, CA 125, CA 15.3 y CA 19.9), y estudio ecográfico con gran masa anexial derecha, compleja, multiquística, con áreas sólidas, y con hidronefrosis derecha asociada.

Se realiza exploración quirúrgica con biopsia intraoperatoria de la masa anexial derecha, con resultado de “tumor epitelial maligno, de alto grado, asociado a endometriosis”. Con ese resultado se completa la citorreducción primaria. Durante el tallado de las piezas se observa que el anejo izquierdo es quístico, de contenido seroso, mide 10 cm, y tiene un área sólida, amarillenta, de 3 cm en su pared.

Hallazgos anatomopatológicos:

El tumor del anejo derecho resultó ser un carcinoma de células claras, con una metástasis ganglionar pélvica, con un estadio FIGO IIIB.

Sin embargo, la tumoración del anejo izquierdo era morfológicamente diferente del tumor del lado derecho. La lesión presentaba múltiples patrones arquitecturales, dominando las áreas cribiformes, entremezcladas con otras de aspecto tubular, glandular y papilar. Las áreas de aspecto glandular contenían en zonas material eosinófilo denso tipo coloide. La celularidad tumoral era predominantemente columnar corta, con citoplasmas eosinófilos y núcleos grandes, amontonados, con cromatina ligeramente lavada, y uno o dos nucléolos pequeños. Existían focos salpicados de necrosis tumoral, y podían identificarse figuras de mitosis con relativa facilidad. La lesión también estaba asociada a endometriosis. No se identificó componente de carcinoma de células claras en la lesión. Esta lesión estaba limitada al ovario izquierdo, sin observarse ni implantes ni metástasis ganglionares.

El inmunofenotipo fue positivo para CKAE1/3, PAX-8, CK-7, TTF-1, GATA-3 (débil y difuso) y CD-10 (patrón de tinción luminal). Se observó negatividad para Napsina-A, p53 (patrón no mutado), receptores de estrógenos, receptores de progesterona, inhibina, calretinina y CK-20. La tinción para beta-catenina fue de membrana.

La morfología de la lesión, en combinación con el perfil inmunofenotípico, resultó en un diagnóstico de “Carcinoma de ovario tipo mesonéfrico, asociado a endometriosis”.

Discusión:

El carcinoma de ovario tipo mesonéfrico es una lesión rara, similar morfológica e inmunohistoquímicamente a su contrapartida en cérvix. A pesar de la baja incidencia de este tipo de tumores, su morfología y perfil inmunofenotípico son relativamente

constantes y típicos, facilitando el diagnóstico. Las descripciones morfológicas hablan de un tumor que combina patrones (cribiforme, tubular...), con presencia de núcleos claros y amontonados, que recuerdan a un carcinoma papilar de tiroides. Los carcinomas más comunes del ovario se descartan con la negatividad para receptores de progesterona, Napsina A y fenotipo no mutado para p53. Es típica la positividad difusa para TTF-1, CD10 (luminal), GATA-3 y calretinina (aunque ninguno de estos marcadores es completamente sensible ni específico, precisando de un panel IHQ para facilitar el diagnóstico).

El diagnóstico diferencial incluye fundamentalmente el adenocarcinoma endometriode de ovario. Sin embargo, la presencia de túbulos pequeños, secreción eosinófila tipo coloide, ausencia de metaplasias escamosa y mucinosa, así como negatividad para receptores de progesterona ayudan a descartar esta entidad. Los carcinomas serosos de ovario se caracterizarían por una atipia extrema, positividad para WT-1 y patrón mutado de p53. Los carcinomas de células claras tendrían una arquitectura típica, con áreas de células claras y positividad para Napsina A.

Dados los pocos casos descritos de esta entidad, no está claro cuál es el pronóstico a largo plazo de los pacientes, ni si se benefician de un tratamiento quimioterápico adyuvante. Sin embargo, en este caso el pronóstico de la paciente queda condicionado por su carcinoma de células claras con metástasis ganglionar asociada.

Bibliografía:

-Pors J, Cheng A, Leo JM, et al. A comparison of GATA3, TTF1, CD10, and Calretinin in Identifying Mesonephric and Mesonephric-like Carcinomas of the Gynecologic Tract. Am J Surg Pathol 2018;42(12):1596-1606.

-McFarland M, Quick CM, McCluggage WG. Hormone receptor-negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas. Histopathology 2016;68(7):1013-1020.

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

AUTORES:

FRANCISCO JAVIER DÍAZ DE LA PINTA. R4 HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

FRANKLIN IDROVO MORA. MÉDICO ADJUNTO HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

ITZIAR ERAÑA TOMÁS. MÉDICO ADJUNTO HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

HISTORIA Y HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS:

Una mujer de 67 años, sin antecedentes clínicos de relevancia, se presentó en nuestro hospital debido a 10 días de sangrado vaginal anormal. En su historia ginecológica tenía tres embarazos y partos, menopausia a los 48 años y ninguna terapia hormonal sustitutiva. La RMN mostró una masa sólida exofítica de 3 cm., de dimensión máxima dependiente de la pared anterior del cuello uterino.

Se realizó una primera biopsia/legrado, obteniéndose fragmentos con material fibrinohemático entre los cuales se reconocía entremezclados componente epitelial glandular de alto grado con mínimas áreas de componente heterólogo estromal

cartilaginoso, optando como primera posibilidad diagnóstica por un carcinomasarcoma / tumor mixto mülleriano.

Un mes después de la primera biopsia, la paciente fue sometida a una cirugía radical (histerectomía radical, salpingo-ooforectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica). Macroscópicamente, se identificó una neoformación situada en la cara anterior derecha del cuello uterino, que consistía en una masa bien delimitada, firme y exofítica, de 2,5 cm., con infiltración difusa de la pared cervical, que se extendía macroscópicamente hasta la vagina.

En el examen microscópico, la neoplasia presentaba dos zonas diferentes, constituidas respectivamente por componentes epitelial y mesenquimal. El componente epitelial presentaba múltiples patrones: tubular, glandular y retiforme. Curiosamente, en el seno del crecimiento tumoral se identificaba una extensa proliferación de restos mesonéfricos sobre el estroma endocervical adyacente, constituida por túbulos revestidos de células cuboidales con escaso citoplasma y núcleos blandos, con la característica secreción eosinofílica luminal de tipo coloide. El componente sarcomatoide se constituía de extensas áreas de diferenciación condrosarcomatosa, entremezcladas con el componente epitelial.

En el estudio inmunohistoquímico, el componente epitelial era positivo para PAX8, TTF1 y GATA3 (focal, nuclear), CD10 (focal citoplasmático) y CA125 (focal luminal). Por otro lado, ambos componentes fueron negativos para receptores hormonales, WT1 y calretinina. P16 y p53 también fueron negativos.

DIAGNÓSTICO: CARCINOSARCOMA MESONÉFRICO CERVICAL CON DIFERENCIACIÓN HETERÓLOGA CONDROIDE.

DISCUSIÓN:

Los carcinosarcomas mesonéfricos cervicales son neoplasias extremadamente raras, con escasos reportes en la literatura, algunos de ellos recientes¹. Concretamente, el subtipo con diferenciación heteróloga condroide sólo ha sido descrito previamente en un sólo caso².

Presentamos el caso dada su rareza a la vez que incidimos en sus hallazgos histopatológicos característicos, su no asociación etiológica al VPH y su perfil inmunohistoquímico típico³.

1. Riberio B, Silva R, Dias R, et al. Carcinosarcoma of the uterine cervix: a rare pathological finding originating from mesonephric remnants. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3).

2. Bagué S, Rodríguez IM, Prat J. Malignant mesonephric tumors of the female genital tract: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28(5):601–607.

3. Kenny SL, McBride HA, Jamison J, et al. Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix and corpus: HPV-negative neoplasms that are commonly PAX8, CA125, and HMGA2 positive and that may be immunoreactive with TTF1 and HNF1B. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(6): 799-807.

HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Neoplasia indiferenciada de morfología plasmocitoide con reordenamiento NUT atípico

Jacqueline Apaza Chávez¹, Francisco Alijo Serrano², Yolanda Castro Álvarez³, Carolina Agra Pujol², Javier Menárguez Palanca².

¹ Médico residente del servicio de Anatomía patológica del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

² Médico adjunto del servicio de Anatomía patológica del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

³ Médico adjunto del servicio de Anatomía patológica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid)

Mujer de 38 años, asintomática, consulta por autopalpación de adenopatía supraclavicular derecha. En analítica presenta elevación de VSG sin otras alteraciones relevantes.

El estudio de PET TAC mostró una masa en el espacio paraesofágico inferior de 8,7(tr) x 7,5(ap) x 7(cc) cm con SUVmax 12,65 y múltiples conglomerados adenopáticos mediastínicos, supra e infradiaphragmáticos, sospechosos de probable síndrome linfoproliferativo.

Se realiza BAG de adenopatía supraclavicular en su centro de origen (Hospital Príncipe de Asturias), donde se observa parénquima ganglionar linfático infiltrado por una tumoración de células redondas y pequeñas cuyo estudio inmunohistoquímico (IHQ) no permitió establecer un diagnóstico de certeza. Se recomendó realizar biopsia escisional. La biopsia de médula ósea mostró infiltración intersticial y en placa en un 5-10% de la celularidad medular, por una neoplasia de características morfológicas y perfil IHQ superponible al descrito en biopsia ganglionar (BAG).

En nuestro centro se realizó biopsia escisional del ganglio supraclavicular derecho, observando en las improntas una neoplasia dispuesta en placas constituida por células discohesivas de citoplasma amplio finamente granular y núcleos vesiculados con nucléolo visible, sin observarse imágenes mitóticas. Los cortes histológicos mostraron una neoplasia dispuesta en sábana, de patrón no organoide, sin diferenciación escamosa ni glandular, constituida por células monomorfas, de talla mediana de citoplasma anfófilo, algunas de morfología plasmocitoide y presencia de múltiples pseudoinclusiones nucleares (PAS negativas), que comprimían los núcleos los cuales se mostraban vesiculados con nucléolos prominentes. Se observaron aisladas figuras de mitosis. El perfil IHQ mostró positividad nuclear difusa en patrón moteado para NUT. Además resultaron positivas las técnicas para CD99, Cyclina D1, Actina HHFF35, PAX5 (dot), CD79a (dot), CKAE1/AE3(focal), INI1, p16 y BCL2.

Se observó tinción positiva para P53 (25%).

El estudio FISH confirmó la presencia de un reordenamiento del gen NUTM1. Se realizó RNA-seq que detectó una fusión en los genes MXD4 chr4 2,252,811 - NUTM1 chr15 34,640,168.

El diagnóstico final fue metástasis ganglionar por una neoplasia indiferenciada con reordenamiento NUT. Consideramos de interés este caso por su histología no convencional y los escasos casos descritos con reordenamiento MXD4-NUTM1.

Bibliografía

1.- Stevens TM, Morlote D, Xiu J, Swensen J, et al. NUTM1-rearranged neoplasia: a multi-institution experience yields novel fusion partners and expands the histologic spectrum. *Mod Pathol.* 2019 Jun;32(6):764-773. doi: 10.1038/s41379-019-0206-z.

2.- Haefliger S, Tzankov A, Frank S, et al. NUT midline carcinomas and their differentials by a single molecular profiling method: a new promising diagnostic strategy illustrated by a case report. *Virchows Arch.* 2020 Jun 25. doi: 10.1007/s00428-020-02869-7.

3.- Tamura R, Nakaoka H, Yoshihara K, et al. Novel MXD4-NUTM1 fusion transcript identified in primary ovarian undifferentiated small round cell sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018 Nov;57(11):557-563. doi: 10.1002/gcc.22668.

HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR

Adenocarcinoma mucinoso primario de vulva con enfermedad de Paget asociada.
Hallazgo inesperado, diagnóstico inusual y origen enigmático.

María Antonia Cabezas Quintario, Soledad Alonso García, María de los Ángeles Martínez Izquierdo, Margarita María Gimeno Aránguez.

El carcinoma más frecuente en la vulva es el carcinoma epidermoide. El adenocarcinoma de vulva es muy raro, con una incidencia de 0,99-2,5 % por 1.000.000 mujeres al año, siendo el 45 % de los mismos secundarios bien sea por extensión directa o metastásicos, por lo que lo primero que debe hacerse es excluir esta posibilidad, antes de llegar al diagnóstico de un adenocarcinoma primario de la vulva.

Se presenta el caso de una mujer de 73 años, sin antecedentes, sin relaciones sexuales previas, G0P0, FUR a los 47 años, con una lesión no dolorosa en vulva posterior, acompañada de “manchado intermitente”, por lo que fue evaluada en nuestro centro, evidenciándose a nivel del introito-horquilla vulvar, una formación indurada con secreción mucosa de 2 cm de diámetro máximo. Se realizó ecografía y tomografía sin hallazgos relevantes. Se descartaron otros orígenes primarios mediante colonoscopia, gastroscopia, citología vaginal y mamografía, que resultaron normales. Se realizó un estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la biopsia y finalmente se practicó una vulvectomía parcial con linfadenectomía inguinal bilateral, previos ganglios centinelas inguinales positivos.

-1ª biopsia vulvar (18/12/2020): Fragmentos de adenocarcinoma mucinoso de patrón villoglandular, con inmunofenotipo: receptores estrógenos - / CK20 + / p16 + parcheado, HPV -.

-2ª biopsia vulvar (04/02/2021): Pieza de vulvectomía parcial con un adenocarcinoma con diferenciación mucinosa mayor al 50 %, con enfermedad de Paget asociada y metástasis mayor de 5 mm en dos de trece ganglios inguinales aislados. Las células tumorales (en el componente invasivo y en el Paget) expresan CK20 y CDX2.

El adenocarcinoma primario vulvar es una entidad infrecuente que engloba a una variedad de neoplasias que se clasifican dependiendo del tejido de origen, el fenotipo o ambos. El Paget vulvar es también infrecuente, que un 26% de los casos se asocia a adenocarcinomas no contiguos y sólo en un 4% a adenocarcinomas vulvares contiguos. El caso que presentamos se trata de una afectación exclusivamente vulvar de un adenocarcinoma mucinoso infiltrante, con enfermedad de Paget suprayacente, que afecta a bordes, con un estudio de extensión negativo. La inmunohistoquímica es similar a la de un carcinoma colorrectal. Se debate el origen “enigmático” de este tipo de tumor.

Referencias bibliográficas:

- 1.Desouki MM, Fadare O. Primary adenocarcinomas of the vulva and related structures: An enigmatic and diverse group of tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2021 Jan;38(1):71-84. doi: 10.1053/j.semdp.2020.09.011. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33032903.
- 2.Herrington CS, Kim K-R, McCluggage WG, Ordi J. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2020. World Health Organization Classification of Tumors. 5th edition.

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL

Autores: Esther Moreno Moreno (residente 4º año), Ana Ferrer Gómez (residente 4º año), Diego Bueno Sacristán (residente 2º año), Almudena Santón Roldán (adjunto) y Amparo Benito Berlinches (adjunto)

Hospital de referencia: Ramón y Cajal

Título: Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado positivo para ALK.

Historia clínica

Varón de 65 años, con antecedente de tabaquismo (2 paquetes/día desde los 12 años), enolismo, EPOC, ángor péctoris y litiasis renal, a quien se detecta un nódulo pulmonar de 14mm en base de pulmón derecho en uroTC. En PET-TC se identifica intensa captación del nódulo, así como de una adenopatía paraesofágica. Tras estudio del caso en comité, se decide intervención quirúrgica.

Hallazgos anatomopatológicos

Recibimos una segmentectomía pulmonar atípica con linfadenectomía regional. Se identifica una lesión periférica subpleural y aparentemente broncocéntrica que mide 1,2cm. Microscópicamente se distinguen dos componentes diferenciados: uno glandular de patrón predominantemente acinar simple con áreas lepidicas positivo para TTF1 y otro sólido con rosetas positivo para TTF1 y marcadores neuroendocrinos. Este último componente muestra extensión a través del espacio aéreo (STAS) así como invasión pleural, imágenes de linfangitis carcinomatosa alejadas del tumor principal y metástasis en ganglios mediastínicos.

El diagnóstico histológico es carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado (80% de carcinoma neuroendocrino y 20% de adenocarcinoma de patrón predominantemente acinar) pT2a pN2pMx; estadio IIIA (TNM 8ªed).

El estudio de biomarcadores demuestra expresión de PD-L1 (22C3) en el 65% de la celularidad tumoral, siendo negativos EGFR (cobas), BRAF (cobas) y ROS1 (D4D6). El estudio inmunohistoquímico (IHQ) para ALK (D5F3) es positivo en el componente neuroendocrino de células grandes y negativo en el componente de adenocarcinoma. El FISH ALK (sonda break apart Vysis-Abot) no confirma la traslocación ni tampoco se detectan fusiones con secuenciación masiva (OncoPrint™ Focus Assay ThermoFisher Scientific), donde se identifica una mutación en KRAS (c.34G>A, p. Gly12Ser (exón 2), 1990 lecturas, frecuencia 71,6%).

Discusión

El tratamiento del cáncer de pulmón ha demostrado un gran avance tras el desarrollo de terapias dirigidas a alteraciones genéticas concretas. El estudio de reordenamientos ALK forma parte de los biomarcadores “obligados” en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPNCP) en estadios avanzados. El análisis IHQ de ALK es una alternativa equivalente al FISH como marcador subrogado de la presencia de fusiones. Cualquier

porcentaje de celularidad tumoral con tinción intensa granular citoplasmática debe considerarse positivo. No obstante la expresión inmunohistoquímica de ALK no es específica del CPNCP, ya que otras neoplasias (linfomas, tumor miofibroblástico inflamatorio, sarcomas, mesoteliomas...) pueden ser positivas.

En los carcinomas neuroendocrinos las alteraciones driver en receptores tirosin quinasa son muy poco frecuentes, aunque algunos están traslocados para ALK. En la literatura se ha descrito positividad para ALK por IHQ en carcinomas neuroendocrinos de pulmón y se ha considerado una expresión aberrante (falso positivo de la IHQ). Este fenómeno puede resultar un problema diagnóstico a la hora de distinguir esta falsa tinción de tumores verdaderamente ALK reordenados, por lo que esta positividad ha de ser siempre corroborada por otra técnica ortogonal. Sin embargo, aunque no muestren traslocación con estudios moleculares, algunos de estos casos parecen tener respuesta a inhibidores ALK- tirosin quinasa.

Para terminar, la diferenciación neuroendocrina es un mecanismo de resistencia conocido a terapias dirigidas, más frecuente a EGFR pero también a ALK. En pacientes tratados con componentes neuroendocrinos a la progresión es recomendable el estudio exhaustivo de alteraciones moleculares, a poder ser con NGS.

En resumen, la expresión IHQ para ALK debe interpretarse con cautela en casos de CPNCP con diferenciación neuroendocrina, siendo necesaria la comprobación con otra técnica. Pese a ello, se han reportado casos FISH negativos con respuesta a tratamientos dirigidos.

Referencias

- 1.- Harumi Nakamura, Koji Tsuta, Akihiko Yoshida, Tatsuhiko Shibata, Susumu Wakai, Hisao Asamura, Koh Furuta, Hitoshi Tsuda. Aberrant anaplastic lymphoma kinase expression in high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma. *J Clin Pathol.* 2013 Aug;66(8):705-7.
- 2.- Jongmin Sim, Hyunjin Kim, Jiyeon Hyeon, Yoon La Choi, Joungho Han. Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-expressing Lung Adenocarcinoma with Combined Neuroendocrine Component or Neuroendocrine Transformation: Implications for Neuroendocrine Transformation and Response to ALK-tyrosine Kinase Inhibitors. *J Korean Med Sci.* 2018 Apr 9;33(15):e123.
- 3.- Neal I Lindeman, Philip T Cagle, Dara L Aisner, Maria E Arcila, Mary Beth Beasley, Eric H Bernicker, Carol Colasacco, Sanja Dacic, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Mar;142(3):321-346.

HOSPITAL MD ANDERSON CANCER CENTER

Autores: Patricia Muñoz, Gemma Toledo, Juan F. García (adjuntos)

Hospital de referencia: MD Anderson Cancer Center, Madrid.

LESIÓN UTERINA A ESTUDIO.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 50 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que consulta por sangrado uterino postmenopáusico. Se le ha realizado una biopsia endometrial en centro externo, con diagnóstico de “sugestivo de carcinoma endometriode G2”.

En la RM pélvica se objetiva una masa tumoral que ocupa la cavidad endometrial, mostrando infiltración del miometrio en más del 50% de su grosor. La lesión se extiende hasta el orificio cervical interno, sin afectar el cérvix. Tampoco afecta parametrios ni anejos.

Se realiza histerectomía, doble anexectomía, omentectomía y linfadenectomía pélvica y paraaórtica bilateral.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Al examen macroscópico se observa que la cavidad endometrial se encuentra dilatada y ocupada en su totalidad por una masa firme, de color pardo, de 6 x 6 cm, que en la cara anterior es polipoide y lobulada, con pedículo amplio de inserción, y en la cara posterior muestra carácter infiltrativo, ocupando la casi totalidad del miometrio sin contactar macroscópicamente con la serosa.

Al examen microscópico, la lesión corresponde a un carcinoma que muestra múltiples patrones arquitecturales, observando patrones tubular, glandular, trabecular, pseudopapilar, microquístico, glomeruloide, cordonal y sertoliforme. Las células que lo constituyen muestran moderado pleomorfismo nuclear, con actividad mitótica intermedia. No se observa en ningún área metaplasia morular escamosa. El tumor infiltra más del 50% del miometrio (2,3 cm sobre 2,5 cm de espesor miometrial) sin alcanzar la serosa uterina. La superficie es parcialmente polipoide, conservando revestimiento por endometrio atrófico. No se reconocen imágenes de invasión linfovascular. No afecta cérvix, parametrios ni anejos. Todos los ganglios linfáticos se encuentran libres de tumor.

El estudio inmunohistoquímico muestra que las células tumorales son positivas para PAX8, AE1/AE3, CK7 (focal) y EMA (focal). Destaca la positividad intensa y difusa para TTF1, acompañado de positividad parcheada para CD56, CD10 y calretinina.

Han resultado negativos: receptores de estrógenos y progesterona, inhibina, WT1, GATA3, desmina, caldesmón, actina de músculo liso, CD99 y CD117.

Muestran expresión citoplasmática parcheada de p16.

PTEN y betacatenina no muestran expresión anómala; p53 muestra un patrón de tinción wild-type y se observa expresión nuclear conservada para proteínas reparadoras del ADN. Con un índice de proliferación celular del 40-45%.

Se plantea el diagnóstico diferencial entre carcinoma endometriode de endometrio con diferenciación a elementos similares a los cordones sexuales de ovario, carcinoma endometrial de tipo mesonéfrico (mesonephric-like), UTROSCT y otros tumores que pueden presentar áreas similares a los cordones sexuales de ovario (sarcoma del estroma endometrial, leiomiomasarcoma).

Diagnóstico definitivo: adenocarcinoma endometrial de tipo mesonéfrico (mesonephric-like).

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma endometrial de tipo mesonéfrico es un tipo de carcinoma endometrial infrecuente, recientemente reconocido por la WHO. Comparte características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares con el carcinoma mesonéfrico, pero no muestra asociación con restos o hiperplasia mesonéfrica y/o se encuentra en una localización topográfica no asociada a restos mesonéfricos.

Histológicamente se caracterizan por la mezcla de patrones arquitecturales (tubular, ductal/glandular, papilar, retiforme, sólido, glomeruloide, trabecular/tipo cordones sexuales y cribiforme), con núcleos atípicos vesiculosos, con superposición nuclear y al menos focalmente, secreciones eosinófilas intraluminales.

En el perfil inmunohistoquímico destaca la negatividad o reducción marcada de receptores de estrógenos y progesterona, p53 wild-type y expresión de TTF1. Los marcadores CD10, GATA3 y calretinina son positivos en una proporción variable de casos. GATA3 y TTF1 pueden mostrar un patrón de tinción inverso.

El diagnóstico diferencial se plantea principalmente con variantes inusuales de carcinoma endometriode. En nuestro caso, datos en contra del diagnóstico de carcinoma endometriode son la total ausencia de expresión de receptores hormonales, la ausencia de metaplasia escamosa y el revestimiento por endometrio atrófico en la superficie de la lesión. Otros diagnósticos diferenciales que pueden incluirse debido a los diferentes patrones arquitecturales son el carcinoma seroso, el carcinoma de células claras, UTROSCT y otros tumores que pueden presentar áreas similares a los cordones sexuales de ovario (sarcoma del estroma endometrial, leiomiomasarcoma).

Este tumor suele presentar más frecuentemente factores adversos como mayor tamaño, invasión miometrial profunda, invasión vasculolinfática e invasión cervical estromal que los tipos más comunes de carcinoma endometrial.

La mayoría de casos descritos en la literatura tienen mutaciones en KRAS. Hoy en día los datos disponibles son limitados pero sugieren un comportamiento más agresivo respecto al endometriode usual, con alta incidencia descrita de metástasis pulmonares.

En conclusión, hay que considerar el adenocarcinoma endometrial de tipo mesonefrico como opción diagnóstica ante un tumor con patrón multiarquitectural, receptores hormonales negativos, TTF1 positivo y ausencia de metaplasia escamosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Euscher ED, Bassett R, Duose DY, Lan C, Wistuba I, Ramondetta L, Ramalingam P, Malpica A. Mesonephric-like Carcinoma of the Endometrium: A Subset of Endometrial Carcinoma With an Aggressive Behavior. *Am J Surg Pathol.* 2020 Apr;44(4):429-443. doi: 10.1097/PAS.0000000000001401. PMID: 31725471.
2. McFarland M, Quick CM, McCluggage WG. Hormone receptor-negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas. *Histopathology.* 2016 Jun;68(7):1013-20. doi: 10.1111/his.12895. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26484981.