



ORALES

Club Español de Neuropatología

Valencia, 31 de octubre-4 de noviembre de 2023

99. ENFERMEDADES MITOCONDRIALES PRIMARIAS: HALLAZGOS HISTOLÓGICOS Y ASOCIACIONES GENOTIPO-HISTOTIPO

Restrepo Vera, J.L.¹; Llauradó, A.¹; Rovira, E.²; Camacho Soriano, J.³; Sánchez-Tejerina, D.¹; Codina, M.²; Sotoca, J.¹; Riba Barroso, M.³; López, V.¹; Salvadó, M.¹; Alemany, J.¹; García Arumí, E.²; Martí, R.⁴; Juntas, R.¹; Martínez Sáez, E.³

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

²Servicio de Neurogenética. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁴Servicio de Neurociencias. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Objetivos: El objetivo del presente estudio es la caracterización histológica de una cohorte de pacientes adultos con enfermedad mitocondrial primaria (EMP) molecularmente confirmada y el estudio de posibles asociaciones genotipo-histotípico.

Material y métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo analítico. Se incluyeron aquellos adultos con diagnóstico genético confirmado de EMP y al menos una biopsia muscular realizada. Se compararon los pacientes según la presencia de afectación clínica muscular, genotípico subyacente y hallazgos histológicos.

Resultados: Se identificaron 110 pacientes con EMP, de los cuales 34 (30,9%) tenían biopsia muscular. La edad media de los pacientes al realizarse la biopsia fue de 50,4 años (DE: 15,7). Un total de 29 (85,3%) pacientes presentaron afectación clínica muscular. Se encontraron hallazgos histológicos sugestivos de alteración mitocondrial (fibras rojas rasgadas o fibras COX negativas en 27 (82%) pacientes). En aquellos pacientes con afectación clínica muscular se objetivó con mayor frecuencia la presencia de estas alteraciones (24/29, 82,8 vs. 3/5, 60%). La prevalencia de alteraciones mitocondriales histológicas en pacientes con mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNm) fue mayor que en pacientes con mutaciones en el ADN nuclear (12/12, 100% vs. 15/22, 68,2%). En cuanto al tipo de alteración histológica, los pacientes con mutaciones en el ADNm presentaron con mayor frecuencia fibras rojas rasgadas respecto a los pacientes con mutaciones en el ADN nuclear (7/12, 58,3% vs. 4/15, 26,7%).

Conclusión: La realización de una biopsia muscular en pacientes con EMP presenta una elevada sensibilidad para su diagnóstico. El estudio histológico en pacientes con EMP podría tener mayor rentabilidad en aquellos pacientes con variantes en el ADNm.

100. TUMOR O NO TUMOR, ESA ES LA CUESTIÓN

Rodrigo Lara, H.¹; de Hita Santabaya, A.I.²

¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Son Llàtzer.

Objetivos: Paciente de 78 años que es estudiado por deterioro cognitivo en contexto de patología psiquiátrica. En pruebas de imagen se identifican infartos isquémicos agudos en sustancia blanca cerebelosa y en sustancia blanca hemisférica, así como una lesión infiltrativa de probable origen neoplásico a nivel del cerebelo y tronco.

Material y métodos: Tras el fallecimiento del paciente, se solicita autopsia limitada a la cavidad craneal. Se realiza la extracción del encéfalo en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Son Llàtzer (Mallorca) y se envía para estudio neuropatológico al Banco de Cerebros de la Región de Murcia.

Resultados: El estudio histológico revela en la sustancia blanca cerebelosa un infarto agudo-subagudo de 1,5 cm de tamaño, con una intensa reacción glial perilesional que se expande por toda la sustancia blanca cerebelosa, así como por los tractos de sustancia blanca del tronco encefálico. La proliferación celular no muestra criterios de malignidad. No se observa atipia, mitosis, necrosis ni proliferación vascular y, además, parece respetar la arquitectura de las estructuras. Por lo que se considera una transformación pseudotumoral de la reacción glial. Como hallazgos adicionales se identifican cambios de tipo Alzheimer (NIA/AA A2B3C2) y ARTAG.

Conclusión: Una vez descartado el origen neoplásico de la lesión, el diagnóstico diferencial se plantea entre lesiones benignas con presentación pseudotumoral. Aunque raro, los infartos de gran tamaño en áreas profundas, especialmente en el cerebelo, pueden generar una reacción glial alrededor de la lesión que evoluciona con transformación pseudotumoral y una imagen radiológica e histológica de extensa infiltración.

101. PATOLOGÍA COMBINADA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DE INICIO TEMPRANO: UNA COHORTE DE BANCOS DE CEREBROS

Rábano Gutiérrez, A.¹; Burgueño García, I.¹; Llamas Velasco, S.²; Rodrigo Lara, H.³; Saiz Aúz, L.¹; Ruiz Valderrey, P.¹; Zea Sevilla, M.⁴; López Martínez, M.J.¹; Jiménez Almonacid, J.⁵; del Ser Quijano, T.⁴; Sánchez Sánchez, R.⁶; Villarejo Galende, A.²

¹Servicio de Neuropatología. Fundación CIEN; ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre; ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ⁴Servicio de Neurología. Fundación CIEN; ⁵Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁶UGC. Anatomía Patológica. Hospital Reina Sofía.

Objetivos: En una minoría de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), 4-6%, la clínica se inicia < 65 años de edad. La EA de inicio temprano (EAIT) incluye un 10-20% de casos genéticos y frecuentes casos esporádicos con presentaciones clínicas atípicas. Presentamos una se-

rie de pacientes con EAIT procedentes de 3 bancos de cerebros, en la que se analiza la heterogeneidad clinicopatológica y la copatología.

Material y métodos: Se incluyen 56 cerebros donados al BT CIEN, al BC de la Región de Murcia o al BC de Córdoba entre 2007 y 2022. Todos ellos fueron procesados, evaluados y clasificados mediante protocolos comunes. Los datos clínicos fueron proporcionados por los familiares en el momento de la donación o mediante entrevistas posteriores.

Resultados: El 64,3% de los pacientes eran hombre, y la edad de inicio de 56,2 (\pm 5,5) años. Un 31,8% presentaron un inicio clínico atípico y el 16,7% un patrón de herencia autosómico dominante. El 71% de los cerebros presentaron estadio de Braak VI y el 92% estadio de Thal 5. La copatología más frecuentemente fue la enfermedad con cuerpos de Lewy (ECL) 64%, seguida de la esclerosis del hipocampo (EH), incluyendo los estadios tempranos descritos por nuestro grupo (45%).

Conclusión: La copatología más frecuente en nuestra serie fue la ECL. Las patologías combinadas asociadas a la edad, como la EH, mostraron una correlación significativa con la edad al *exitus* de los pacientes. El estudio de la EAIT puede contribuir al análisis de los factores asociados a la EA en un contexto diferente del de la EA de inicio tardío.

102. DISTROFIA MUSCULAR POR MUTACIÓN EN ANO5. SERIE DE 14 CASOS CON ESTUDIO DE BIOPSIA MUSCULAR

Toldos González, O.¹; Jiménez, J.¹; Domínguez, C.²; Hernández Laín, A.¹

¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Objetivos: Las distrofias musculares son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticamente determinadas, producidas por mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para la correcta función del músculo. Su síntoma principal es la debilidad y atrofia muscular progresiva, aunque existe una gran variabilidad fenotípica. Uno de los subtipos más frecuentes de distrofia muscular autosómica recesiva se debe a mutaciones del gen ANO5 (LGMD R12), que codifica la proteína anoctamina 5, un canal de cloro. El fenotipo clínico es variable, incluyendo debilidad proximal, miopatía distal tipo Miyoshi, intolerancia al ejercicio sin debilidad o hiperCKemia paucisintomática. En las biopsias musculares de estos pacientes también se describe gran variabilidad histopatológica, desde músculos sin alteraciones a biopsias con marcados cambios distróficos. El objetivo de este trabajo es la descripción histopatológica de biopsias musculares y su correlato clínico en una serie de casos de pacientes con distrofia muscular por mutación en ANO5.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de las características histopatológicas de biopsias musculares de pacientes con LGMD R12 diagnosticados en el Hospital 12 de Octubre de Madrid y su correlación clínica.

Resultados: Describimos una serie de 14 pacientes con diagnóstico genético confirmado de LGMD R12 y biopsia muscular. En todos los casos la biopsia se realizó antes del estudio genético de ANO5. Los diagnósticos que se hicieron en ellas fueron de: cambios leves/mínimos no específicos (6 casos); sin lesiones (3 casos); cambios miopáticos no específicos (2 casos); polimiositis (1 caso); músculo distrófico (1 caso); y glucogenosis tipo V (1 caso).

Conclusión: Presentamos la serie de casos y su correlación clínica.

104. UN DISFRAZ MORFOLÓGICO PARA UN ASTROCYTOMA PILOCÍTICO CUYA MOLECULAR REVELÓ EL DIAGNÓSTICO

Montecino Romanini, C.P.¹; Báez Acosta, B.¹; Medina Imbroda, J.M.²; Rubio García, J.M.³; Melwani Melwani, K.N.⁴; Toldos González, O.T.⁵

¹Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias; ²Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias;

³Servicio de Radiología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias; ⁴Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias; ⁵Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Objetivos: Distinguir entre astrocitoma pilocítico (AP) y tumor glioneuronal leptomenígeo difuso (TGLD) representa un reto diagnóstico, particularmente en región espinal, ya que ambos pueden presentar características clínico-radiológicas, morfológicas y moleculares similares. Presentamos el caso de un paciente cuyo estudio molecular resolvió las peculiares características histomorfológicas observadas.

Material y métodos: Niño de 2 años que debutó con emesis, endotropia y fotofobia. RM: lesión intramedular cervical de 4,7 cm con realce leptomenígeo difuso. Se decide biopsia con diagnóstico de AP. Tras seguimiento, presenta progresión clínica. Nueva RM cerebral y medular: progresión leptomenígea con engrosamiento e incontables lesiones dispersas, subpiales, quísticas, extraaxiales supra e infratentoriales compatibles con TGNLD, por lo que se decide nueva biopsia.

Resultados: Pese a asumir que ambas biopsias representan el mismo espectro tumoral, los hallazgos histológicos fueron distintos entre ambas. Se realizó en segunda biopsia estudio BRAF/KIAA1549 con resultado positivo para fusión, no obstante el estudio de delección 1p resultó negativo, por lo que atendiendo a los nuevos criterios de la OMS, se mantuvo el diagnóstico de AP.

Conclusión: Debido a que los criterios histopatológicos y radiológicos no son suficientemente discriminatorios, resulta actualmente esencial la determinación de 1p antes de proponer el diagnóstico de AP en localización espinal reconfirmado en nuestro caso mediante dicho análisis. Debido a que un AP puede presentar diseminación leptomenígea difusa y un TGNLD puede no presentar dicho fenómeno, es esencial el estudio de vía MAPK y de delección 1p en casos ambiguos y dudosos, ya que la OMS permite el diagnóstico de AP si la histología es la clásica.

105. SÍNDROME PARKINSONIANO CON UN GIRO INESPERADO

López Martínez, M.J.¹; de la Casa Fages, B.²; Jiménez Almonacid, J.³; Rábano Gutiérrez, A.¹

¹Servicio de Neuropatología. Fundación CIEN; ²Servicio de Neurología. Hospital General Gregorio Marañón; ³Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Objetivos: Nuestro trabajo persigue profundizar en el conocimiento de las taupatías atípicas.

Material y métodos: Descripción de un caso clinicopatológico.

Resultados: Un hombre de 76 años, sin antecedentes médicos de interés, desarrolla un síndrome parkinsoniano atípico, con trastorno de la marcha precoz y deterioro cognitivo. El cuadro clínico progresó a lo largo de 7 años, hasta el fallecimiento del paciente. En el estudio neuropatológico destacan la atrofia del núcleo subtalámico, de la sustancia negra rostral y del globo pálido interno, así como imágenes de degeneración grumosa en el núcleo dentado del cerebelo. Además, se objetivaron pérdida neuronal y gliosis en el hipocampo y en el giro dentado, con inclusiones esféricas y ligeramente basófilas en las neuronas de la capa granular, que recuerdan a las propias de la enfermedad de Pick. El estudio inmunohistoquímico revela depósito de tau en forma de astrocitos en penacho, *coiled bodies* e inclusiones neuronales, con una distribución similar a la observada en la parálisis supranuclear progresiva. Se evidencia que las inclusiones neuronales descritas en el giro dentado del hipocampo son positivas con la inmunotinción para tau 4R y negativas para tau 3R.

Conclusión: La taupatía con inclusiones esféricas inmunorreactivas para tau 4R en hipocampo constituye una peculiar variante neuropatológica de reciente descripción, con solo 4 casos recogidos en la literatura. Su identificación contribuye a la expansión del espectro de las taupatías 4R y resulta relevante para definir su importancia clínica.

106. CASO CLÍNICO PATOLÓGICO: VARÓN DE 49 AÑOS CON HEMIANOPSIA Y ESTATUS EPILÉPTICO

Jiménez Almonacid, J.¹; Ramírez Sánchez-Ajofrín, J.¹; Moreno García, S.¹; Domínguez González, C.¹; Blázquez Encinar, A.²; Toldos González, O.¹; Hernández Laín, A.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre;

²Servicio de Neurociencias. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Objetivos: Las enfermedades mitocondriales son un grupo amplio y heterogéneo de patologías con afectación sistémica y especialmente en el sistema nervioso central y periférico. Entre las que cursan con encefalopatía destacan la enfermedad de Leigh y el MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*). Presentamos los hallazgos neuropatológicos de la autopsia de un paciente de 49 años con una encefalopatía mitocondrial por una nueva mutación en ATP8 (m8424T>C) descrita en su familia.

Material y métodos: Varón de 49 años que fallece por un estatus epiléptico precedido de hemianopsia izquierda de inicio brusco. Previamente el paciente presentó crisis epilépticas desde los 42 años y retinitis pigmentosa, observándose en la resonancia magnética lesiones isquémicas compatibles con enfermedad mitocondrial. Se realizó estudio genético que detectó una nueva mutación en el gen ATP8. Su madre falleció a los 69 años por estatus epiléptico describiéndose en la autopsia atrofia cerebelosa y alteraciones estructurales compatibles con enfermedad mitocondrial.

Resultados: Se observaron múltiples focos de necrosis laminar cortical más frecuentes en los lóbulos parietal y occipital sin presentar la distribución de los territorios vasculares. Existían lesiones crónicas con importante gliosis y otras subagudas con predominio de macrófagos, restringidos a la corteza y los ganglios basales. No se identificaron alteraciones en la sustancia blanca. Ambos hipocampos y amígdalas presentaron importante atrofia y gliosis. En el cerebelo se observó una grave atrofia cortical. La biopsia del músculo cuádriceps mostraba signos de denervación sin fibras COX negativas.

Conclusión: Presentamos los hallazgos clínicos e histopatológicos de esta nueva mutación en ATP8 que amplía su espectro fenotípico.

107. HEMORRAGIA CEREBRAL COMO CAUSA DE MUERTE EN PACIENTES JÓVENES: ¿ESTAMOS ANTE UN NUEVO FACTOR DE RIESGO?

Chachou Charradi, A.¹; Camacho Soriano, J.¹; García-Tornel García-Camba, Á.²; Montalvo Olmedo, C.²; Rodríguez Luna, D.²; Hernández Guillamon, M.³; Martínez Sáez, E.¹

¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ³Laboratori de Recerca Neurovascular. Institut de Recerca Vall d'Hebron.

Objetivos: Las enfermedades cerebrovasculares representan la segunda causa de muerte en España, siendo el ictus su principal manifestación. Las hemorragias cerebrales representan el 15-20% de estos y su etiología más importante es la hipertensión arterial, destacando otras como aneurismas, malformaciones vasculares o angiopatía amiloide cerebral, entre otras. Las hemorragias profundas suelen afectar a jóvenes y su causa principal es la hipertensión arterial. Las hemorragias lobares, más periféricas, suelen afectar a pacientes de más de 75 años y se deben principalmente a angiopatía amiloide.

Material y métodos: Presentamos el caso de una paciente 48 años con antecedentes de síndrome de Crouzon con craneosinostosis intervenida en edad pediátrica en dos ocasiones, múltiples hematomas corticales espontáneos en los últimos años y crisis epilépticas focales. Acude por un cuadro súbito de hemiparesia derecha, disminución del nivel de consciencia y desconexión del medio. Las pruebas de imagen ponen de manifiesto un voluminoso hematoma intraparenquimatoso lobar parietooccipital izquierdo. La paciente fallece tras 48h de ingreso. Se solicita estudio autópsico limitado a sistema nervioso central.

Resultados: Tras fijación en formol se realiza un estudio macroscópico del cerebro, encontrando un foco de hemorragia subaracnoidea y múltiples hemorragias intraparenquimatosas. Microscópicamente se identifican lesiones hemorrágicas agudas y crónicas, así como un extenso depósito de material amorfo eosinófilo en las paredes vasculares.

Conclusión: Se realizan técnicas inmunohistoquímicas complementarias para profundizar en las causas de los fenómenos hemorrágicos.

108. DETECCIÓN HISTOLÓGICA DE PORTADORES DE ALELOS CON REPETICIONES PATOLÓGICAS E INTERMEDIAS DE CAG EN EL GEN HTT EN PACIENTES CON TAUPATÍAS CON CONFIRMACIÓN NEUROPATHOLÓGICA

Molina Porcel, L.¹; Pérez-Oliveira, S.²; Painous, C.¹; Aldecoa, I.³; Compta, Y.¹; Sánchez-Valle, R.¹; Álvarez, V.²

¹Servicio de Neurología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona;

²Laboratorio de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias;

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Objetivos: Recientemente, se ha propuesto un posible papel etiológico de las expansiones anormales de las repeticiones de CAG en el gen HTT en enfermedades neurodegenerativas no relacionadas con la enfermedad de Huntington (HD). La presencia de inclusiones de poliglutamina es uno de los hallazgos histológicos característicos en la HD. Nuestro objetivo es explorar la capacidad de detección histológica de alelos de HTT con repeticiones patológicas e intermedias de CAG en el gen HTT, así como su frecuencia en taupatías.

Material y métodos: Analizamos la región del estriado en 30 individuos con degeneración corticobasal (DCB), 98 con parálisis supranuclear progresiva (PSP) y 26 controles, utilizando el anticuerpo 1C2a. De forma ciega al diagnóstico neuropatológico y al número de repeticiones de CAG, se cuantificó y caracterizó morfológicamente las tinciones nucleares. Los resultados histológicos se compararon con los datos genéticos.

Resultados: La detección basada en la presencia/ausencia de tinción de poliglutamina en el núcleo resultó inespecífica. Sin embargo, la combinación de un mayor número de núcleos teñidos con inclusiones intranucleares permitió identificar 3 sujetos (2 con PSP y 1 con DCB) que portaban repeticiones patológicas de CAG en el gen HTT. Sujetos con un alto número de núcleos teñidos o inclusiones intranucleares aisladas tenían alelos con repeticiones normales. No se identificaron histológicamente sujetos con alelos intermedios.

Conclusión: La frecuencia de portadores de alelos de HTT con repeticiones patológicas de CAG en las taupatías (PSP y DCB) es mayor de lo esperado en la población general. Su detección histológica es factible por lo que se recomienda su uso rutinario en estudios *post mortem*.