



COMUNICACIONES ORALES

Reunión Anual del Club de Neuropatología

Barcelona, 23 de noviembre de 2012

ESCLEROSIS DEL HIPOCAMPO Y DEMENCIA: PATRONES Y CORRELACIONES

A. Rábano¹ y M. Basbus²

¹Banco de Tejidos CIEN. Fundación CIEN. Instituto de Salud Carlos III. ²Departamento de Anatomía Patología. Complejo Hospitalario de Segovia.

La esclerosis del hipocampo (EH) es una condición patológica que puede contribuir a la demencia en el 20% de los pacientes de más de 80 años, y en más del 70% de los pacientes con demencia frontotemporal (DFT). De acuerdo con su descripción clásica, afecta al subiculum (Sb) y al sector CA1 del hipocampo, y en los últimos años se han observado depósitos de TDP-43 en la mayoría de los casos, y un papel del gen GRN como factor de riesgo asociado. En el momento actual no es posible determinar si la EH constituye una forma de patología TDP-43 que se presenta combinada con otras enfermedades neurodegenerativas (p.ej., Alzheimer y taupatías), o si se trata del estadio final inespecífico como consecuencia de diversos procesos patológicos, incluyendo la isquemia. Presentamos los resultados de un estudio en curso que incluye todos los casos de EH asociada a demencia observados en una serie de banco de cerebros. En una primera fase se incluyeron 30 casos con una media de edad de 78 años, con diagnóstico neuropatológico de enfermedad de Alzheimer (EA) (20), patología TDP-43 (4), taupatía esporádica (4), sinucleinopatía atípica (1), y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (1). En ambos lóbulos temporales medios (LTM), izquierdo y derecho, se estudiaron dos niveles (hipocampo anterior y cuerpo del hipocampo), y en el lado izquierdo (fijado originalmente en formol) se estudió adicionalmente la amígdala. En todos los niveles, bilateralmente, se realizó un panel inmunohistoquímico extenso, incluyendo TDP-43 y FUS. El LTM pudo examinarse histológicamente en ambos hemisferios en 23/30 casos. No se observó inmunotinción para FUS en ningún caso, y se identificaron inclusiones patológicas TDP-43 (+) en el 60% de los casos (75% de los casos de EA). Se observó afectación del hipocampo anterior en 29/30 y del cuerpo del hipocampo en 26/29 casos. Se identificaron 3 patrones de esclerosis, con: (1) afectación de Sb y CA1 (16/30), (2) preservación de Sb (10/30), y (3) afectación de CA3-4 (3/30) y giro dentado (1/30). El patrón 1 era predominante en el lado izquierdo y en EA, mientras que el patrón 2 predominaba en el lado derecho y casos no-EA. El estudio se ha ampliado posteriormente a un total de 40 casos de demencia, inicialmente con estudio unilateral del LTM izquier-

do. Se presenta una caracterización neuropatológica completa de la serie en términos de todas las patologías neurodegenerativas y vasculares presentes. Así mismo se presenta una descripción detallada de la patología inmunorreactiva para tau y para TDP-43 en los distintos patrones de EH observados.

AMILOIDOSIS RESTRINGIDA A LAS LEPTOMENINGES: UN RARO FENOTIPO DE AMILOIDOSIS HEREDITARIA ASOCIADO A LA VARIANTE DE TRANSTIRRETINA ALA25THR. A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Aldecoa¹, L. Herrero¹, L. Rodríguez¹, A.B. Larque¹, L. Llull¹, F. Graus², J. Yagüe³, I. Ferrer⁴ y T. Ribalta¹

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurología; ³Departamento de Inmunología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. ⁴Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge. Universitat de Barcelona.

Objetivos: La amiloidosis leptomenígea constituye una forma rara de amiloidosis hereditaria por transtirretina (TTR) con depósito preferente en las leptomeninges. Presentamos el caso de una paciente con una historia neurológica de cuatro años de evolución, en la que la biopsia de leptomeninges fue diagnóstica de amiloidosis por TTR, demostrándose posteriormente que era portadora de la mutación Ala25Thr. Esta variante es la única que se asocia a amiloidosis leptomenígea pura y ha sido descrita anteriormente tan solo en dos ocasiones en la literatura.

Material y métodos: Revisión de historia clínica, anatomía patológica y estudio genético.

Resultados: Mujer de 53 años con vértigo no rotatorio, paraparesia e inestabilidad de la marcha desde los 49 años. La madre había fallecido a los 60 años por un cuadro similar que había quedado sin filiar. La paciente presentaba paresia crural derecha, hipoestesia táctil y piramidalismo en miembros inferiores, marcha inestable sin lateralizaciones y tandem imposible. Las funciones superiores estaban conservadas y no había alteración de pares craneales. El líquido cefalorraquídeo era acelular, contenía 330 hematíes y 177 proteínas/mm³. La RM cerebral y espinal mostró siderosis superficial de predominio en tronco cerebral y cerebelo, así como un engrosamiento con captación de contraste de las leptomeninges de predominio espinal. En la biopsia meníngea se observó abundante

depósito intersticial y perivasculares de sustancia amiloide de tipo TTR asociado a hemosiderina. El estudio genético demostró la mutación p.Ala25Thr del gen TTR en heterocigosis.

Conclusiones: La variante A25T se asocia a amiloidosis selectiva de las leptomeninges. La biopsia meníngea es diagnóstica pero, dada la rareza de la enfermedad y la ausencia de amiloidosis sistémica, es preciso considerar esta variante en el diagnóstico diferencial de las enfermedades menígeas infrecuentes para no confundirla con una fibrosis inespecífica.

ENFERMEDAD DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER. DESCRIPCIÓN DEL PRIMER CASO EN GALICIA

B. San Millán¹, S. Teijeira¹, R. Rodríguez², R. Yáñez², B. Iglesias¹ y C. Navarro¹

¹Departamento de Anatomía Patológica. Neuropatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ²Departamento de Neurología. Complejo Hospitalario de Orense.

Caso clínico: Varón de 44 años con deterioro cognitivo de 3 años de evolución, que comenzó con alteración del lenguaje y apatía. Las pruebas de neuroimagen mostraron una atrofia difusa córtico-subcortical. Fue diagnosticado de demencia fronto-temporal, presentando una progresión lenta, con deterioro cognitivo y motor, imposibilidad para la marcha y alteraciones de la deglución y el lenguaje. En años sucesivos el paciente presentó varios episodios de crisis comiciales e infecciones respiratorias que requirieron ingreso hospitalario, falleciendo 8 años después del inicio de la sintomatología. Estudio neuropatológico: se realiza estudio neuropatológico post-mortem y se incluyó el encéfalo en el Banco de Tejidos Neurológicos de Vigo. El encéfalo pesaba 1.050 g y macroscópicamente mostraba una marcada atrofia córtico-subcortical difusa cerebral y cerebelosa. Histológicamente presentaba pérdida neuronal, espongiosis y gliosis cortical, y de núcleos grises subcorticales. El cerebro presentaba espongiosis cortical, dilataciones axonales y gliosis. Destacaba la presencia de grandes placas multicéntricas en corteza cerebral y cerebelosa, que presentaban inmunomarque con PrP, características de la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. El diagnóstico fue confirmado mediante estudio genético realizado en DNA extraído de tejido cerebral del paciente, que reveló la mutación missense A117V en PRNP en heterocigosis.

Discusión: La enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker es una prionopatía hereditaria autosómica dominante muy infrecuente. La presentación clínica clásica consiste en ataxia cerebelosa y signos piramidales, con demencia progresiva, aunque presenta una gran heterogeneidad genotípica y fenotípica. Su curso clínico es el más prolongado entre todas las prionopatías, por lo que puede simular clínicamente otras enfermedades neurodegenerativas y el diagnóstico diferencial clínico es complejo. Presentamos el primer caso descrito en Galicia y el quinto en España (según datos del registro español de EETH), de enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, con confirmación histopatológica y genética.

DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA CON MITOCONDRIAS MEGACONIALES: A PROPÓSITO DE 2 CASOS CON CONFIRMACIÓN GENÉTICA

C. Jou¹, V. Cusí¹, A. Nascimiento², J. Colomer², M. Olive³, I. Ferrer³, R. Atuch⁴, R. Montero⁴, S. Paco², C. Rovira¹, M. Suñol¹ y C. Jiménez-Mallebrera²

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurología Pediátrica; ³Departamento de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Deu. ⁴Institut de Neuropatología. Departament d'Anatomia Patológica. IDIBELL. Hospital Universitari de Bellvitge.

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades heterogéneas genéticamente. Recientemente se ha descrito una nueva

forma de distrofia muscular congénita asociada a alteraciones en la morfología de las mitocondrias; esta nueva forma de distrofia presenta mutaciones en el gen que codifica la colina quinasa beta (CHKB), enzima esencial en la síntesis de la fosfatidilcolina y de la fosfatidiletanolamina, siendo estos dos fosfolípidos los principales constituyentes de las membranas celulares en tejidos humanos. Presentamos dos pacientes con hipotonía y debilidad congénita de predominio proximal acompañado de microcefalia con retraso cognitivo sin alteraciones estructurales del cerebro. En la analítica lo único que destacaba era un aumento de la creatinaquinasa. Los dos pacientes presentaban un patrón distrófico en la biopsia muscular asociado a defectos de tinción con los enzimas oxidativos, junto a la presencia de mitocondrias grandes dispuestas en la periferia de la fibra muscular. Con el estudio ultraestructural se confirmó la presencia de megamitocondrias. En ambos pacientes se ha confirmado la presencia de mutaciones no reportadas con anterioridad en el gen CHKB, siendo uno de ellos homocigoto y el otro heterocigoto. Se trata de una nueva entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial dentro de las distrofias musculares congénitas, clínica y genéticamente definida con una histología que combina hallazgos distróficos con alteraciones mitocondriales.

PARAGANGLIOMA DE CAUDA EQUINA. ESTUDIO CITOLÓGICO, HISTOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO

D.S. Rosero¹, J. Alfaro¹, C. del Agua¹, E. Mejía¹, B. Eizaguirre², S. Vicente¹, M. Alastuey¹, A. Valero¹ y D. Rivero³

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario Miguel Servet.

³Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Royo Villanova.

Objetivos: Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes que se pueden presentar en diferentes localizaciones. La localización es uno de los factores pronósticos más importantes en estos tumores. En sistema nervioso central la localización típica es en la región de cauda equina y filum terminale donde suele debutar con una clínica de dolor lumbosacro, disfunción de esfínteres y déficit motor. Son tumores de buen pronóstico grado I de la OMS.

Material y métodos: En los archivos de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet, entre los años 2000 y 2012, se encontraron 5 casos de paragangliomas de cauda equina (3 hombres y 2 mujeres) con promedio de edad de 56 años (33 a 83 años). La RM mostró lesiones bien circunscritas (que median entre 2,5 y 5 cm de diámetro mayor) con realce homogéneo tras la inyección de contraste. En cuatro casos se realizó estudio citológico intraoperatorio mediante técnica de "smear", observándose grupos poco cohesivos de células de talla media con núcleos desplazados a un polo y cromatina en grumos sobre un fondo proteináceo, acompañadas de células ganglionares en número variable.

Resultados: El estudio histológico de los cinco pacientes mostró nidos de células tumorales separados por una fina red vascular, con un patrón típico de Zellballen. En la mayoría de casos se han encontrado células ganglionares en diferente cuantía. El perfil inmunohistoquímico fue positivo para sinaptotifisina, cromogranina A, S100 y citoqueratinas. Siendo esta última técnica una particularidad especial de los paragangliomas de esta localización. También se observó positividad focal para neurofilamentos y negatividad para EMA y GFAP. El índice proliferativo Ki67 osciló entre un 3 y 5%. Despues de seguimiento de los pacientes entre 1 y 10 años desde su diagnóstico todos los pacientes siguen libres de recaídas.

Conclusiones: Los paragangliomas de cauda equina son tumores poco frecuentes de buen pronóstico. El estudio citológico mediante "smear" permite un diagnóstico fiable. Los hallazgos histológicos son similares a los descritos. Se debe destacar la expresión en todos los casos de citoqueratinas y la frecuente presencia de células ganglionares.

CARCINOMA DE PLEXOS COROIDEOS. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

E. Mejía¹, J. Alfaro¹, C. del Agua¹, F. Felipo², D. Rosero¹, M. Alastuey¹, N. Torrecilla¹, C. Muñoz Montano³ y D. Rivero⁴

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Radiodiagnóstico; ³Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario Miguel Servet. ⁴Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Royo-Villanova.

Objetivos: Los tumores del plexo coroideo representan el 0,5% de los tumores. El carcinoma de plexos coroideos es un tumor maligno, grado III (OMS), que representa aproximadamente del 0,4 al 0,6% de todos los tumores cerebrales. La relación entre el papiloma y el carcinoma del plexo coroideo es de 5:1.

Material y métodos: Niña de 1 año y medio de edad presenta parálisis facial, vómitos matutinos, inestabilidad de la marcha y estancamiento ponderal de 2 meses de evolución. El TAC cerebral presenta una lesión ocupante de espacio en hemisferio cerebral izquierdo, parietal baja, voluminosa, que colapsa asta occipital del ventrículo lateral de ese lado, desplazando ligeramente línea media y provocando hidrocefalia, con zonas de necrosis interna. Se realiza estudio citológico intraoperatorio con presencia de placas, grupos y papilas de células de talla media con núcleos eosinófilos y núcleos atípicos, sin puentes fibrilares entre ellos.

Resultados: El estudio histológico presenta papilas con tallo vascular central revestidas por células columnares con distintos grados de estratificación, evidente atipia y figuras de mitosis abundantes. En áreas extensas la neoplasia pierde el patrón papilar y adopta un patrón sólido, con formación de nidos y áreas difusas de células anaplásicas con marcado pleomorfismo y actividad mitótica. Se observa invasión del tejido cerebral circundante. En el inmunofenotipo las células tumorales expresan CK8, S100 y vimentina, siendo focalmente positivas para GFAP. No expresan EMA ni virus SV40. Se realizó el diagnóstico de carcinoma de plexos coroideos. La paciente presentó una recidiva hipotalámica 4 años después del diagnóstico, recibiendo tratamiento químico y radioterápico, con una clara disminución de la lesión tumoral. Un año más tarde presenta trombopenia progresiva, que obliga a suspender la quimioterapia, sufre empeoramiento progresivo, diagnosticándose, un año más tarde de LMA secundaria. Presentó un cuadro de aplasia medular e infección con mala evolución y exitus en el mismo año.

Conclusiones: Son tumores poco frecuentes con una presentación típica en la niñez. Se han relacionado con infecciones por virus SV40, en nuestro caso no hemos demostrado proteína viral con las técnicas inmunohistoquímicas. Los hallazgos citológicos en extendidos "smear" son bastante característicos y pueden orientar el diagnóstico. Las características morfológicas e inmunohistoquímicas permiten el diagnóstico definitivo. El diagnóstico diferencial se plantea principalmente con ependimomas y tumor rabdoide/teratoide atípicos en edades tempranas y con metástasis de adenocarcinoma en adultos.

CITOLOGÍA INTRAOPERATORIA DE LOS TUMORES DEL SNC: 5 CASOS DE TUMOR NEUROEPITELIAL DISEMBRIOLÁSICO (TNED)

E. Salinero¹, J. Alfaro² y J. Rodríguez Costa¹

¹Departamento de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. ²Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet.

Objetivos: El TNED es un tumor predominantemente temporal que se asocia a epilepsia resistente al tratamiento farmacológico en pacientes jóvenes. Radiológicamente aparece como un nódulo de contorno neto, hipodenso, con áreas quísticas. En el estudio intraoperatorio su diagnóstico específico permite al cirujano una resección completa curativa.

Material y métodos: Citología intraoperatoria en cinco casos, teñida con Diff-Quick en cuatro y con HE en uno. La edad de los pacientes oscilaba entre 6 y 52 años, cuatro varones y una niña, en lóbulo temporal en cuatro y frontal en uno, con epilepsia refractaria al tratamiento. Todos estaban radiológicamente bien delimitados con aspecto quístico poco agresivo. Para evaluar las características citológicas intraoperatorias específicas y comunes en estos pacientes se valoran, de modo semicuantitativo con una escala de 0 a 4, los rasgos morfológicos de los extendidos en cuanto a: fondo, densidad celular del extendido, tipos de células, disposición de las mismas, pleomorfia y regularidad nucleares y vasos.

Resultados: Los rasgos que se repiten en todos los casos son: a) Fondo fibrilar rico de aspecto glial predominante, con frecuentes áreas de aspecto quístico. B) Áreas menos extensas de fondo finamente fibrilar de aspecto neuropilar. C) Población celular compleja con: 1. Elementos predominantes de núcleo redondo isomorfo de aspecto oligodendrogial. 2. Elementos de aspecto neuronal mezclados con los anteriores, con dos subtipos: uno de núcleo isomorfo más pequeño y otro con núcleos mayores y algo más pleomorfo. D. Hileras nucleares de los elementos de núcleo pequeño de aspecto neuronal predominante y otros más oligodendrogliales.

Conclusiones: El TNED tiene unos rasgos citológicos que junto con los radiológicos y clínicos, producen un diagnóstico intraoperatorio fiable que permite una resección completa de la lesión, con un carácter curativo.

DIAGNÓSTICO CITOLOGICO INTRAOPERATORIO DE LOS TUMORES DEL SNC: HEMANGIOPERICITOMA

E. Salinero y J. Rodríguez Costa

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Objetivos: El hemangiopericitoma es un tumor que se solapa con el tumor fibroso solitario aunque su patrón histológico es muy característico, permitiendo su individualización. En el SNC su aparición en meninges es poco frecuente pero bien conocida, con su arquitectura clásica con células ovoideas de núcleo poco pleomorfo, en torno a vasos muy ramificados.

Material y métodos: Citológia intraoperatoria teñida con Diff-Quick, de un caso de hemangiopericitoma meníngeo en una mujer de 49 años con un tumor en ala esfenoidal derecha. El diagnóstico radiológico previo era de un tumor delimitado ricamente vascular, bien un meningioma vascular o un hemangiopericitoma.

Resultados: La toma es de consistencia elástica, trabada, con un extendido de fondo limpio, no fibrilar. Hay agrupamientos celulares pseudopapilares. Se ven vasos sueltos o madejas vasculares densas con vasos rodeados por abundantes células; éstas se adhieren firmemente a los mismos, sin espacio entre células y vasos. No hay formación de placas celulares. No hay vasos desnudos sin revestimiento de las células neoplásicas. Los núcleos de contorno muy neto, redondos y ovoideos, no fusocelulares largos, con cromatina fina, granular, homogénea, sin nucleolo. No hay pseudoinclusiones nucleares como en el meningioma. Fuera de los acúmulos citados predominan los núcleos desnudos, sueltos; cuando se ve citoplasma en alguna célula suelta, éste es escaso, excéntrico y de tono grisáceo. La regularidad nuclear es notable, sin pleomorfia ni variabilidad en tamaño o multinucleación.

Conclusiones: El hemangiopericitoma es un tumor que produce un extendido no glial, de aspecto poco agresivo, con rasgos propios bastante definidos; éstos son distintos de los que se encuentran en los meningiomas, tanto clásicos como de otro tipo. Los núcleos son homogéneos sin pseudoinclusiones y con disposición perivasicular característica, sin vasos desnudos sueltos independientes de las células; esto no se ve en los meningiomas.

CEFALEA CRÓNICA COMO PRESENTACIÓN DE UNA PATOLOGÍA INFRECUENTE EN VARÓN DE 15 AÑOS

E. Martínez-Sáez¹, L. Monlleó Neila², A. Sánchez-Montañez³, M.A. Poca⁴, M. Roig² y A. Ortega Aznar¹

¹Departamento de Anatomía Patológica-Neuropatología; ²Departamento de Neurología pediátrica; ³Neurorradiología Pediátrica. Institut Diagnòstic per la Imatge (IDI) RM-Maternoinfantil; ⁴Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Caso clínico: Varón de 15 años con cefalea holocraneal pulsátil de 18 meses de evolución que presentó dos crisis focales clínicas de extremidad inferior derecha. El estudio por resonancia magnética mostró hidrocefalia y una lesión córtico-subcortical difusa, con hipere señal T1WI meníngea con intenso realce tras la administración del medio de contraste. El fondo de ojo reveló papiledema bilateral. Se le colocó una válvula ventrículo-peritoneal, con sospecha inicial de vasculitis de vaso pequeño de SNC. Se inició tratamiento anticomicial, se realizó arteriografía y se procedió a biopsiar. Durante el acto quirúrgico se observó una pigmentación oscura de la superficie leptomeníngea. Al seriar la pieza se observó dicha pigmentación tanto a nivel de aracnoides como, con menor intensidad, de corteza cerebral. Histológicamente una proliferación de células névicas cargadas con pigmento melánico ocupaba y ensanchaba el espacio subaracnoideo, penetrando en corteza cerebral a través de los espacios de Virchow-Robin. No se observaron atipias ni mitosis, pero el índice de proliferación celular era moderado. La infiltración franca de parénquima era difícilmente valorable debido a la presencia de abundantes melanofagos. Las células neoplásicas expresaban intensamente HMB45 y Melan-A.

Discusión: La actual clasificación de la OMS describe dos formas de lesiones pigmentadas meníngicas: las difusas (melanocitosis y melanomatosis) y las circunscritas (melanocitoma y melanoma). Además de los cambios citológicos de atipia, la invasión del parénquima cerebral es criterio de malignidad. Sin embargo, se han descrito, en relación a las lesiones circunscritas, lesiones de grado intermedio. El caso actual, sin atipias citológicas, infiltración difusa del parénquima, e índice de proliferación celular moderado, podría corresponder a uno de estos tumores, en su forma difusa. Las lesiones pigmentadas meníngicas son entidades poco frecuentes y suelen darse en el contexto de síndromes neurocutáneos. Las formas aisladas, como nuestro caso (en el que se descartó la existencia de lesiones cutáneas asociadas), son extremadamente infrecuentes.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE INSOSPECHADA DE INICIO NEUROLÓGICO

F.P. Arce, M.M. Mayorga, S. Malaxetxebarria y S. Carnicero

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Objetivos: Presentación de un caso de enfermedad de Whipple, diagnosticada en autopsia, con una presentación atípica de predominio neurológico.

Caso clínico: Mujer de 76 años con astenia, pérdida de peso y anemia microcítica intensa, de varios años de evolución. Dolores osteoarticulares, y reciente desorientación y deterioro de las funciones intelectuales. Fallece, sin diagnóstico específico, tras una estancia hospitalaria de 13 días. La autopsia muestra hallazgos macro y microscópicos sugestivos de enfermedad de Whipple generalizada, con daño miocárdico, ganglionar, esplénico, intestinal y de sistema nervioso central. El diagnóstico de enfermedad de Whipple se confirmó por PCR.

Discusión: La enfermedad de Whipple puede tener un comienzo insidioso, siendo difícil de diagnosticar si no se valoran suficiente-

mente sus síntomas. La tríada clásica en neurología de demencia, oftalmoplejia y mioclonias no siempre se presenta en toda su intensidad. Después de la primera descripción autópsica de la enfermedad de Whipple, 95 años más tarde, la autopsia sigue siendo una herramienta fundamental para esclarecer ciertos casos en los que no pudo llegarse a un diagnóstico preciso en vida.

MUJER CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB

M.C. Caballero¹, M.J. Silva¹, T. Castillo², J. Villanúa³ e I. Ruiz¹

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurología. Hospital Universitario Donostia. ³Osatek.

Objetivos: El natalizumab es un anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Uno de los efectos secundarios asociado a su uso es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), infección oportunista causada por la reactivación del virus JC. La única terapia efectiva es el restablecimiento del sistema inmune, para lo cual debe cesar el tratamiento con natalizumab; pero algunos pacientes desarrollan una exacerbación de los síntomas y progresión de las lesiones en RM que indican la presencia del síndrome inflamatorio de reconstitución del sistema inmune (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS).

Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer de 44 años de edad diagnosticada de esclerosis múltiple desde hace 28 años, en tratamiento con natalizumab desde hace dos. La última dosis fue en agosto de 2011 cuando presentó nueva sintomatología. Para descartar LMP se realizó una RM que al comparar con RM previas mostró aumento de tamaño en una de las lesiones en la sustancia blanca hemisférica cerebral derecha y aparición de dos nuevas lesiones subcorticales, sugestivas de LMP. El estudio mediante PCR del virus JC fue positivo en orina y LCR. Las lesiones progresaron, no observándose captación de contraste ni edema en ninguna de las RM realizadas. Durante este tiempo la paciente empeora clínicamente. Se le realiza plasmaférésis para eliminar el fármaco pero la paciente fallece en diciembre de 2011, donando los familiares el cerebro al banco de cerebros del Biobanco Vasco. Macroscópicamente el cerebro mostraba alteración difusa de la sustancia blanca con áreas de cavitación. En el estudio microscópico se observaba infiltrado inflamatorio perivascular y difuso de linfocitos T principalmente CD8, áreas de afectación variable de la mielina con zonas de destrucción de mielina y axones, y aislados oligodendrocitos de núcleo ligeramente aumentado de tamaño que de forma focal expresaban inmunotinción positiva para SV40.

Discusión: Los hallazgos histológicos se corresponden con un síndrome inflamatorio de reconstitución del sistema inmune.

DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA DE LAS LESIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA EN LA ATROFIA MULTISISTEMA. ESTUDIO POSMORTEM DE 3 PACIENTES

I. Jaúregui¹, T. Tuñón², C. Echávarri¹, I. Gastón³, M. Bujanda³, E. Erro³ y F. García Bragado²

¹Banco de Tejidos Neurológicos. ²Departamento de Anatomía Patológica; ³Departamento de Neurología. Servicio Navarro de Salud. Complejo Hospitalario de Pamplona.

Se presenta el cerebro de tres pacientes con atrofia multisistema (AM) que hicieron donación al Biobanco de Navarra. Fueron estudiados con diferentes anticuerpos destacando la patología observada con alfa-sinucleína mediante inmunohistoquímica y Western-blot. El depósito de la proteína fue muy intenso en la sustancia blanca (SB), con afectación predominante en la oligodendroglía pero también en microglía y astroglía. Dicha afectación de SB, no se correspondía con la pérdida neuronal y destacaba la escasa distribución

en la corteza. Entre las áreas corticales el depósito fue mayor en lóbulo frontal y corteza motora sin apenas pérdida neuronal. En las áreas subcorticales el depósito intraneuronal era mayor en la sustancia negra y la oliva inferior en donde observamos el depósito de la proteína en botones sinápticos, dendritas y glía que rodeaban los somas neuronales formando unas estructuras muy llamativas. Por el contrario el núcleo dentado del cerebelo estaba notablemente más conservado. Los bulbos olfatorios también estaban afectados. La distribución de las lesiones se correlacionó con la clínica de los pacientes lo cual nos permitió comprobar la intensidad de la patología de la SB con el tiempo de duración de la enfermedad.

UNA PIEZA NUEVA DEL PUZZLE DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY: EL FACTOR DE INICIACIÓN DE LA TRADUCCIÓN 4E1B

K. Beyer, C. Carrato y A. Ariza

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol.

Objetivos: La demencia con cuerpos de Lewy pertenece juntamente con la enfermedad de Parkinson al grupo de las enfermedades con cuerpos de Lewy. Alfa-sinucleína (AS) es la componente principal de los cuerpos de Lewy y su oligomerización y agregación son eventos clave en el desarrollo de las enfermedades con cuerpos de Lewy. Sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos moleculares responsables de la agregación de AS. Recientemente hemos descrito un subgrupo molecular de la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) caracterizado por la falta de beta-sinucleína (BS) en la corteza cerebral. BS inhibe la agregación de AS y su falta puede contribuir directamente al desarrollo de la patología en los pacientes afectados. **Hipótesis:** el gen del factor de iniciación de la traducción 4E1B (EIF4E1B) comparte su promotor con el promotor del gen de BS. Si BS no se expresa en ciertos cerebros con patología Lewy, la expresión de EIF4E1B podría presentar igualmente importantes cambios.

Material y métodos: Se determinó la expresión relativa de dos transcritos de EIF4E1B por PCR a tiempo real en muestras post-mortem de cerebros con patología de Alzheimer, patología Lewy pura, patología Lewy común y controles.

Resultados: La expresión de ambos transcritos de EIF4E1B estaba específicamente disminuida en CT de los cerebros con patología Lewy común, que además habían recibido el diagnóstico clínico de DCL y no de enfermedad de Parkinson. Teniendo en cuenta que BS no se expresa en el córtex de cerebros con patología Lewy pura, estos resultados indican que las patologías Lewy pura y común pertenecen a subgrupos moleculares distintos.

Conclusiones: La expresión disminuida de EIF4E1B define otro subgrupo molecular de la DCL. Este subgrupo presenta además patología Lewy común.

LA HISTORIA DE 3 MENINGIOMAS CLÍNICOS CON DIAGNÓSTICO FINAL INESPERADO

M.E. Couce¹, E. Torres¹, M. Brell Doval² y J. Ibáñez²

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario Son Espases.

Material y métodos: Caso 1: varón de 20 años de edad, con historia de resección de "cefalo hematoma" hace 7 años en otra Institución. En la actualidad es admitido en nuestro Hospital con masa extra axial, biparietal con osteolisis y rechazo de seno longitudinal, con sospecha clínica de meningioma. Un mes tras su segunda intervención, el paciente es nuevamente admitido al Hospital por fiebre y linfadenopatías latero cervicales. **Diagnóstico:** enfermedad de Rosai-Dorfman. Se presentan los hallazgos histológicos e

inmunohistoquímicos y se discute el caso. La presentación clásica de la enfermedad de Rosai-Dorfman es la de linfadenopatía cervical. En menos del 5% de los casos, se afecta también el SNC. La afectación leptomenígea se considera un proceso benigno que en la mayoría de los casos se cura con resección quirúrgica. El estudio histológico se caracteriza por la presencia de una dura fibrótica, con presencia de células inflamatorias que pueden incluir linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos, con presencia dispersa o en grandes grupos, de histiocitos de citoplasma pálido, vacuolado, con emperipolexis, inmunopositivos para CD68 y S-100 y negativos para CD1a. Caso 2: varón de 30 años, con historia de un año de evolución de dolor de cabeza bi-temporal. El estudio de RMN demostró una tumoración heterogénea, que captaba contraste, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2- Tras la emisión del diagnóstico, se procede a realizar una ecocardiografía al paciente, que resulta negativo. **Diagnóstico:** mixoma de meninges. Se presentan los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos y se discute el caso. El mixoma es un tumor benigno que se origina de células mesenquimales primitivas, muy común en el corazón. Sin embargo, el mixoma primario de meninges es muy raro y solo hay aisladas referencias en la literatura. Caso 3: mujer de 53 años con historia de un año de evolución de dolor de cabeza, que presenta tumoración extraaxial, captante de contraste, parietal derecha, compatible con meningioma. **Diagnóstico:** sarcoma de meninges de bajo grado, NOS. Se presentan los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos y se discute el caso.

Discusión: Tumores mesenquimatosos benignos y malignos, que se originan en el SNC, se suelen corresponder con sus homólogos originados en partes blandas o hueso. Los sarcomas menígeos, representan menos del 0,2% de los tumores intra craneales, siendo los más comunes, el fibrosarcoma y el sarcoma indiferenciado. La OMS recomienda evitar el término de "sarcoma meníngeo", ya que no distingue entre meningioma anaplásico y varios tipos de sarcoma, aunque en ocasiones esta distinción es más difícil.

MODIFICACIÓN DEL PERFIL MOLECULAR DE LAS RECIDIVAS DE LOS GLIOBLASTOMAS RESPECTO AL DE LOS CORRESPONDIENTES TUMORES PRIMARIOS

M.A. Idoate¹, J. Echeveste¹, R. Díez Valle² y F.J. Queipo¹

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurocirugía. Clínica Universidad de Navarra.

Objetivos: Los glioblastomas son tumores cerebrales con una marcada heterogeneidad fenotípica y molecular, que usualmente recidivan, a pesar de que la resección sea amplia. Esta heterogeneidad sumada al efecto del tratamiento podría ser causa de que se produjeran cambios relevantes en los parámetros moleculares detectados en la recidiva respecto a los previamente identificados en el tumor primario. Dado que existen escasos trabajos que aborden en qué medida se producen estos cambios, se realizó un estudio comparativo histopatológico y molecular, que incluyó varios marcadores moleculares considerados clave, en una serie de pacientes que recibieron un tratamiento protocolizado.

Material y métodos: El estudio incluyó un total de 11 recidivas con sus correspondientes primarios de igual número de pacientes afectos de glioblastomas sometidos a cirugía guiada por fluorescencia, con tratamiento posterior quimioradioterápico (6 pacientes) y con vacunas de células dendríticas (5 pacientes). Se realizó estudio histopatológico y de caracterización molecular, que incluyó la evaluación de la LOH de la región PTEN (LOHq23.3) mediante 6 microsatélites, la mutación de la variante III de EGFR (vIIIIGFR) y la metilación de la MGMT mediante PCR-MSP, todo ello sobre tejido congelado, y estudio de la amplificación de EGFR, mediante técnica de hibridación in situ (SISH) sobre tejido incluido en parafina.

Resultados: Se trata de ocho hombres y tres mujeres con una media de edad de 57,3 años. Las recidivas se produjeron en un

rango de tiempo de 215 a 1.670 días. Las recidivas se localizan inmediatamente adyacentes a la cavidad quirúrgica en 7 pacientes. El aspecto fenotípico de las recidivas fue similar al de los correspondientes tumores primarios. El tumor primario mostró LOH10q23 en el 82% de los casos, EGFR amplificado en el 45%, metilación de la MGMT en el 45% y mutación de la vIIIEGFR en el 37%. Se observaron en la recidiva tumoral de 7 pacientes, 11 alteraciones moleculares distintas a las que previamente habían sido detectadas en los correspondientes tumores primarios. La mayoría de ellas consistían en ausencia de alteraciones moleculares previamente demostradas, como son: no amplificación del EGFR en 4 casos, no LOH PTEN en 2 casos, cambios en la metilación de MGMT en 3 casos y no EGFRvIII en 2 casos. El cambio molecular afectó a varios parámetros moleculares en dos casos.

Conclusiones: El cambio en el perfil molecular observado en las recidivas de los glioblastomas es un evento relativamente frecuente, que supone la pérdida de alteraciones moleculares que favorecen el crecimiento tumoral. Este hecho debería ser tenido en cuenta en el tratamiento de las recidivas de los glioblastomas

POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR COMO CAUSA DE POLINEUROPATÍA DISTAL Y DISFUCIÓN AUTONÓMICA

M.A. Idoate¹, M. Marigil¹, M. Murie² y J. Gallego²

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurología. Clínica Universidad de Navarra.

Objetivos: La polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) asociada a la proteína transtirretina es una enfermedad severa de transmisión autosómica dominante producida por mutación del gen de la transtirretina. La PAF origina con frecuencia polineuropatía y disfunción autonómica grave.

Material y métodos: Estudio clínico-patológico de dos mujeres de 62 y 72 años afectas de polineuropatía sensitivo-motora simétrica severa, de distribución distal, con afectación de las cuatro extremidades, de 3 años de evolución, acompañada de un cuadro presincopal con los cambios posturales, sin otros síntomas sugeritivos de disautonomía. En ambos casos se realizó ecocardiograma, apreciándose miocardiopatía restrictiva. En ambos pacientes se llevó a cabo biopsia de nervio sural, y además biopsia de recto o de grasa abdominal. Se realizó estudio anatomo-patológico y genético.

Resultados: En el estudio histopatológico se identificó amiloide en los vasos endoneurales con pérdida de fibras mielinicas. El depósito de amiloide se identificó como transtirretina mediante estudio inmunohistoquímico. Se apreció mutación heterocigota del gen de la transtirretina con cambio de valina por metionina en la posición 30 (Val30Met) y mutación en el codón 290 del exón 3 del gen de la transtirretina con cambio en la posición 77 de una serina por una tirosina (Ser77Tyr).

Conclusiones: Ante una polineuropatía grave progresiva asociada a disfunción autonómica y cardíaca de origen desconocido, se debería descartar la polineuropatía autonómica familiar mediante biopsia y estudio genético.

GLIOBLASTOMA CON COMPONENTE PNET

N. Vidal Sarró e I. Ferrer Abizanda

Institut de Neuropatología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Bellvitge.

Caso clínico: Paciente de 76 años, acude a urgencias por alteración de la marcha, hemianopsia y cefalea. Se realiza una RMN que informan de lesión expansiva parieto-occipital derecha de 6 x 5 cm. Se le practica una biopsia estereotáctica, con el diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET). Inicia tratamiento con

quimioterapia (CBDCA-VP16), que se suspende en el tercer ciclo por deterioro del estado general (hemianopsia, disartria, déficit motor) y la RMN confirma progresión radiológica del tumor. Presenta empeoramiento progresivo neurológico, broncoaspiración y es exitus. En la autopsia macroscópicamente se observó una tumoração de 8 x 5 x 4 cm, con áreas necróticas. El estudio microscópico muestra un tumor con áreas de glioblastoma y otras de PNET.

Discusión: Los tumores combinados de glioma y PNET son infrecuentes y suponen un dilema tanto para el patólogo como para el oncólogo a la hora de decidir el tratamiento. La discusión es si se trata de tumor de colisión, un glioblastoma con focos de PNET o un PNET con diferenciación glial y como denominarlos. Una serie publicada de 53 casos (Brain Pathology 2009) propone el término glioma maligno con componente PNET (MG-PNET).

LINFOMA INTRAVASCULAR Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: NUESTRA EXPERIENCIA

S. Medina, C. Carrato, G. Tapia, J.L. Mate y A. Ariza

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol.

Objetivos: El linfoma intravascular de células grandes B (LIVCGB) es un subtipo poco frecuente de linfoma de células grandes B que se caracteriza por el crecimiento de los linfocitos neoplásicos dentro de los vasos sanguíneos. Hasta en el 75-85% de los casos se produce afectación del sistema nervioso central (SNC), siendo la sintomatología clínica tipo infarto una de las formas más frecuentes de presentación de la enfermedad. Las pruebas de imagen a menudo revelan múltiples focos de isquemia, por lo que el diagnóstico de sospecha más frecuente es el de vasculitis.

Material y métodos: Presentamos tres casos diagnosticados de LIVCGB en el departamento de anatomía patológica del Hospital Germans Trias i Pujol, todos ellos con afectación del SNC. Dos de los pacientes debutaron con un cuadro clínico y radiológico de infarto agudo del SNC. El tercer caso se presentó con fiebre de origen desconocido y fue exitus a las 48 horas por un fallo multiorgánico. En todos ellos se realizó el estudio autópsico.

Resultados: El examen histológico reveló un crecimiento intravascular de linfocitos grandes, inmunopositivos para CD20 y BCL2 y, en uno de los casos, para MUM1, y negativos para CD3, CD5, CD10, BCL6 y EBER, con afectación multiorgánica. En dos de los casos observamos lesiones de infarto agudo hemorrágico en el parénquima cerebral y/o medular asociadas al LIVCGB.

Conclusiones: El LIVCGB es un linfoma raro afecta con alta frecuencia el SNC, como puede observarse en nuestra serie, cuyos 3 casos mostraban lesiones cerebrales y/o medulares. Debido a la baja frecuencia del LIVCGB y a su presentación clínica en estadios avanzados, el diagnóstico definitivo suele realizarse en la sala de autopsias.

ALTERACIÓN DE LAS PROTEÍNAS REPARADORAS DEL ADN EN TUMORES DE ALTO GRADO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

T. Tuñón¹, I. Rodríguez¹, I. Amat¹, I. Zazpe², A. Guerrra³, I. Jaúregui⁴ y E. Erro⁵

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurocirugía; ³Departamento de Digestivo; ⁴Biobanco de Tejidos Neurológicos; ⁵Departamento de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra.

La inestabilidad de microsatélites ha sido identificada en varios tipos de tumores familiares particularmente en el síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCRHNP). En este síndro-

me, los tumores cerebrales no son los más frecuentes. Presentamos el estudio morfológico de dos niñas con tumores cerebrales de alto grado (PNET y GBM) en el contexto de una familia diagnosticada de síndrome de Lynch. Además un tío abuelo de las niñas había fallecido por un GBM. Se demostró una mutación en la posición c.1835

del cDNA (c.1835C > G) e inmunohistoquímicamente también se demostró en ambos tumores la ausencia de las proteínas reparadoras MSH2 y PMS2. Presentamos estos casos por su inusual frecuencia. La agregación familiar de tumores cerebrales no es muy común pero la inestabilidad de microsatélites no aumenta su incidencia.