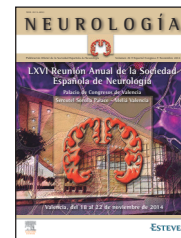




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



COMUNICACIONES ORALES

Reunión Anual del Club Español de Neuropatología

Valencia, 21 de noviembre de 2014

RED CRISTALINA TISULAR DE LA CORTEZA CEREBRAL COMO UNIDAD FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO

J.R. Iglesias-Rozas¹, A. Orehek², M. Garrosa³ y C. Esparza⁴

¹Retirado. Universidad de Tübingen. ²Demencia Prevention Center. Scranton-Wilkes Barre. Pennsylvania. ³Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología. Universidad de Valladolid. ⁴Neufharn Bei Freising. Babiera. Alemania.

Introducción y objetivos: Desde que Ramón y Cajal propusiera la neurona como “evidencia objetiva de la unidad anatómica del sistema nervioso central” ha habido hasta hoy día un enorme avance histológico, bioquímico, etc. y funcional de los cinco elementos estructurales: neuronas, astrogliá, oligodendrogliá, microgliá y red vascular, “nadando” en el líquido intercelular. La interacción de estos cinco elementos es la responsable del normal funcionamiento del tejido cerebral; la alteración de cada elemento por separado o en asociación con los otros es responsable del funcionamiento alterado del sistema nervioso. Nuestro propósito es proponer la “Red Cristalina Tisular de la Corteza Cerebral” como unidad tisular funcional del sistema nervioso central.

Material y métodos: Basados especialmente en los clásicos trabajos de Ramón y Cajal, Río-Hortega, Duvernoy, Hasler, etc., y en nuestra larga experiencia como neuropatólogos y neurohistólogos, proponemos como unidad estructural lo que queremos llamar “Red Cristalina Tisular de la Corteza Cerebral”. Los cinco elementos morfológicos forman en condiciones normales y por separado unas estructuras arquitectónicas, morfológicas y tridimensionales que “semejaban estructuras cristalinas mineralógicas”. Las neuronas forman columnas verticales estrechas; los vasos capilares columnas verticales predominantemente hexagonales y anastomosadas; los cuerpos de astrogliá icosaedros; sus prolongaciones “figuras fractales”; la oligodendrogliá líneas de asociación axónica, y la microgliá se distribuye uniforme y difusamente por el tejido cerebral en las tres dimensiones.

Resultados: Se muestra que los mencionados “cristales biológicos” se introducen unos en otros para formar una compleja “Red Cristalina de la Corteza Cerebral”, mayor y más compleja. Exponemos con formaciones y dibujos tridimensionales estos “cristales” por separado y en conjunto.

Conclusión: Proponemos que la importancia de esta “Red Cristalina de la Corteza Cerebral” o asociación arquitectural tisular es de vital importancia para interpretar unitaria y adecuadamente la función normal y los cambios patológicos del tejido nervioso cen-

tral. No solo se debe conocer la composición y cambios patológicos de los cinco elementos estructurales por separado y en interacciones locales sino cómo se adapta y funciona el edificio tisular en conjunto ante el deterioro selectivo de los “diferentes ladrillos, piedras, cementos, etc. y las tuberías del edificio.”

PROGRESIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY INTRAOPERATIVE CYTOLOGICAL FINDINGS

M. Alastuey Aisa, J. Alfaro Torres, E. Mejía Urbáez, C. del Agua Arias-Camisón, D.S. Rosero Cuesta, N. Torrecilla Idoipe, A. Valero Torres and B. Eizaguirre Zarza

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Introduction: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating CNS opportunistic infection usually caused by the polyomavirus JC (JCV), mostly in immunosuppressed individuals. The onset of symptoms tends to be subacute; neurological symptoms vary greatly depending on the location of the lesions, indicating a multifocal process. Radiological findings include hypodense asymmetrical lesions on head CT. They are usually not enhanced after intravenous contrast injection and are not associated with swelling or mass effect. Detection of JCV DNA by PCR in cerebrospinal fluid (CSF) has become a routine diagnostic procedure in the diagnosis of PML. However, smear technique is a rapid affordable intraoperative diagnostic method, especially when there is little material in minimally invasive neurosurgery.

Case: We report a case of a 35-year old male, HIV-positive, who developed progressive neurological symptoms (aphasia, right hemiparesis, dysphagia). CT: multiple hypodense subcortical, thalamic and cerebellar lesions, without enhancement after intravenous contrast injection. Brain MRI showed asymmetrical areas of high signal intensity on T2 sequences on right cerebellar hemisphere, left thalamic area, and frontoparietal subcortical white matter without mass effect. Stereotactic biopsy and cytologic preparations were performed for intraoperative diagnosis. Smears showed moderate cellularity, consisting of moderately to markedly atypical astrocytes with enlarged hyperchromatic nuclei, sometimes binucleated or multinucleated, establishing a presumptive diagnosis of PML. Paraffin-embedded tissue revealed the typical histopathological findings of PML: enlarged oligodendrocytes, bizarre astrocytes, foamy macrophages and lymphocytic infiltrates.

Immunohistochemistry demonstrated focal positive staining for SV40. Subsequently detection of JC virus in CSF was confirmed. During the following weeks, despite the use of antiretroviral therapy, his clinical status progressed, he developed severe dysphagia, abnormal breathing pattern, alterations in heart rate and died.

Conclusions: For brain biopsy interpretation, smear preparations have an advantage over other rapid techniques: it requires very little tissue to make a satisfactory preparation, making it a method of choice when a rapid diagnosis is requested on stereotactic biopsy specimens.

ENFERMEDAD POR INCLUSIONES INTRANUCLEARES HIALINAS NEURONALES (NIHID): PRESENTACIÓN DE UN CASO

I. Aldecoa, O. Grau, S. Baró y E. Gelpi

Banco de Tejidos Neurológicos. Biobanc-Hospital Clínic-Idibaps. Servicios de Anatomía Patológica, y Neurología. Hospital Clínic. Barcelona. Servicio de Geriatria PAMEM / Cap Larrard. Barcelona.

Objetivos: La enfermedad por inclusiones intranucleares hialinas neuronales (NIHID) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con diferentes formas de presentación (infantil, juvenil, adulta) y manifestaciones clínicas que pueden incluir demencia, signos piramidales y extrapiramidales, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica y disautonomía. Han sido descritos casos esporádicos y familiares. La característica neuropatológica común es la presencia de inclusiones intranucleares hialinas en neuronas y células gliales. Describimos los hallazgos neuropatológicos postmortem del SNC de una mujer de 84 años de edad, con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer y trastornos de la conducta de años de evolución, que falleció por cuadro broncoaspirativo. La hermana mayor falleció con los mismos síntomas y un nieto en la familia presentaba problemas neurológicos.

Material y métodos: Estudio histológico detallado, caracterización inmunohistoquímica de las inclusiones.

Resultados: El estudio macroscópico mostró discreta atrofia global, así como varias dilataciones y áreas quísticas en ambos hemisferios. El estudio microscópico mostró escasa pérdida neuronal, destacando abundantes inclusiones intranucleares hialinas en neuronas y en numerosas células gliales, positivas para ubiquitina, p62, parcialmente para FUS, y muy aisladas para poliQ, con distribución en todo el encéfalo incluyendo cerebelo, afectando sustancia gris y sustancia blanca, así como células endimarias, del plexo coroideo y de la adeno y neurohipofisis.

Conclusiones: La NIHID es una enfermedad neurológica progresiva muy infrecuente con hallazgos neuropatológicos singulares pero con un difícil diagnóstico antemortem por la variedad de síntomas. La biopsia rectal o cutánea ha sido propuesta como una herramienta diagnóstica útil.

TUMOR FIBROSO SOLITARIO INTRACRANEAL CON METÁSTASIS HEPÁTICAS Y ÓSEAS

C. Báez¹, G. González¹, H. García¹, S. Pontes¹, A. Ungueti², T. Tarroch¹, J. Casals¹, C. González¹, P. Forcada¹, C. Ferrer¹ y A. Salas¹

¹Servicio de Anatomía Patológica; ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitari Mutua Terrassa.

Caso clínico: Paciente varón de 35 años de edad, quien consultó en el año 2003 por presentar un cuadro de cefalea, sensación de pesadez craneal, náuseas, vómitos, mareos e inestabilidad de la marcha, así como sensación de distorsión visual. Se realizó TAC y RM craneales que pusieron de manifiesto una voluminosa masa

tumoral, de predominio en fosa posterior, polilobulada y con captación intensa de contraste. Se realizó craneotomía suboccipital medial con exéresis completa de la tumoración. Histológicamente se trataba de un tumor densamente celular, constituido por células fusiformes dispuestas en un patrón fascicular arremolinado, con áreas de tipo hemangiopericitoides. Las células presentaban núcleos ovales con discreto pleomorfismo y algún pequeño nucleolo ocasional; el citoplasma era eosinófilo de bordes mal delimitados. Destacó la presencia de mitosis con un recuento máximo de 9 en 10 campos de gran aumento. La inmunohistoquímica demostró positividad intensa y difusa para CD34 y negatividad para EMA. Se realizó el diagnóstico de tumor fibroso solitario. En el año 2004 presentó una recidiva local, por lo que se intervino quirúrgicamente. Los años 2005 y 2006 presentó nuevas recidivas locales por lo que se realizó tratamiento con radioterapia y en 2011 fue nuevamente intervenido por crecimiento de la lesión residual. Actualmente el paciente consulta por presentar lumbalgia intensa e intolerancia a la bipedestación. Se realiza RM cervical, que muestra una lesión homogénea de 25 x 16 x 25 mm ocupando el foramen derecho de C5. Se completa el estudio con una RM dorsolumbar en la cual se observa otra lesión de 25 x 22 mm en el tercio posterior del cuerpo vertebral de L3. Además se realiza un TAC toracoabdominal, que muestra lesiones líticas en raquis, fémur derecho y manubrio esternal, así como una lesión sólida en el segmento VIII/V de lóbulo hepático derecho. Se realiza una PAAF y biopsia guiada por ecografía de la lesión hepática, confirmando el diagnóstico de tumor fibroso solitario metastásico.

Discusión: El tumor fibroso solitario (TFS) es una neoplasia mesenquimal poco frecuente, de crecimiento lento, que puede llegar a alcanzar grandes dimensiones. Puede aparecer a cualquier edad pero más frecuentemente en la cuarta y quinta décadas de la vida. Es poco sintomático, en el sistema nervioso central se describe la cefalea como uno de los síntomas más comunes. Inicialmente se describió en pleura y durante mucho tiempo se consideró esta la única localización. En la actualidad se han descrito casos de TFS en otras localizaciones, encontrándose el 50% en partes blandas, especialmente en extremidades inferiores, el 25% en abdomen y retroperitoneo y el resto en cabeza, cuello, extremidades superiores y meninges. En el SNC representa menos del 1% de todos los tumores y las localizaciones más frecuentes son región parasagital, fosa posterior y tienda del cerebelo. El TFS se había clasificado como meningioma angioblástico pero en la actualidad se considera una entidad separada, con diferentes características biológicas e inmunohistoquímicas. En la última clasificación de la OMS (2007) de tumores del sistema nervioso central el TFS y el hemangiopericitoma (HPC) son considerados entidades distintas, lo cual ha sido refutado con la demostración de que existe una superposición de las características de ambos tumores en localización meníngea. Además, la demostración reciente de la existencia de un gen de fusión NAB2-STAT6 en ambos tumores proporciona una fuerte evidencia de que tanto el HPC como el TFS constituyen variantes de una sola entidad, con independencia del lugar de origen. El término de hemangiopericitoma es abandonado en la actualidad, siendo el patrón histológico hemangiopericitoides una característica no específica compartida por muchas neoplasias. Las características histológicas y la expresión de CD34 frecuentemente permiten un diagnóstico preciso del TFS, sin embargo el amplio espectro histológico y un inmunofenotipo ocasional inesperado pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. La presencia del gen de fusión NAB2STAT6 en la mayor parte de los TFS se considera específica para este tipo de tumor y se ha sugerido que la detección por inmunohistoquímica de STAT6 es un sustituto fiable para la detección de este tipo de gen. Se considera que la inmunorreactividad nuclear de STAT6, por lo general de manera fuerte y difusa, es altamente sensible y específica para el TFS y útil para su diagnóstico. Los criterios para definir las formas benignas de las malignas no están claramente definidos. Los hallazgos que pueden sugerir un comportamiento agresivo son: hiperplasia celular, atipia citológica, alta

actividad mitótica, (≥ 4 figuras mitóticas por 10 HPF) y presencia de necrosis o márgenes infiltrativos. Las recidivas locales del TFS de SNC son comunes y varían entre un 45 y un 90%, siendo estas un evento tardío que ocurre entre 5 y 10 años después de la detección inicial de la enfermedad. La tendencia a metastatizar a órganos distantes varía según algunos autores entre el 23,4 y el 33%, siendo los sitios más comunes el pulmón, hígado, riñón y hueso. La cirugía es el pilar del tratamiento y la extirpación completa tiene un efecto favorable sobre la recurrencia y la supervivencia. El papel de la radioterapia y la quimioterapia no está muy bien determinado. La radioterapia puede estar indicada en casos de alto riesgo quirúrgico y tumores quirúrgicamente inaccesibles. La quimioterapia tiene una función más paliativa que como tratamiento primario.

Conclusión: El TFS es una neoplasia poco frecuente que puede ocurrir en cualquier localización. En el SNC es uno de los pocos tumores primarios que pueden metastatizar. Es un tumor de pronóstico incierto, ya que no existe una fuerte asociación entre las características histológicas y la evolución clínica del paciente, que parece depender más de la extirpación quirúrgica completa, por lo que se hace necesario un seguimiento prolongado.

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO INMUNE TISULAR DEL TRATAMIENTO CON VACUNAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS RESPECTO AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN EL GLIOBLASTOMA

M.A. Idoate¹, I. Arana¹, R. Díez-Valle², S. Inoges³, A. López Díaz de Cerio³, S. Tejada² y F. Guillén-Grima⁴

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²Departamento de Neurocirugía; ³Unidad de Terapia Celular; ⁴Unidad de Medicina Preventiva. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción: La inmunoterapia activa es un reciente tipo de tratamiento que se está ensayando en el glioblastoma (GB). Existe una progresiva evidencia de que la inmunoterapia sistémica mediante células dendríticas es capaz de inducir una respuesta antitumoral en el GB. Existen actualmente varias estrategias, entre las que destaca la administración subcutánea de pulsos repetidos de células dendríticas que han madurado en contacto con un lisado autólogo de células tumorales. A pesar del interés suscitado, apenas existen publicaciones que valoren de una forma exhaustiva el efecto inmune tisular de las vacunas en el GB y que dispongan de suficientes controles como son el infiltrado inmune basal y el tratamiento convencional. Para ello, se ha diseñado un estudio en el que se valora la densidad celular y la disposición de una serie de relevantes células efectoras inmunes antes y después de iniciado el tratamiento en GB vacunados y no vacunados. Se han correlacionado estos datos con importantes parámetros inmunológicos, radiológicos y oncológicos.

Metodología: Se trata de un ensayo clínico controlado no randomizado, en el que se incluyen pacientes diagnosticados de GB (grado IV, OMS) y que han sido intervenidos quirúrgicamente en al menos dos ocasiones. Se han estudiado 60 biopsias de 30 tumores primarios y sus recidivas, que corresponden a 30 pacientes que recibieron tratamiento quimiorradioterápico protocolizado: 15 de ellos recibieron además inmunoterapia, con una media y rango de pulsos recibidos de 6,73 (4-10); los otros 15 pacientes sirvieron de grupo control. Se realizó estudio convencional e inmunohistoquímico frente a CD3, CD4, CD8, CD16 (microglía-macrófago) y TIA-1 (células NK/linfocitos T citotóxicos). Se ha valorado de forma semicuantitativa por dos observadores la intensidad del infiltrado (0-3) y la distribución (intersticial o/y perivascular). También se determinaron varios parámetros inmunológicos relevantes en sangre periférica. Se establecieron otros parámetros clínicos de interés como el volumen tumoral residual medio e índice de Karnofsky. Con los datos obtenidos, se realizaron estudios estadísticos mediante tests no paramétricos, U de Mann-Whitney, Test de McNemar y Wilcoxon.

Resultados: Se observó en el GB tanto en el grupo de vacunas como en el control, un infiltrado inmune basal compuesto por linfocitos CD8 y CD4, microgliamacrófagos activados y células NK, de intensidad variable y de distribución muy similar en ambos grupos. En el grupo de GB vacunados se apreció incremento del infiltrado T CD8 ($1,27 \pm 0,7$) respecto a los correspondientes valores basales ($0,87 \pm 0,51$; $p = 0,05$), que no se produce en los no vacunados ($p = 0,273$). La densidad y distribución del infiltrado CD4 en el grupo vacunado se incrementó ligeramente en los vacunados (basal = $0,73 \pm 0,73$; post: $0,87 \pm 0,64$) y se redujo en los no vacunados, pero no fue significativo ($p > 0,05$). Respecto a las células NK, se detectó también variabilidad en la intensidad en el grupo vacunado (basal: $1 \pm 0,65$; post: $1,4 \pm 1,05$) y no vacunado (basal $1,13 \pm 0,91$; post $1,33 \pm 0,62$), con un incremento no significativo del infiltrado en ambos grupos ($p > 0,05$). Se observó variabilidad en los diferentes patrones de infiltración macrófaga y microglial, tanto antes como después del tratamiento, no apreciándose diferencias significativas en el grupo de vacunados (basal $1,46 \pm 0,83$; post $1,66 \pm 0,97$) y no vacunados (basal $1,4 \pm 0,91$; post $1,26 \pm 0,79$) respecto a sus valores basales ($p > 0,05$).

Conclusión: La vacunación repetida con células dendríticas en el GB origina un incremento significativo en la densidad, pero no en la distribución, del infiltrado tumoral CD8, que no se produce en el grupo control. En la evaluación de la respuesta inmune histopatológica frente a las vacunas en el GB es fundamental disponer de controles adecuados, que incluyan valores basales y un grupo de pacientes no vacunados.

TUMORES DE LA PINEAL: REVISIÓN DE CASOS

N. Vidal¹, G. Pérez-Esteve^{1,2} e I. Ferrer¹

¹Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL. Hospitalet de Llobregat. ²Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta.

Revisamos las características clinicopatológicas e inmunofenotípicas en una serie retrospectiva del Hospital de Bellvitge de 13 casos de tumores de la región pineal (TPR) (total biopsias: 18). El seguimiento va de 1 mes a 14 años. Nuestra serie consta de 9 mujeres y 4 hombres con edades entre 18-83 años. Los diagnósticos son: pineocitoma: 5 casos (Ki67: 0-3%); tumor del parénquima pineal con diferenciación intermedia (PPTD): 6 casos (Ki67: 220%); pineoblastoma (PB): 1 caso (Ki67: 90%) y tumor papilar de la región pineal: 1 caso (Ki67: 5%). Dos casos progresaron de pineocitoma a PPTD y uno recidivó. Las características histopatológicas e inmunofenotípicas son consistentes con la clasificación OMS 2007 y la literatura.

DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE PATOLOGÍA TAU EN RATONES TRANSGÉNICOS TRAS LA INYECCIÓN DE EXTRACTO CEREBRAL HUMANO CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

S. Boluda, M. Iba, B. Zhang, K.M. Raible, V.M.-Y. Lee y J.Q. Trojanowski

Center for Neurodegenerative Disease Research. Institute on Aging. Department of Pathology and Laboratory Medicine. University of Pennsylvania Perelman School of Medicine. Philadelphia. Pennsylvania. USA.

Objetivo: La enfermedad de Alzheimer (AD) se caracteriza por el depósito de la proteína extracelular β -amiloide y la proteína intracelular, tau. Se ha descrito cómo la AD evoluciona según un patrón estereotipado. Por ello se ha sugerido que mecanismos de transmisión célula a célula de la proteína tau mal plegada podrían estar implicados y que las características patológicas generadas podrían diferir en función del origen de la proteína tau anómala. El objetivo del estudio es caracterizar la patología observada en rato-

nes transgénicos tras la inyección de extracto proteico procedente de tejido cerebral humano con AD.

Material y métodos: Se inyectó extracto proteico proveniente de tejido cerebral humano con AD en corteza e hipocampo de ratones transgénicos ($n = 24$). Los ratones se sacrificaron a 1, 3 y 6 meses después de la inyección y se realizó el estudio histopatológico. Los hallazgos se compararon con un grupo control.

Resultados: Al mes de la inyección se observaron inclusiones intracelulares inmunoreactivas para fosfotau en neuronas de hipocampo y regiones distales a la zona de inyección pero no en el grupo control. A los 3 y 6 meses las inclusiones aumentaron en intensidad y se propagaron a regiones distintas a las afectadas inicialmente.

Conclusiones: La inyección de extracto cerebral humano con AD en ratones transgénicos reprodujo hallazgos similares a los de la patología de base, observándose inclusiones intracelulares en la zona de inyección, con progresión en el tiempo. Con ello generamos un nuevo modelo animal de transmisión con características similares a AD, que nos permitirá entender mejor esta enfermedad y ensayar tratamientos futuros.

TWO CASES OF EPENDYMOSARCOMA, A PROPOSED ENTITY

I. Bodi, R. Laxton, B. Cheseremen and S. Al Sarraj

Clinical Neuropathology. King's College Hospital.

Objectives: Gliosarcomas are infrequent primary CNS tumours characterized by biphasic pattern of glial & sarcoma. Considered as subtype of glioblastoma WHO-grade-

IV. However tumour with both ependymal & sarcoma components (ependymosarcoma) are rare and not included in the WHO classification.

Material and methods: Case 1. 50 year-old-male presented with headache, blurred vision & altered sense of smell. MRI showed an enhancing temporal mass. Despite radio & chemotherapy, tumour progressed, died 1 year after diagnosis. Case 2. 59 year-old-male presented with weight loss, dizziness, double vision and vomiting last 2 years. MRI showed a heterogeneously enhancing 4th-ventricle lesion.

Results: Case 1 exhibited mainly an anaplastic ependymoma, mixed with sarcomatous & small epithelial areas. Case 2 showed low grade areas with subependymal and ependymal features, mixed with high grade ependymal & sarcomatous areas. Immunohistochemistry showed focal GFAP & EMA expression in the ependymal component. Focal immunopositivity was noted for desmin & SMA in the mesenchymal component. The MGMT was methylated in Case 1 in both components. However in Case 2, MGMT was unmethylated in the high grade area but methylated in the low grade component.

Conclusions: Both cases showed features of ependymosarcoma. It is possible that both the components are derived from the neoplastic ependymal cells similar to gliosarcoma, supported by the mixed high-grade ependymal component with the sarcoma in case 1. However case 2 there's a clear separation of ependymoma with low grade features from those of malignant ependymoma and sarcoma raising the possibility of a collision tumour which is supported by differences in MGMT status in the two components. The grading isn't clear depending on the current WHO criteria but it remains to be seen if ependymosarcomas have a different prognosis from gliosarcomas.

PATRONES DE INMUNOTINCIÓN PARA ALFA-SINUCLÉINA EN BIOPSIAS GÁSTRICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON Y CONTROLES

E. Rábano Gutiérrez¹, E. Gómez Blázquez¹, A. Sánchez Ferro² y R. Sánchez Sánchez³

¹Neuropatología. Fundación CIEN. ²Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. ³UGC Anatomía Patológica. Hospital Reina Sofía.

Objetivos: Describir la experiencia en la evaluación de biopsias gástricas en pacientes de enfermedad de Parkinson (EP) y controles (C), con especial atención a los patrones de inmunotinción para alfa-sinucleína (AS) observados y las posibles dificultades en su interpretación.

Material y métodos: Se realizó la evaluación histológica de biopsias de mucosa gástrica (pilórica y corporal) correspondientes a 28 pacientes con EP y 29 C. En cortes seriados de parafina se realizaron tinciones convencionales e inmunotinción para S100, ubiquitina, AS total y AS fosforilada. Los casos fueron evaluados de forma ciega por dos patólogos independientes. Se realizaron estudios de concordancia (kappa) entre ambos patólogos y entre los dos anticuerpos para AS utilizados.

Resultados: Se observó inmunorreactividad para AS total en 17 casos de EP (60,7%), en 2 casos con parkinsonismo leve presintomático (33,3%), y en 2 controles (8,7%). La concordancia entre patólogos fue del 90% (kappa 0,78). Se observaron fibras inmunoreactivas principalmente en la muscularis mucosae y en el segmento basal de la lámina propia, más frecuentes en mucosa pilórica. La tinción para AS fosforilada permitió detectar casos negativos para AS total, con una concordancia global del 70% (kappa 0,38). Mediante AS fosforilada se observaron patrones atípicos de tinción (lámina propia y vasos) en el 16,4% de las muestras.

Conclusiones: La inmunotinción para AS en biopsia gástrica puede contribuir al diagnóstico de la EP y es aconsejable el uso combinado de varios anticuerpos. Es necesario mejorar el conocimiento de los patrones de tinción de AS, con vistas a evitar falsos positivos.

EL SUSTRATO NEUROPATOLÓGICO DE LA DEMENCIA AVANZADA: CORRELACIONES COGNITIVAS Y FUNCIONALES

E. Rábano Gutiérrez¹, M. Zea Sevilla², M.A. Fernández Blázquez³, A. Ávila Villanueva³, M. Calero Lara⁴ y F.J. Olazarán Rodríguez²

¹Neuropatología; ²Neurología; ³Neuropsicología; ⁴Bioquímica. Fundación CIEN.

Objetivos: Describir los componentes neuropatológicos presentes en una serie de cerebros post mortem procedentes de una cohorte de pacientes institucionalizados con demencia moderada a avanzada y definir aquellos que se asocian a características básicas de la evolución previa.

Material y métodos: Se realizó el estudio neuropatológico (hemisferio izquierdo) de 60 cerebros donados en el Centro Alzheimer de la FRS. Todos los pacientes fueron incluidos en un programa de seguimiento semestral con evaluación multidisciplinar. La patología neurodegenerativa se clasificó de acuerdo con los criterios del NIA-AA y se aplicó una escala recientemente descrita para patología vascular cerebral.

Resultados: Se observó una edad media al éxodo de 85,3 años, edad de inicio de 76 y tiempo de evolución de 9 años, con un 70% de mujeres y un 41% de portadores de E4. El 18,6% mostró GDS 7 basal y el 58,6% presentó GDS 7 en la última evaluación. Los casos se agruparon neuropatológicamente como: 1) Alzheimer predominante (EA) (43,3%); 2) vascular predominante (PV) (21,7%); 3) EA + PV (25%), y 4) no EA o PV (10%). Se observó correlación significativa entre el GDS inicial y el SIB basal. En contraste con el resto de los grupos, el grupo PV mostró mínima progresión en el GDS y el GDS final presentó correlación significativa con el estadio de Braak. El SIB basal mostró diferencias significativas entre los grupos.

Conclusiones: La clasificación neuropatológica post mortem de los casos de demencia avanzada basada en la patología de Alzheimer y la patología vascular permiten definir grupos de pacientes con rasgos evolutivos diferenciales.

IDENTIFICACIÓN MEDIANTE CULTIVOS CELULARES DE DISTINTOS GLIOBLASTOMAS PRIMARIOS. CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA, INMUNOHISTOQUÍMICA Y PERFIL DE EXPRESIÓN

O. Toldos¹, Y. Ruano¹, D. Cantero¹, P. Sánchez-Gómez², M.J. Gutiérrez¹, J.M. Sepúlveda³, A. Ramos⁴, A. Pérez-Núñez⁵ y A. Hernández-Lain¹

¹Sección de Neuropatología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. ²Instituto de Salud Carlos III. ³Servicio de Oncología Médica; ⁴Servicio de Radiodiagnóstico; ⁵Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Introducción: El glioblastoma (GB) es el tumor primario de SNC más frecuente y uno de los de peor pronóstico, con una esperanza de vida que oscila entre 12 y 15 meses. El sistema actual de clasificación de los gliomas basado en características histopatológicas en ocasiones no es capaz de predecir el comportamiento clínico de los pacientes. La descripción de diferentes grupos moleculares de GB (proneural, neural, clásico y mesenquimal) podría predecir el comportamiento del tumor y la respuesta al tratamiento de forma más precisa.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio es evaluar la correlación morfológica de gliomas de alto grado con su patrón de crecimiento en cultivos celulares primarios y la posible identificación de subtipos tumorales.

Material y métodos: Se trata de un estudio prospectivo en el que se han conseguido 11 cultivos celulares primarios viables a partir de muestras de gliomas de alto grado. En estos tumores se ha revisado la histología del tumor original (hematoxilinaeosina) y se han caracterizado las células en cultivo mediante técnicas de inmunofluorescencia (con anticuerpos frente a CD44, OLIG2, vimentina, etc.) y qRT-PCR (con cebadores específicos para *CD44*, *OLIG2*, *CD133*, *YKL40*, *DLL3*, *BCAN*).

Resultados: Se han identificado 3 patrones de crecimiento tumoral en cultivo: en esferas, como células adheridas y/o crecimiento semiadherido. La caracterización inmunofenotípica y molecular demuestra un patrón principalmente mesenquimal, aunque existe cierta heterogeneidad en cuanto a la expresión de los marcadores estudiados.

Conclusión: La realización de cultivos celulares primarios a partir de gliomas de alto grado podría ser una herramienta útil para establecer diferentes subtipos tumorales que potencialmente podrían predecir el comportamiento clínico de un modo más preciso y contribuir al desarrollo de terapias dirigidas.

TAUPATÍA EN ENFERMEDAD DE STEINERT

M.V. Zelaya¹, F. García Bragado², T. Tuñón², J. Sánchez Ruiz³, I. Gil¹, A. Aramendía¹, V. Coca¹ e I. Jerico³

¹Banco de Tejidos Neurológicos-Navarrabiomed. Fundación Miguel Servet. ²Servicio de Anatomía Patológica; ³Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra.

Introducción: La distrofia miotónica tipo 1, DM1, conocida también como enfermedad de Steinert, es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que se encuentra en el grupo de las distrofias musculares. Presenta una expresión clínica multisistémica variable, de progresión lenta y pudiéndose manifestar en cualquier momento de la vida desde el nacimiento a la vejez, tanto en hombres como en mujeres. El síntoma más característico es la miotonía asociada a debilidad y atrofia muscular. De forma variable asocian manifestaciones sistémicas como cataratas, defectos en la conducción cardiovascular y endocrina. Solo el 25% de los enfermos tiene inteligencia normal, el retraso mental es grave. Se han descrito daños leves por proteína Tau con ligera expresión clínica de deterioro cognitivo, sin embargo se observan trastornos mentales varios, como depresión, indiferencia y apatía. El objetivo de este

trabajo es revisar los hallazgos anatomopatológicos de esta enfermedad poco conocida.

Material y métodos: Presentamos el estudio neuropatológico e inmunohistoquímico de un paciente donante de cerebro con enfermedad de Steinert.

Resultados: Estudio neuropatológico que presenta cerebro de bajo peso para la edad del paciente, atrofia difusa. Sustancia negra y locus ceruleus despigmentado. Depósito de proteína Tau-AT8 en forma de ovillos neurofibrilares en corteza entorrinal e hipocampo. Ausencia de depósito de beta amiloide. No se observan depósitos de otras proteínas. Diagnóstico definitivo: estudio neuropatológico con taupatía asociada a enfermedad de Steinert.

Conclusión: Existen pocos estudios neuropatológicos de esta enfermedad. Nuestro caso presenta depósito de proteína Tau similar a un estadio I-II de Braak, sin embargo no se observan depósitos de proteína beta-amiloide, por lo que el diagnóstico se correlaciona con los hallazgos descritos en taupatía por enfermedad de Steinert. Es necesario realizar estudios neuropatológicos de esta enfermedad para aumentar los conocimientos sobre la patogenia y el porqué de la expresión clínica de esta enfermedad.

LESIONES CEREBRALES MÚLTIPLES EN MUJER DE 30 AÑOS

E. Martínez-Sáez¹, J. Camacho¹, C. Auger², J. Rodón³, R. Torné⁴, X. Maldonado⁵, J. Hernández Losa¹ y S. Ramón y Cajal¹

¹Servicio de Anatomía Patológica; ²Servicio de Radiología;

³Servicio de Oncología Médica; ⁴Servicio de Neurocirugía; ⁵Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Mujer de 30 años, sin antecedentes patológicos de interés, que presenta cuatro episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas en octubre de 2009. En las pruebas de imagen se identifica una tumoración extraparenquimatosa con base de implantación en la superficie meníngea del lóbulo parietal derecho. La paciente es intervenida 10 meses más tarde por crecimiento de la lesión, realizándose una amplia resección. Histológicamente la lesión corresponde a una tumoración densamente celular compuesta por núcleos ovalados-alargados, de tamaño mediano y otros más grandes con marcada atipia citológica. Se identifican células gigantes, multinucleadas, con abundantes pseudoinclusiones intranucleares y citoplasma eosinófilo amplio con ocasionales imágenes de microvacuolización del citoplasma. Se observa una rica trama reticulínica y cuerpos granulares eosinófilos que se realzan con PAS. Se observan focos de necrosis con pseudoempalizada y un índice mitótico de 10 mitosis/cga. Las células tumorales expresan proteína glial, vimentina, CD34 y focalmente S100, sinaptosina y EMA. Ausencia de expresión de HMB45, neurofilamentos y AE1/AE3. El índice de proliferación celular (Ki67) es del 10%. Ausencia de mutación de IDH1 R132H. Ocho meses después de la primera intervención quirúrgica se identifica una nueva lesión frontal derecha que presenta crecimiento evidente, siendo intervenida de nuevo en agosto de 2013. Histológicamente se trata de una lesión muy similar a la de la primera intervención. En la actualidad, la paciente presenta múltiples nódulos de pequeño tamaño en región anterior y parasagital izquierda y otra en lóbulo frontal parasagital derecho.

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE. PRESENTACIÓN DE DOS BIOPSIAS TRAS MLPA NO DIAGNÓSTICO

N. Torrecilla, J. Alfaro, I. Marquina, A. Valero, M. Alastuey, B. Roche, S. Simón, M.A. Trigo y D. Miramar

Servicio de Anatomía Patológica; Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet.

Introducción: La distrofia muscular de Duchene (DMD) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que destruye el músculo estriado por alteración en el gen de la distrofina (gen DMD, Xp21.2).

Material y métodos: Dos pacientes varones de 6 y 7 años con clínica de debilidad muscular progresiva, sobre todo distal con Gowers positivo. Se realizó estudio genético mediante MLPA que resultaron ambas negativas. Se realiza biopsia muscular.

Resultados: Ambas biopsias mostraron patrones similares con heterogeneidad en tamaño y cromatismo de las fibras musculares, fibras atroficas e hipertróficas, fibrosis y engrosamiento del endomisio y del perimisio junto a infiltración de tejido adiposo. La inmunohistoquímica demostró pérdida casi completa de distrofina en las fibras musculares, junto a expresión difusa de utrofina. Se realizó estudio genético molecular mediante secuenciación masiva del gen DMD por PCR, demostrándose en ambas una mutación por cambio de un nucleótido con el resultado de la codificación de un codón de parada.

Conclusiones: Se han sucedido descubrimientos relacionados con la estructura y función del sarcolema, membrana vital para la integridad y supervivencia de la fibra muscular, como las glicoproteínas asociadas a la distrofina, proteínas de la matriz extracelular, proteínas sarcolemales y subsarcolemales y proteínas de la membrana nuclear, cuyos déficit han demostrado producir diferentes formas de distrofias musculares. Actualmente el diagnóstico se basa en el estudio genético con MLPA que permite la detección de delecciones y duplicidades de forma eficiente. En casos negativos y alta sospecha o para diagnósticos diferenciales con otras proteínas carenciales es necesaria la biopsia previa a la secuenciación del gen.

MENINGOANGIOMATOSIS. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Valero Torres, C. del Agua Arias, N. Torrecilla Idoipe, J. Alfaro Torres, I. Marquina Ibáñez, M. Alastuey Aisa, A.B. Roche Latasa, S. Simón Portero y M.A. Trigo Cebrián

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción: La meningoangiomas es una lesión infrecuente de probable origen hamartomatoso propia de las primeras décadas de vida que consiste en un crecimiento en placa de estructuras vasculares hialinizadas rodeadas por celularidad fusiforme, que delimitan islotes de corteza cerebral. Suele coexistir con meningioma y, en alrededor del 25% de los casos, se asocia a neurofibromatosis tipo 2, mostrando en estos mutación por el gen NF2.

Material y métodos: Se presenta el caso de un varón de 27 años con epilepsia refractaria, diplopia y cefalea. En la tomografía computarizada se observó una lesión frontal izquierda cortical puntiforme que captaba contraste.

Resultados: En el estudio intraoperatorio no se pudo objetivar evidencia alguna de neoplasia. La pieza quirúrgica presentaba una placa en la superficie cerebral de consistencia dura con áreas blanquecinas y amarillentas. En los cortes histológicos se observó una proliferación perivascular de células fusiformes y células de aspecto meningotelial rodeando vasos hialinizados que atrapaba neuropilo y neuronas. Había presencia de cuerpos de Psamoma, gruesas bandas de colágeno y focos de calcificación. La arquitectura de la cortical se hallaba conservada y se observaba gliosis reactiva perilesional.

Conclusiones: La meningoangiomas es una lesión hamartomatosas propia de pacientes jóvenes cuya clínica más habitual es la epilepsia refractaria. El diagnóstico diferencial más importante es una invasión del parénquima cerebral por un meningioma. A pesar de que la mayoría de los casos son esporádicos, es frecuente su asociación con meningioma y neurofibromatosis tipo 2.

DIAGNÓSTICO INTRAOPERATORIO EN NEUROPATHOLOGÍA

A. Cuesta Díaz de Rada y T. Ribas Ariño

Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción y procedimiento: El diagnóstico intraoperatorio en neuropatología tiene un papel muy importante, ayudando a establecer la naturaleza de las lesiones para proceder a un correcto tratamiento. Debido a la demanda cada vez mayor de los estudios intraoperatorios y la necesidad de obtener un diagnóstico de forma rápida con escaso material, la citología ha adquirido un papel muy importante. Dada la escasez ocasional del material que se envía al laboratorio, es imprescindible preservar la morfología celular de la manera más precisa posible. Los artefactos de congelación sobre el tejido dificultan grandemente la adecuada visión morfológica de las células mientras que un estudio mediante impronta o aplastamiento del tejido preserva no solo las células, sino también las estructuras vasculares y la matriz acompañantes, que resultan de gran utilidad. Metodológicamente, el tejido se desliza entre dos portaobjetos, se tiñe con Hematoxilina-Eosina rápida y Giemsa y se estudia microscópicamente pudiendo establecer la morfología epitelial o glial y en este caso establecer el grado histológico según las diferentes morfologías. La intraoperatoria es útil y necesaria en neuropatología para diferenciar entre tumores primarios y metastáticos así como para establecer el grado tumoral, aspectos que determinan un diferente manejo quirúrgico. Revisamos diferentes casos estableciendo diagnósticos diferenciales y claves diagnósticas según nuestra experiencia. Además de los criterios morfológicos para diferenciar estas entidades, se presentarán criterios de gradación histológica de los gliomas y algunos casos adicionales.

Conclusión: La citología tiene muchas ventajas sobre el corte en congelación ya que su procesamiento es más rápido, se necesita muy escaso material para llegar al diagnóstico y retiene mejor el detalle celular que la muestra procesada en congelación, pudiendo sustituir al corte en congelación en el diagnóstico intraoperatorio en neuropatología.

¿SOCIOPATÍA CRIMINAL O LESIÓN FRONTAL? DOS CASOS DE AUTOPSIA

F.P. Arce¹, N. Terán¹, S. Hermana¹ y E. Altuzarra²

¹*Servicio de Anatomía Patológica (Neuropatología). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.* ²*Instituto de Medicina Legal de Cantabria.*

Introducción: La correlación entre lesiones frontales (generalmente traumáticas) y patrones anómalos de conducta se reconoce desde la descripción histórica de la lesión de Phineas Gage en 1848. Recientemente se ha acuñado el término “sociopatía adquirida” para referirse a ello. Las conductas alteradas pueden variar desde fenómenos poco relevantes, hasta psicopatías criminales. Presentamos dos casos de autopsia con este último tipo de conducta, uno causado por un traumatismo y otro por una malformación compleja.

Casos clínicos: Caso 1: paciente que fallece a los 40 años tras muchos de reclusión carcelaria. Su historia comienza con un intento de suicidio mediante disparo en la cabeza a los 17 años, que fue tratado en neurocirugía. Desde ese momento estuvo entrando y saliendo de la cárcel (más de 15 detenciones) hasta su fallecimiento (por sobredosis de tóxicos), momento en que aún le quedaban juicios pendientes. La autopsia mostró las lesiones frontobasales bilaterales. Caso 2: paciente que fallece a los 70 años, tras una vida irregular. Se trataba de un individuo huraño y relativamente asocial, con un historial laboral desestructurado. En su historia se conocen intentos de violación a sus hijas y lesiones dentro del ámbito doméstico. El fallecimiento ocurrió por bronconeumonía. La

autopsia mostró agenesia total del cuerpo calloso con ausencia de la comisura blanca anterior y una polimicrogiria frontal unilateral.

Discusión: Las lesiones de la corteza frontal ocasionan, con frecuencia, alteraciones de la conducta. Que estas alteraciones alcancen la gravedad suficiente para convertirse en delitos y/o ser

sancionados judicialmente depende de múltiples factores, tanto médicos como socio-judiciales. Si bien la sociedad tiene derecho a defenderse de individuos agresivos y desequilibrados, la sociopatía por lesión debiera ser considerada más una enfermedad (y tratarse como tal) que un delito convencional.