

**XX Congreso Nacional  
de la Sociedad Española de  
Anatomía Patológica (Patología)**

Pamplona, 1-5 de julio de 2001

**Cursos Cortos**

Editores:           A. Puras  
                          F. García-Bragado  
                          C. de Miguel  
                          A. López Cousillas  
                          Y. Laplaza  
                          E. Urbiola

Edición de carácter no venal

Copyright: Sociedad Española de Anatomía Patológica

Dep. Leg.: NA 1870/2001

Imprime: Imprenta Ainzúa, S.L. – Tafalla (Navarra)

ISBN: 84-699-5285-4

# ÍNDICE

## CURSOS CORTOS

### NEUROPATOLOGÍA.

- Aproximación al diagnóstico neuropatológico de las demencias. Amiloide  $\beta$ 4, taupatías, alfa-sinucleinopatías y prionopatías  
*Isidro Ferrer.* 161
- Neuro y miopatías inflamatorias. Importancia de su diagnóstico para un tratamiento correcto.  
*Carmen Navarro.* 164
- Encefalopatías espongiiformes. Criterios de diagnóstico y protocolos de actuación.  
*T. Muñón, I Amat, G Delgado.* 168
- Gliomas. Factores pronósticos.  
*Miguel Idoate.* 174

### PATOLOGÍA OSTEOARTICULAR NO NEOPLÁSICA.

- Enfermedades metabólicas: estudio de los osteoblastos en pacientes con HIV-1.  
*Sergio Serrano.* 179
- Enfermedades metabólicas: osteodistrofia renal.  
*Fernando López Barea.* 180
- Osteonecrosis.  
*Juan Carlos Lorenzo Roldán* 183
- Lesiones fibrosas y fibrohistiocíticas óseas no neoplásicas.  
*Imelda González Mediero.* 185
- Enfermedades sistémicas.  
*José Vila Torres.* 188
- Quistes óseos.  
*Javier Pérez Villanueva.* 189
- Patología sinovial.  
*Juan María Loizaga Iriondo.* 191
- Patología en relación con las prótesis articulares.  
*Fernando López Barea* 195
- Enfermedades articulares.  
*Francisco J. Martínez Tello* 198

### REGISTROS HOSPITALARIOS DE TUMORES (RHT).

- Información general sobre cáncer. Situación de los registros de cáncer en España.  
*Teresa Cuchí.* 202
- Métodos de trabajo.  
*M<sup>a</sup> Victoria Folgueras.* 207
- Control de calidad e información generada por los RHT.  
*Francisco Colina* 211
- Presente y futuro de los RHT.  
*Alfredo Matilla.* 215

### PATOLOGÍA HEPÁTICA

- Valoración de la biopsia hepática post-reperusión en el trasplante.  
*Helena Allende.* 218
- Nódulos hepatocelulares :“Guía Diagnóstica”.  
*Francisco Colina.* 221
- Patología en la pieza de retrasplante.  
*Clara Salas, Josefina Menéndez y Alberto .Anaya.* 226

### PATOLOGÍA PEDIÁTRICA.

- Hepatoblastoma.  
*Helena Allende.* 230

# CURSOS CORTOS

## NEUROPATOLOGÍA.

### APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO NEUROPATOLÓGICO DE LAS DEMENCIAS. AMILOIDE $\beta$ A4, TAUPATIAS, ALFA-SINNUCLEINOPATIAS Y PRIONOPATIAS

Isidro Ferrer

Unidad de Neuropatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipes de España, Universidad de Barcelona, campus de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

El estudio de las demencias se ha convertido en pocos años en un tema complejo. Se conocen con mucho mayor detalle las alteraciones celulares y moleculares de enfermedades antiguas y han aparecido enfermedades nuevas cuyos perfiles clínicos, neuropatológicos, bioquímicos y genéticos se han ido delimitando en relativamente poco tiempo. Muchas enfermedades neurodegenerativas, y entre ellas las que cursan con demencia, están relacionadas con alteraciones proteicas que determinan la acumulación de formas anormales de estas proteínas en el espacio extracelular o en el interior del citoplasma de las neuronas y de las células gliales. Algunas enfermedades del sistema nervioso central que presentan modificaciones específicas de determinadas proteínas se encuentran en la siguiente tabla:

#### Expresión anormal de proteínas en enfermedades neurodegenerativas humanas

**Amiloide  $\beta$  A4:** enfermedad de Alzheimer (•) (F)

**tau fosforilado:** taupatías (\*) (F)

- enfermedad de Alzheimer
- síndrome de Down
- enfermedad de Pick
- parálisis supranuclear progresiva
- degeneración córtico basal
- enfermedad de los granos argirófilos
- demencia ligada al cromosoma17

**a -sinucleína:** a -sinucleinopatías (\*) (•) (F)

- enfermedad de Parkinson, tipo cuerpo de Lewy
- demencia con cuerpos de Lewy (enfermedad de cuerpos de Lewy difusa
- atrofia multisistémica, incluyendo atrofia olivopontocerebelosa, degeneración estriato-nígrica y síndrome de Shy-Drager

**proteína priónica (PrP):** prionopatías (•) (F)

- enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- insomnio fatal familiar
- síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y otras prionopatías hereditarias

**ABri:** demencia familiar británica (•) (F)

**neuroserpina:** encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión de neuroserpina ( ) (F)

enfermedades con repeticiones de tripletes CAG (#) (F)

- huntingtina:** enfermedad de Huntington
- ataxina 1:** ataxia espino-cerebelosa tipo 1
- ataxina 3:** enfermedad de Machado-Joseph
- atrophin1:** atrofia dentato-rubro-pálido-luisana

acumulación de **neurofilamentos** y **ubiquitina:** varias enfermedades, p.e.

- esclerosis lateral amiotrófica ( ) (F)

- (•): productos amiloidogénicos
- ( ) : inclusiones intracitoplásmicas neuronales y gliales
- (#): inclusiones intranucleares
- (F): casos familiares relacionados con anomalías genéticas determinadas

En esta revisión se resumen, en forma de cuadros esquemáticos, los aspectos clínicos, neuropatológicos y genéticos diferenciales de algunas de estas enfermedades que cursan o pueden cursar con deterioro intelectual y demencia:

### **Enfermedad de Alzheimer**

*Clínica:* Pérdida de memoria, síndrome de afasia, apraxia, agnosia, demencia.

*Claves neuropatológicas:* **degeneración neurofibrilar, hilillos en el neuropilo** (depósitos de **proteína tau** fosforilada en neuronas), **depósitos de amiloide  $\beta$  A4** en **placas seniles** (placas difusas y placas seniles) y en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales (**angiopatía amiloidea**). Predominio de lesiones en archi-, paleo- y neocorteza, pero también en el diencefalo y en el tronco del encéfalo.

*Criterios diagnósticos:* CERAD, estadios de Braak y Braak según la distribución de la degeneración neurofibrilar.

*Formas comunes:* inicio >60 años, asociadas a presencia de alelo ApoE-e4

*Formas familiares (10%):* inicio precoz (<60 años), asociadas a mutaciones en el gen del precursor del amiloide (APP) en el cromosoma 21, en el gen de la presenilina 1 (PS1) en el cromosoma 14, o en el gen de la presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1.

### **Enfermedad de Pick**

*Clínica:* trastornos de personalidad y de comportamiento, desinhibición, deterioro del lenguaje, pérdida de memoria y de funciones intelectuales.

*Claves neuropatológicas:* atrofia frontotemporal severa. Predominio de afectación cortical con **neuronas balonadas** y **cuerpos de Pick**, particularmente importantes en el complejo del hipocampo incluyendo fascia dentada. *Cuerpos de Pick:* redondos, inmunorreactivos para **proteína tau** fosforilada, filamentos fosforilados y ubiquitina.

Células gliales inmunorreactivas para *tau* fosforilada.

*Formas familiares:* raras.

### **Parálisis supranuclear progresiva**

*Clínica:* bradiquinesia, rigidez axial, trastorno de la marcha, inestabilidad postural, oftalmoplegia supranuclear vertical, disartria, disfagia, deterioro cognitivo.

*Claves neuropatológicas:* **degeneración neurofibrilar** e **hilillos en el neuropilo** (depósito de **proteína tau** fosforilada en neuronas). Predominio en tronco del encéfalo y diencefalo. **Inclusiones gliales inmunorreactivas para tau** fosforilado en astrocitos y oligodendrocitos.

*Formas familiares:* son raras.

### **Degeneración córticobasal**

*Clínica:* rigidez y movimientos involuntarios de carácter asimétrico, mioclonias, apraxia, fenómeno de la mano extraña, parálisis supranuclear, deterioro cognitivo.

*Claves neuropatológicas:* **neuronas acromáticas**, balonadas, con acumulaciones de neurofilamentos, en la corteza cerebral. **Depósitos de proteínas tau fosforiladas en neuronas** del diencefalo y, en menor proporción, en el tronco del encéfalo. **Depósitos de tau en células gliales:** astrocitos (placas astrocitarias) y en células oligodendrogiales.

## **Demencia frontotemporal Y demencia frontotemporal con amiotrofia**

*Clínica:* cambios de personalidad y de comportamiento, desinhibición o retracción, pérdida de lenguaje, deterioro cognitivo. Trastorno extrapiramidal en algunos pacientes. Se encuentra atrofia muscular en la variante con amiotrofia

*Claves neuropatológicas:* Pérdida neuronal y espongirosis en las capas superiores de la corteza cerebral frontal y temporal. Discretos depósitos inmunorreactivos para ubiquitina en neuronas de la corteza cerebral, circunvolución dentada y tronco del encéfalo, especialmente en formas con amiotrofia.

*Formas familiares:* en un 10%; es preciso descartar formas ligadas al cromosoma 17.

## **Síndromes con demencia ligados al cromosoma 17**

Formas familiares de demencia frontotemporal con depósitos variables de proteínas *tau* fosforiladas en neuronas y células gliales.

## **Enfermedad de Huntington**

*Clínica:* movimientos involuntarios de tipo coreico o coreoatetósico, trastorno del equilibrio, disartria, rigidez; irritabilidad, deterioro cognitivo.

*Claves neuropatológicas:* **atrofia del caudado y del putamen**, atrofia cortical. Pérdida de neuronas medianas en núcleos estriados y astrocitosis reactiva. **Inclusiones intranucleares** inmunorreactivas para ubiquitina en las neuronas de las zonas afectas.

*Herencia:* repeticiones de tripletes CAG (normal, entre 11 y 30; EH, entre 36 y 120) en el gen de la huntingtina localizado en el cromosoma 4p16.3.

## **Demencia de cuerpos de Lewy**

*Clínica:* parkinsonismo, alucinaciones, curso fluctuante, deterioro intelectual, demencia.

*Claves neuropatológicas:* **cuerpos de Lewy en las mismas regiones que en la enfermedad de Parkinson** (sustancia negra *pars compacta*, *locus ceruleus*, núcleos del tronco del encéfalo, núcleos de prosencéfalo anterior, hipotálamo), junto a **cuerpos de Lewy corticales** y **neuritis distróficas**, todos ellos inmunorreactivos para ubiquitina y a **-sinucleína**. Localizaciones principales de cuerpos de Lewy de tipo cortical: corteza temporal profunda, incluyendo paleocórtex, circunvolución del cíngulo, amígdala.

Puede haber gran número de placas seniles y presencia de degeneración neurofibrilar en la “forma común” de enfermedad de cuerpos de Lewy difusa. Estas lesiones asociadas no se encuentran en la “forma pura” de la enfermedad.

## **Atrofia multisistémica**

*Clínica:* variantes olivopontocerebelosa, pálido-nígrica y neurovegetativa de tipo Shy-Drager.

*Claves neuropatológicas* además de la atrofia sistémica particular para cada variante: **inclusiones gliales** en células oligodendrogliales del tronco del encéfalo, cerebelo y sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y **neurales**, junto a neuritis distróficas, todas ellas inmunorreactivas para ubiquitina y a **-sinucleína**.

## **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

*Clínica:* evolución rápida, deterioro de la marcha, alucinaciones, mioclonias, demencia. Complejos periódicos punta/onda en el examen EEG. Examen positivo de proteína 14.3.3 .

*Claves neuropatológicas* además de la pérdida neuronal y astrocitosis reactiva: **degeneración espongiiforme** (microespongiosis confluyente del neuropilo) y **depósitos de proteína PrP resistente a proteasa**, de tipo sináptico o en placa.

*Formas familiares:* incidencia de un 10%. Además, existen prionopatías familiares del tipo Gerstmann-Sträussler-Scheinker y el insomnio fatal familiar. Todas ellas están asociadas a mutaciones del gen que codifica la PrP.

## Bibliografía

- The molecular and genetic basis of neurological diseases. Editors RN Rosenberg, SB Prusiner, S DiMauro, RL Barchi, Butterworth-Heinemann, Boston, Oxford, Johannesburg, Melbourne, New Delhi, Singapore, 1997
- Greenfield's Neuropathology, sixth edition. Editors DI Graham, PL Lantos, Arnold, London, Sydney, Auckland, 1997
- Neuropathology of dementing disorders. Editor WR Markesberry, Arnold, London, New York, Sydney, Auckland, 1998
- Non-Alzheimer degenerative dementias. Brain Pathology 8;1998
- Tau and synuclein in neuropathology. Brain Pathology 9;1999
- Cerebral Cortex vol. 14, Neurodegenerative and age-related changes in structure and function of cerebral cortex. Series editors EG Jones, A Peters, Plenum Publishers, New York, Boston, Dordrecht, London Moscow, 1999

## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Carmen Navarro  
Servicio de Anatomía Patológica y Neuropatología  
Hospital do Meixoeiro. Vigo

### Concepto y clasificación

Las miopatías inflamatorias (MI) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares subagudas o crónicas caracterizadas por la degeneración del músculo esquelético a través de determinados procesos inflamatorios.

Incluyen tres grandes grupos: a) las llamadas MI "idiopáticas" o adquiridas, de etiología desconocida; b) las MI asociadas a enfermedades sistémicas, y c) las MI de etiología conocida viral, parasitaria o bacteriana.

Entre las MI adquiridas se encuentran tres grandes entidades: Polimiositis (PM), Dermatomiositis (DM) y Miositis por Cuerpos de Inclusión (IBM), cada una de las cuales tiene características distintivas; pueden aparecer de forma aislada o en conexión a enfermedades sistémicas o neoplásicas.

Aunque la PM y la DM han sido consideradas durante años patogénicamente similares, es actualmente claro que son dos entidades separadas con características clínicas, morfológicas e inmunopatológicas diferentes, así como con factores pronósticos distintos.

### *Dermatomiositis*

La DM es más frecuente en las mujeres que en los hombres, con una relación mujer-hombre de 3:1, y una incidencia aproximada de 0,6 por 100.000 habitantes. La PM es extremadamente rara en la juventud, pero la DM afecta a jóvenes y adultos. Característicamente, la DM debuta con afectación cutánea prominente y síntomas musculares. La afectación cutánea incluye rash, muy llamativo en la cara, con una disposición típica en heliotropo, coloración purpúrea y edema de los párpados superiores, y eritema del cuello y tronco con una distribución en V. En las manos pueden aparecer pápulas planas violetas, denominadas pápulas de Gottron, que también se presentan en otras partes del cuerpo y en las superficies extensoras de las articulaciones, exacerbadas por la exposición solar. De forma muy característica, en la base de las uñas se observan, por capilaroscopia, asas capilares dilatadas. En los jóvenes las alteraciones cutáneas son más prominentes que en el adulto.

Los síntomas musculares incluyen debilidad muscular proximal marcada, que puede progresar despacio o insidiosamente. Los músculos faciales están afectados sólo en casos avanzados, pero la musculatura faríngea y los músculos flexores del cuello sí lo están a menudo, causando disfagia e imposibilidad para mantener la cabeza erguida. La debilidad muscular está asociada a atrofia, y los músculos respiratorios pueden afectarse en casos severos. Las mialgias y el dolor a la presión de las masas musculares pueden ser prominentes. En los casos juveniles, se pueden encontrar calcificaciones subcutáneas en los estudios radiológicos.

Los niveles de creatín quinasa (CK) están constantemente elevados, hasta 20 o 50 veces lo normal, e indican la liberación de enzimas musculares secundario a la necrosis muscular. Excepcionalmente, los enzimas séricos son normales, especialmente cuando los fenómenos inflamatorios están restringidos a la infiltración perimisial con escaso daño muscular. Otros enzimas séricos como el aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, lactodeshidrogenasa y aldolasa pueden estar igualmente elevados.

El examen electromiográfico muestra un patrón miopático con unidades polifásicas de baja amplitud, aumento de la actividad espontánea con fibrilaciones, ondas positivas agudas y descargas repetitivas.

Los mecanismos inmunopatológicos implicados en la producción de la DM son esencialmente diferentes de los implicados en la PM. En la DM los infiltrados inflamatorios, un hallazgo prácticamente constante en las MI, predominan en el perimio y alrededor de los vasos, siendo más escasos en el endomio. Están formados preferentemente por linfocitos B con una mayor proporción de linfocitos CD4+ que de linfocitos supresores citotóxicos CD8+. El número de macrófagos es variable pero la invasión de la fibra muscular no necrótica por linfocitos citotóxicos, que es el mecanismo patogénico básico en la PM, está prácticamente ausente. Se sugiere por lo tanto, que el mecanismo inmunológico en la DM está humoralmente mediado. Este proceso inmunológico actuaría directamente contra la microvasculatura con depósitos de complejo de ataque membranólítico (MAC) en los capilares. De esta forma, en los vasos endomiales se observan lesiones diversas, especialmente a nivel ultraestructural, que concluyen con la necrosis capilar y consecuentemente reducción del número de capilares. Se supone que la lesión capilar y los depósitos de MAC preceden al proceso muscular.

La disminución de capilares produce necrosis y atrofia de las fibras musculares dando lugar a la llamada atrofia perifascicular, clave en el diagnóstico morfológico de esta enfermedad; si la oclusión afecta a vasos de mayor calibre se pueden producir infartos de una cierta extensión con ulterior sustitución colágena y fibrosis.

Ultraestructuralmente, las células endoteliales aparecen hinchadas, con engrosamiento o duplicación de membranas basales, llegando incluso a la desaparición de las paredes vasculares formando el llamado “fantasma capilar”, masa de material de membrana basal entre restos membranosos y celulares y observable solo con microscopía electrónica o inmunohistoquímica. En un número elevado de capilares se encuentran, en las células endoteliales y preferentemente cerca de la membrana nuclear externa, inclusiones túbulo-reticulares altamente características (TRI) de 35 a 40 nm dispuestas en grupos irregulares de hasta 0.2 a 2.5 micras. Más excepcionalmente, las TRI pueden aparecer en macrófagos, fibroblastos o células satélites. Se supone que estas inclusiones son debidas a alteraciones y proliferación del retículo endoplásmico, relacionadas con la producción celular de interferón. No se encuentran nunca en casos de PM o de IBM.

#### *Polimiositis*

Como en la DM, la PM es más frecuente en mujeres que en hombres (3:1) y su incidencia es similar. Los casos juveniles son excepcionales y las lesiones cutáneas no son una característica de la enfermedad. El cuadro clínico es menos específico que el de la DM. Se presenta con debilidad proximal progresiva de comienzo lento y atrofia muscular en etapas avanzadas, sin afectación facial ni ocular. A diferencia de la DM no suelen presentarse mialgias ni dolor a la palpación. Los niveles de CK están elevados y el EMG muestra un patrón miopático.

Histológicamente, los infiltrados inflamatorios son más abundantes en el endomio e invaden fibras musculares no necróticas. En la PM los linfocitos T supresores-citotóxicos (CD8+) invaden y destruyen las fibras musculares normales, dando lugar al fenómeno típico de “invasión parcial” seguido de un componente macrofágico de intensidad variable.

Los linfocitos B son escasos o inexistentes, más abundantes en las áreas perivasculares y prácticamente ausentes en el endomio.

Por inmunoelectromicroscopía se ha demostrado que los macrófagos que invaden las fibras contienen escasas vacuolas heterofágicas, y actúan por lo tanto de forma predominantemente citotóxica y no fagocítica. Característicamente, las fibras musculares expresan de forma clara el antígeno “major-histocompatibility-complex Class I (MHC-I)” que no se expresa en el sarcolema de las fibras musculares normales. Las tinciones histoquímicas de rutina pueden mostrar alteraciones en el patrón intermiofibrilar como fibras “apolilladas” o aumento de gotas lipídicas, especialmente en las fibras en vías de degeneración y miofagia.

Un alto porcentaje de casos de PM y DM muestra anomalías en el inmunomarcaje de la distrofina y de la utrofina. Según algunos autores, la actividad proteásica de las células inflamatorias puede afectar a la distrofina, con sobre-expresión de utrofina consecuentemente. Sin embargo, esta teoría no ha sido probada. Las alteraciones ultraestructurales de la PM son inespecíficas e incluyen aumento de lípidos neutros, invasión de la fibra por linfocitos, diversos grados de degeneración y necrosis, presencia de cuerpos citoplásmicos o filamentosos y alteraciones de la banda Z.

#### *Asociación con otras enfermedades y manifestaciones extramusculares de las MI*

Las miopatías inflamatorias pueden estar asociadas a enfermedades autoinmunes o neoplásicas. Las manifestaciones extramusculares incluyen artralgias, fenómeno de Raynaud, fiebre, pérdida de peso, anormalidades cardíacas y pulmonares. La afectación pulmonar puede preceder a los síntomas musculares hasta en un 10% de los casos y aproximadamente en 50% de éstos tiene anticuerpos anti-Jo-1 positivos.

En la DM la asociación con neoplasias está bien establecida, con una frecuencia del 6 al 45%, mientras que en la PM la asociación es incierta, con porcentajes muy variables dependiendo de los autores, desde 0 a 28%. Al igual que ocurría con la afectación pulmonar, la neoplasia puede anteceder el inicio de la MI; generalmente, la extirpación de la neoplasia mejora la sintomatología muscular en las MI, y las CK pueden también descender. Hay algunos tipos de neoplasia que se consideran más frecuentemente asociadas a MI, aunque el tipo y la localización están más directamente relacionados con la edad. Los carcinomas de ovario y gástrico se encuentran entre los más

frecuentes. En los pacientes con MI se debe realizar una investigación completa y periódica según la evolución con el fin de descartar una neoplasia oculta.

Además de a las neoplasias, las miopatías inflamatorias pueden estar asociadas a otras enfermedades sistémicas, especialmente conectivopatías, lo que ha dado lugar al término síndrome “overlap” que indica la presencia de dos enfermedades diferentes. Las conectivopatías presentan signos de MI en aproximadamente un 20% de los pacientes, aunque el verdadero síndrome overlap corresponde sólo a DM y esclerosis sistémica (SS), y enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD). Los pacientes con el síndrome de overlap que combinan DM y SS pueden manifestar un anticuerpo antinuclear dirigido contra un complejo proteico nucleolar.

#### *Miositis por cuerpos de inclusión*

Aunque inicialmente englobadas en un solo grupo, actualmente se distingue la llamada “miopatía por cuerpos de inclusión” hereditaria, ya sea de herencia autosómica recesiva o autosómica dominante, y la denominada “miositis por cuerpos de inclusión” que es siempre esporádica (sIBM). La forma esporádica es más frecuente en hombres, con una relación de al menos tres hombres por cada mujer, y ocurre preferentemente a partir de los 50 años. El cuadro clínico es diferente al de la DM. La debilidad y la atrofia muscular son más prominentes distalmente, el comienzo es insidioso y el curso de la enfermedad, lento. El déficit del extensor del pie y del flexor de los dedos puede ser un signo precoz y una clave para el diagnóstico en un alto porcentaje de casos. La debilidad y atrofia prominentes del cuádriceps con la combinación de debilidad distal y proximal, es una presentación clínica característica. La afectación muscular asimétrica es a menudo frecuente. La ausencia de reflejos tendinosos profundos y la afectación distal puede inducir al diagnóstico erróneo de afectación neurogénica. En un tercio de los casos puede haber disfagia, que incluso puede ser una manifestación inicial. La debilidad de músculos faciales aparece en un porcentaje similar de casos. Los niveles de CK son normales o discretamente elevados.

En la EMG, se puede observar un patrón neurógeno o mixto miopático-neurógeno. En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza en base a los hallazgos de la biopsia muscular, pero puede ser sospechado dada la falta de respuesta a la corticoidoterapia, al contrario que la PM.

La sIBM obedece al mismo mecanismo inmunológico que la PM, en la que la actividad citotóxica mediada por linfocitos T se desencadena contra un antígeno desconocido expresado por las fibras musculares. En las dos enfermedades, los infiltrados inflamatorios están compuestos preferentemente por linfocitos T, CD8+ y por un número variable de macrófagos. Los infiltrados inflamatorios son especialmente endomisiales e invaden las fibras no necróticas, dando lugar a degeneración, necrosis y miofagia. El antígeno MHC clase I se sobre-expresa en el sarcolema de las fibras musculares. No se ha demostrado expresión de MHC tipo II. La inflamación endomisial es por lo tanto similar a la de la PM, aunque menos severa; además y de forma característica, se encuentran pequeñas fibras anguladas aisladas o en pequeños grupos y vacuolas ribeteadas o “rimmed-vacuoles”. Éstas consisten en inclusiones granulares alrededor de pequeñas vacuolas citoplásmicas, basófilas con la hematoxilina-eosina y rojas con el tricrómico de Gomori modificado. Es característico el depósito intracelular de  $\beta$ -amiloido Rojo Congo positivo. También se describen depósitos ubiquitín positivos, de proteína Tau fosforilada y de proteína priónica celular (PrPc).

Ultraestructuralmente, las vacuolas ribeteadas contienen material membranoso, figuras pseudo-mielínicas y cuerpos densos, todos ellos característicos de las vacuolas autofágicas, además de filamentos no ramificados, orientados irregularmente o de forma paralela, de 15-20 nm de diámetro y longitud variable, intracitoplásmicos e intranucleares.

La asociación de enfermedad autoinmune en la IBM es menos común que en otras MI, pero puede ocurrir. La asociación con neoplasia no ha sido referida.

*Otras miopatías inflamatorias* son la Miositis focal, la Miopatía inflamatoria asociada a infección por HIV, la Miopatía sarcoidea y la fascitis o miositis eosinofílica, además de las virales y parasitarias. La denominada “miofascitis macrofágica”, de histología peculiar, descrita en 1997 de forma pseudo-epidémica, se ha relacionado con la inyección local de vacunas con aluminio en su excipiente.

#### REFERENCIAS

- Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, Wolfe GI, Katz JS, Bryan WW, Barohn RJ. *Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries*. Ann Neurol 1996; 40: 581-586.
- Askanas V, Engel WK. *Sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies*. Arch Neurol 1998; 55: 915-920.
- Banker BQ. *Inflammatory myopathies. Parasitic myositis* (Chapter 55). In Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): Myology. 2d ed. McGraw-Hill, 1994, pp 1438-1460.



- Banker BQ. Inflammatory myopathies. *Other inflammatory myopathies* (Chapter 56). In Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*. 2d ed. McGraw-Hill, 1994, pp 1461-1486.
- Blume G, Pestronk A, Frank B, Johns DR. *Polymyositis with cytochrome oxidase negative muscle fibres*. *Brain* 1997; 120: 39-45.
- Chariot P, Ruet E, Authier FJ, Labes D, Poron F, Gherardi R. *Cytochrome c oxidase deficiencies in the muscle of patients with inflammatory myopathies*. *Acta Neuropathol* 1996; 91: 530-536.
- Dalakas MC. *Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis*. *N Engl J Med* 1991; 325:1487-1498.
- Dalakas MC. *Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle diseases*. *Arch Neurol* 1998; 55: 1509-1512.
- De Bleecker JL, Engel AG. *Immunocytochemical study of CD45 T cell isoforms in inflammatory myopathies*. *Am J Pathol* 1995; 146: 1178-1187.
- Engel AG, Hohlfield R, Banker BQ. Inflammatory myopathies. *The polymyositis and dermatomyositis syndromes* (Chapter 51). In Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*. 2d ed. McGraw-Hill, 1994, pp 1335-1383.
- Fladby T, Kampman MT, Loseth S, Lindel S, Mellgren SI. *Human leukocyte antigen class I in polymyositis: leukocyte infiltrates, regeneration, and impulse block*. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1534-1540.
- Fleckenstein JL, Reimers CD. *Inflammatory myopathies. Radiologic evaluation*. *Radiol Clin North Am* 1996; 34(2): 427-439.
- Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Authier FJ, Laforet P, Belec L, Figarella-Branger D, Mussini JM, Pellissier JF, Fardeau M. *Macrophagic myofasciitis: an emerging entity*. *Lancet* 1998; 352: 347-352.
- Horvath R, Fu K, Johns T, Genge A, Karpati G, Shoubridge EA. *Characterization of the mitochondrial DNA abnormalities in the skeletal muscle of patients with inclusion body myositis*. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57(5): 396-403.
- Lepidi H, Frances V, Figarella-Branger D, Bartoli C, Machado-Baeta A, Pellissier JF. *Local expression of cytokines in idiopathic inflammatory myopathies*. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24 : 73-79.
- Luciano CA, Dalakas MC. *Inclusion body myositis: No evidence for a neurogenic component*. *Neurology* 1997; 48: 29-33.
- Mantegazza R, Bernasconi P, Confalonieri P, Cornelio F. *Inflammatory myopathies and systemic disorders: a review of immunopathogenetic mechanisms and clinical features*. *J Neurol* 1997; 244: 277-287.
- Mendell JR. *Sporadic inclusion-body myositis: clinical and laboratory features and diagnostic criteria*. In Askanas V, Serratrice G, Engel WK (eds): *Inclusion-body myositis and myopathies*. Cambridge University Press, 1998, pp 107-115.
- Mikol J, Engel AG. Inflammatory myopathies. *Inclusion body myositis* (Chapter 52). In Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*. 2d ed. McGraw-Hill, 1994, pp 1384-1398.
- Olivé M, Martinez-Matos JA, Montero J, Ferrer I. *Apoptosis is not the mechanism of cell death of muscle fibers in human muscular dystrophies and inflammatory myopathies*. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1328-1330.
- Prayson RA, Cohen ML. *Ubiquitin immunostaining and inclusion body myositis: study of 30 patients with inclusion body myositis*. *Hum Pathol* 1997; 28(8): 887-892.
- Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL, Nägele M, Witt TN, Pongratz DE, Vogl TJ. *Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults*. *J Neurol* 1994; 241: 306-314.
- Santorelli FM, Sciacco M, Tanji K, Shanske S, Vu TH, Golzi V, Griggs RC, Mendell JR, Hays AP, Bertorini E, Pestronk A, Bonilla E, DiMauro S. *Multiple mitochondrial DNA deletion in sporadic inclusion body myositis: a study of 56 patients*. *Ann Neurol* 1996; 39: 789-795.
- Spagnolo DV, Armstrong JA, Papadimitriou JM, Henderson DW. *Lymphoid system, including immunopathology* (Chapter 29). In Papadimitriou JM, Henderson DW, Spagnolo DV (eds): *Diagnostic ultrastructure of non-neoplastic diseases*. Churchill Livingstone, 1992, pp 641-694.
- Targoff IN. *Immune manifestations of inflammatory muscle diseases*. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20(4): 857-880.

# ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES: CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN

T. Tuñón, I. Amat, G. Delgado.  
Neuropatología y Neurología. Hospital de Navarra.

## I.- Introducción

A finales del año pasado, la aparición en España de los primeros casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) provocó una gran alarma social. En pocas semanas, el consumidor español pasó de no conocer prácticamente nada de la EEB a recibir una avalancha de informaciones ciertamente preocupantes y una cascada de normas para preservar su salud. La información no ha estado exenta de contradicciones y de rectificaciones. No es ningún secreto que la EEB llegó por sorpresa a la opinión pública de nuestro país. Pero hay que decir que no ha ocurrido así con la comunidad científica. En España la vigilancia de estas enfermedades comienza en 1995 cuando, ante los primeros casos en el Reino Unido de la llamada nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (vCJ), se crea un Registro Nacional en el Centro Nacional de Epidemiología. Lo hace al amparo de una acción concertada con otros países europeos. Este registro se alimenta de una Red Nacional de Vigilancia, integrada por dos representantes de cada comunidad autónoma, un coordinador clínico y uno epidemiológico. La Anatomía Patológica se encuentra representada en algunas de estas comunidades.

Hasta la aparición de la EEB y su posterior transmisión al hombre, las encefalopatías espongiformes humanas eran enfermedades poco frecuentes (1 caso por millón de habitantes y año). Su peso específico en la Salud Pública era prácticamente desdeñable. En términos cuantitativos (incidencia), salvo en el Reino Unido, sigue siendo un problema mucho menos importante que otros como las enfermedades vasculares, el cáncer, el SIDA o las enfermedades profesionales. La importancia se la dan los hechos de que son enfermedades mortales, que carecen hoy de tratamiento, que todavía no se puede prever las dimensiones futuras de la epidemia humana transmitida por los bovinos, y que por primera vez el agente transmisible ha roto el concepto de "barrera de especie".

## II- Función del patólogo

El objetivo de esta ponencia en un Congreso Nacional de Anatomía Patológica es poner sobre la mesa la necesidad imperativa de que los patólogos colaboremos en el conocimiento de este grupo emergente de enfermedades. En 1996, fecha de aceptación por parte de la comunidad científica inglesa de la presencia de casos de ECJ "inhabituales", consecuencia de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), Polo y Berciano escribieron una editorial en una revista española titulado "Las vacas, locas. Los neurólogos en su sitio". En este artículo nos instaban a los patólogos a que colaboráramos en el conocimiento de éstas enfermedades dado que su diagnóstico de certeza es patológico. Recomendamos su lectura y para los más interesados en el tema sugerimos también un artículo del mismo autor sobre la historia de las encefalopatías transmisibles humanas (EETH), que como comenta el propio autor podría ser el argumento para una película de "Indiana Jones", en el cual se mezclan indígenas caníbales con premios Nobel, epidemias de locura, desafíos a la biología tradicional, asesinatos, misioneros ejerciendo la medicina preventiva etc. Si los servicios y departamentos de Anatomía Patológica se niegan a hacer las autopsias no se conocerá fehacientemente la epidemiología de estas enfermedades ni la biología y el mecanismo de acción de los priones. Uno de cada cuatro casos sospechado clínicamente no se confirma en autopsia y esto significa que el Registro español tendrá un margen de error muy elevado. Es muy probable además que los servicios de Anatomía Patológica hayan realizado autopsias de EETH que se han podido confundir con demencias degenerativas u otras patologías. La IHQ para la PrPsc tras digestión con proteinasa K puede permitir aún el estudio retrospectivo.

Hay que recordar lo que todo el mundo sabe: no hay ningún caso comprobado de ECJ o de otra enfermedad por priones debido a transmisión ocupacional. Todos los casos que se han declarado en personal sanitario, ningún patólogo hasta el momento, son debidos a otras causas y la incidencia no es mayor en este colectivo que en el conjunto de la población.

La cuestión de si se debe obligar o no a la realización de las autopsias es un tema delicado y que puede dar lugar a posicionamientos individuales difíciles de resolver en ocasiones. No obstante se produce la paradoja de existir

una orden ministerial que obliga a los clínicos en el plazo de 48 horas a declarar la enfermedad y a los patólogos no se les obliga a hacer la autopsia. Por lo tanto, se están declarando probablemente casos que no lo son (hasta un 25%). Confiamos que se vayan dando pasos legales y de organización para que no se quede ningún caso sin diagnóstico o al menos que si así ocurre no sea por falta de profesionalidad de los médicos.

La incidencia futura de la vCJ es todavía desconocida. La previsión por cálculos matemáticos es difícil de hacer teniendo en cuenta que el período de incubación todavía no se conoce con certeza. Por ello aunque en ámbitos extramédicos se debe ser prudente, no se descarta la posibilidad de que sean cientos de miles los pacientes que desarrollen la enfermedad en los próximos años (informe del CNE ISC III de diciembre del 2000). Hay dos curvas estadísticas, la evolución del Kuru en la población de Nueva Guinea y la evolución de la EEB en el Reino Unido, que demuestran que la enfermedad se puede erradicar con medidas preventivas. Pero recientemente hay una curva estadística preocupante, la curva suiza, que demuestra un nuevo pico de incidencia en los bóvidos, que puede indicar que el prion está en las zonas de pasto.

Dos son los grandes retos a conseguir en esta patología. En primer lugar un test in vivo a los animales que permita sacrificar solamente a aquellos que han contraído la enfermedad (en el momento actual no hay ningún test validado oficialmente) y en segundo lugar un tratamiento médico de los pacientes que se diagnostican precozmente.

Además del interés diagnóstico la autopsia aportará datos de la cepa infectante, la biología del prion, su forma de infectar, las vías de entrada, la diseminación en el SNC la causa de la muerte de las neuronas y un largo etcétera de intrigantes preguntas que surgen día a día en estas enfermedades. Una de estas cuestiones es por qué la selectiva vulnerabilidad de las neuronas, habiendo sido demostrada la presencia abundante de PrP en diferentes células y concretamente en los linfocitos B y sin embargo no hay linfopenia.

### **III ¿Qué es el prion?**

Prion es el término acuñado por el Premio Nobel de Medicina 1997 Prusiner, que significa "sólo proteína". Los priones son partículas protéicas infecciosas que se diferencian de virus y viroides por las siguientes características: carecen de ácidos nucleicos, no se destruyen por ebullición (lo hacen a 133°C a una presión de 3 atmósferas durante 20 minutos), no se destruyen con los desinfectantes habituales (sí con el ácido fórmico), son muy resistentes a la descomposición biológica, pueden sobrevivir en el suelo durante muchos años, son resistentes a las proteasas, no provocan respuesta inflamatoria ni inmune y su diana es el sistema nervioso central. Infectan por contacto y provocan un efecto destructivo de las neuronas que se acelera progresivamente conocido como "efecto dominó".

En los diferentes tejidos del organismo, existe una proteína priónica normal también llamada proteína priónica celular (PrPc). Su concentración es máxima en el SNC y linfocitos B y su función es desconocida. El contacto con la forma patógena de esa proteína (PrPsc o PrPres) o la herencia de la formas mutadas es lo que produce la enfermedad. Esto se conoce a través de la obtención de ratones nulos para la proteína (PrPc) que no desarrollan la enfermedad. El gen que codifica esta proteína está en el cromosoma 20 en el hombre y en los bóvidos en el cromosoma 3. Hasta el momento se sabe que la vECJ y la EEB sólo ha afectado a seres humanos y bóvidos homocigotos para metionina (MM) en el codon 129. Este hecho es otra de las incógnitas de la enfermedad pues indicaría una susceptibilidad genética para padecer la enfermedad. Sin embargo en el Kuru se ha observado que individuos heterocigotos (MV) desarrollaron la enfermedad muchos años más tarde, hasta 40. Esta es una importante incógnita de cara a la evolución de la epidemia de vECJ.

Se han hallado varias cepas diferentes de priones. El prion de la EEB y el de vECJ pertenecen a la misma cepa, la tipo 4. En las formas clásicas de CJ pueden coexistir en el mismo cerebro las cepas 1 y 2

### **IV - Encefalopatías espongiiformes transmisibles en animales**

No vamos a dedicar tiempo a su descripción ya que en este mismo congreso un experto, el Dr G<sup>a</sup> Jalón, precedido de una introducción de Dr Ariza, dedicará un espacio especial a las formas de afectación animal. Enumeraremos algunas de ellas, las más comunes:

-Encefalopatía espongiiforme bovina (EEB)

El primer caso conocido de EEB se remonta a 1985, en una vaca frisona adulta, en Gran Bretaña. Gran Bretaña no comunicó la epidemia oficialmente hasta 1988. El pico de la epidemia bovina se dió en Enero del 93. Los dos primeros casos en seres humanos se describen en 1995 y la relación con la EEB fue admitida por los científicos en el año 1996. Los estudios neuropatológicos de los cerebros de estos animales demuestran una mayor afectación de los ganglios de la base, tronco del encéfalo y sustancia gris periacueductal. La corteza se respeta.

Recientemente se han publicado algunos resultados de un estudio epidemiológico sobre un acúmulo de cinco pacientes fallecidos por vECJ en una zona delimitada del Reino Unido (Quenisborough). Compartían carne de dos carnicerías próximas.

**Se demuestra que un gramo de tejido nervioso infectado contamina al 70% de los bóvidos expuestos .**

El periodo de incubación de la vECJ en el hombre puede ser al menos de 16 años.

-Encefalopatía espongiiforme de ovejas y cabras (scrapie, tembladera, prurito lumbar). Se conoce en todos los países desde hace al menos 250 años. Sólo es desconocida en Australia y en Nueva Zelanda. La susceptibilidad varía de una raza a otra. Se transmite horizontal y verticalmente, por la placenta. Los síntomas aparecen entre los 2 y 5 años y el animal muere entre 1 y 6 meses después. Es llamativo el comportamiento del animal que se rasca el lomo continuamente por aparente prurito.

-Encefalitis transmisible del visón. Apareció en 1947 en EEUU en visones de granja. También se ha visto en Canadá y en Europa. Se manifiesta hacia los 7 meses. Se ha transmitido experimentalmente por inyección de extracto de cerebro del visón a la vaca y de ésta al visón. La causa parece la alimentación con desechos contaminados.

-Enfermedad debilitante crónica de los ungulados. Afecta tanto a ungulados domésticos como a salvajes; entre ellos el alce, el ciervo de pelo blanco y el de pelo negro, el gran kudu y el oryx arábigo. Se detectó en EEUU en 1967. Los síntomas aparecen entre los 2 y 7 años de edad. La vía de transmisión es todavía desconocida.

-Encefalopatía espongiiforme felina. Se vió por primera vez en gatos domésticos ingleses en 1990; con posterioridad en tigres, ocelotes y pumas de zoos británicos. Con toda probabilidad la enfermedad obedece al empleo de restos bovinos contaminados en la alimentación de los felinos.

#### **IV- Encefalopatías espongiiformes transmisibles en el hombre (EETH)**

En 1995, la unidad británica de vigilancia detectó algunos casos de ECJ en trabajadores de granjas afectadas de EEB. Posteriormente se confirmó que se trataba de formas de ECJ clásica y que no había mayor incidencia de la enfermedad en este tipo de trabajadores. En Octubre de 1995 se publicaron en The Lancet los dos primeros casos de lo que después se denominó nueva variante de ECJ (vECJ). En 1996, Will et al publicaron 10 casos de vECJ en pacientes británicos y definieron los rasgos clínicos propios de la enfermedad. Posteriormente, los mismos autores han definido las características neuropatológicas, bioquímicas e histopatológicas de la vECJ. En 1996 se publicó el primer caso francés. En 1997 había ya 27 casos registrados en Gran Bretaña. A fecha 1 de mayo de 2001 hay registrados 98 casos de vECJ en Europa entre los probables y los definitivos. Ninguno de los 3 pacientes franceses había estado nunca en Gran Bretaña. En los años 96 y 97 se realizaron estudios de transmisión de la EEB a ovinos, primates y ratones transgénicos, produciéndose en todos ellos una encefalopatía con los mismos rasgos neuropatológicos que la vECJ. Mediante Western blot se vio que el patrón de glicosilación del prion era el mismo en los bóvidos que en el hombre. Se alcanzó así un alto grado de evidencia de que la EEB y la vECJ estaban producidas por una misma cepa de prion con capacidad de atravesar la barrera de especie.

La extensión futura de la vECJ es todavía imprevisible y depende en gran parte del período de incubación, todavía desconocido. Si este período fuese de 5-10 años, los primeros pacientes se habrían infectado en la segunda mitad de la década de los 80, cuando la exposición a la EEB fue máxima. En tal caso, la incidencia previsible de la vECJ seguiría siendo muy baja. Por el contrario, la incidencia futura podría ser mucho más alta si el período de incubación fuese de 10-15 años. En esta segunda eventualidad, los pacientes se habrían infectado al comienzo de los 80, cuando la exposición a la EEB era todavía mínima. Según esta hipótesis, estarían infectados

actualmente, en período de latencia, muchos pacientes que estuvieron expuestos al prion hasta 1987, cuando se tomaron las primeras medidas contra la EEB. En esta misma hipótesis, los portadores asintomáticos del prion podrían transmitir la enfermedad a otros sujetos a través de exploraciones médicas invasivas, intervenciones quirúrgicas y donaciones de sangre y de tejidos (recordar el paciente de Quenisborough infectado 16 años antes). El estudio retrospectivo de amígdalas en más de 3.000 jóvenes británicos operados buscando proteína priónica ha resultado negativo. Teniendo en cuenta que la PrP<sup>sc</sup> se acantona precozmente en las células reticulares dendríticas, las previsiones más pesimistas de la vECJ serían de un máximo de 8.000 en toda Europa. Queda sin embargo por dilucidar, si los sujetos homocigotos (VV) o heterocigotos (MV) pueden tener un periodo de incubación mucho más largo como se ha comprobado en el Kuru. No hay pruebas fehacientes de transmisión de la ECJ ni de la vECJ a través de la sangre. No obstante, experiencias con el scrapie sugieren que los linfocitos B podrían ser mediadores de la llegada del prion al sistema nervioso central. Por todo ello, en algunos países se están tomando medidas para prevenir la posible transmisión sanguínea de la ECJ. Es discutible la utilidad de la leucorreducción en las transfusiones. La carga priónica es mucho mayor en las plaquetas y en el plasma que en los linfocitos. Hasta el momento no se sabe ningún caso de enfermo hemofílico con vECJ.

### Clasificación actual de las EETH.

#### Formas esporádicas

E CJ : clásica, variantes clínicas, etc

#### Adquiridas

Kuru

ECJ yatrogénica

Variante británica , vECJ.

#### Familiares

ECJ familiar

Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker

Insomnio familiar letal

Mutaciones atípicas

La más conocida y de más antiguo es la ECJ. La mayor parte de los casos (85%) son esporádicos y sólo un 10-15% son familiares, con transmisión autosómica dominante y mutaciones en el gen que codifica la PrP. Los sujetos homocigotos para metionina o valina en el codon 129 del gen que codifica la PrP (cromosoma 20) son más susceptibles a padecer ECJ, tanto esporádica como yatrogénica (este dato está por confirmar a largo plazo). El período de incubación en las formas yatrógenas varía de 1 a 20 años. La incidencia de ECJ es baja en todos los países, entre 1 y 1,5 casos por millón de habitantes y año. La incidencia real de casos no ha aumentado realmente pero ahora se declaran más casos de sospecha. En nuestro país es un buen ejemplo la comunidad cántabra en donde con un porcentaje de autopsias muy superior al del resto de las comunidades autónomas, el 15%, hay una aparente mayor incidencia de la ECJ. Las formas yatrógenas son hoy excepcionales. Las hormonas ya no se extraen de hipófisis de cadáveres sino por tecnología recombinante. La duramadre humana se ha sustituido por otros tejidos o por materiales sintéticos. El Kuru prácticamente está erradicado entre los indios Fore de Nueva Guinea Papua desde que han abandonó el canibalismo ritual. El insomnio familiar letal tiene un genotipo diferente de la ECJ. En España se han registrado 14 casos, la mayoría en el País Vasco. Todas estas encefalopatías son de evolución rápida, conduciendo a la muerte al año o menos de la aparición de los síntomas. La de evolución más prolongada, entre 1 y 10 años es el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker. Es todavía menos frecuente que la ECJ. Su transmisión es autosómica dominante y obedece también a mutaciones en el gen que codifica la PrP. Están establecidos los criterios diagnósticos de las encefalopatías espongiiformes transmisibles, a efectos de registro, propuestos por la Red española de vigilancia de las EETH. La proteína 14,3,3 es un marcador clínico importante, se determina en LCR y se considera que tiene un valor predictivo diagnóstico del 95% . Esta proteína lo que indica es destrucción neuronal por ello se detecta muchos procesos que no son EETH.

Además de la Red española de vigilancia epidemiológica que se encuentra dentro del grupo de vigilancia europeo (EUROCID), el estudio genético y la determinación de proteína 14.3.3 en España tienen como centro

de referencia el Centro de Microbiología del Instituto de Salud CIII en Majadahonda. En territorio Insalud el centro de referencia para Anatomía Patológica es el Hospital de Alcorcón. La SEAP ha solicitado que se creen más centros de referencia.

## **V-Neuropatología**

El pico de edad de la forma clásica de CJ ha aumentado y ha aparecido un paciente de 74 años afectado por la vCJ. Este dato así como la existencia de formas atípicas y de falsos positivos clínicos, en particular la demencia con cuerpos de Lewy difusos, hace inexcusable la autopsia, no sólo en la ECJ sino en todas las demencias.

a) Forma clásica o esporádica de CJ: Hay atrofia de localización variable según las formas clínicas y pigmentación ocre de la corteza cerebral y cerebelosa debido a la lipofuscina. El hipocampo, a diferencia de otras demencias está respetado. Excepto en la forma “panencefalopática” la sustancia blanca no está especialmente dañada. Hay espongiosis, gliosis, y pérdida neuronal.

La espongiosis en la ECJ suele ser transcortical o bien de capas profundas (no laminar ni superficial). Las vacuolas están en el neuropilo y en los somas neuronales y el tamaño oscila entre 20 y 200 micras.

El depósito de PrPsc en el tejido es clave en el diagnóstico. Esto se puede hacer mediante inmunohistoquímica tras digestión con proteinasa K (la PrPc desaparecerá y la PrPsc persiste) o bien por Western-blot. Además hay depósitos de  $\beta$ -amiloides por reactividad cruzada lo cual exige rigor en la metodología pues puede plantear problemas diagnósticos con la enfermedad de Alzheimer. La distribución de la proteína priónica es en placas, en vacuolas y en sinapsis.

b) Variante británica (vCJ): En estas formas la neuropatología difiere bastante de las formas esporádicas. Los cambios espongiiformes son casi inapreciables en la corteza y muy claros en los ganglios de la base. En la corteza y de forma muy manifiesta en la corteza cerebelosa hay un tipo peculiar de placas llamadas placas floridas que recuerdan a estructuras florales, constituidas por un núcleo denso de proteína PrP resistente a la proteinasa K, rodeado de vacuolas. En núcleos talámicos posteriores y mesencéfalo (sustancia gris periacueductal), astrocitosis marcada y pérdida neuronal; acúmulo masivo de PrPsc en placas, perineuronal y perivascular. La despoblación neuronal de la corteza, como en las formas esporádicas tiende a respetar el hipocampo. EL depósito de la PrP en amígdala y otros tejidos linfoides ha quedado demostrado y tiene valor diagnóstico. Se ha demostrado en el estudio retrospectivo del apéndice de un paciente con una apendicitis operado seis meses antes de aparecer el cuadro neurológico.

c) Gerstmann-Strausler-Scheinker (GSS) : Si el diagnóstico diferencial morfológico entre a y b es relativamente fácil, no ocurre así entre las formas familiares de ECJ y GSS. Ambas son tan similares que solamente recurriendo al estudio genético se pueden diferenciar. Morfológicamente hay numerosas espongiosis y placas de PrP proteinasa K resistente. Se han descrito además ovillos neurofibrilares y degeneración de la sustancia negra.

d) Insomnio familiar fatal: Esta enfermedad tan infrecuente, (de la cual hay un grupo de casos en España localizados en el País Vasco y Cantabria) se caracteriza por presentar una clínica de demencia de corta evolución y trastornos graves del sueño, (somnia de día e insomnio de noche). Tiene carácter familiar y anticipación en el tiempo de una generación a otra. Se observan lesiones talámicas y en las olivas bulbares (gliosis y pérdida neuronal, sin espongiosis apenas). Se ha demostrado la naturaleza priónica.

## **VI: Medidas a tomar en las autopsias de pacientes con sospecha de EETH**

Existen normas elaboradas por comités internacionales de consenso, tanto en lo que se refiere a la atención de los pacientes, riesgo de transmisión quirúrgica, como para la práctica de la autopsia y el posterior manejo de los residuos de esta y de los tejidos y preparaciones para estudio neuropatológico (Budka H 1995; Monge-Jodr  V. 2000; Alvarez M 1997; Giaccone G, 2000). Con estas normas, el riesgo de contagio por el personal sanitario es despreciable, muy inferior al de otras enfermedades como el SIDA o la hepatitis B. Con respecto a la protección de los trabajadores potencialmente expuestos a priones, existe el Real Decreto 664/1997 de 12 de Mayo (BOE, 24 Mayo 1977) con el que se traspone a España lo dispuesto en las Directivas Europeas 1990/679/CEE de 26 de Noviembre, 1993/88/CEE de 12 de Octubre y 1995/30/CEE de 30 de Junio.

## **VII : Perspectivas futuras de tratamiento**

Al día de hoy, no existe tratamiento alguno para las enfermedades por priones. Científicos de la Universidad Autónoma de Barcelona están desarrollando nuevas vías de desplegamiento de la PrPsc en bacterias a través de actuar sobre las Chaperoninas; otra vía posible sería, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, la inmunoterapia. Experimentos en ratones sugieren que el veneno de la cobra puede prevenir el desarrollo de las EET. Queda camino por recorrer.

### **BIBLIOGRAFIA**

- Ashraf H: UK Investigators put forward theory for vCJD cluster. (comentary) *Lancet* 2001; 357:9260
- Aucouturier et al. Prion diseases and the immune system. *Clin Immunol* 2000; 96:79-85.
- Alvarez M et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiformes transmisibles . Guía de información y recomendaciones . INSALUD 1997.
- Bateman D et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346:1155-1156.
- Britton TC et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346:1155.
- Brun A et al. Encefalopatías espongiformes transmisibles en animales. *Rev Neurol* 2000; 31:133-137.
- Budka H et al. Consensus Report. Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5:319-322.
- Collins S et al. Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic utility of 14-3-3 protein immunodetection in cerebrospinal fluid. *J Clin Neurosci* 2000; 7:203-208.
- De Pedro Cuesta J. Futuro y problemática se la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2000; 31:167-170.
- Escudero-Torrella J. Cronología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2000; 31:141-147.
- Ferrer I et al. Prion protein expression in senile plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2001; 102:49-56.
- Finkenstaedt M et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996; 199:793-798.
- Ghani AC et al. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406:583-584.
- García-Bragado F. Neuropatología de las encefalopatías espongiformes.  
<http://www.snc.es/cursos/demencias/priones/priones.htm>
- Hill AF et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389:448-450.
- Hill AF et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353:183-189.
- Ironsides JW et al. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000; 37:1-9.
- Lorains JW et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an elderly patient *Lancet* 2001; 357: 9265
- Monge-Jodra V. Medidas de seguridad y prevención frente a las enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2000; 31:161-167.
- Parchi P et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46:224-233.
- Polo JM y Berciano J. Las vacas, locas; los neurólogos, en su sitio. *Neurología* 1996; 11: 201-204.
- Polo, JM. Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas. *Rev Neurol* 2000; 31:137-141.
- Prusiner S B. Prions. ( Nobel Lecture 1997) *Proc.Natl.Acad. Sci USA* 1998 95: 13363-13383
- Prusiner S B. The prion diseases. *Brain Pathol* 1998; 8: 499-513.
- Puoti G et al. Sporadic CJD: co-occurrence of different types of PrPsc in the same brain. *Neurology* 1999; 53: 2173-2176.
- Saiz A et al. Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders *Ann Neurol* 1999; 46: 774-777
- Soto C et al. Reversion of prion protein . Changes by synthetic beta-sheet breaker peptides. *Lancet* 2000; 355:192-197.
- Wells G et al. The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathol* 1995; 5: 91-103.

-Will RG et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347:921-925.

-Zeidler M et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 2000; 355: 1412-1418.

-Zerr I et al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. Ann Neurol 2000; 48:323-329.

## **FACTORES PRONOSTICOS EN LOS GLIOMAS CON ESPECIAL REFERENCIA A LOS MARCADORES MOLECULARES DE UTILIDAD PRACTICA.**

Miguel Angel Idoate Gastearena. Dpto. de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.

### **I. Gliomas**

Son tumores de origen glial o neuroepitelial. Con este término se agrupan los astrocitomas, los oligodendrogliomas y los ependimomas. Son los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso, que afectan a niños y adultos. La incidencia poblacional estimada en nuestro medio de los gliomas malignos es de aproximadamente 4 casos por 100.000 habitantes/año. Si bien la incidencia poblacional de los gliomas no es muy alta en términos relativos la falta de un tratamiento eficaz supone un problema médico de gran importancia. Además, los gliomas, que representan el 71% de los tumores intracraneales de los pacientes de edades inferiores a 9 años, es el grupo tumoral con más prevalencia en este grupo de edad.

#### **1. Astrocitomas**

Características generales: Los astrocitomas se pueden diferenciar de acuerdo a rasgos anatomoclínicos en astrocitomas de bajo (grados 1 y 2) y alto grado (grados 3 y 4). De una manera general, se puede afirmar que el astrocitoma de grado 4 o glioblastoma multiforme representa el 41% del total de tumores intracraneales.

Supervivencia: La supervivencia media de los pacientes afectos de astrocitoma es muy diferente en función del grado tumoral: 10-12 meses para el glioblastoma multiforme; 24 meses en el caso del astrocitoma anaplásico y de 68 años en los astrocitomas de bajo grado. Por otra parte, la supervivencia de los glioblastomas es diferente si se trata de glioblastomas secundarios o primarios (Leenstra et al.1998).

La supervivencia en los astrocitomas de bajo grado es muy variable dependiendo de una diversidad de factores como son: localización del tumor, edad –mayor o menor de 40 años-, valoración del estado funcional del paciente mediante el índice de Karnofsky, grado de reseccabilidad del tumor y, de manera muy especial, de la potencialidad de malignización del astrocitoma, que depende del grado de estabilidad o inestabilidad genómica. Esto explica que haya astrocitomas que malignizan 1 a 2 años tras la intervención quirúrgica frente a otros que no malignizan en un periodo de más de 10 años.

Dinámica de los astrocitomas: Los astrocitomas de grados 2 o 3 pueden permanecer como astrocitomas con este grado o transformarse en astrocitomas de un grado mayor. Hasta el momento no es posible predecir qué astrocitomas de bajo grado se transformarán, aunque existen datos moleculares que son útiles de cara a esta predicción. En este sentido, podríamos distinguir entre *astrocitomas de bajo grado genéticamente estables* (no se transforman) y *genéticamente inestables* (potencialidad de transformación).

Aspectos importantes del estudio de los astrocitomas con especial referencia al estudio molecular:

- 1) La correcta gradación de los astrocitomas es de vital importancia. La gradación de los gliomas tienen un significado pronóstico y terapéutico. De los esquemas existentes de gradación, Kernohan, Burger, OMS y St. Anne-Mayo, los más utilizados son éstos últimos (tabla). Existe alguna discordancia respecto al grado entre los diferentes sistemas de clasificación: la clasificación de St. Anne-Mayo tiende a adjudicar un grado mayor que la de la OMS. La gradación tumoral se basa en la evaluación de una serie de rasgos histopatológicos básicos. Algunos de estos parámetros se prestan a la subjetividad y al azar: la atipia, la proliferación vascular y la identificación de figuras mitóticas –que pueden ser muy escasas-. También



hay que considerar los errores de gradación que se producen en función del muestreo, de la cantidad de tumor extirpado -resección del tumor versus biopsia estereotáxica- y de la propia heterogeneidad intratumoral, que puede ser marcada (Steilen-Gembel et al. 1997; Jung et al. 1999). Por eso la gradación del tumor debe hacerse siempre en las áreas de mayor grado de agresividad histológica.

**Tabla. Gradación histológica, denominación y características generales de los gliomas (clasificaciones de la OMS y St. Anne-Mayo).**

Grado OMS	Grado St-Anne-Mayo	Otra denominación	Características generales
<b>Grado I</b>		Ganglioglioma. Astrocitoma pilocítico	Benigno. Bien delimitado. Niños y jóvenes
<b>Grado II</b> Ligera hiper celularidad, no o moderada atipia nuclear, no (u ocasional) figuras mitóticas.	<b>Grado 1 o 2.</b> Un criterio (generalmente atipia nuclear)	Astrocitoma (de bajo grado). Oligodendro glioma (de bajo grado)- Oligoastrocitoma de bajo grado. Ependimoma (de bajo grado).	Relativamente benigno. Infiltrante. Recidivante. Niños y jóvenes.
<b>Grado III</b> Marcada hiper celularidad, atipia nuclear, mitosis frecuentes	<b>Grado 3.</b> Un criterio (generalmente atipia nuclear)	Astrocitoma anaplásico o astrocitoma de alto grado. Oligodendro glioma anaplásico. Oligoastrocitoma anaplásico. Ependimoma anaplásico	Maligno. Infiltrante. Rápidamente recidivante. Adultos.
<b>Grado IV</b> Marcada hiper celularidad, atipia nuclear, mitosis, necrosis	<b>Grado 4.</b> Un criterio (generalmente atipia nuclear)	Glioblastoma multiforme o astrocitoma de alto grado: <i>de novo o secundario</i> . Gliosarcoma	Maligno. Infiltrante. Rápidamente recidivante. Potencialmente metastatizante. Adultos.

Cr iterios anatomopatológicos claves: densidad celular, atipia nuclear, presencia de figuras mitóticas, necrosis tumoral, proliferación vascular atípica.

## 2) La correcta gradación de los gliomas debería ser completada con otros parámetros histopatológicos y moleculares.

1. *Identificación del astrocito gemistocítico* y valoración de la densidad de gemistocitos en el tumor en estudio. El astrocito tumoral gemistocítico debe concebirse como un tipo celular genéticamente inestable. Son células escasamente proliferantes, que tienen bloqueada la apoptosis y presentan mutación del gen TP53 (Watanabe et al. 1997). El inmunomarcaje de estas células mediante anticuerpo frente a bcl-2 es útil de cara a la estimación de la densidad de astrocitos gemistocíticos en el tumor.
2. *El valor de los marcadores de proliferación.* Dos técnicas pueden ser aplicadas a la práctica diaria: inmunohistoquímica, especialmente frente al antígeno Ki-67, y citofluorometría. El método de más valor es el inmunomarcaje mediante un anticuerpo dirigido frente al epitopo MIB-1 del antígeno Ki-67. El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear que se expresa durante todas las fases del ciclo celular. La actividad proliferativa tumoral se correlaciona con la supervivencia en los astrocitomas de bajo grado, pero no en los de alto grado (Jaros et al. 1992; Montine et al. 1994). Además, este marcador puede ser de ayuda en la gradación tumoral (Hsu et al. 1997).
3. *El valor de la ploidía.* La determinación de la ploidía en los astrocitomas de bajo grado tiene valor pronóstico (Coons et al. 1988), pero no se ha demostrado en los de alto grado. La aneuploidía en los astrocitomas de bajo grado va ligada a inestabilidad genómica, a mutación del gen TP53 y a una mayor tendencia a la malignización (Van Meyel et al. 1994). Hay que tener en cuenta que por problemas de muestreo una aneuploidía focal puede no reflejarse en el análisis citométrico.
4. *Detección de la inactivación de genes supresores y de la activación de oncogenes en las células tumorales.* Existe una multiplicidad de factores moleculares sobre los que existe una intensa investigación (Kleihues y Cavenee, 1997). Se puede establecer una cierta secuencia de eventos génicos que intervienen en la progresiva malignización tumoral (Louis, 1997). De ellos, ningún factor molecular se ha demostrado que tenga valor pronóstico (Newcomb et al. 1998). En concreto, el estudio inmunohistoquímico de las proteínas de genes supresores u oncogenes no ha mostrado utilidad como marcadores pronósticos independientes (Puduvalli et al. 2000).
5. Sin embargo, hay que destacar *el posible valor del gen TP53 como indicador de potencialidad de transformación en los astrocitomas de bajo grado* (Watanabe et al. 1994). En los astrocitomas en los que el gen TP53 está mutado no se ejerce el doble efecto de bloqueo celular -a través del gen P21- y de favorecimiento de la apoptosis -a través del gen pro-apoptótico BAX-. El gen TP53 se inactiva por un doble mecanismo como ocurre en general con los genes supresores: mutación de un alelo y delección del otro. La mutación del gen favorece por tanto el que se produzcan clones de células tumorales proliferantes y refractarias a la apoptosis sobre los que se desarrollan eventos génicos acumulativos

responsables de la malignización. La detección inmunohistoquímica de la correspondiente proteína en los astrocitomas de bajo grado -valores relativos superiores al 20% de núcleos tumorales marcados- se correlacionan con el daño del gen. Sin embargo, no hay que olvidar que existen mecanismos no asociados a la mutación del gen TP53 que estabilizan la proteína y ocasionan un intenso inmunomarcaje en el tumor (Prives y Hall, 1999). Existen tipos histológicos, como el astrocitoma pilocítico, que con frecuencia muestran marcada inmunorreactividad para la p53 no asociada a mutación (Lang et al. 1994). Estas y otras razones, explican por qué los estudios de correlación pronóstica en base a la detección inmunohistoquímica de la p53 en los astrocitomas de bajo grado han dado resultados contradictorios (Nakamura et al. 2000; Kraus et al. 1994).

6. *En resumen*, se puede considerar que los astrocitomas de bajo grado aneuploides, inusualmente proliferativos y con el gen TP53 mutado constituyen un subgrupo de tumores con una mayor tendencia a malignizar (figura). Estas alteraciones por lo general tienden a ir unidas (Van Meyel et al. 1994).

3) Debe llevarse a cabo el diagnóstico diferencial entre glioblastomas primarios y secundarios ya que tienen diferente pronóstico (Leenstra et al. 1998). Se consideran glioblastomas secundarios a aquellos astrocitomas de grado 4 que proceden de astrocitomas de bajo grado. Por el contrario, los glioblastomas primarios son aquellos que parecen surgir directamente como astrocitomas de grado 4. Por lo tanto, un glioblastoma queda tipificado con seguridad como secundario cuando se ha demostrado mediante biopsia previa que el tumor fue de un grado menor. Sin embargo, esto no resuelve totalmente el problema: el glioblastoma secundario puede desarrollarse sobre un astrocitoma de bajo grado al que puede llegar a substituir total o casi totalmente. Por ello, la tipificación molecular del glioblastoma es de ayuda en este diagnóstico diferencial. Los glioblastomas primarios y secundarios siguen dos vías oncogenéticas distintas (figura): Genes tales como el TP53, DCC, PTEN y el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se inactivan o amplifican de manera distinta en uno y otro subtipo tumoral (Leenstra et al. 1998).

#### 4) La utilidad de la Biología Molecular en la valoración de la respuesta antitumoral. Hallazgos iniciales.

No existen todavía hallazgos firmemente establecidos sino aproximaciones. Las células de los astrocitomas de alto grado son en general quimiorresistentes. Existen algunos trabajos recientes que establecen una asociación entre ciertas alteraciones génicas y la resistencia tumoral a los citostáticos:

1. *La inactivación del gen reparador del DNA denominado  $O^6$ -metil-guanil-metil-transferasa se asocia a la respuesta al tratamiento por agentes alquilantes*. Así, Esteller et al. (2000) postulan que la resistencia tumoral al tratamiento por los agentes alquilantes se asocia a la metilación de la enzima  $O^6$ -metilguanil-metil-transferasa, que se localiza en la región cromosómica 10q26. Estos resultados han sido avalados por otros grupos (Nutt et al. 2000).
2. *La radiorresistencia y la resistencia de las células tumorales a ciertos citostáticos está ligada a la inactivación del gen TP53* (Shu et al. 1998; O'Connor et al. 1997).
3. *El efecto citostático del BCNU puede estar en relación con el factor de necrosis tumoral*. Este hecho se ha observado en líneas celulares de glioblastoma en el que las líneas respondedoras mostraban una marcada inducción de dicho factor a diferencia de aquellas que eran refractarias al tratamiento (Rhee et al. 1999).

## 2. Oligodendrogliomas

Características generales: Los oligodendrogliomas representan entre un 5-18% de los gliomas. Pueden dividirse en oligodendrogliomas de bajo grado y oligodendrogliomas anaplásicos. La incidencia poblacional estimada es de 0,3 casos por 100.000 habitantes. La supervivencia de los pacientes es distinta para los pacientes afectados de uno u otro de los subtipos tumorales citados.

Dinámica de la malignización de los oligodendrogliomas: La tendencia a la malignización de los oligodendrogliomas de bajo grado es frecuente, pero no tan acusada como en los astrocitomas. No es posible prever con seguridad con los medios actuales que oligodendrogliomas malignizarán.

De manera resumida los aspectos más relevantes son:

1. *Utilidad de la gradación histopatológica*. Podemos diferenciar entre oligodendrogliomas de bajo grado y oligodendrogliomas anaplásicos. La tasa de supervivencia de los oligodendrogliomas de bajo grado a los 5 años es de un 38-47% y de un 20% para los oligodendrogliomas anaplásicos.
2. *La presencia de gemistocitos no marca una mayor proclividad a la malignización, a diferencia de lo que ocurre en los astrocitomas*. No se ha demostrado que los pacientes con oligodendrogliomas con diferenciación gemistocítica muestren una menor supervivencia (Kros et al. 1990).

3. *Utilidad de los marcadores de proliferación celular.* Según algunos autores, valores de inmunorreactividad de núcleos marcados frente a Ki-67 mayores del 3% en los oligodendrogliomas de bajo grado se correlacionaban con un peor pronóstico (Kros et al. 1996).
4. *Valor de la ploidía.* No se ha demostrado que la determinación de la ploidía tenga valor pronóstico (Kros et al. 1992).
5. *La detección de la mutación del gen TP53* así como la detección inmunohistoquímica de la correspondiente proteína en los oligodendrogliomas de bajo grado se asocia a un peor pronóstico, como ocurre con los astrocitomas de bajo grado (Kros et al. 1993; Hagel et al. 1999).
6. *Existe una relación demostrada entre ciertas alteraciones moleculares y la respuesta al tratamiento.* Recientemente se ha demostrado por varios grupos de investigación que los oligodendrogliomas con deleciones en el cromosoma 1p y 19q -ambas alteraciones tienden a producirse simultáneamente (Smith et al. 2000)- responden mejor al tratamiento con procarbazona, citoxan y vincristina que los que no muestran estas alteraciones moleculares (Cairncross et al. 1998)

### 3. Oligoastrocitomas.

Características generales: Se denominan oligoastrocitomas a tumores que presentan un doble componente, oligodendrogliar y astrogliar, que puede estar entremezclado o no. Se distinguen varios subtipos histológicos: oligoastrocitomas de bajo grado y anaplásicos.

La dinámica de malignización y los factores pronósticos, como se podría deducir de los dos componentes tumorales integrantes, presentan rasgos similares a los indicados para los astrocitomas y oligodendrogliomas (Tamura et al. 1997; Kleihues y Cavenee, 1997).

### 4. Ependimomas

Características generales: Representan el 3-9% de todos los tumores neuroepiteliales. Se distinguen cuatro subtipos histológicos: clásico, anaplásico, mixopapilar y subependimoma.

Dinámica de la malignización del ependimoma: Los ependimomas de bajo grado muestran tendencia a transformarse en ependimomas anaplásicos, aunque no existe una estimación de esta tendencia.

Aspectos moleculares de interés:

1. *Utilidad de la gradación histopatológica.* Se consideran de grado I (OMS) al subependimoma y al ependimoma mixopapilar, de grado II al ependimoma de bajo grado y de grado III al ependimoma anaplásico. La supervivencia libre de enfermedad a los 10 años de los ependimomas clásicos es del 48% y para el anaplásico del 25%.
2. *Marcadores de proliferación celular.* La estimación de la inmunorreactividad frente al antígeno Ki-67 puede ser un marcador pronóstico en los ependimomas en general (Ritter et al. 1998) y de los de la fosa posterior en particular (Bennetto et al. 1998).
3. *No existen datos pronósticos demostrados* en relación con la ploidía, alteraciones citogenéticas y moleculares en los ependimomas (Kleihues y Cavenee, 1997).

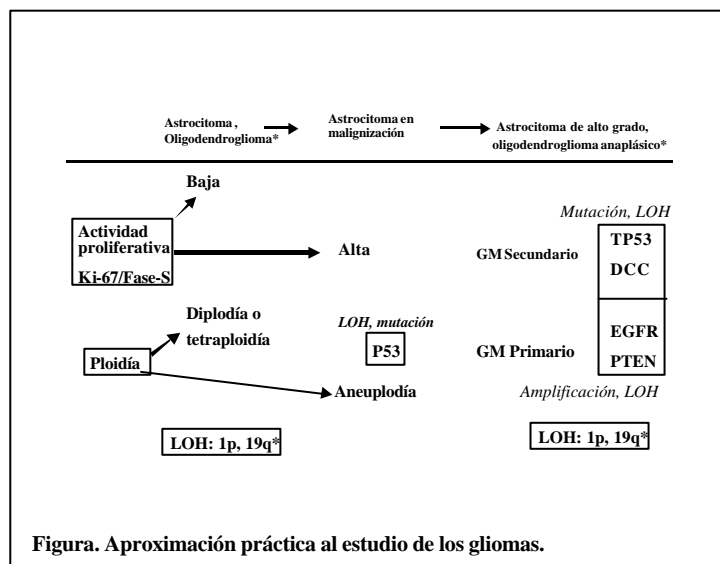


Figura. Aproximación práctica al estudio de los gliomas.

### Bibliografía

1. Bennetto L, Foreman N, Harding B et al. Ki-67 immunolabelling index is a prognostic indicator in childhood posterior fossa ependymomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24:434-40
2. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Canc Inst* 1998;90:1473-79.

3. Coons SW, Davis JR, Way DL. Correlation of DNA content and histology in prognosis of astrocytomas. *Am J Clin Pathol* 1988;90:289-93.
4. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;343:1350-4
5. Hagel C, Krog B, Laas R, Stavrou DK. Prognostic relevance of TP53 mutations, p53 protein, Ki-67 index and conventional histological grading in oligodendrogliomas. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:305-6.
6. Hsu DW, Louis DN, Efrid JT et al. Use of MIB-1 (Ki-67) immunoreactivity in differentiating grade II and grade III gliomas. *Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:857-65.
7. Jaros E, Perry RH, Adam L et al. Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours. *Br J Cancer* 1992;66:373-85.
8. Jung V, Romeike BF, Henn W et al. Evidence of focal genetic microheterogeneity in glioblastoma multiforme by area-specific CGH on microdissected tumor cells. *Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:993-9.
9. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology & Genetics. Tumours of the nervous system. International Agency for Research on Cancer. WHO. IARC Library. Lyon. 1997.
10. Kraus JA, Bolln C, Wolf HK et al. TP53 alterations and clinical outcome in low grade astrocytomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;10:143-9.
11. Kros JM, Godschalk JJ, Krishnadath KK, Van Eden CG. Expression of p53 in oligodendrogliomas. *Pathol* 1993;171:285-90.
12. Kros JM, Hop WC, Godschalk JJ, Krishnadath KK. Prognostic value of the proliferation-related antigen Ki-67 in oligodendrogliomas. *Cancer* 1996;78:1107-13.
13. Kros JM, Van Eden CG, Stefanko SZ, Waayer-Van Batenburg M et al. Prognostic implications of glial fibrillary acidic protein containing cell types in oligodendrogliomas. *Cancer* 1990; 66:1204-12.
14. Kros JM, van Eden CG, Vissers CJ et al. Prognostic relevance of DNA flow cytometry in oligodendroglioma. *Cancer* 1992;69:1791-8.
15. Lang FF, Miller DC, Pisharody S et al. High frequency of p53 protein accumulation without p53 gene mutation in human juvenile pilocytic, low grade and anaplastic astrocytomas. *Oncogene* 1994;9:949-54.
16. Leenstra S, Oskam NT, Bijleveld EH et al. Genetic sub-types of human malignant astrocytoma correlate with survival. *Int J Cancer* 1998;79:159-65.
17. Louis DN. A molecular genetic model of astrocytoma histopathology. *Brain Pathol* 1997;7:755-64.
18. Montine TJ, Vandersteenhoven JJ, Aguzzi A, Boyko OB, Dodge RK, Kerns BJ, Burger PC. Prognostic significance of ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms. *Neurosurgery* 1994;34:674-78.
19. Nakamura M, Konishi N, Tsunoda S et al. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults. *Oncology* 2000;58:108-16.
20. Newcomb EW, Cohen H, Lee SR, Bhalla SK, Bloom J, Hayes RL, Miller DC. Survival of patients with glioblastoma multiforme is not influenced by altered expression of p16, p53, EGFR, MDM2 or Bcl-2 genes. *Brain Pathol* 1998;8:655-67.
21. Nutt CL, Noble M, Chambers AF, Cairncross JG. Differential expression of drug resistance genes and chemosensitivity in glial cell lineages correlate with differential response of oligodendrogliomas and astrocytomas to chemotherapy. *Cancer Res* 2000;60:4812-8.
22. O'Connor PM, Jackman J, Bae I et al. Characterization of the p53 tumor suppressor pathway in cell lines of the National Cancer Institute anticancer drug screen and correlations with the growth-inhibitory potency of 123 anticancer agents. *Cancer Res* 1997;57:4285-300.
23. Puduvalli VK, Kyritsis AP, Hess KR et al. Patterns of expression of Rb and p16 in astrocytic gliomas, and correlation with survival. *Int J Oncol* 2000;17:963-9.
24. Prives C, Hall P. The p53 pathway. *J Pathol* 1999;187:112-26.
25. Rhee CH, Ruan S, Chen S et al. Characterization of cellular pathways involved in glioblastoma response to the chemotherapeutic agent 1, 3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) by gene expression profiling. *Oncol Rep* 1999;6:393-401.
26. Ritter AM, Hess KR, McLendon RE, Langford LA. Ependymomas: MIB-1 proliferation index and survival. *J Neurooncol* 1998;40:51-7.
27. Shu HK, Kim MM, Chen P et al. The intrinsic radioresistance of glioblastoma-derived cell lines is associated with a failure of p53 to induce p21(BAX) expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14453-58.
28. Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000;18:636-45.
29. Steilen-Gimbel H, Steudel WI, Feiden W et al. Genetic heterogeneity in human astrocytomas: spatial distribution of P16 and TP53 deletions in biopsies. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;113:115-9.

30. Tamura M, Zama A, Kurihara H et al. Clinicohistological study of oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *Brain Tumor Pathol* 1997;14:35-9.
31. Van Meyel DJ, Ramsay DA, Casson AG et al. P53 mutation, expression and DNA ploidy in evolving gliomas: evidence for two pathways of progression. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1011-17.
32. Watanabe K, Tachibana O, Yonekawa Y et al. Role of gemistocytes in astrocytoma progression. *Lab Invest* 1997;76:277-84.
33. Watanabe K, Sato K, Biernat W et al. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Cancer Res* 1997;3:523-30.

## **PATOLOGÍA OSTEOARTICULAR NO NEOPLÁSICA.**

### **ENFERMEDADES METABÓLICAS.-ESTUDIO DE LOS OSTEÓBLASTOS EN PACIENTES CON HIV-1**

S. Serrano Figueras  
 Departamento de Patología  
 Hospital del Mar, UAB, Barcelona

En los últimos años, se han descrito diversas alteraciones en el metabolismo mineral de los pacientes infectados por el HIV-1. Se han descrito también cambios en la histomorfometría ósea y en la densidad mineral.

En 1990, Mellert et al, mediante Northern blot, observaron niveles bajos de expresión de CD4 en líneas celulares de osteosarcoma humano (TE85). No observaron expresión de CD4 en esta misma línea cuando utilizaron técnicas inmunohistoquímicas. Tampoco observaron expresión de ARNm para cd4 en otra línea celular de osteosarcoma humano (SAOS-2). Los mismos autores fueron capaces de infectar in vitro ambas líneas celulares con cepas de HIV-1 (HTLV<sub>IIIB</sub> y HTLV<sub>IIIRF</sub>). El porcentaje de células infectadas fue del 1% al 5%. Como resultado de este estudio, los autores sugirieron que los osteoblastos podían ser considerados como células diana para el HIV-1 y posibles reservorios locales.

En 1995, demostramos que los pacientes con HIV-1 presentaban severas alteraciones en la función osteoblástica. En este estudio se evaluaron 22 pacientes infectados por el HIV-1 mediante histomorfometría ósea y mediante parámetros bioquímicos y hormonales del metabolismo fosfocálcico en orina y sangre. La osteocalcina sérica de estos pacientes se correlacionó inversamente con la severidad de la infección evaluada usando la clasificación del CDC (Centers for Disease Control) y con el número de linfocitos CD4. Ningún otro parámetro correlacionó con la infección. Los parámetros histomorfométricos de la formación y recambio óseo fueron significativamente menores en los pacientes que en los controles sanos. Esta disminución era mayor en los pacientes con avanzado estado de la infección y por consiguiente, estas alteraciones óseas parecían estar relacionadas con la infección por el HIV-1.

Como resultado de este estudio quedó establecido que los pacientes con HIV-1 presentan disfunciones en las células formadoras óseas. Sin embargo, todavía quedaba por averiguar si la causa de esta disfunción era secundaria a la infección de los osteoblastos por HIV o era el resultado del contexto metabólico con disminución de síntesis de proteínas que presentan los enfermos infectados por el HIV-1.

El objetivo del presente estudio ha sido determinar experimentalmente:

- a) Si los osteoblastos expresan CD4.
- b) Si los osteoblastos de los pacientes con HIV están infectados por el virus HIV-1.
- c) Si la disfunción osteoblástica observada in vivo se repite in vitro.

Para ello se utilizaron cultivos de osteoblastos humanos procedentes de biopsias de médula ósea practicadas a 14 pacientes infectados por el HIV-1 y cultivos de osteoblastos humanos de pacientes controles sanos.

La expresión del receptor CD4 se estudió mediante citometría de flujo y RT-PCR. La presencia de partículas HIV-1 se determinaron cuantificando el antígeno p24 en los sobrenadantes de los cultivos de osteoblastos. El ADN y ARN viral se estudiaron mediante PCR. Finalmente se estudio la funcionalidad de los osteoblastos mediante la cuantificación de la proliferación celular, el colágeno tipo I y la síntesis de osteocalcina.

Resultados

### **Cuantificación del receptor CD4 en los cultivos de osteoblastos mediante citometría de flujo:**

Mediante citometría de flujo, no se detectó el receptor CD4 en los osteoblastos humanos normales estudiados.

*RT-PCR para los receptores CD4, CD5 y CD45:*

*Mediante RT-PCR, se observó expresión de ARNm para el CD4 en los osteoblastos humanos normales en condiciones donde no fue posible detectar esta expresión en líneas celulares de tumor de colon (HT-29.M6) y células HeLa las cuales fueron usadas como control negativo. No se observó expresión para el receptor de CD5 ni para el de CD45 en las muestras de ARN de los osteoblastos, de la línea celular HT-29.M6 y de las células HeLa.*

### **Cuantificación del antígeno p24 y detección de HIV-1 mediante PCR y RT-PCR**

Todos los sobrenadantes de los cultivos de osteoblastos de pacientes infectados por HIV-1 fueron negativos para el antígeno p24.

No se encontró amplificación para el ADN o ARN, para el HIV-1 utilizando los primeros SK104/SK145 y SK38/SK39 (*gag* región) o los primers JA17/JA20 y JA18/JA19 (*pol* región).

### **Parámetros bioquímicos del metabolismo óseo en pacientes infectados por el HIV-1.**

*Todos los parámetros bioquímicos estudiados estuvieron en el rango normal de nuestro laboratorio excepto para la osteocalcina, que estaba disminuida en 6 pacientes (rango de la osteocalcina en estos 6 pacientes: 4.4-6.7 ng/mL, rango normal 6.8-34.3 ng/mL).*

*Cuantificación de la proliferación celular, del colágeno tipo I y de la osteocalcina en los cultivos de osteoblastos.*

No se observaron diferencias significativas en los parámetros de proliferación ni en los niveles de PICP entre los pacientes y los controles. Se encontraron niveles altos de osteocalcina en los osteoblastos de pacientes infectados por HIV-1 comparado con los niveles de osteocalcina de pacientes control ( $p < 0.0001$ ).

Conclusiones:

En este estudio hemos demostrado niveles bajos de expresión de CD4 mediante el análisis del ARNm pero no por citometría de flujo. La posibilidad de que los niveles detectados de CD4 fueran debidos a contaminación con linfocitos y/o macrófagos fue descartada al no observar expresión de CD5 ni de CD45. Por todo ello se concluyó que la discrepancia en los resultados fue debida a la diferente sensibilidad de las técnicas empleadas.

No se observó infección por HIV en los cultivos de osteoblastos de pacientes infectados por el virus, ni tampoco alteraciones en la replicación ni en la síntesis de colágeno tipo I. Así pues las alteraciones, observadas in vivo, del metabolismo óseo podrían ser secundarias a desordenes en el metabolismo de las proteínas probablemente relacionados con alteraciones en los niveles sistémicos de citoquinas y no a la infección por HIV de las células óseas.

La osteocalcina estaba aumentada en los cultivos de osteoblastos de pacientes infectados por el HIV respecto de los cultivos de controles, mientras que in vivo los niveles de osteocalcina fueron normales o bajo en los pacientes infectados por el virus. No hemos podido encontrar una explicación para estos hechos aunque una posibilidad sería que los osteoblastos presentarían una regulación negativa de los receptores de vitamina D.

En resumen, este estudio ha demostrado por primera vez que la probabilidad de infección de los osteoblastos humanos por el HIV-1 es muy baja y por consiguiente la hipótesis de que los osteoblastos pudieran ser reservorios para el virus debe ser reconsiderada. Finalmente dado que en los cultivos de osteoblastos de los pacientes infectados por el HIV-1 no se reproducen las alteraciones funcionales de los osteoblastos, se sugiere que las alteraciones observadas in vivo dependen de factores locales o sistémicos pero no intrínsecamente de los osteoblastos.

## **ENFERMEDADES METABOLICAS.-ANATOMIA PATOLOGICA DE LA OSTEODISTROFIA RENAL.**

F. López Barea  
Hospital La Paz (Madrid)

Se define la osteodistrofia renal como las manifestaciones óseas secundarias a la insuficiencia renal crónica. Resulta de la combinación, en variable proporción, del hiperparatiroidismo secundario y de un déficit de mineralización. Es importante comprender que el cuadro histológico no es estable y permanente sino que puede ir cambiando según se realiza el control de los parámetros bioquímicos, inducidos por el nefrólogo a lo largo de la evolución de la insuficiencia renal.

En la etiopatogenia de la osteodistrofia renal, el factor desencadenante es la retención de fósforo por la disminución del parénquima renal funcionante. Ello provoca secundariamente una hipocalcemia que se ve además favorecida por un déficit de 1,25 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, compuesto que se sintetiza en el túbulo renal. La

hiperfosfatemia y la hipocalcemia estimulan la secreción de PTH. Esta hormona, en la situación de uremia, tiene un efecto disminuido sobre la reabsorción del hueso (resistencia ósea al efecto de la PTH). El déficit de mineralización tiene su causa en la hipocalcemia, bajos niveles de vitamina D activa y/o depósito de aluminio en las superficies trabeculares (metal que se administra en forma de hidróxido de aluminio como quelante de los fosfatos).

Cinco tipos histológicos, en ocasiones intercambiables farmacológicamente, pueden individualizarse en la osteodistrofia renal:

1. Hiperparatiroidismo intenso (osteitis fibrosa). Cursa con valores séricos superiores a 700 pg/ml de PTHi. Es la forma más frecuente en los pacientes tratados con hemodiálisis. Se caracteriza histológicamente por un marcado incremento de la remodelación tanto del hueso compacto como del esponjoso (aumento de las superficies de formación y de reabsorción) unido a una extensa y gruesa fibrosis peritrabecular; ésta se acompaña de mastocitos salpicados. Debido a la intensidad del incremento de la remodelación, ésta no sólo es en la superficie trabecular sino que se hace intratrabecular dando origen a reabsorciones disecantes.

2. Hiperparatiroidismo ligero. Los valores séricos de PTHi varían entre 250-500 pg/ml. Lo padecen insuficientes renales crónicos cuya hiperfosfatemia e hipocalcemia se hallan relativamente controladas (con quelantes del fósforo y ligeros aportes de vitamina D). La histología del tejido óseo pone de manifiesto un discreto aumento de la remodelación ósea y la banda de fibrosis peritrabecular es focal y delgada. No existen reabsorciones disecantes o son sólo ocasionales.

3. Osteodistrofia renal de tipo mixto (hiperparatiroidismo y osteomalacia). En nuestra experiencia este tipo de osteodistrofia renal es muy infrecuente. Su cuadro morfológico es el de un hiperparatiroidismo al que se suma un incremento marcado de osteoide (déficit en la mineralización).

Los anteriores tipos histológicos son agrupados como una enfermedad con un alto recambio óseo. Además existen dos grupos adicionales de osteodistrofia renal que comparten un bajo recambio óseo y que durante cierto tiempo se les ha considerado exclusivamente asociados a depósitos de aluminio en las superficies óseas.

4. Osteomalacia. Aunque tuvo una alta incidencia en las décadas de los 70 y 80, y se comprobó su asociación con la intoxicación por aluminio (aluminio en el líquido de diálisis y en los quelantes del fósforo), hoy en día es excepcional (eliminación del aluminio de los líquidos de diálisis y sustitución parcial del hidróxido de aluminio, como quelante del fósforo, por compuestos de calcio: carbonato cálcico, etc.). Su aspecto histológico es el de un hueso con extensas superficies cubiertas por una gruesa banda de osteoide.

5. Enfermedad ósea urémica adinámica. Es un cuadro que cursa con niveles séricos de PTHi sorprendentemente bajos (20-50 pg/ml). Se interpreta como una baja estimulación paratiroidea producida por un estado de relativa hipercalcemia mantenida (uso de quelantes del fósforo con contenido cálcico), uso de calcitriol (vit D) en pulsos para controlar el hiperparatiroidismo previo, o tras la paratiroidectomía. Dos factores sobreañadidos de riesgo son la edad avanzada y la diabetes. Tiene su máxima incidencia en los pacientes tratados con diálisis peritoneal. Inicialmente se asociaba a depósitos óseos de aluminio aunque en la actualidad, y con la disminución del uso del hidróxido de aluminio, se comprueba su existencia independiente de los mismos. Histológicamente el hueso presenta una casi total ausencia de remodelación (marcado descenso o incluso desaparición de las unidades de formación y de reabsorción).

En cualquiera de los 5 tipos histológicos de osteodistrofia renal puede sobreimponerse una amiloidosis, por depósitos de beta 2 microglobulinas, o presencia de focos de oxalato cálcico.

La biopsia ósea en los pacientes con osteodistrofia renal se halla indicada en la mayoría de los casos ya que los marcadores séricos del remodelado óseo son sólo orientativos debido a los amplios márgenes en los que oscilan en cada tipo histológico. Si se exceptúa el hiperparatiroidismo intenso, con un diagnóstico sérico seguro, las restantes situaciones son tributarias de un examen histológico con previo marcaje de tetraciclinas para su correcta tipificación y para el establecimiento de las posteriores pautas de tratamiento.

#### **Aplicación de la histomorfometría en la enfermedad ósea metabólica.**

El estudio histológico de la enfermedad ósea metabólica requiere una inclusión de tejido sin previa descalcificación. Con ello se evita el artefacto producido por los ácidos descalcificantes y permite discriminar entre la matriz ósea calcificada y el osteoide. Además resulta imprescindible, para una correcta interpretación histológica, el suministro al patólogo de datos clínicos y de laboratorio en relación con el metabolismo fosfo-cálcico.

Para la realización de un diagnóstico histológico, de un paciente concreto, una correcta interpretación subjetiva de los hallazgos microscópicos es suficiente para su tipificación. Sin embargo, para que los hallazgos de diferentes centros hospitalarios sean comparables o para poder establecer una evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo, con dos biopsias secuenciales, se han ideado unas mediciones internacionales de cuantificación de la actividad del remodelado. Se obtienen por diferentes métodos de histomorfometría tales como la técnica del recuento de puntos o a través de un analizador de imagen. Los índices obtenidos consisten en parámetros estáticos (presentes en los cortes histológicos teñidos) y dinámicos (obtenidos a partir de los marcajes con tetraciclina y tras visión con luz ultravioleta de cortes sin teñir).

Los parámetros estáticos cuantifican tanto la formación como la reabsorción ósea. Se expresan como tanto por ciento del perímetro trabecular (perímetro de osteoide, de osteoblastos activos, de fibrosis peritrabecular, de reabsorción), del área trabecular (área de osteoide), del área total de la biopsia (área trabecular y área de fibrosis). También pueden expresarse como espesor (anchura del osteoide) o como número de células por mm cuadrado (osteoclastos/mm cuadrado). Los parámetros dinámicos incluyen la velocidad de aposición del mineral (distancia entre dos líneas de marcaje/ número de días de intervalo entre los marcajes) y el grado de formación ósea (cantidad de hueso formado en la unidad de tiempo).

Ninguno de los parámetros obtenidos define por sí solo el estado del remodelado óseo. No obstante, el análisis conjunto de todos ellos, y en especial de algunos concretos (perímetro de osteoblastos activos, perímetro y volumen de fibrosis, número de osteoclastos por milímetro cuadrado y el grado de formación ósea) refleja el perfil del estado de la enfermedad y la comparación de ellos, en dos momentos consecutivos, su evolución.

---

**Sherrard y cols (1.993) clasificaron histomorfométricamente la osteodistrofia renal según los siguientes parámetros:**

Lesión	Area de fibrosis % área de tejido	Area de osteoide % área de hueso	Grado formación de hueso
Hiperparat. Ligero	< 0,5 %	< 15 %	Alto
Hiperparat. Intenso	> 0,5 %	< 15 %	Alto
Mixta	> 0,5 %	> 15 %	Alto
Adinámica	< 0,5 %	< 15 %	Bajo
Osteomalacia	< 0,5 %	> 15 %	Bajo

---

**BIBLIOGRAFIA.**

- Cannata-Andía JB.: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int.* 54: 1000-1016, 1998.
- Delmez JA.: Long-term complications of dialysis: pathogenetic factors with special reference to bone. *Kidney Int.* 43, Supl. 41: S-116-S-120, 1993.
- Hruska KA, Teitelbaum SL.: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 333: 166-174, 1995.
- Malluche HH, Monier-Faugere M-C.: Risk of adinamic bone disease in dialysed patients. *Kidney Int.* 42, Suppl. 38: S-62-S-67, 1992.
- Mariñoso ML.: Enfermedad ósea adinámica. Características histomorfométricas. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. Septiembre 1997.
- Sanchez MC, Bajo MA, Selgas R, Mate A, Millán I, Martinez ME, López-Barea F.: Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis* 36: 953-961, 2000.
- Sanchez MC, Bajo MA, Selgas R, Mate A, Sanchez Cabezudo MJ, López-Barea F, Esbrit P, Martinez ME.: Cultures of human osteoblastic cells from dialysis patients: influence of bone turnover rate on in vitro secretion of interleukin-6 and osteoblastic cell markers. *Am J Kidney Dis* 37: 30-37, 2001.
- Serrano S, Mariñoso ML, Torres A, Lorenzo V, Keyser U, Lloreta J, Nacher M, Garcia C, Ballester J, Diez A, Aubia J.: Osteoblastic proliferation in bone biopsies from patients with end-stage chronic renal failure. *J Bone Miner Research* 12: 191-199, 1997.
- Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML.: Patología ósea metabólica. Barcelona, Sandoz, 1990.
- Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV.. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
- Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, Hernandez A, de Bonis E, Darias E, Gonzalez-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodríguez M.. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.



## OSTEONECROSIS

J.C. Lorenzo Roldán  
Hospital Germán Trias y Pujol. Badalona (Barcelona)

**La necrosis ósea es el resultado final de una variedad de procesos que cursan con isquemia ósea**

### PATOGENIA

**La osteonecrosis, puede ser clasificada como resultado de:**

- A.- Interrupción vascular mecánica.
- B.- Trombosis y embolismo.
- C.- Daño o presión sobre la pared vascular.
- D.- Oclusión venosa.

Según sea la causa de la isquemia ósea, la osteonecrosis puede ser **CLASIFICADA** en:

- 1.- Séptica.
- 2.- Post-Traumática (fracturas, fracturas por estrés y osteocondritis dissecans).
- 3.- No traumática:
  - Alcohol
  - Enfermedades hemáticas (Enfermedad de Gaucher, hemoglobinopatías, coagulopatías, síndromes mieloproliferativos).
  - Arteritis y vasculitis.
  - Enfermedad del tejido conectivo (artritis reumatoide lupus eritematoso sistémico).
  - Post-radiación.
  - Post tratamiento con corticoides.
  - Embarazo.
  - Gota.
  - Pancreatitis.
  - Enfermedad inflamatoria intestinal.
  - Embolismo graso.
  - Osteonecrosis idiopática o espontánea.

La causa más frecuente de osteonecrosis, es la traumática y específicamente las fracturas del cuello femoral en los viejos.

**CLÍNICAMENTE** la osteonecrosis, se asocia a dolor.

Los **CAMBIOS RADIOLÓGICOS** en una fase temprana de la osteonecrosis se caracterizan por una disminución de la captación en la gammagrafía ósea. Al cabo de unas semanas se observa todo lo contrario: Intensa captación en la gammagrafía ósea.

Aparece más tarde en la radiología simple, un aumento de la densidad ósea debido a la saponificación de la grasa medular.

La resonancia magnética nuclear nos muestra una hipointensidad de la señal en T1 y T2.

**HISTOPATOLÓGICAMENTE**, la microscopía de luz muestra primero una necrosis de las células hematopoyéticas y los adipocitos. Semanas más tarde observamos una pérdida de los osteocitos con la consiguiente imagen de "lagunas vacías".

Probablemente los cambios que se dan en los osteocitos durante las dos primeras horas de instaurado el proceso isquémico son reversibles. Pasadas cuatro horas todos los cambios celulares en los osteocitos son irreversibles.

Podemos resumir (simplificando):

- .- Durante las 4 primeras horas de isquemia: Pérdida del DNA de los osteocitos con cambios reversibles de los mismos.
- .- Entre las 4 y las 6 horas: Cambios irreversibles en las células adiposas y hematopoyéticas de la médula ósea así como de los osteocitos y de los osteoblastos.
- .- A las 24 horas: Picnosis de los osteocitos. Empiezan a desaparecer de sus espacios óseos.
- .- 2 días: Necrosis grasa de la médula ósea.
- .- Entre 2 y 4 semanas: Desaparición de todos los osteocitos.

El proceso reparativo concomitante se caracteriza por:

- 1.- una remodelación ósea sobre el tejido óseo necrótico, (el nuevo hueso, formado por los osteoblastos proliferantes, se yuxtapone al necrótico) como si trepase sobre él ("creeping substitution"), y
- 2.- una proliferación fibrovascular con abundantes macrófagos.

Al mismo tiempo el hueso necrótico que no es utilizado como soporte por el proceso reparativo es reabsorbido por los osteoclastos.

Los cambios morfológicos más estudiados son los efectuados en las osteonecrosis del foco de fractura, que siguen a las fracturas de cuello de fémur.

- 1.- A las 24 horas de la fractura se observa abundante fibrina y hemorragia en el foco de fractura.
- 2.- En los 4 días siguientes se observa una proliferación de capilares con abundantes macrófagos. Las células hematopoyéticas muestran una pérdida total del núcleo en dos semanas y los osteocitos desaparecen al mismo tiempo que se saponifica la grasa. Se han descrito una serie de **ENTIDADES CLÍNICAS**, dependiendo de la localización de la necrosis ósea designándose mediante diferentes epónimos.

Los más conocidos son:

- Enfermedad de Legg-Calvè-Perthes (cabeza de fémur)
- Osteocondritis dissecans (rodilla)
- Enfermedad de Freiberg (metatarsiano)
- Enfermedad de Kienböck (semilunar)
- Enfermedad de Kohler (escafoides tarsiano)
- Enfermedad de Panner (capitellum del codo)
- Enfermedad de Osgood-Schlatter (tubérculo tibial)

Y el más estudiado de todos ellos : **la Necrosis Aséptica ( avascular o idiopática) de la cabeza de fémur.**

#### **Complicaciones de la Osteonecrosis:**

La posibilidad de que un sarcoma se desarrolle sobre un área de osteonecrosis, si bien no es habitual, es lo suficientemente grave como para ser tenida en cuenta.

Los sarcomas que aparecen más frecuentemente son:

- 1.- Fibrohistiocitoma maligno
- 2.- Osteosarcoma.

Más conocido es el desarrollo de un sarcoma primario óseo en hueso necrótico post-irradiación, siendo la variedad más frecuente el Osteosarcoma.

#### **Bibliografía:**

Non traumatic necrosis of bone (osteonecrosis).

H.J. Mankin, N. Engl. J. Med., v. 326 pp. 1473-79. 1992

A revision of the anatomy of the arteries supplying the upper end of the human femur.

H.V. Crock. J. Anat., v.99, pp. 77-88, 1965

Results and complications of femoral neck fractures.

J.D. Lowell. Clin. Orthop., v. 152, pp. 162-172, 1980

Pathology of aseptic bone necrosis.

M.Cato. In:"Aseptic Necrosis of Bone" Davidson J.K., Ed., Excerpta Medica, Amsterdam 1976

Early phases of avascular necrosis of the femoral head in rabbits.

G.E. Rösingh, J. James. J.Bone Joint Surg. Br., v.68-B, pp 620-24, 1986.

Pathology of osteonecrosis of the femoral head. A review of experience at the Hospital for Joint Diseases, New-York.

H.A.Sissons, M.A.Nuovo, G.C.Steiner. Skeletal Radiol., v. 21, pp. 229-38, 1992

Osteonecrosis.

V.J.Vigorita, In:"Orthopaedic Pathology". Chapter 14. V.J.Vigorita, Ed., Lippincot, Williams & Wilkins, Philadelphia 1999.

## LESIONES FIBROSAS Y FIBROHISTIOCITARIAS, OSEAS NO NEOPLASICAS.

I. González Mediero  
Hospital del Niño Jesús (Madrid)

Las lesiones pseudotumorales fibrosas al igual que otras lesiones del hueso, necesitan una imprescindible **relación anatomoclínica** :

1) Atendiendo a la presencia y/ó ausencia de síntomas generales y/ó locales, edad, sexo y localización, así como precedentes de historia familiar.

No hace falta recordar la necesaria atención **macroscópica** versus imagen radiológica, teniendo en cuenta la elección del hueso, osteolisis, densificación ósea y sus cualidades, borde del endostio, cortical ó perióstico de la lesión.

2) Saber de lo que se está hablando con el clínico, es decir, utilizar la misma nomenclatura clínico-patológica.

### **FIBROMA NO OSIFICANTE DE HUESO. FNO.**

La WHO hace a ésta lesión sinónima de Defecto Fibroso Cortical (DFC) (Metafisario), Xantoma Fibroso ó Xantogranuloma Histiocitario.

Para algunos autores (1) el FNO y DFC, son entidades clínico y radiológicamente distintas, pero en general se considera la misma entidad (2,3).

La etiopatogenia no está clara, considerándose un defecto del desarrollo, proceso hamartomatoso asociado a un disturbio vascular, hemorragia intraósea o una alteración en el proceso de remodelación. (3).

El 60% de los casos se observan en niños, mostrando una preferencia por los huesos metadiáfisarios del miembro inferior. La **lesión radiológica** es más o menos osteolítica metafiso-diafisaria, con borde alineado a una cortical delgada con periostio intacto y borde endóstico reactivo, que a veces puede dar una imagen multiseptal. (4,5).

La **histología** la define muy bien la WHO, como proliferación de células fusiformes con patrón estoriforme, que contiene un número variable de células gigantes multinucleadas, pigmento hemosiderínico e histiocitos xantomatosos. Aunque no es imprescindible que reúna todos éstos hallazgos y sí la ausencia de formación ósea, excepto si existiera una fractura patológica (2,4,5). Son lesiones que la simple observación o el curetaje con haloinjerto es el tratamiento curativo (4).

### **DISPLASIA FIBROSA OSEA. DF.**

Esta entidad ha sido descrita desde finales del siglo XIX y principios del XX, tanto en humanos como en animales (2,6), considerándose una variante monostótica y otra poliostótica (Lichstein y Jaffe, 1938 y 1942), así como asociada o no, a síntomas extraesqueléticos, manchas "café con leche" y trastornos endocrinos (S.Albright 1937).

La **etiopatogenia** parece que corresponde a un trastorno del desarrollo, no habiéndose conseguido una consistente alteración cromosómica (6,7).

La DF convencional, es una lesión frecuente sobretudo en las tres primeras décadas de la vida, habiéndose descrito casos entre los 7 y 70 años. (5,6) Afecta a uno o varios huesos y muestra un ligero predominio por el sexo femenino en el caso de la DF poliostótica.

La **imagen radiológica** muestra tres aspectos fundamentales, que son lesión lítica en "cristal esmerilado", anillo escleroso y expansión del hueso vecino, con variaciones por ejemplo, con calcificaciones en las lesiones craneofaciales o deformidad y ocupación de masa en fracturas patológicas. Asienta en cualquier hueso del esqueleto, aunque los más comunes son fémur, tibia, el compartimiento cráneo-facial y las costillas. En las lesiones de tibia y peroné de los dos primeros años de la vida habrá que tener en cuenta el diagnóstico de Displasia Osteofibrosa (6,8).

La **histología** tanto en la variante monostótica como en la poliostótica es esencialmente una proliferación de delgadas e irregulares trabéculas de hueso reticular (con caracteres chinoscos), sin ribete osteoblástico, dispuestas en un estroma fibroso, más o menos celular. Se pueden encontrar otros hallazgos como metaplasia ósea, transformación quística simple o aneurismática, interconexión trabecular, cuerpos mineralizados ó nódulos cartilaginosos (5,6) En el niño pueden encontrarse algunas mitosis no atípicas. La DF no expresa inmunohistoquímica fusocelular para la Citoqueratina y EMA, en contraste con la Displasia Osteofibrosa Cortical (6).

Son lesiones que tras el curetaje y relleno, presentan frecuentes recurrencias.

La transformación secundaria sarcomatosa en la DF es menor del 1% en las L. monostóticas. (6,12).

### **DISPLASIA OSTEOFIBROSA CORTICAL. DOF.**

Es una entidad que se describe en la WHO junto a la DF, y ha sido considerada por algunos autores como una variante activa ó agresiva de la D.F (2). El término de DOF fue introducido por Campanacci en 1976 (9), reemplazando a la denominación de Fibroma Osificante de huesos largos, Pseudoartrosis Congénita de tibia,

Osteitis Fibrosa congénita localizada y Defecto Fibroso Congénito. En 1966 Kempson describió a la DOF semejante a la lesión de maxilares con la misma histología (10).

La DOF, se localiza predominantemente en la cortical de tibia y peroné, por lo que se ha propuesto llamarla Displasia Osteofibrosa de la Tibia y Peroné (11)

La **etiopatogenia** parece corresponder a anomalía del desarrollo, aunque hay alguna similitud con el adamantinoma (6), por lo que se ha especulado su posible naturaleza neoplásica (8).

Es una lesión de la edad pediátrica entre los 0 y 15 años, con un pico entre 1 y 3 años, con dolor, deformidad progresiva de la tibia ó fractura patológica.

La imagen **radiológica** muestra una lesión osteolítica excéntrica intracortical insuflante o geográfica, con reborde endóstico escleroso, en una lesión única ó múltiple.

La imagen **histológica** muestra dos características fundamentales, trabéculas óseas rodeadas por osteoblastos activos, rodeados de tejido fibroso y la llamada arquitectura zonal, constituida por un área fibrosa laxa central con cambio gradual a la periferia de trabeculación menos ó más densa. Además puede haber hallazgos sobreañadidos o ausencia de ellos (11,12). La Inmunohistoquímica expresa positividad en pequeños agregados para la citoqueratina y el EMA (semejante a la positividad en grandes agregados celulares para el adamantinoma (6,7).

Estas lesiones pueden mostrar moderada progresión en los primeros 10 años de vida, deteniéndose paralelamente al crecimiento del esqueleto. Por lo que se justifica la frecuente recidiva después de la resección por debajo de dicha edad (10,11), recordando al respecto que éste comportamiento es típico de las proliferaciones mesenquimales congénitas y de los hamartomas (11).

#### **DISPLASIA FIBROCARILAGINOSA FOCAL. DFCF.**

Es una entidad que es aceptada en la literatura reciente (13,15,15) como causa del "genu varu", (coxa vara o valga) en la edad pediátrica, cuando se inicia la bipedestación entre los 13 y 24 meses de edad (16).

La **etiopatogenia** fue primero postulada por Bell y colaboradores en 1985 (13) como un foco mesenquimal fibrocartilaginosa persistente en la "pata de ganso" y que da lugar a una deformidad.

Se presenta entre los 10 y 24 meses, y su localización en los 38 casos descritos, son 33 en tibia, 3 en fémur, 1 en húmero y 1 en radio (16).

La **imagen radiológica** muestra defectos focales metafisarios que producen angulaciones y acortamientos.

La imagen **histológica** obtenida en biopsia o en la osteotomía correctiva, está fundamentalmente por un tejido conectivo denso con organización tendinosa, por fibrocartilago y cartilago hialino, de distinta densidad celular y componente fibrocartilaginosa. Teniendo en cuenta dicho aspecto cartilaginosa y por evitar la confusión en la nomenclatura de otras lesiones (por ejemplo con la DF), ha sido propuesto por algún autor la denominación de pseudotumor fibrocartilaginosa subperióstico de huesos largos (16).

#### **LESIÓN FIBROSEA POLIMORFA DE HUESO. CON ASIENTO EN FÉMUR PROXIMAL.**

Aunque ésta lesión no se incluye todavía en los libros de texto convencionales de Patología Osteoarticular, no podemos dejar de mencionarla y tenerla presente.

Es una lesión fibroósea atípica descrita en 1986 por Ragsdale (17), con una variedad de patrones histológicos fibromixomatoso y lipoesclerosante, con asiento en cuello de fémur y con una imagen radiológica típica (18).

Se presenta en un rango de edad entre los 15 y 60 años.

La imagen **radiológica** muestra una lesión con predilección por fémur proximal, con una imagen lítica geográfica bien delimitada con márgenes de esclerosis variable.

En la **histopatología** llama la atención su complejidad y distintos hallazgos con mezcla de áreas lipomatosas, de xantoma, con cambios quísticos, en un estroma mixofibromatoso. Las trabéculas óseas pueden mostrar esclerosis, mosaicismos, osificación isquémica y hueso laminar bien formado. Se describe transformación sarcomatosa en un 10% con reservas (18).

Discutiremos en su día la polémica existente y los diagnósticos diferenciales de ésta lesión.

#### **LESIONES OSTEOFIBROSAS BENIGNAS DE LOS HUESOS CRANEOFACIALES.**

Los huesos maxilar y mandibular además de tener una osificación intramembranosa, son vecinos a las estructuras periodontales y son responsables del soporte de los dientes, por lo que hay que valorar las distintas características cementantes, psamomatoideas etc... que se observan en éste tipo de lesiones y que sólo enunciaremos.

La **Displasia Fibrosa** craneofacial ya mencionada, mono ó poliostótica; el **Fibroma Osificante** y los subtipos psamomatoide y cementante; la **Displasia Fibrosa Periapical** y la **Displasia Osea Florida** (6,7). Hay referencias de anomalías cromosómicas en alguna de éstas lesiones fibroóseas del esqueleto craneofacial (7).

#### **GRANULOMA REPARATIVO DE CÉLULAS GIGANTES (GRCG).**

Esta entidad inicialmente fue descrita como una lesión reactiva que afecta a los huesos de la mandíbula (19,20) aunque posteriormente se ha observado en otras localizaciones sobre todo en los huesos de las manos (21). Es una lesión que afecta a la porción anterior de la mandíbula y maxilar en pacientes menores de 30 años.

La **imagen radiológica** es lítica y bien delimitada, puede estar dividida en lóbulos por septos más opacos. El diagnóstico diferencial se hace con quistes apicales, quistes dentígeros, DF, granuloma eosinófilo, Tumor de células gigantes, T. odontogénicos, y T. pardo del hiperparatiroidismo.

La lesión resecada en bloque o cureteada, muestra una formación lobular blanda y color gris-marrón.

**Histológicamente** está constituido por una proliferación predominante de células fusiformes, ovoides ó mixtas, con un número variable de mitosis, con múltiples y variadas células multinucleadas que pueden tener más de 20 núcleos, sobre un estroma colágeno con áreas mixoides, prominente vascularización, hemosiderina, necrosis y osteoide (22).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Thompson GH. The evaluation and diagnosis of lytic lesions of bone in children. MAPFRE MEDICINA 1997: Vol. 8 (Sp I): 55-65.
- 2) World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Schajowicz and all. Second Edition. Springer-Verlag. 1993.
- 3) Mankin HJ. Fibrous dysplasia of bone. MAPFRE MEDICINA 1997. Vol 8 (Sp I): 127-128.
- 4) Kilpatrick SE., Unni K. Spindle Cell Lesions of Bone. Chap. 12. In Pathology of Bone and Joint Neoplasms. Helliwell MPP37. 1999.
- 5) Schajowicz F. Tumors and Tumorlike Lesions of Bone. 2<sup>nd</sup> editicon. Springer-Verlag 1994.
- 6) Devaney K. Benign Fibro-osseous lesions of Bone. Chap 13 in Pathology of Bone and joint Neoplasms. HELLIWELL. MPP 37 1999.
- 7) Brigde JA., Orndal Ch. Citogenetic analysis of Bone and Joint neoplasms. Chap 4. In Pathology of Bone and Joint Neoplasms. HELLIWELL. MPP37. 1999.
- 8) Sweet DE., Vinh TN, and Devaney, K. Cortical Osteofibrous Dysplasia of Long Bone and its Relationship to Adamantinoma. The Am J Surg. Path 1992. 16 (3): 282-290.
- 9) Campanacci M. Osteofibrous Dysplasia of Long Bones. A New Clinical Entity. Italian J Ortop and Traumatol. 1976. 2: 221-237.
- 10) Hempson RL. Ossifying Fibroma of the long bones. Arch Pathol. 1996. 82: 218-33.
- 11) Campanacci M., Lans M. Osteofibrous Dysplasia of the Tibia and Fibula. The J. Bone and Joint Surg. 1981. Vol 63 A. N° 3.
- 12) Huvos AG. Bone Tumors. Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Second Edition. Saunders. 1991.
- 13) Bell SN., Campbell P.E. Cole W.G. Menelaus M.B. Tibia Vara Caused by Focal Fibrocartilaginous Dysplasia. J. Bone Joint Surg 1985. Vol. 67. B-5. 780-784.
- 14) Bradish CF., Davies SJM., Malone M. Tibia vara due to focal fibrocartilaginous dysplasia: The natural history. J. Bone Surg (Br) 1988; 701 106-8.
- 15) Albiñana J., Cuervo M., Certucha J.A., González Mediero I., Abril JC. Five Additional Cases of Local Fibrocartilaginous Dysplasia. J. Pediatr Orthop. B. 1997. 6:52-55.
- 16) Choi IH., Kim Ch J., Cho T-J, Chung Ch.Y., Song KS., Hwang JK and Sohn YJ. Focal Fibrocartilaginous Dysplasia of Long Bones: Report of Eight Additional Cases and Literature Review. J. of Pediatr Orthopae. 2000. 20: 421-427.
- 17) Kransdorf MJ., Murphey MD., Sweet DE. Liposclerosing Myxofibrous Tumor: A Radiologic-Pathologic-Distinct Fibro-osseous Lesion of Bone with a Marked Predilection for the Intertrochanteric Region of the Femur. Radiology 1999; 212: 693-698.
- 18) Ragsdale BD. Polimorphic Fibro Osseous Lesions of Bone: An almost site-specific Diagnostic Problem of the Proximal Femur. Human Pathology 1993. 24. 5: 505-512.
- 19) Jaffe HL Giant cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (Fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. J Oral Surg Oral Med. Oral Pathol. 1953. 6 : 159.
- 20) Waldron CA, Shafer WG The Central giant cell reparative granuloma of the jaws: An analysis of 58 cases. Am J Clin Pathol 1966. 45: 437.
- 21) Mangham DC. Giant cell Tumor of Bone and Giant Cell-Containing Lesions of Bone. Chap 15. in Pathology of Bone and joint Neoplasms. HELLIWELL. MPP 37. 1999.
- 22) Whitaker SB., and Waldron CA. Central Giant cell lesions of the Jaws. A clinical, radiologic and histopathology study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 75: 199-208.

# ENFERMEDADES SISTEMICAS.-GRANULOMATOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

J. Vila Torres  
Hospital San Juan de Dios (Barcelona)

**Definición:** Proliferación clonal no neoplásica de células de Langerhans acompañadas de eosinófilos, linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas. Se ha demostrado la presencia de histiocitos clónicos en todas las formas de histiocitosis de Langerhans.

**Sinónimos:** Granuloma eosinófilo, histiocitosis de células de Langerhans. **Clínica.** La edad es muy variable, pero el 80 % aparecen antes de los 30 años y el 50 % antes de los 10 años. La localización ósea es también muy variable, predominando en bóveda craneal, fémur y vértebras. Otras localizaciones son los huesos de la pelvis, las costillas y la mandíbula. Es infrecuente la localización en los huesos de las manos y de los pies.

La clínica varía en función de la extensión del proceso. Las formas monostóticas puede ser un hallazgo incidental o pueden ser dolorosas. Las formas sistémicas polioestóticas con o sin afectación visceral, pueden ser muy variables. Así las formas crónicas y diseminadas pueden presentar exoftalmos y diabetes insípida (Hand-Schuller-Christian). La forma sistémica infantil de Letterer-Siwe suele presentarse con un estadio III y es de mal pronóstico.

Radiologicamente, el aspecto es en general característico. En los huesos largos forma una lesión lítica diafisaria intramedular bien delimitada "en sacabocados", sin reacción perióstica localizada en la diáfisis. También puede manifestarse como vértebra plana.

## Macroscópico

La muestra de legrado óseo que se remite para diagnóstico, contiene un material de consistencia blanda, amarillento y de aspecto lardáceo.

## Histopatología

Las lesiones típicas se componen de una proliferación de células de Langerhans caracterizadas por un citoplasma claro eosinófilo y un núcleo oval o reniforme con una hendidura longitudinal que le da un aspecto en grano de café característico. La proporción de eosinófilos y de células gigantes multinucleadas es variable de unos a otros casos e incluso de unas a otras zonas del mismo caso. Otras células inflamatorias como plasmáticas, linfocitos polinucleares pueden estar presentes así como extensas áreas de necrosis y abscesos de eosinófilos. Formando parte del patrón granulomatoso de la lesión, existen también histiocitos macrofágicos, ocasionalmente espumosos.

La neoformación de trabéculas óseas no forma parte de la estructura de esta lesión, probablemente debido a la estimulación osteoclástica de las prostaglandinas producidas por las células de Langerhans.

La regresión de la lesión puede iniciarse por disminución de la celularidad característica y sustitución progresiva por una proliferación de histiocitos espumosos y fibrosis, sugestiva de la estructura del fibroma no osificante.

**Inmunohistoquímica.** Las células de Langerhans expresan positividad para la proteína S-100, aunque el CD1a es el marcador más específico.

Diagnóstico diferencial. Para el diagnóstico correcto de granulomatosis de células de Langerhans, es importante la caracterización de la célula de Langerhans por su morfología y por su inmunofenotipo, y su diferenciación de histiocitos macrófagos. Éstos, también muestran núcleos reniformes sin hendidura en grano de café y suelen mostrar fagocitosis, y abundantes lisosomas pero carecen de gránulos de Birbeck. Inmunohistoquímicamente expresan CD68.

**Osteomielitis:** Radiológicamente puede ser muy similar a la histiocitosis de células de Langerhans, aunque suele predominar el aspecto de destrucción de hueso y cartílago, y raramente se localiza en el cráneo.

Histológicamente la celularidad es distinta, con predominio de polinucleares y escasos eosinófilos en las fases agudas y predominio de células plasmáticas y linfocitos en las fases crónicas. Además no hay células de Langerhans típicas y no suelen haber células gigantes multinucleadas. Mayor dificultad pueden producir las osteomielitis granulomatosas y xantogranulomatosas. La presencia de osteonecrosis favorece el diagnóstico de osteomielitis. Si hay neoformación de trabéculas óseas en una fractura asociada.

**Enfermedad de Hodgkin.** La afectación ósea es infrecuente, pero se diferencia por la ausencia de típicas células de Langerhans y la identificación de células de Sternberg. Los patrones inmunohistoquímicos son distintos en ambas entidades.

Otros linfomas no Hodgkin de célula grande forman bandas de células tumorales en sábana mientras que las células de Langerhans tienden a formar agregados, no muestran atipia y no expresan marcadores comunes en los linfomas como CD45, CD20 y CD3.

**Otros procesos.** La granulomatosis de células de Langerhans puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con otros procesos como la histiocitosis sinusal de Rosai-Dorfman, enfermedad de Erdheim-Chester

(histiocitosis colesterínica) o histiocitosis malignas. Algunos de estos diagnósticos se pueden resolver con criterios puramente anatomopatológicos mientras que otros casos deben tener en cuenta en contexto clínico o las características radiológicas para su diagnóstico definitivo.

Es posible que la enfermedad de Erdheim-Chester, represente una forma adulta (similar a la de Hand-Schuller-Christian infantil), de histiocitosis de células de Langerhans con afectación sistémica y esquelética peculiar caracterizada por lesiones simétricas diafiso-metafisarias, de curso indolente y presencia de numerosos histiocitos ordinarios con fagocitosis lipídica.

**Pronóstico.** Proceso autolimitado, de 2 a 5 años de duración con recidivas. Normalmente se consideran curado tras 3 años de inactividad, aunque hemos visto recidivas de hasta 7 años.

Las formas sistémicas con afectación visceral son las que pueden presentar más complicaciones clínicas en función de los órganos afectados. Las formas que cursan con esplenomegalia, trombocitopenia, anemia y leucopenia, son particularmente de mal pronóstico, mientras que las formas poliostóticas con afectación únicamente pulmonar conllevan un mejor pronóstico, si no existe insuficiencia respiratoria.

Existe un protocolo de estadiaje clínico para valorar la extensión del proceso y que determina el pronóstico de cada caso.

**Tratamiento.** En las lesiones monostóticas se practica legrado óseo e inyección intralesiones de corticoides. Un 10% desarrollan otra lesión en los 12 meses siguientes al diagnóstico. Las lesiones múltiples y viscerales requieren quimioterapia.

### **Bibliografía**

1. IV Tutorial de Tumores óseos. Club de Patología Osteoarticular. Barcelona, 1998
2. Fechner R.E. Millis S.E. Tumors of Bone and Joints. Atlas of Tumor Pathology. 3<sup>rd</sup> series. Armed Forces Institute of Pathology, 1993
3. Howard D. Dorfman, Bogdan Czerniak. Bone Tumors. Mosby 1998

## **QUISTES OSEOS**

J. Pérez Villanueva

Hospital Xeral Cies. Vigo (Pontevedra)

### **.-QUISTE OSEO ANEURISMÁTICO**

La OMS lo define como una lesión osteolítica expansiva constituída por espacios de tamaño variable rellenos de sangre, separados entre sí por tabiques de tejido conjuntivo en los que pueden verse trabéculas de tejido óseo u osteoide y células gigantes osteoclasticas. Representa aproximadamente un 1% de los tumores óseos primarios (aunque se trate en realidad de un pseudotumor) y aparece preferentemente en las primeras dos décadas de la vida (80% de los casos) no mostrando predilección por el sexo. El 50% se localiza en los huesos tubulares largos, en general en la metafisis con ocasional extensión epifisaria en pacientes más adultos. Los casos diafisarios son raros. La columna vertebral y los huesos de manos y pies así como la pelvis, se reparten el otro 50%. Macroscópicamente la lesión típica es quística multilocular, intensamente hemorrágica con áreas de coágulo hemático y que puede tener algún componentes sólido minoritario (existe una variante predominantemente o totalmente sólida).

Radiológicamente se documenta una lesión generalmente excéntrica típicamente por ejemplo en la diáfisis humeral y frecuentemente insuflante y con una reacción perióstica en cascá; lesión típicamente septada que puede impresionar como de baja agresividad y ocasionalmente como una lesión agresiva. Histológicamente es una lesión esencialmente quística casi siempre multiloculada con septos de grosor variable, frecuentemente finos y revestimiento quístico (pseudoquístico) por fibroblastos que adoptan posición endotelioide, no tratándose de verdaderas paredes vasculares (aunque existen vasos nutricios) los septos pueden tener osteoide o mineralizarse variablemente hasta trabéculas óseas que típicamente muestran un curso paralelo al del eje de la trabécula que habita. Es destacable la presencia frecuente de un material fibro-mixoides calcificado.

Hasta un 50% de los quistes óseos aneurismáticos (q.o.a.) pueden tener evidencia de otra lesión generalmente tumoral subyacente, generalmente benigna pero ocasionalmente también maligna, sobre la que se ha desarrollado una reacción de tipo q.o.a. ("quiste óseo aneurismático secundario").

La histogénesis parece relacionada con trauma y hemorragia intraósea y ello nos lleva a una posible relación con la lesión denominada granuloma reparativo de células gigantes, existiendo especialmente, en el área del macizo cráneo-facial ejemplos de lesiones híbridas.

Se manifiesta generalmente con dolor seguido de tumoración rápidamente progresiva. En localizaciones desafortunadas (como en un arco vertebral) puede producir síntomas neurológicos o deformaciones obviamente incapacitantes. Se trata de una lesión por lo demás benigna tratable por cirugía en forma de legrado o resección según topografía y otras circunstancias. Sólo cuando el abordaje quirúrgico es inaplicable se puede recurrir a radioterapia aunque se han descrito casos de transformación maligna inducida.

El diagnóstico diferencial incluye preferentemente el denominado osteosarcoma telangiectásico; el quiste óseo aneurismático, variante sólida y el granuloma reparativo de células gigantes.

- Gupta VK, Gupta SK, Khosla VK, Vashisth RK, Kak VK: Aneurysmal bone cysts of the spine, *J Oral Maxillofac Surg* 42: 428-432, 1994.

- Motamedi MH, Yazdi E: Aneurysmal bone cyst of the jaws: analysis of 11 cases, *J Oral Maxillofac Surg* 52: 471-475, 1994.

- Sanerkin NG, Mott MG, Roynance J: An unusual intraosseous lesion with fibroblastic, osteoclastic, osteoblastic, aneurysmal and fibromyxoid elements: "solid variant of aneurysmal bone cyst, *Cancer* 51: 2278-2286, 1983.

- Sharma P, Elangovan S, Ratnakar C: Case report: calcification within aneurysmal bone cyst, *Br J Radiol* 67: 306-308, 1994.

### **QUISTE OSEO SOLITARIO**.-

Similarmente al quiste óseo aneurismático, el quiste óseo solitario no es un verdadero neoplasma pero tradicionalmente se incluyen en la discusión de verdaderos tumores óseos por las dificultades de diagnóstico diferencial que ambas entidades pueden suscitar con éstos. También se le denomina quiste óseo simple o unicameral. La OMS lo define como una cavidad única rellena de un líquido claro o sanguinolento revestida de una membrana de grosor variable constituida por tejido conjuntivo vascular laxo en el que pueden observarse células gigantes osteoclasticas diseminadas y, a veces, restos de hemorragias recientes o antiguas o depósitos de colesterolina.

Radiológicamente se presenta como una lesión radiolúcida en la porción metafisaria de un hueso largo, con fina trabeculación y bordes escleróticos festoneados. El córtex del hueso implicado suele encontrarse adelgazado y distendido en su contorno pero no suele ser totalmente obliterado y la lesión no se extiende a los tejidos blandos. Puede haber interrupción de la cortical por fractura con producción del fenómeno del "fragmento caído" que es virtualmente patognomónico. Al examen macroscópico el quiste es con más frecuencia unilocular y contiene escasa cantidad de líquido amarillento seroso. La cavidad es de pared rugosa con resaltes irregulares a modo de tabiques poco desarrollados o meramente insinuados. Puede haber sido complicado con una fisura o fractura que modificaría de forma acorde la macroscopia. El líquido puede ser entonces sanguinolento.

Microscópicamente la membrana (no epitelio ni endotelio) que tapiza la cavidad está formada por tejido conjuntivo laxo que puede contener trabéculas óseas con osteoclastos y osteoblastos y hemorragias recientes o antiguas con macrófagos hemosiderínicos, especialmente si ha habido fractura. La localización es preferentemente en los huesos largos, especialmente húmero, fémur y tibia, si bien puede alojarse también en huesos planos y maxilares. La metafisis de los huesos largos es la localización de elección. Aparece predominantemente en niños de corta edad con mayor incidencia en las dos primeras décadas de la vida. El tratamiento consiste en el legrado y relleno de la cavidad con esquirlas óseas a fin de estimular la osificación. Conviene esperar a después de los 10 años para un tratamiento definitivo ya que antes de esta edad la recidiva es frecuente.

- Baschang A, von Laer L: Indication and procedure of the operative treatment of gening bone cyst in children and adolescents, *Eur J Pdiart Surg* 1: 207-209, 1991.

- García Filho RJ, Dos Santos JB, Korukian M, Laredo Filho J: Conservative treatment of "solitary" bone cysts: a study of 55 patients, *Rev Paul Med* 110: 131-137, 1992.

- Mylle J, Burssens A, Fabry G: "Simple" bone cyst: a review of 59 cases with special reference to their treatment, *Arch Orthop Trauma Surg* 111: 297-300, 1992.

- Saito Y, Hoshina Y, Nagamine T, Nakajima T, Sazuki M, Hayashi T: "Simple" bone cyst; a clinical and histopathologic study of fifteen cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74: 487-491, 1992.

### **GANGLION INTRAOSO (Quiste óseo yuxtaarticular)**.

La OMS define esta entidad no neoplásica como una lesión benigna, quística y frecuentemente multilocular, constituida por tejido fibroso con extensas zonas de degeneración mucosa, que se localiza en el hueso subcondral contiguo a una articulación.

Radiológicamente se visualiza como una lesión osteolítica situada en posición sub o yuxtacondral con apariencia de baja agresividad portando un reborde escleroso más o menos desarrollado, a veces



mínimamente, tratándose de una lesión de grado 1 en términos radiológicos. El diagnóstico radiológico diferencial incluiría tumor verdadero de células gigantes, condroblastoma y sinovitis villonodular. Generalmente es una lesión única aunque puede ser ocasionalmente múltiple e incluso bilateral y simétrica.

Microscópicamente se tapiza por una membrana conjuntiva con fibroblastos estrellados entre los que hay sustancia fundamental abundante que confiere aspecto mucoide al tejido y resulta típico de los quistes sinoviales o ganglión, tanto de partes blandas como los intraóseos que nos ocupan. Se localiza preferentemente en la tibia, en la región de ambos maleolos, aunque también en otros huesos largos e incluso en huesos planos como los ilíacos. Son más frecuentes en adultos en edades comprendidas entre los 20 y los 60 años y más frecuentes en el sexo femenino.

El diagnóstico diferencial incluye otras lesiones quísticas tales como el quiste esencial, los quistes subcondrales relacionados con la artrosis y el quiste epidermoide intraóseo. El tratamiento es el legrado y relleno con esquirlas o fragmentos de injertos óseos. Las lesiones generalmente se curan sin secuelas ni complicaciones.

- Pope TL Jr, Fechner RE, Keats TE: Intra-osseous ganglion: report of four cases and review of the literature, *Skeletal Radiol* 18: 185-187, 1989.

- Sim FH, Dahlin DC: Ganglion cysts of bone, *Mayo Clin Proc* 46: 484-488, 1971.

- Yale JF, Gaeta M: Intraosseous ganglion of the navicular, *J Am Podiatry Med Assoc* 84: 124-126, 1994.

### **EPIDERMOIDE Y DERMOIDE INTRAÓSEO.-**

El quiste epidermoide intraóseo se localiza preferentemente en las falanges distales de las manos o pies y en la calota y esto es tan característico que ante una zona de osteólisis en una falange distal procede programar un legrado ante la práctica seguridad se trate de un quiste epidermoide, mientras que una lesión radiológica similar situada en falanges proximales suele corresponder a un econdroma con un tratamiento quirúrgico más complejo. Naturalmente se debe corroborar histológicamente que se trata de un verdadero quiste epidermoide. El tratamiento es el legrado y relleno con esquirlas óseas o fragmentos de injertos óseos. Las lesiones generalmente curan sin secuelas.

Los quistes dermoides o simplemente dermoides se distinguen de los quistes epidermoides por la presencia de otras estructuras dérmicas como anejos cutáneos (glándulas sebáceas, folículos pilosos) representan una forma de teratoma quístico maduro y con la mayor frecuencia ocurren en la línea media (región de la fontanela anterior o del sacro). La resección es curativa.

- Harrison MJ, Morgello S, Post KD: Epithelial cystic lesions of the sellar and parasellar region: a continuum of ectodermal derivatives? *J Neurosurg* 80: 1018-1025, 1994.

- Oda Y, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Ono N: Case report 742: intraosseous epidermoid cysts arising in the fifth metacarpal bone, *Skeletal Radiol* 21: 343-345, 1992.

- Siddiqui MA, Francis DA, Zaman MN: Giant epidermoid cyst near the anterior fontanelle, *Br J Hosp Med* 50: 484-485, 1993.

### **PATOLOGIA SINOVIAL.-**

J.M. Loizaga Irondo

Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

#### **CONDROMATOSIS SINOVIAL**

Sinonimia : osteocondromatosis sinovial

Definición : múltiples nódulos cartilagosos en la sinovial o bien libres en la cavidad articular.

Puede ser primaria o secundaria según que exista o no enfermedad previa articular.

#### **CONDROMATOSIS SINOVIAL PRIMARIA:**

Clínica : la edad es variable entre los 14 y 67 años, es excepcional en niños y el cuadro clínico puede durar varios años y traducirse en dolor, hinchazón y claudicación brusca de la articulación.

Es monoarticular y la localización preferente es la rodilla, pero puede darse en otras grandes articulaciones e incluso ser extraarticular ya que puede localizarse en las bolsas periarticulares e incluso es capaz de grandes invasiones como la base del cráneo

Macroscopicamente aparecen como nódulos de varios milímetros, de superficie lisa, libres o fijos a la sinovial, redondos o ligeramente pediculados, cuya superficie cartilaginosa envuelve un centro de hueso esponjoso.

Histologicamente comienzan como un nido cartilaginoso en la pared conjuntiva de la cápsula articular, bajo el epitelio sinovial. Pueden ya contener minúsculos fragmentos de hueso. Cuando caen en la cavidad son mayores y pueden ser exclusivamente cartilaginosos o contener un centro óseo, incluso con médula generalmente adiposa. Pueden estar envueltos por un halo de células sinoviales.

Muchos de los cuerpos pueden presentar, singularmente los mayores, condrocitos con núcleos pleomórficos y células binucleadas.

Estos cambios no significan sin embargo transformación a condrosarcoma cuyo diagnóstico exige :

- Aumento de la densidad celular
- Células fusiformes
- Transformación mixoide
- Necrosis y en raras ocasiones mitosis anormales.

### **Condrometaplasia secundaria**

Estos casos ocurren cuando a favor de un traumatismo o de una enfermedad degenerativa articular (osteocondritis disecans) se desprenden fragmentos de cartílago en la cavidad articular. Suelen ser únicos e histologicamente formaciones concéntricas de cartílago con osificación encondral, ésta disposición concéntrica es característica de la enfermedad secundaria, la cual acostumbra además a una disposición ordenada en el sentido de una zona periférica de fibrocartílago, bajo la cual hay otra de cartílago hialino y una central de osificación.

### **Bibliografía:**

- REEDY PK, VANNEMREDY PS y col. Synovial chondromatosis of the tempomandibular joint with intracranial extensión. J Clin. Neurosurg. 2000; 7(4): 332-334..
- SZENDROI M y DEODHAR A Synovial neoformations and tumours. Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2000 ; 14 (2) 363-383.
- ROBINSON D, HASHARONI A y col .Synovial chondromatosis. Int. J. Exp. Pathol. 2000 81(3): 183-189.

### **SINOVITIS VILLONODULAR PIGMENTADA**

Definición. Proliferación fibrohistiocítica con prominencias vellositarias y nodulares. Las vellosidades tienen en su eje gran cantidad de hemosiderina que da el color y el aspecto macroscópico al proceso.

Sinonimia: Sinovitis proliferativa, sinovitis florida, sinovitis pigmentada villonodular extrarticular, bursitis villonodular pigmentada.

Cuando el proceso es difuso se denomina sinovitis villonodular pigmentada, si domina el aspecto nodular se denomina sinovitis nodular, pero ambas pueden coexistir por lo que no se consideran procesos distintos.

La etiología es desconocida, se ha involucrado como proceso neoplásico benigno, dada su tendencia localmente destructiva y la asociación en algún caso con trisomía 7 o un proceso inflamatorio, probablemente autoinmune, debido a su asociación con casos de artritis reumatoide, tanto en la forma difusa como en la localizada. La hemorragia sola, sea por hemofilia o por una malformación vascular, no parece deba tenerse en cuenta ya que difiere morfológicamente del proceso que estamos tratando, si bien se ha descrito en 3 niños con hemangioma cavernoso de la rodilla..

La Clínica no es específica, se da tanto niños como adultos, predomina en el sexo femenino y los síntomas son de dolor, hinchazón e impotencia funcional.

La articulación de la rodilla acapara la inmensa mayoría de los casos con un 80% y la cadera el 15%. El escaso 5% restante lo ocupan las otras grandes articulaciones.

La Radiología es interesante porque suele mostrar bocados de osteolisis en los huesos que conforman la articulación, a diferencia de las neoplasias óseas en que un solo hueso es el afecto.

Macroscópicamente es característico que toda la sinovial esté engrosada y muestre proyecciones vellosas de color pardo de variable intensidad, alternando con nódulos que simulan almohadillas en un bosque de vellosidades; también la pared sinovial está engrosada. El cartílago articular puede estar erosionado y puede haber extensión a partes blandas.

La Histología se caracteriza por el acúmulo en los ejes de las vellosidades de macrófagos hemosiderínicos. La hemosiderina también puede estar libre en el tejido o en las células sinoviales. Invariablemente se acompaña de fibrosis y de proliferación de células multinucleadas gigantes. Puede haber infiltrado linfocitario que nunca es prominente. Suelen formarse hendiduras tapizadas or células sinoviales o células gigantes.

Diagnóstico diferencial: La sinovitis traumática o las hemorragias intraarticulares de los hemofílicos muestran también transformación vellositaria pero con escasa hemosiderina que se limita a las células sinoviales sin los macrófagos propios de la sinovitis villonodular. Las prótesis pueden dar lugar a partículas que ocasionan hiperplasia villonodular y macrófagos con material protésico generalmente fácilmente reconocible.

La artritis reumatoide causa también hiperplasia vellositaria pero sin los otros atributos de la sinovitis villonodular pigmentaria.

El tratamiento no es fácil. La excisión parcial conduce a elevados porcentajes de recidiva, debido a la alta capacidad regenerativa de la sinovial. La destrucción ósea si es importante ha conducido incluso a la amputación, artroplastia parcial o total, artrodesis, etc. Los síntomas pueden ser aliviados con radiación sea externa o intrarticular.

**LA SINOVITIS NODULAR LOCALIZADA** se caracteriza por una masa intrarticular formada por variable proporción de linfocitos, histiocitos, macrófagos, células multinucleadas y fibrosis.

**Sinonimia: Tumor de células gigantes de vaina tendinosa.** Sinovioma benigno. Histiocitoma fibroso benigno.

La Clínica, como la edad y la localización son semejantes a la forma difusa. Aproximadamente sólo el 10% se da antes de los 20 a. El paciente más joven publicado tenía 4 a. La proporción de sexos favorece sin embargo al sexo masculino en proporción de 2 a 1.

Hay dos formas, la tendinosa que es la más frecuente y la de grandes articulaciones.

La radiología es semejante a la forma anterior ya que se manifiesta por erosiones óseas.

Macroscópicamente, se observa un nódulo, generalmente sesil, fijo a la sinovial. El tamaño suele oscilar en torno a 1 cm. con un máximo de 7 cm. Típicamente la superficie de corte muestra color pardo con estrías blancas.

La Histología consiste en una proliferación de macrófagos y células gigantes junto con fibroblastos, linfocitos y fibrosis. A veces se constituyen cavidades o hendiduras revestidas por células mono o multinucleadas. El M/E ha demostrado miofibroblastos que probablemente derivan de las células sinoviales B y los macrófagos expresan antígenos de diferenciación macrófago- monocítica, tanto en su forma mononucleada como de células gigantes : HLA,HLB,HLC,HLA-DR,T200, LEU-M3 Y LEU-3. El contenido de DNA es diploide.

El tratamiento se reduce a la excisión con muy pocas probabilidades de recidiva.

#### **Bibliografía.**

. NIELSEN JF, y KIAER T. Malignant giant cell tumour of the synovium and locally destructive villonodular synovitis. Hum. Pathol. 1989;20: 765-771.

RAY RA , MORTON CC y col. Cytogenetic evidence of clonality in a case of villonodular synovitis.Cancer 1991;67:121-125.

WOOD GS, BECKSTEAD JH y col. Giant cell tumour of tendon sheath expresses thw antigenic and enzymatic phenotype of monocyte/macrophage lineage. Lab Invest 1986; 54: 71 A.

ABUL-KARIM FW,EL-NAGGAR AG y col. Diffuse and localize giant cell tumour and pigmented villonodular synovitis. Human Pathol 1992;23:729-735.

BOBECHKO WP y KOSTUIK JP. Childhood villonodular synovitis. Can J. Surg. 1986;11:480-483.

OEHLER S, FASSBENDER HG y NEUREITER D. Cell populations involved in pigmented villonodular synovitis of the knee. J Rheumatology, 2000;27 (2):463-470.

MARTIN RC,OSBORNE DL y EDWARDS MJ. Giant cell tumor of tendon sheath, tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis. Oncol Rep.2000; 7(2) 413-419.

DE VISSER E, VETH RP, PRUSZCZYNSKY M y col. Diffuse and localized pigmented villonodular synovitis. Arch. Orthop Trauma Surg. 1999, 119(7-8) 401-404.

#### **LIPOMATOSIS ARTICULAR**

Es proceso muy raro en el que se distinguen dos tipos:

Masas sólidas de tejido adiposo que se extienden a lo largo de la sinovial tendinosa con formas llamadas "epivaginales" que se extienden por fuera del tendón y endovaginales si se forman dentro de la vaina tendinosa.

• Lipoma arborescens, más frecuente que se muestra como vellosidades sinoviales hipertróficas distendidas por tejido adiposo y que se extienden por la articulación principalmente de la rodilla.

Clínica: Es propia de personas jóvenes entre los 15 y 35 años y se reparte por igual en sexo. Las articulaciones más afectadas son la rodilla, muñeca y mano y más raramente tobillos y pies. En la mitad de los casos son bilaterales y simétricas y ocasionalmente se dan en manos y pies en un mismo individuo.

Cursan con dolor, a veces severo y se han descrito casos de ruptura del tendón.

La radiología es útil ya que muestra una densidad adiposa que la delimita de los tejidos vecinos.

Macroscópicamente se manifiesta como un tejido fibroadiposo que se extiende por la sinovial incluso en la rodilla afecta a la bolsa suprapatellar.

La Histología es la propia de una infiltración por tejido adiposo maduro revestido por sinovial.

Se cree que es un proceso reactivo a traumatismos, lesiones meniscales, artritis o sinovitis. En la región retropatellar se conoce como enfermedad de Hoffa.

### **Bibliografía.**

MARTINEZ D; MILLNER PA y col. Case report: Synovial lipoma arborescens. Skeletal Radiol. 1992; 21: 393.

SULLIVAN CR, DAHLIN DC y col. Lipoma of the tendon sheath. J Bone and Joint Surg. 1956 38: 1275-1278.

LEVADOUX M, GADEA J, FLANDRIN P y col. Lipoma arborescens of the elbow. J Hand Surg. 2000; 25(3):580-584.

HUBSTER O y ELSNER B. Lipoma arborescens. J Rheumatology, 1999 (26(10):2283.

### **HEMANGIOMA SINOVIAL**

Es una entidad rara aunque fácil de diagnosticar. Puede asentarse en cualquier lugar en donde haya una sinovial sea de vaina tendinosa o articular. La variedad intrarticular es la más característica, especialmente en la articulación de la rodilla que representa la localización preferente.

Causa dolor, hinchazón y derrame articular. Se da con preferencia en jóvenes por lo que los síntomas acostumbran a durar varios años.

El mejor estudio radiológico es la arteriografía con imágenes en pocillos de relleno del contraste.

Macroscópicamente se manifiesta como una masa esponjosa de color azulado y deprimible a la presión. La erosión ósea o invasión a las partes blandas vecinas puede ocurrir pero es raro. Hay formas difusas.

Histológicamente es un hemangioma capilar que entre los vasos muestra edema, tejido mixoide o hialinización. La sinovial acostumbra a ser hiperplásica y con moderada cantidad de macrófagos hemosiderínicos que es difícil plantear problemas de diagnóstico diferencial con la sinovitis vellonodular pigmentada.

Como sucede con los demás hemangiomas se cree que es una malformación, asentado especialmente en el hecho de que se puede asociar a hemangiomas en otras localizaciones.

El tratamiento es la excisión y si el proceso es difuso irradiación a bajas dosis.

### **Bibliografía**

- MCINNERNEY D y PARK WM. Thermographic assesment of synovial hemangioma. Clin. Radiol. 1978. 29: 469-473.
- LICHTENSTEIN L. Tumors of synovial joints, bursae and tendon sheath. Cancer 1955;8:816-819.
- BATE TH. Hemangioma of the tendon sheath. J bone Joint Surg. 1954; 104-107.
- NIEMEYER CM. Synovial hemangioma. N Engl. J Med. 1999, 341 (26) 2019.

### **ARTROPATIA HEMOFILICA**

La hemorragia intrarticular como complicación de la hemofilia va disminuyendo en frecuencia en las últimas décadas debido al mejor conocimiento de la enfermedad, de los factores alterados y a las facilidades técnicas de conseguir los mismos y proporcionar el mínimo de molestias para el paciente.

La Clinica se manifiesta por enrojecimiento, tumor y calor junto con impotencia funcional. Estas hemorragias se producen con traumas mínimos y típicamente se localizan en rodillas, tobillos y muñecas. Cuando el proceso es crónico puede ser subclínico y causar artropatía destructiva con destrucción del cartílago articular, erosiones óseas y múltiples zonas de osteolisis yuxtarticulares. Precisamente estas modificaciones morfológicas son usadas por los radiólogos para sus conclusiones diagnósticas:

- Estrechamiento de la interlínea articular
- Erosiones óseas
- Múltiples “quistes” periarticulares
- En formas muy crónicas o recidivantes: osteofitos
- Típica osteoporosis yuxtarticulillar.

Macroscópicamente se caracteriza por engrosamiento sinovial con color pardo e hipertrofia de vellosidades.

Histológicamente se observa la hiperplasia de vellosidades que generalmente se limita al epitelio sinovial y al sistema capilar subsinovial que suele ser muy prominente; sin embargo el infiltrado inflamatorio suele ser escaso lo que permite el diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide que se caracteriza por el importante infiltrado linfoplasmocitario. En la artropatía hemofílica la hemosiderina se carga en las células del epitelio sinovial con escasos macrófagos y células gigantes, dato fundamental para separarlo de la sinovitis vellonodular.

### **Bibliografía**

DE PALMA AF. Hemophilic arthropathy. Clin. Orthopaed. Rel. Res. 1967 52: 145-148.

ARNOLD WD, HILGARTNER MW. y col. Hemophilic arthropathy. J Bone Joint Surg. 1977; 59-A: 287 – 290.

## OCRONOSIS

El término ocronosis indica coloración negruzca del tejido conjuntivo y se debe al acúmulo de ác. homogentisínico y sus productos de oxidación, debido a la ausencia del enzima homogentisin oxidasa que interviene en la degradación de los Aa. tirosina y fenilalanina. La deficiencia de dicha enzima viene determinada por la mutación del gen homogentisinato 1,2 dioxigenasa. Es enfermedad hereditaria, autosómica dominante.

Se excreta también por la orina, lo que se conoce como alcaptonuria y confiere a la misma color obscuro cuando se oxida en contacto con el aire. Esta puede ser la primera manifestación de la enfermedad. También se deposita en otras estructuras que contienen colágena como la esclerótica y la piel. Por lo mismo se deposita también en el cartílago y fibrocartílagos sean los discos intervertebrales, el cartílago articular o los meniscos. Los cartílagos afectados se vuelven frágiles y con frecuencia se rompen lo que conduce a regeneraciones en forma de osteofitosis y artropatías. Por lo que antecede se colige que la columna vertebral es el órgano más afectado.

La radiología muestra estrechamiento de discos intervertebrales y artrosis que se manifiesta mediante osteofitosis y esclerosis subcondral de los huesos que conforman la articulación.

Macroscópicamente, los tejidos afectados muestran color azul negruzco y los cartílagos pérdida de la lisura de sus superficies con ausencia de la continuidad de las mismas y esclerosis.

Histológicamente se observan acúmulos intracelulares del pigmento y fragmentación del cartílago coloreado que se deposita entre las fibras de colágena. Estas muestran engrosamiento y pérdida de la estriación periódica lo que se puede interpretar como secundario a los depósitos o ser previo a los mismos. Además hay fibrosis y discreto infiltrado de linfocitos.

### Bibliografía.

SCHUMACHER HR y HOLDSWORTH DE. Ochronotic arthropathy. Sem. Arth. Reum. 1977; 6: 207-208.  
FELBOR U, MUTSCH Y y col. Ocular ochronosis in alcaptonuria patients carrying mutations in the homogentisinate 1,2 dioxigenase gen. Br J Ophthalmol. 1999, 83(6): 680-683.  
DI FRANCO M, COARI G Y BONICCI E. A morphological Study of Bone and articular cartilage in Ochronosis. Virchows Arch. 2000; 436 (1): 74-81  
KRAMER KE, LOPEZ A y col. Exogenous ochronosis. J Am Acad Dermatol. 2000; 42: 869-871.

## PATOLOGÍA EN RELACIÓN CON PRÓTESIS ARTICULARES.-

F. López Barea

Hospital Universitario La Paz (Madrid)

### **PATOLOGIA DE LA ARTROPLASTIA ARTICULAR TOTAL.**

La generalización de los implantes protésicos articulares (artroplastia total), fundamentalmente de la cadera y de la rodilla, es un hecho evidente. Se calcula que más de 500.000 artroplastias totales se colocan anualmente en USA. Es una cirugía agradecida, ya que elimina espectacularmente el dolor del paciente y mejora su calidad de vida. Sin embargo, no todo son éxitos, ya que existen artroplastias fracasadas que necesitan ser cambiadas. (10% de las artroplastias colocadas cada año corresponden a prótesis previas fracasadas).

El diseño de una artroplastia total consiste en dos superficies congruentes, articuladas y separadas. Una de ellas es totalmente metálica y, en el caso de la cadera, consta de un vástago que se introduce y se fija en la cavidad medular de la diáfisis femoral, y que cranealmente termina en una pequeña cabeza. La superficie acetabular suele tener una superficie de contacto con la cabeza construida de un plástico (polietileno), y apoyada en una semiesfera metálica, que es la que entra en contacto con el hueso pélvico. Los metales usados en este diseño son, o bien aleaciones metálicas (Cr-Co, Co-Cr-Mo, Ti-Al, etc.), metales puros (Ti, etc.) o compuestos de aluminio (Cerámica). Existen dos sistemas de fijación de estos dos componentes de la artroplastia. Se puede usar un plástico a manera de pegamento (prótesis cementada) o se usa la fijación directa de la prótesis al hueso mediante presión, rosca etc. (prótesis no cementada). El "cemento" (polimetilmetacrilato) no actúa realmente como un pegamento sino que produce la fijación por su efecto expansor. Es un material radiolúcido, y para evidenciarlo radiográficamente, se le suele mezclar con sulfato de bario. La superficie metálica de la prótesis cementada es lisa y la de la no cementada es rugosa o porosa para permitir la penetración del nuevo hueso y su mejor fijación; algunas de estas prótesis llevan una capa externa de hidroxiapatita que tiene un efecto osteoinductor. En resumen, un diseño de una artroplastia articular total consta básicamente de tres materiales sintéticos: metal, polietileno y "cemento".

La integración y la buena fijación de una artroplastia se pone de manifiesto radiográficamente mediante una delgada y regular línea radiolúcida situada entre el hueso huésped y el implante. Los estudios histológicos, de prótesis articulares bien fijadas y rescatadas postmortem, muestran que esta línea radiolúcida corresponde, o bien a una zona de osteoporosis con signos de remodelación ósea o, en determinados casos, a una delgada banda de tejido conjuntivo.

Tres son las causas del fracaso de una artroplastia articular: 1) puramente mecánica (malposición de la prótesis, rotura de ésta, defectuosa fijación etc.); 2) por infección periprotésica, más frecuente en los recambios (aflojamiento séptico); y 3) por el desgaste y la rotura de los materiales usados (aflojamiento aséptico). Las dos últimas causas son de naturaleza biológica y cursan con un cuadro clínico y radiológico, habitualmente diferente. El aspecto histológico de las membranas periprotésicas (entre el hueso y el implante), obtenidas cuando se recambia una prótesis aflojada, también es diferente y discrimina entre ambos procesos.

#### **Infección de una artroplastia.**

Cursa clínicamente con dolor (habitualmente a los largo del primer año del implante), calor, derrame e hinchazón. El paciente suele presentar una ligera leucocitosis y una elevación de la velocidad de sedimentación. Radiológicamente, se incrementa la línea radiolúcida ya descrita, que se hace ancha e irregular; se acompaña de una neoformación ósea reactiva perióstica. Los cultivos bacteriológicos del derrame pueden ser positivos, frecuentemente al estafilococo epidermidis. La gammagrafía ósea con Indium-111 puede ser positiva.

°Ante esta situación clínica, el ortopeda sospecha una infección de la prótesis articular que es necesario recambiar. Si los síntomas clínicos, previamente descritos, son evidentes la conducta quirúrgica es la extracción del componente protésico infectado y la colocación temporal de un separador que contiene antibióticos (primer tiempo quirúrgico). Al paciente se le administra, durante 2-3 meses, una terapia antibiótica. En un segundo tiempo quirúrgico se le coloca un nuevo implante protésico.

De lo anteriormente expuesto se deduce que el ortopeda necesita estar seguro del diagnóstico de infección protésica, que no siempre es clínicamente evidente. Ante las situaciones de duda clínica diagnóstica, existen dos herramientas para usar durante el primer tiempo quirúrgico: la práctica de un Gram preoperatorio (bacteriológica) y el análisis histológico de las membranas periprotésicas o de la neocápsula articular (estudio intraoperatorio).

La membrana periprotésica de una infección, tanto en los cortes por congelación (intraoperatoria) como tras su inclusión en parafina, es similar. Consta de una superficie cubierta por fibrina por debajo de la que existe un tejido de granulación con frecuentes leucocitos polimorfonucleares (entre 5 y 10 leucocitos por campo de gran aumento). Más profundamente se reconoce una banda de tejido conjuntivo, con fibrosis, con nidos de histiocitos con pigmento férrico intracitoplásmico y con un discreto infiltrado inflamatorio crónico. No existe o es mínima la reacción granulomatosa de cuerpo extraño frente a partículas de los materiales del desgaste.

#### **Aflojamiento aséptico de una artroplastia.**

Clínicamente el dolor se inicia varios años después del implante protésico. En la exploración no existe carácter inflamatorio y la analítica sérica no está alterada. Radiográficamente se detecta un aumento de la línea radiolúcida periprotésica que puede acompañarse de intensas y focales zonas de osteólisis. Sin embargo no se observa reacción perióstica.

Ante la seguridad clínica de un aflojamiento aséptico protésico articular, se desmonta el componente movilizado así como la membrana conjuntiva periprotésica y se reimplanta, en el mismo acto, la nueva prótesis.

El mecanismo fisiopatológico que explica el aflojamiento aséptico protésico es una respuesta al desgaste de micropartículas provenientes de los materiales del diseño (metal, polietileno y/o "cemento"), que se acumulan en la neocápsula y posteriormente ocupan la línea entre el hueso y el implante. Allí originan una reacción tisular histiocitaria y granulomatosa de cuerpo extraño. Las micropartículas son fagocitadas por los histiocitos en los que producen una activación y producción de sustancias tales como factor de necrosis tumoral o factor de crecimiento; estos productos, a su vez, estimulan la secreción, por los osteoblastos vecinos, de prostaglandinas que tienen un efecto de reabsorción de hueso, tanto en esta situación como en otras diferentes (artritis reumatoide). La gruesa banda fibrohistiocitaria, interpuesta entre el hueso y el implante protésico, unido a la reabsorción del hueso endosteal, favorecen la movilización mecánica del implante lo que a su vez origina más materiales de desgaste y un círculo vicioso progresivo.

Las membranas que analiza el patólogo tienen una estructura histológica bien estructurada. En la superficie puede observarse una neosinovial con depósitos focales de fibrina. Por debajo del epitelio existe una proliferación de histiocitos mononucleados que se disponen en sábana. En su seno, y de manera focal, se pueden identificar los tres tipos de materiales ya reseñados.

El **polietileno** puede aparecer como grandes escamas incoloras con H.E. (de más de 1mm de longitud) con células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño periféricas (extracelular) o como pequeñas agujas intracelulares en el citoplasma de las células gigantes. Su característica identificatoria, a parte de su morfología, es su intensa y brillante birrefringencia con la luz polarizada.

El **“cemento”** se identifica histológicamente como microquistes (50-500 micras), en ocasiones internamente septados, y en general vacíos o con restos de sulfato de bario. La ausencia de material intraquístico es debido a que el “cemento” es disuelto por el xilol y otros productos usados durante la inclusión en parafina. En ocasiones, quedan restos de “cemento” en forma de gránulos cristalinos, negro-verdosos, en el interior de los microquistes. En la pared de éstos, se pueden evidenciar aisladas células gigantes de cuerpo extraño. Este es el “cemento” extracelular. Sin embargo el “cemento” más activo biológicamente es el intracelular que se detecta en el citoplasma de los histiocitos uninucleados como diminutos aros, de menos de 1 micra de diámetro, con un centro claro. El “cemento” es mínimamente birrefringente.

El **metal** se reconoce como bastones, incurvados o rectos, intracelulares, tanto en los histiocitos uni como en los multinucleados, de un color negro; son mínimamente birrefringentes. Cuando el material de desgaste que predomina en las membranas es el metal (en especial en las prótesis de Titanio) se denomina metalosis y ya es incluso apreciable macroscópicamente (membranas teñidas de negro).

Habitualmente, la membrana periprotésica de un aflojamiento aséptico contiene más de un tipo de micropartículas, con el predominio de una sobre las demás. El patólogo debe reseñarlo, ya que el ortopéda tiene medios radiológicos de correlación entre los hallazgos de imagen y los histológicos. Además de las micropartículas ya descritas, se pueden identificar calcificaciones, poco frecuentes, en las membranas: depósitos de pirofosfatos (en pacientes con condrocalcinosis) y de hidroxapatita, proveniente de la envoltura de este material que en ocasiones forma parte de las prótesis no cementadas.

De forma inhabitual, el aflojamiento aséptico debuta o se manifiesta como un pseudotumor, en las proximidades de una artroplastia total. Consiste en una masa en crecimiento, con una apariencia histológica similar a la de las membranas periprotésicas. Incluso se ha descrito como formada por granulomas pseudosarcoideos, pero con una afectación exclusivamente local, y sin afectación pulmonar o visceral. También debe conocerse la posibilidad de circulación de los materiales sintéticos ya descritos a órganos a distancia (ganglios inguinales e intraabdominales, hígado y bazo) donde da origen a una idéntica reacción granulomatosa de cuerpo extraño que la descrita en las membranas periprotésicas.

#### **Desarrollo de tumores en el lugar de un implante protésico articular.**

Este hecho es excepcional aunque está recogido en la literatura; se han descrito aproximadamente 20 casos. Cualquier tipo de tumor óseo puede aparecer: condrosarcoma, osteosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, fibrosarcoma etc

#### **Bibliografía**

- Bauer TW, Schils J.: The pathology of total joint arthroplasty. II. Mechanisms of implant failure. *Skeletal Radiol* 28: 483-497, 1999.
- Cole BJ.: Malignant fibrous histiocytoma at the site of a total hip replacement: review of the literature and case report. *Skeletal Radiol* 26: 559-563, 1997.
- DiCarlo EF, Bullough PG.: The biologic responses to orthopedic implants and their wear debris. *Clin Material* 9: 235-260, 1992.
- Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD.: The role of intraoperative sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 77-A: 1807-1813, 1995.
- García Cimbreló E, López Barea F, Codoceo Alquinta R.: Interfase hueso-prótesis: Estudio histológico y bioquímico en prótesis totales de cadera recambiadas. *Rev Ortop Traum* 35 IB: 313-320, 1991.
- Harris WH.: Osteolysis and particle disease in hip replacement. A review. *Acta Orthop Scand* 65: 113-123, 1994.
- Horowitz SM, Rapuano BP, Lane JM, Burstein AH.: The interaction of the macrophage and the osteoblast in the pathophysiology of aseptic loosening of joint replacements. *Calcif Tissue Int* 54: 320-324, 1994.
- Jacob JJ, Urban RM, Wall J, Black J, Reid JD, Veneman L.: Unusual foreign-body reaction to a failed total knee replacement: simulation of a sarcoma clinically and a sarcoid histologically. A case report. *J Bone Joint Surg* 77-A: 444-451, 1995.
- Kwong LM, Jasty M, Mulroy RD, Maloney WJ, Bradgdon C, Harris WH.: The histology of the radiolucent line. *J Bone Joint Surg* 74-B: 67-73, 1992.
- Lonner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD.: The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 78-A: 1553-1558, 1996.

Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavrilovic J, Black J, Pech M.: Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. J Bone Joint Surg 82-A: 457-477, 2000.

## ENFERMEDADES ARTICULARES.-

F.J. Martínez Tello  
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

**ARTROSIS (OSTEOARTRITIS).** Enfermedad caracterizada por pérdida del cartílago articular y cambios secundarios en el hueso subcondral. Afecta principalmente a las caderas, rodillas, columna y pequeñas articulaciones de manos y pies, siendo el dolor y rigidez los principales síntomas.

**Incidencia :** Esta enfermedad articular afecta a individuos de edad avanzada, de ambos sexos y de todas las razas, siendo rara en menores de 40 años y común en mayores de 60. Afecta más frecuentemente a mujeres.

**Anatomía Patológica:** Los cambios iniciales consisten en la disrupción de la “lámina splendens”, la capa más superficial de cartílago, caracterizada por fibras de colágena que discurren paralelas a la superficie articular. Posteriormente, como consecuencia de fallo de la matriz, se fibrila el cartílago, se erosiona y resquebraja. Dichos cambios empeoran hasta que en ciertas áreas desaparece el cartílago de la superficie ósea. Proliferan clones de condrocitos adyacentes a los resquebrajamientos de la matriz cartilaginosa por división celular. La matriz es intensamente basófila, alrededor de dichos clones, un aspecto debido al aumento de síntesis de proteoglicanos. Dichos cambios, proliferación de condrocitos y aumento de síntesis proteoglicanos, constituye el intento de reparación del cartílago, pero desgraciadamente la matriz neoformada nunca llegará a rellenar los defectos.

Cambios en el hueso subcondral. Comienzan cuando avanza la lesión del cartílago y consiste fundamentalmente en depósito de osteoide y neoformación ósea en las trabéculas subcondrales, a partir de tejido de granulación, originado en la médula ósea, diferenciándose células mesenquimales perivasculares en osteoblastos, produciendo un engrosamiento progresivo de las trabéculas óseas pre-existentes. En las zonas completamente denudadas de cartílago, el hueso es pulido por la superficie articular opuesta denudada, dando lugar a un hueso pulido, la llamada eburnación.

También se producen intentos de reparar la superficie denudada a partir del tejido de granulación subcondral que se hernia a través de defectos del hueso y forma lengüetas de fibro-cartílago que protegen a la superficie. Estas protusiones a veces coalescen y forman una superficie en cierta manera continua de tejido reparador por encima del hueso previamente denudado.

El tejido de granulación frecuentemente experimenta una transformación mixomatosa, constituyendo focos que coalescen y llegan a formar quistes subcondrales. Frecuentemente el hueso por encima de los quistes se rompe, lo que dió lugar a la errónea teoría de que los quistes se forman por infiltración de líquido sinovial a través de las roturas del cartílago y hueso.

Otro cambio es necrosis superficial en el hueso engrosado y denudado que es causada por trauma o presión. La necrosis no es segmentaria como ocurre en la osteonecrosis de etiología vascular.

Otro cambio es los osteofitos formados por anomalías en la interacción hueso- cartílago. Brotes capilares de la médula ósea subcondral penetran la línea de marca (tide mark) e inician la osificación endondral en el cartílago articular. Al mismo tiempo sucede la duplicación de la “tide mark” cuando el frente del cartílago calcificado avanza hacia la superficie articular. Dichos cambios son normales en el proceso de envejecimiento pues están acentuados en la artrosis. Finalmente se producen proyecciones óseas, localizadas en las márgenes de la articulación, constituyendo los osteofitos. Se producen : 1 : Por osificación endondral en el seno del cartílago articular o, 2 : Por metaplasia cartilaginosa en las márgenes de la articulación usualmente en las proximidades de la cápsula o de los ligamentos de inserción.

Cambios en la membrana sinovial. Presenta cambios secundarios severos consistentes en edema de las vellosidades sinoviales e hiperplasia leve de los sinoviocitos, con infiltración inflamatoria crónica, predominantemente linfocitaria y discreta, con escasas células plasmáticas. Frecuentemente fragmentos del cartílago articular denudado o del hueso subcondral quedan incluidos en la membrana sinovial, que provocan una reacción inflamatoria más intensa, lo que se ha denominado “sinovitis detritiva”. En ocasiones dichos fragmentos producen una condrometaplasia sinovial secundaria. El cartílago alrededor de estos fragmentos prolifera y los nódulos cartilaginosos se desprenden constituyendo los cuerpos libres articulares.



## TIPOS DE ARTROSIS

1.- Artrosis de cadera con escasa afectación de otras articulaciones, excepto las articulaciones facetadas de la columna. Más común en hombres de raza blanca.

2.- Artrosis de rodillas en mujeres obesas, a veces hipertensas.

3.- Artrosis generalizadas (Osteoartritis generalizada de Kellgren).

Artrosis hipertrófica de manos, rodillas y ocasionalmente de la cadera.

Mujeres de mediana edad – Afectación de familias.

Frecuencia aumentada del antígeno leucocitario humano (HLA) - A 1, B 8.

Nódulos de Heberden.

**TRATAMIENTO :** 1.- Artroplastia (prótesis) 2.- Fármacos antiinflamatorios no esteroides. 3.- Estrógenos en mujeres postmenopáusicas .4.- Vitamina D.

## FORMAS ESPECIALES DE ARTROSIS .

**ESPONDILOSIS DEFORMANS :** Más severa en columna cervical y lumbar. Fibrilación y resquebrajamiento de los discos vertebrales; esclerosis del hueso subcondral; estrechamiento del espacio del disco; destrucción de las fibras de colágeno del anillo fibroso; hernia del disco (usualmente anterior); osteofitos laterales puentes arqueados con fusión de cuerpos vertebrales.

Nódulos de Schnorl : Herniación del disco intervertebral en el cuerpo de las vértebras.

## ARTRITIS REUMATOIDE(AR).

Es la artritis más común (1% en USA y Europa de la población) M: V = 2 a 3 : 1

**Predisposición genética Frecuencia de HLA – DR W 4 es doble que en la**

población general. Judíos y asiáticos MLA – DR – 1

**CLINICA :** 1º.- Articulaciones de manos – metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Articulaciones hinchadas, rojas, sensibles y rígidas. Estadios avanzados – subluxaciones – Desviación cubital.

2º.- Articulaciones de pies, muñecas, codos, rodillas y caderas.

3º.- Algunas pacientes AR de columna, subluxaciones cervicales peligrosas.

Los estudios más valiosos son : 1º- el Factor Reumatoide (Complejo inmunes circulantes formados por auto-anticuerpos, usualmente una inmunoglobulina (Ig) M para la porción Fc de IgG autóloga). Presente en 80% de los pacientes. 2º.- VSD aumentada. 3º.- Leucocitosis.

**HISTOPATOLOGIA :** Aunque las lesiones son más severas en la AR, ocurren también en la artritis periférica de la espondilitis anquilosante, psoriasis, LE enfermedad de Lyme y varias artritis reactivas.

Existen ciertas diferencias histopatológicas, pero los cuadros se solapan. Las lesiones consisten en : 1 -

Edema e hipertrofia de las vellosidades. 2 - Hiperplasia de los sinoviocitos. 3 - Infiltrados inflamatorios:

La célula inflamatoria principal es el linfocito pequeño. La mayoría son linfocitos T LD-4 positivos, localizados preferentemente alrededor de los vasos. También linfocitos T CD-8 positivos, presentes de forma difusa y con tendencia a acumularse en las proximidades de la membrana sinovial. En estadios avanzados se forman folículos linfoides de linfocitos -B y aparecen células plasmáticas y macrófagos de forma difusa.

En las fases activas también se encuentran neutrófilos. Es característica la necrosis fibrinoide en las puntas de las vellosidades. Frecuentemente las zonas necróticas se desprenden constituyendo los “rice bodies”.

**Cambios en el cartílago :** Son secundarios a la inflamación sinovial.

Finalmente el tejido de granulación originado en la membrana sinovial recubre la superficie del cartílago articular constituyendo el “pannus”. Las citoquinas liberadas por las células de la inflamación, activan los condrocitos y reabsorben la matriz condral. La reabsorción del cartílago también se produce por acción directa de colagenasas liberadas por el pannus. En estadios avanzados el pannus se fibrosa lo cual puede conducir a la anquilosis fibrosa de la articulación y se llega a destruir completamente el cartílago a la anquilosis ósea.

**Cambios subcondrales.** Hinfiltrados de células plasmáticas y acúmulos linfocitarios en el seno de un tejido fibroso laxo.

**RX.-** 1 - Estrechamiento del espacio articular – concéntrico.2 - Erosiones marginales

3 - Osteopenia pericarticular a-por desuso (dolor); b-Citoquinas; c- Terapia esteroide

En estadios avanzados artrosis secundaria. Las erosiones marginales son más acentuadas en los huesos pequeños de manos y pies. Pueden dar lugar a subluxaciones y dislocaciones. Los osteofitos y la esclerosis subcondral son menos comunes que en la artrosis.

El diagnóstico de **AR** no se puede realizar con certeza solamente con el estudio histológico de la biopsia sinovial. La diferencia entre **AR** seropositivas y seronegativas es principalmente una cuestión de grado: Las lesiones en **AR** seropositivas tienden a ser algo más severas, teniendo por ejemplo una mayor

riqueza de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio. No obstante se debe proporcionar al clínico una idea del grado de apoyo que la biopsia aporta al diagnóstico clínico de AR, con diagnósticos de “artritis crónica inespecífica”, “artritis crónica compatible con el diagnóstico clínico de AR”, “el cuadro histológico es congruente con el diagnóstico clínico de AR” o “los cambios histológicos son específicos de AR”. Por ser muy orientativas y de valor práctico, a continuación se exponen el sistema de gradación de las características histológicas de las sinovitis de Tolk y Földi:

A) Exudación fibrinosa en el espacio articular. 0 = no fibrina. 1 = fibrina antigua con organización parcial. 2 = fibrina con organización incipiente. 3 = fibrina reciente

B) Revestimiento sinovial. 0 = una sola capa de células aplanadas o cuboideas

1 = una sola capa de células cilíndricas. 2 = dos o más capas de células cilíndricas 3 = células cilíndricas altas dispuestas en una o más capas, con ápices eosinofílicos desfilcados en la superficie.

C) Tejido conectivo subyacente a la membrana sinovial. 0 = fibras laxas y pocos fibroblastos. 1 = fibroblastos hipertróficos aumentados en número. 2 = marcado aumento del número de fibroblastos. 3 = abundantes fibroblastos con nucleolos prominentes dispuestos de forma apretada.

D) Infiltración celular del tejido conectivo. 0 = no existente. 1 = leve infiltración linfocitaria. 2 = marcada infiltración linfocitaria. 3 = predominantemente plasmocelular.

E) Características típicas de la AR. 0 = no presentes. 1 = vasculitis. 2 = necrosis . 3 = necrosis y vasculitis.

La demostración de Ig extravasculares mediante las técnicas de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica, ayuda a distinguir la AR de la artrosis, sinovitis por cristales, infecciones y otras sinovitis producidas por mecanismos no inmunológicas. Los granulomas reumatoides, que se observan raras veces, permiten distinguir la AR de las artritis no reumatoides seronegativas.

Se ha hecho una distinción entre actividad “actual” y “básica”. La actividad “actual” se correlaciona con el grado de cambios inflamatorios estimados del líquido sinovial que puede medirse por el grado de exudación de fibrina y la infiltración por polinucleares. La actividad “básica”, indica cambio inflamatorio proliferativo (proliferación e infiltración por linfocitos y células plasmáticas, interpretándose que está relacionado con la actividad inmunológica. La actividad “actual” se acompaña siempre de actividades “básicas”. Sólo deben evaluarse los cambios positivos ya que existen frecuentemente notables diferencias entre unos sitios y otros de la misma articulación, lo cual restringe el valor de las biopsias con aguja.

#### **ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.** (Marie – Strümpell – Bechterew)

Seronegativa. HLA – B 27 positiva. Se ha supuesto que el microorganismo desencadenante es una Yersinia o Klebsiella. Un tercio de los pacientes presentan también afectación de articulaciones periféricas: Caderas, rodillas y hombros especialmente.

Patología : Cambios en las inserciones de tendones y ligamentos = entheses;

Entesopatía: Respuesta inflamatoria erosiva en las inserciones ligamentosas. Después hueso neoformado reactivo exuberante rellena los defectos del hueso erosionado, osificándose el extremo erosionado del ligamento. Así, se forma un nuevo lugar de inserción por encima de la superficie cortical original, formándose finalmente una prominencia ósea y produciéndose una esclerosis del hueso esponjoso subyacente. En la columna dichas lesiones ocurren en las inserciones ligamentosas en los anclajes externos del “annulus fibrosus” en el borde del cuerpo vertebral. La fusión de las prominencias óseas de vértebras vecinas, produce un puente óseo a nivel con el cuerpo vertebral, lo cual difiere de los puentes óseos en forma de “puente romano” de la espondilosis deformante.

La artritis de articulaciones periféricas es similar a la de la AR. RX : Las lesiones se observan mejor con el TAC. 1º.- Erosiones óseas a ambos lados de la articulación. 2º.- Fusión de la articulación.

**CLINICA** : La mayoría de los pacientes son varones. Comienzo en edad juvenil tardía o adulta temprana, promedio :26 años. 90% sobre HLA – B 27 + VS aumentada ( 75%). Comienzo en las articulaciones sacroilíacas. La mayoría cursa autolimitado. En un pequeño número la afectación progresa ascendente en la columna lentamente = Columna de bambú. Ureitis 25 – 30 %.

**ARTRITIS JUVENIL (E. de Still).** 90% son seronegativos (falta el FR) Más manifestaciones sistémicas. Gran número se recupera completamente.

Patrón pauciarticular (55 – 75%). Afectación de al menos 4 articulaciones Comienzo antes de los 5 años (máximo 1 – 3 años) Ausencia de manifestaciones sistémicas. La rodilla es la articulación más afectada. Muchos niños desarrollan una uveitis que puede conducir a ceguera. Un subtipo afecta a niños de más edad y la articulación más afectada es la cadera.

Patrón poliarticular (20%). Algunos tienen FR. Febrícula, esplenomegalia y afectación simétrica de 5 o más articulaciones en los seis primeros meses de enfermedad. Articulaciones más afectadas : Rodillas, muñecas y tobillos. Muy buen pronóstico.

Patrón de comienzo sistémico (20%) Es la forma más grave. Fiebre, rash, linfadenopatías generalizadas y frecuentemente hepatoesplenomegalia y Poliserositis, ocasionalmente Pericarditis y Pleuritis. 75% Poliartritis. Articulaciones más afectadas : Rodillas, muñecas y tobillos.

#### **Bibliografía**

McCarthy EF, Frassico FJ Pathology of Bone and Joint Disorders. Capítulo 16. Diseases of the Joints W.B. Sanders Co. Philadelphia pag. 317-352, 1998.

Patrick Metal HLA-A, B antigens and X-1 anti-trypsin phenotypes in nodal generalized osteoarthritis and erosive osteoarthritis. Ann Rheum Dis 48 : 470 – 475, 1989.

Barcelo P, Muriach V, Marques J, Ripoll-Gómez M. (1967) Estudio anatomopatológico comparativo de las lesiones sinoviales de las poliartritis crónicas seropositivas y seronegativas. Rev Esp Reum Enferm Osteoartic 12:244-248.

Fritz P, Müller J, Wegner G, Assfalg P, Laschner W (1980) Beitrag zum enzymhistochemischen Nachweis von Immunglobulinen in Gelenkkapseln bei chronischer Polyarthrit und entzündlich aktivierter Arthrose. Z Rheumatol 39:331-342.

Peltier AP, Delauche MC, Cyna L, Dryll A, Ryckewaert A (1977) Valeur diagnostique de l'immunofluorescence de la membrane synoviale. Rev Rhum Mal Osteoartic 44:323-329.

Tolk J, Földi M (1971) Diagnostischer Wert der Synovialisbiopsie mit der Parker-Pearson-Nadel. Z Rheumaforsch 30:295-304.

# REGISTROS HOSPITALARIOS DE TUMORES (RHT)

## SISTEMAS DE INFORMACIÓN SOBRE CÁNCER. SITUACIÓN DE LOS REGISTROS DE CÁNCER EN ESPAÑA.

Teresa Cuchí

Coordinadora de Registros Hospitalarios de Tumores de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer

Departamento Nacional de Estadística y Epidemiología de la AECC

Para planificar cualquier estrategia sanitaria, lo primero es conocer la magnitud del problema en la población, y ello solo es posible a través de los adecuados Sistemas de Información Sanitaria. En la lucha contra el cáncer, disponemos de tres medidas esenciales para conocer los efectos del cáncer sobre la población: MORTALIDAD, INCIDENCIA y SUPERVIVENCIA. Los datos de mortalidad los obtendremos de las estadísticas de mortalidad; los de incidencia de los Registros de Cáncer de Población, y los de supervivencia, fundamentalmente de los Registros Hospitalarios de Tumores. Así pues, los Registros de Cáncer constituyen piezas esenciales en la lucha contra el cáncer.

### Estadísticas de mortalidad

Hasta el comienzo de este siglo, la epidemiología del cáncer se basaba exclusivamente en las estadísticas de mortalidad (**Wagner**, 1985). Esta fuente de información se fundamenta en que de todos y para cada uno de los fallecimientos existe constancia en dos documentos (*Boletín Estadístico de Defunción* y *Certificado Médico de Defunción*) en los que se consigna información sanitaria sobre la cadena de hechos mórbidos que condujeron al deceso.

La información sanitaria basada en mortalidad se centraliza, en los países desarrollados, en las oficinas de estadísticas vitales (*Instituto Nacional de Estadística*). Estas instituciones proporcionan regularmente resultados tabulados por causa de muerte, área geográfica, sexo y edad, estando conectadas con la *Organización Mundial de la Salud*, en cuyos boletines aparecen, de cuando en cuando, datos comparativos entre países. La comparabilidad está preservada por la utilización universalizada del mismo sistema de clasificación y codificación de enfermedades (**O.P.S.**, 1978).

En España, la documentación de mortalidad, implantada desde 1863, se ha usado profusa y certeramente para estudios específicos de epidemiología de cáncer (**Prieto Lorenzo**, 1976; **López Abente et al.**, 1984; **López Abente et al.**, 1992).

### Registro de cáncer en poblaciones

Este tipo de organismos se caracterizan por recoger de forma sistemática y continuada información sobre todos los casos de cáncer que se diagnostican entre los habitantes de una población bien definida en cuanto a tamaño y composición etaria (**MacLenan et al.**, 1978). Sus fuentes consisten fundamentalmente en documentación clínica, boletines de mortalidad y notificaciones médicas. Son capaces de medir la morbilidad de los distintos cánceres en la población utilizando como indicador básico la *tasa de incidencia* o número de casos diagnosticados entre un número de habitantes (**Stocks**, 1959).

La primera iniciativa de esta índole en la región de la Europa mediterránea se produjo en Zaragoza (**Zubiri**, 1966), donde en 1960 se fundó lo que luego se llamaría Registro de Cáncer de Zaragoza (RCZ). Las aportaciones del RCZ con la publicación de sus resultados (**Zubiri et al.**, 1973, 1976, 1982 y 1987; **Moreo et al.**, 1992) al conocimiento de la distribución de la enfermedad han sido numerosas y, a menudo, reconocidas internacionalmente (**Muir y Nectoux**, 1982).

Entre las utilidades de estas *herramientas* epidemiológicas se pueden señalar:

- ✂ La evaluación continua de los niveles de cáncer en la población es la contribución central de los registros de cáncer, tanto más valiosa cuanto mayor sea su tiempo de funcionamiento (**Muir et al.**, 1985).

- ✍ La generación de hipótesis. A pesar de que el investigador es libre para formular las hipótesis que desee sin que éstas tengan que derivarse de estudios de observación (**Rothman**, 1987), en la práctica los resultados de los registros han dado lugar a hipótesis y líneas de investigación poderosas.
- ✍ La participación en estudios específicos para comprobar las hipótesis. Por poner un ejemplo cercano (**Tuyns et al.**, 1988); la alta incidencia de carcinoma laríngeo descrita por varios registros de la Europa meridional hizo pensar en un posible papel del tabaco negro predominantemente consumido aquí (hipótesis); lo que condujo a estudiar a pacientes con este tumor en varias áreas del Sur europeo y a sujetos libres de enfermedad - todos ellos reclutados a través de los registros poblacionales de cáncer-, para explorar si había diferencias entre ambos grupos para ese y otros factores hipotéticos de riesgo (estudio *caso-control*). Otros modelos de estudio que se pueden acometer desde el registro de base demográfica son los de *correlación ecológica* muy usados para asociar incidencias de cáncer con factores dietéticos (**Armstrong y Doll**, 1975), los de *cohortes*, o de seguimiento de sujetos expuestos a algún factor a menudo laboral o profesional (**Waterhouse**, 1975).
- ✍ La evaluación de intervenciones de prevención primaria, que puede constituir la prueba final de la causalidad de un factor, como ocurrió cuando se verificó que una drástica reducción de la prescripción de estrógenos en California se siguió, a los seis meses, de una disminución de la incidencia de cáncer endometrial (**Henderson et al.**, 1983), sugiriendo que estas sustancias actúan como promotoras.
- ✍ La evaluación de programas de prevención secundaria, de su efectividad en la reducción de la mortalidad. El ejemplo paradigmático lo constituyen los trabajos de los registros escandinavos en esta materia (**Hakama**, 1982).
- ✍ La evaluación global del tratamiento a través de la estimación de supervivencias y de sus cambios en el tiempo para cánceres concretos (**Hanai y Fujimoto**, 1985).
- ✍ La ayuda al tratamiento de pacientes. Puesto que los pacientes rara vez conocen su propia historia clínica, el registro puede dar cuenta al médico que lo solicita de tratamientos efectuados sobre un enfermo en tiempos pretéritos.
- ✍ La ayuda en la planificación de recursos. La información recogida por los registros puede permitir estimar necesidades genéricas de camas hospitalarias, personal y equipamientos. Para hacerlo se precisan estudios predictivos mediante los que se calcula el número de casos que se producirán en la comunidad en años venideros (**Hakulinen et al.**, 1986b).

### **Registro de cáncer en el hospital**

La diferencia con el registro de población es que el hospitalario registra pacientes independientemente del origen geográfico de éstos; a pesar de que todo hospital de dependencia patrimonial pública tiene un área de referencia, ni todos los enfermos de ese área acuden necesariamente al mismo hospital, ni se puede evitar que atraiga a personas de otras zonas. La implicación epidemiológica que esto conlleva es que el hospital carece de un “denominador” de población y, por tanto, no puede medir tasas de incidencia (**MacLenan et al.**, 1978). ¡Pero es que sus fines son otros!.

Entendemos por un Registro Hospitalario de Tumores, un Sistema de Información Sanitaria que recoge de manera continuada, sistemática y exhaustiva, un conjunto normalizado de datos básicos sobre la incidencia y características de las neoplasias diagnosticadas y/o tratadas en el hospital, cualquiera que sea su procedencia geográfica y el/los Servicios Hospitalarios con los que ha contactado. Para ello realiza básicamente las siguientes actividades:

1. Recogida de datos de todos los nuevos casos de cáncer que contacten con el centro.
2. Procesar la información recogida, y disponer de un sistema de recuperación de esta información, ya elaborada.
3. Realizar un seguimiento activo de cada caso.

La finalidad del registro de tumores de ámbito hospitalario (**Young**, 1995) es atender las necesidades de la administración del hospital, de su programa de cáncer y, sobre todo, del paciente individual. Los objetivos

concretos de cada registro, los marcará específicamente el Centro de acuerdo con sus necesidades, pero de manera general, los principales objetivos de un registro hospitalario de tumores son los siguientes.

-Evaluación continua de las cifras de cánceres atendidos. Es útil para la administración y planificación del centro conocer la atracción hospitalaria para procesos oncológicos, su recorrido y distribución (**Zippin y Feingold**, 1985). Para ello, generalmente se realiza un informe anual que recoja todas las informaciones pertinentes: número de pacientes por año, frecuencia de cada localización, principales métodos diagnósticos utilizados, intervalo entre primera visita y diagnóstico, y entre este y tratamiento...etc. En regiones sobre las que no existen datos válidos de incidencia, los resultados del registro hospitalario, presentados como frecuencias relativas por sexo, edad y localización tumoral, pueden ser orientativos e interesantes también para las autoridades sanitarias.

-Apoyo a la Comisión de Tumores, que debe existir en todo Hospital, en los aspectos asistenciales, de docencia e investigación: adquisición de experiencia por revisión de casos históricos; contribuyen a la normalización de protocolos de tratamiento y seguimiento (al mismo tipo de cáncer se le debe de dar el mismo tipo de tratamiento), lo cual repercute siempre en la mejora de la calidad asistencial; información permanente y educación continuada de los profesionales del hospital, a través de informes periódicos.

-Son fundamentales para la evaluación de la calidad clínico asistencial (**Peris Bonet et al.**, 1992): cumplimiento de protocolos, clasificación de los casos por estadios, supervivencia... El registro hospitalario de tumores es fundamental para garantizar los estándares de calidad asistencial de un Centro. En general, se puede decir que son un elemento necesario para hacer efectivo el derecho de todo enfermo a una asistencia igual, con la máxima calidad posible, independientemente de quién le trate.

-Las posibilidades de contribución de los registros nosocomiales de tumores a la investigación no son menos importantes que las de los registros de población. Sus resultados pueden sugerir hipótesis a veces con más agilidad; los primeros que aventuraron que el aumento del cáncer de pulmón podría estar relacionado con el patrón de consumo de tabaco fueron clínicos, y no epidemiólogos, que atendían cada vez un mayor número de procesos de este tipo. La red informativa del registro puede utilizarse fácilmente para estudios de casos y controles, mientras que en los de cohortes pueden servir para la identificación y reclutamiento de sujetos a seguir (**Guinee**, 1994); por ejemplo, el registro puede proporcionar listados de pacientes sometidos a un tratamiento concreto. Desde el hospital, además, se pueden llevar a término investigaciones en el campo de la epidemiología clínica -evaluación de validez de pruebas diagnósticas, ensayos clínicos controlados, etc.-. El reclutamiento de casos en los registros hospitalarios, ofrece además la ventaja de que se evitan en gran parte sesgos de selección.

-Indirectamente, también desde el hospital se pueden evaluar intervenciones de prevención secundaria en la comunidad. Si la relación entre casos que se diagnostican en estadios precoces *versus* casos en estadios avanzados se desplaza con el tiempo hacia los primeros, será orientativo de unas acciones efectivas de diagnóstico precoz (**MacLenan et al.**, 1978). Menos operativo sería el intento de evaluar programas comunitarios de educación sanitaria o cualquier otro tipo de prevención primaria.

-Por sus características, son la base más importante a partir de la cual se pueden realizar estudios de supervivencia con una base amplia de casos. Permiten un mejor seguimiento que los registros de población, y tienen más facilidades para indagar sobre la calidad de vida de los supervivientes, así como las causas del fallecimiento.

Son ya muchos los autores (**Pollock**, 1994; **Bonfill**, 1994) que creen necesaria la existencia de datos fiables de supervivencia de los distintos tipos tumorales en las distintas comunidades, y esto sólo puede llevarse a cabo a partir de los datos contenidos en los registros de cáncer de hospital. Los estudios de supervivencia son útiles, especialmente, como evaluación constante de la lucha contra el cáncer, y especialmente serán válidos si los datos proceden de un red. Los estudios de supervivencia son probablemente el producto simple más importante de los registros hospitalarios de tumores y además, son casi exclusivos de este tipo de registros.

- El registro de base hospitalaria juega un papel más importante y cercano que el de población en el seguimiento y ayuda al tratamiento de los pacientes. En muchos centros asistenciales es el propio registro el que se encarga de las citaciones para revisión periódica de enfermos tumorales (**A.C.S.**, 1981), evitándose así muchas pérdidas.

-La movilización de recursos oncológicos humanos y materiales dentro del hospital, si ha de guiarse por criterios de equidad, eficiencia y racionalismo, necesita datos como el número de enfermos atendidos por proceso y tratamiento, proyecciones futuras de estas cifras, tiempos de retardo diagnóstico y terapéutico. Información de esta índole es la que debe aportar un registro hospitalario de tumores a la gerencia del hospital (**Casamitjana et al.**, 1995) para proceder a la valoración económica de los tratamientos, lo cual es un dato de valor inestimable para la administración.

-Los registros hospitalarios de tumores tienen un potencial enorme desde el punto de vista de la recolección de datos sobre lesiones premalignas. Este tipo de lesiones no se recogen en los registros poblacionales, y sin embargo su conocimiento puede ser fuente de un gran número de conocimientos muy interesantes.

-Son una excelente base para los registros de cáncer de población

-Producir indicadores, que deberán ser comparables con los de otros Centros, e incluso con indicadores regionales, nacionales e internacionales.

## LOS REGISTROS DE CÁNCER EN ESPAÑA

La identificación de los registros de cáncer que existen en España es una tarea especialmente laboriosa en el caso de los RHT. Los registros poblacionales son más fácilmente identificables ya que su número es menor y, generalmente, pertenecen a redes internacionales que publican sus datos periódicamente en los volúmenes de *Cancer Incidence in Five Continents*.

El último censo elaborado por la Coordinadora de RHT de la Fundación Científica de la A.E.C.C. se basó en las fuentes de información siguientes:

- Publicaciones especializadas: entre otras, *Cancer Incidence in Five Continents*, serie *ESTADÍSTICA* de la FCAECC, *Cáncer en España* (1993) e *Incidencia del cáncer en España* (1986), del Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Búsqueda bibliográfica en MEDLINE, EMBASE e Índice Médico Español, para localizar artículos sobre epidemiología del cáncer con datos procedentes de registros de cáncer.
- Cartas dirigidas a las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas, Juntas Provinciales de la AECC, y gerentes de hospitales generales en aquellas provincias donde no se tuviera reconocimiento de ningún tipo de registro, solicitando información sobre la existencia de registros de su zona.

Con todo ello se elaboró una lista preliminar, que fue enviada a los registros ya conocidos y se presentó a los asistentes al simposio de Registros de Cáncer celebrado en Madrid el 5 de noviembre de 1999.

A finales del año 2000, el censo contiene 67 RHT activos, treinta de los cuales colaboran habitualmente con la Fundación Científica y publican sus datos en los volúmenes de *ESTADÍSTICA*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Surgeons (1981). *Cancer Program Manual*. Chicago.
2. Armstrong B. y Doll R. (1975). Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int. J. Cancer* 15: 617-631.
3. Bonfill J. (1994). La información sanitaria en la investigación y el control del cáncer: Estadísticas de morbilidad. *Oncología* 17 (7): 271-276.
4. Casamitjana M, Macià F, Collet Y, Fabregat X, Gallén M, Malats N. y Porta M. (1995).
5. Guinee VF. (1994). Bases de datos informatizados, registros de cáncer e investigación clínica *Noticias de Salud*, Nº 4, 17-35. Madrid.
6. Hakama M. (1982). Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. En: Magnus K. *Trends in Cancer Incidence, Causes and Practical Implications*. Hemisphere Publishing Corp. Washington.
7. Hakulinen T, Magnus K, Malaker B, Schou G. y Tulinius H. (1986b). Trends in cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the Nordic cancer registries. *Acta Pathol. Microb. Scand.*, 94A, Suppl. 288.

8. Hanai A. y Fujimoto Y. (1985). Survival rate as an index in evaluating cancer control. En: Parkin DM, Wagner G. y Muir CS. *The Role of the Registry in Cancer Control*. IARC Sc. Pub. N° 66. Lyon.
9. Henderson BE, Ross RK. y Pike MC. (1983). Exogenous hormones and the risk of cancer. En: Recent Advances of Cancer Control. Proceeding of the 6th Asia Pacific Conference, Sendai, Japan. *Excerpta Medica*, 73-85. Amsterdam.
10. López Abente G, Escolar A. y Errezola M. eds. (1984). *Atlas de Cáncer en España*. Vitoria-Gasteiz.
11. López Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Ruiz Tovar M, Jiménez Rodríguez M. y Vázquez Vizoso F. (1992). *La mortalidad por cáncer en España 1952-1986: efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte*. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
12. MacLenan R, Muir CS, Steinitz R. y Winkler A. (1978). *Cancer Registration and Its Techniques*. IARC Sc. Pub. N° 21. Lyon.
13. MacLenan R, Muir CS, Steinitz R. y Winkler A. (1978). *Cancer Registration and Its Techniques*. IARC Sc. Pub. N° 21. Lyon.
14. Moreo P, Vergara A, Guimbao J. y Sanz D. (1992). Cancer incidence in Zaragoza 1983-85. En: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T, Ferlay J. y Powell J. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol VI. IARC Sc. Pub. N° 120. Lyon.
15. Muir CS, Démaret E. y Boyle P. (1985). The Cancer Registry in Cancer Control: An Overview. En: Parkin DM, Wagner G. y Muir CS. *The Role of the Registry in Cancer Control*. IARC Sc. Pub. N° 66. Lyon..
16. Muir CS. y Nectoux J. (1982). International Patterns of Cancer. En: Scottenfeld D. y Fraumeni JF. *Cancer Epidemiology and Prevention*. WB Saunders Co. Filadelfia.
17. O.P.S. (1978) *Clasificación internacional de enfermedades para oncología. 1ª edición*. Organización Panamericana de la Salud. Pub. Cient. N° 345. Washington.
18. Peris Bonet R, Abad Pérez I , Medina García A, Melchor Alós I , Abad García F. e Iniesta Martínez I. (1992). *Registro de Tumores de la Comunidad Valenciana: Manual para Registros de Cáncer de Hospital*. N° 1. Monografíes Sanitarias, 14. Generalitat Valenciana. Valencia.
19. Pollock A. (1994). The future of cancer registries. *Br. Med. J.* 309: 821-822.
20. Prieto Lorenzo A. (1976). *Mortalidad por Tumores Malignos en España (1951-1970)*. Ministerio de la Gobernación. Madrid.
21. Rothman KJ. (1987). *Epidemiología Moderna*. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid.
22. Stocks P. (1959). Cancer registration and studies by surveys. *Bull. World Health Organ.* 20, 697-715.
23. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, Boffeta P, Crosignani P, del Moral A, Lehmann W, Merletti F, Péquignot G, Riboli E, Sancho-Garnier H, Terracini B, Zubiri A. y Zubiri L. (1988). Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol. *Int. J. Cancer* 41: 483-491.
24. Wagner G. (1985). Cancer registration: historical aspects. En: Parkin DM, Wagner G. y Muir CS. *The Role of the Registry in Cancer Control*. IARC Sc. Pub. N° 66. Lyon..
25. Waterhouse JA. (1975). The use of cancer registry data in the investigation of industrial carcinogenic hazards. En: Grundman E. y Pedersen E. *Cancer Registry*. Springer. Berlín.
26. Young JL. (1995). El registro hospitalario de cáncer. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLenan R, Muir CS. y Skeet RG. *Registros de Cáncer. Principios y Métodos*. IARC Sc. Pub. N° 95. Lyon.
27. Zippin C. y Feingold M. (1985). Service role of the hospital tumour registry in the USA. En: Parkin DM, Wagner G. y Muir CS. *The Role of the Registry in Cancer Control*. IARC Sc. Pub. N° 66. Lyon.
28. Zubiri A, Mateo P, Comet V, García Lejarreta A, Giménez Parres L, Piedrafita N, Val Calvete E, Marin J, Manrique F, LozanoM, Miñana L. y Zubiri L. (1973). *Bioestadística del Cáncer en Zaragoza. Datos de 1965-1969*. VI Jornadas Médicas Aragonesas. Institución Fernando el Católico. Zaragoza.
29. Zubiri A, Mateo P, Zubiri L, Vergara A. y Moreo P. (1987). Cancer incidence in Zaragoza, 1978-82. En: Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J. y Whelan S. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. V. IARC Sc. Pub. N° 88. Lyon.
30. Zubiri A, Mateo P. y Zubiri L. (1976). Cancer incidence in Zaragoza, 1968-72. En: Waterhouse J, Muir C, Correa P. y Powell J. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol III. IARC Sc. Pub. N° 15. Lyon.
31. Zubiri A, Mateo P. y Zubiri L. (1982). Cancer incidence in Zaragoza 1973-77. En: Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K. y Powell J. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol IV. IARC Sc. Pub. N° 42. Lyon.
32. Zubiri A. (1966). *El Cáncer en Zaragoza 1960-1964*. Real Academia de Medicina de Zaragoza. Sesión inaugural. Vol VI, 20 de Enero de 1966. Zaragoza.



## MÉTODOS DE TRABAJO

Dra. Victoria Folgueras Sánchez  
Hospital Central de Asturias

### *Introducción*

Siendo conscientes de la diversidad metodológica que existe dentro y entre los Centros Hospitalarios, siempre que diseñemos una base de datos, debemos tratar de buscar un nexo de unión lo más común posible, con el fin de solventar esta heterogeneidad y lograr la comparabilidad de nuestros casos. Para ello, hemos de basarnos en reglas o criterios ya existentes y mundialmente aceptados y evitar, en la medida de lo posible, personalizar nuestra información, aunque sin olvidar que el uso principal y más frecuente, en este caso de un Registro Hospitalario de Tumores, va a ser aportar la información necesaria a aquellos que trabajan en el hospital.

Otra premisa que debe estar presente, y que enlaza con lo anterior, es que los Registros de Tumores no pertenecen a un Servicio determinado; por lo que los datos a recoger deben ser útiles a un porcentaje elevado de usuarios y no utilizarlos para un área determinada del Centro o para unas necesidades muy específicas. Es muy importante tener esto en cuenta a la hora de diseñar un Registro de Tumores Hospitalario pues casi todos nacen con un personal excesivamente ajustado, y lo que es peor, casi siempre sin posibilidades de crecer.

La autonomía del Registro se facilita siguiendo la recomendación de la OMS que indica que su dependencia administrativa sea de Dirección Médica.

### **Definición de caso registrable**

Un Registro de Tumores Hospitalario debe recoger, de forma continuada y sistemática, todos los tumores malignos diagnosticados y/o tratados en cualquiera de los servicios que componen el Centro.

Con el fin de normalizar los criterios de inclusión de los tumores, se deben realizar de acuerdo con normas establecidas y aceptadas universalmente, por lo que considero, los Registros de Tumores (tanto poblacionales como hospitalarios) deben seguir las normas de la OMS señaladas en el Sistema de Codificación CIEO 2ª Edición, recogiendo aquellos casos en los que el 5º Dígito del Código Morfológico sea 3 o 6, con las siguientes especificaciones:

1.- En los Registros hospitalarios (al menos) se deben incluir también: Carcinomas *In Situ* (5º dígito -2-) Tumores de Naturaleza incierta (5º dígito -1-), Tumores Benignos de Sistema Nervioso Central (5º dígito -0-) y Malignos sin diagnóstico histológico (se incluyen, también aquí benignos del S.N.C.).

2.- Las Neoplasias Múltiples se recogerán siguiendo también, las normas antes mencionadas.

Los Registros hospitalarios con frecuencia incluyen una serie de tumores que se definen como **caso notificable**. No se introducen en los análisis anuales o habituales del Registro, pero se recogen para valoraciones específicas. Pueden tener sólo soporte de papel o también informático. Pueden recogerse todos los *items*, o sólo algunos que se definan.

En este apartado se suelen incluir: **a)** Casos diagnosticados y/o tratados en el centro antes de la fecha definida como de inicio del registro pero que son seguidos en el hospital **b)** Casos de consulta que no se diagnostican y/o tratan en el Centro, **c)** Neoplasias intraepiteliales (habitualmente ginecológicas o urológicas).

### **Definición de la lista de ITEMS (Campos)**

**Antes de definir los campos de la base de datos del Registro de Tumores, es muy importante tener en cuenta dos aspectos fundamentales:**

1.- El trabajo en un registro hospitalario crece, sobre todo en función de los seguimientos, en progresión casi geométrica.

2.- Los diferentes *items*, en muchas ocasiones son difíciles de recoger, por lo que se debe cuestionar si la información que aportan es realmente útil obtenerla.

Es conveniente que los datos que se recojan, se ajusten lo más posible a los *Items* ya estandarizados, contemplando también algunas características específicas del Centro si las hubiere. Es decir, no debemos quedarnos cortos pero no debemos ser tampoco “excesivamente espléndidos” al diseñar la Hoja de Datos.

Todos los datos se deben tomar de la Historia Clínica.

Los *Items* recogidos se dividen en tres apartados:

**A.-** Datos de identificación del paciente y Centro

**B.- Datos relativos al Tumor**

**C.- Datos de Seguimiento.**

### **A.- Datos de identificación del paciente y Centro**

Los items esenciales incluyen:

- \* Nombre y apellidos, \* Fecha de nacimiento, \* Sexo, \* DNI, \* Lugar de residencia (Municipio),
- \* Teléfono, \* N° de Historia hospitalaria, \* N° de Registro.

Otros items:

- \* N° SS (si el Hospital lo incluye), \* Centro de Procedencia del paciente, \* Servicio de alta, \*
- Fecha de Ingreso, \* Fecha de Alta, \* Lugar de Nacimiento (Municipio o Provincia).

La mayor parte de estos datos se pueden tomar automáticamente de los Servicios Administrativos del hospital si su grado de informatización lo permite. Esto puede ser útil porque: 1) Ahorra tiempo. 2) Evita errores de transcripción.

### **B.- Datos relativos al Tumor**

Items esenciales:

- \* Fecha de Primer Síntoma, \* Fecha de Diagnóstico de sospecha, \* Localización tumoral, \*
- Tipo Morfológico del tumor, \* Grado histológico, \* Estadío, \* Fecha de diagnóstico definitivo, \*
- Método de diagnóstico, \* Centro de Diagnóstico, \* Edad de Diagnóstico, \* Centro/s de
- tratamiento, \* Tipo de tratamiento/s (puede incluir específicamente las terapias más habituales), \*
- Fecha/s de tratamiento/s, \* Fecha de *Éxitus*.

Otros Items:

- \* Centro o Lugar dónde se realiza el diagnóstico de sospecha, \* Servicio (si es hospitalario), \*
- Profesión (personalmente considero que este dato, al depender su recogida de la Historia Clínica suele ser muy poco útil, pues no se recoge o es poco precisa), \* Año de Registro.

Es conveniente incluir un apartado diferenciado para aquellos casos en los que exista cambio de diagnóstico una vez iniciado el tratamiento, bien porque **a)** Tras una revisión o con métodos más precisos así suceda, bien porque **b)** Dentro de la evolución natural del tumor progrese a otra variante morfológica.

En nuestra base de datos lo tenemos definido dentro de los Seguimientos.

Como Fecha de Primer Síntoma, se recoge aquella en que el paciente refiere alteraciones relacionadas con el Tumor.

Fecha de Diagnóstico de Sospecha o Presunción, aquella en la que el clínico valora la existencia de un tumor y adopta medidas para confirmarlo o descartarlo.

Fecha de Diagnóstico, aquella en que existe un diagnóstico anatomopatológico o que a partir de ella (con otro método diagnóstico si no existe morfológico) se adopte una actitud terapéutica

### **C.- Datos de Seguimiento**

En este apartado tenemos que recordar que en un Registro Hospitalario de Tumores, el seguimiento de los pacientes es una condición implícita a él.

Estos seguimientos deben tener una recogida activa y se debe realizar sin límite de número.

La información relacionada con el *éxitus* se detallaría en este apartado.

Los seguimientos se realizarán:

- a) Al menos una vez al año.
- b) Si existe una recurrencia, con independencia del periodo transcurrido desde el último seguimiento (en caso de recurrencia tumoral se deben incluir los *Items* topográficos principales).
- c) Si se modifica el tratamiento.
- d) Si es *éxitus*.

Items aconsejables:

\* Fecha, \* Centro, \* Método diagnóstico, \* Estado del tumor, \* Tratamiento, \* Localización de recurrencias (si las hubiere).

## Estudio y caracterización de las fuentes de información

Una Fuente de Información es aquel Servicio o Unidad Funcional Hospitalaria que nos permita identificar los pacientes oncológicos que acuden al Centro.

Las fuentes de Información pueden servir además para recoger algunos datos relativos al paciente, pero ésta no debe ser su función principal, ya que como hemos dicho la recogida de los datos debe realizarse en la Historia Clínica.

Existen unas Fuentes habitualmente utilizadas, pero generalmente varían en función de las características del Hospital.

### Condiciones para utilizar una Fuente:

- Aporte habitual de casos
- Aportar un mínimo de datos que permitan la correcta identificación del paciente
- Ser independientes

Hemos, en este momento a tomar como referencia las indicaciones del Dr. Peris Bonet a la hora de evaluar la elección de las Fuentes de Información, midiendo sus:

- Índice de Aporte
- Índice de aporte específico
- Porcentaje de concordancia
- Valor predictivo positivo

### Las fuentes más útiles suelen ser:

**A.-** Servicio de Anatomía Patológica.

**B.-** Servicio de Hematología.

**C.-** Unidad de Codificación o Archivo de Historias clínicas

**D.- Otras fuentes secundarias pueden ser:** Servicios de Oncología Médica y Oncología Radioterápica, Servicio de Radiodiagnóstico. Servicio de Admisiones o Urgencias

**E.-** Para el seguimiento de los casos además de las fuentes anteriores, son importantes los datos de Éxitus aportados por el Centro o por los registros de Mortalidad regionales, también pueden ser útiles los listados procedentes del Archivo de Historias Clínicas de las consultas ambulatorias de determinados servicios, en última instancia se efectuarán llamadas telefónicas al Centro de Referencia del paciente (si existe) o a su propio domicilio.

## Diseño informático

La utilidad quizás más destacable y que, al menos en gran parte, justifica la necesidad de un Registro de Tumores, es el aprovechamiento de los datos por parte de los usuarios del Centro; tanto para controles clínicos, estudio de grupos específicos, trabajos de investigación, etc. como la obtención de datos oncológicos estadísticos para remitir a Dirección. Para ello el Registro de Tumores debe incluir en su soporte informático un programa de búsqueda que permita definir los casos a través de cada uno de los Campos recogidos en la Ficha informatizada, por lo que el programa informático que se utilice debe cumplir unos requisitos mínimos:

1. Sistema de identificación exhaustivo que evite duplicaciones.
2. Número único de Registro para los Primarios Múltiples (un solo paciente, dos o más fichas).
3. Ficha preparada para Incluir unos datos fijos y otros variables (que permitan recoger la evolución temporal).
4. Aplicación abierta. (Poder realizar modificaciones en el tiempo, pero sin perder archivo histórico y con posibilidad de comparar los datos).
5. Sistema de explotación dúctil, que permita búsquedas rápidas estandarizadas y otras personalizadas por cualquiera de los campos incluidos y relacionándolos entre sí.
6. Programa estadístico básico.
7. Posibilidad de exportación a otras aplicaciones informáticas.

## Identificación de caso en la aplicación informática

La identificación de los casos en nuestra aplicación se efectúa a través de Apellidos y Nombre del paciente (no se usa el número de historia clínica ni otros datos numéricos más rápidos por considerarlos más susceptibles de error). Sale un listado por pantalla de aquellos pacientes que coinciden o son semejantes sus nombre y apellidos. El listado se acompaña en un mismo renglón de: Fecha de Nacimiento, Topografía, Morfología, Ultimo control en el Registro y si está vivo o muerto. Si con estos datos existen dudas, se lee la ficha

completa informatizada (que se presenta en pantalla de forma inmediata) de los casos que lo requieran, orientando la lectura de forma especial sobre los demás datos de filiación.

Si es un caso nuevo se incluye (una vez recogidos y codificados todos los campos de la ficha previamente diseñada) y el programa automáticamente le proporciona un número (que se mantendrá si el paciente tiene un nuevo tumor).

Si es un caso ya registrado se revisa la ficha previa completa, relativa al tumor, y se compara con los datos actuales con el fin de determinar si es un segundo tumor o si corresponde a una metástasis del primero.

#### Soporte de papel

Consideramos la utilidad de mantener este soporte, ya que muchas de las dudas o errores observados en los Controles de Calidad rutinarios que efectuamos sobre nuestro programa informático, se solucionan en la mayor parte de los casos con estas hojas sin necesidad de solicitar la historia Clínica, ya que está en ellas la transcripción literal (además de la codificada) de los campos recogidos; lo que nos permite solucionarlo con mayor rapidez y menor esfuerzo.

Debe existir también una Hoja de Petición de Estudios, que incluya las diferentes formas de búsqueda para aportar los casos. Se exigirán siempre las restricciones necesarias para mantener la confidencialidad de los pacientes.

La Comisión Oncológica del Centro debe previamente aprobar los estudios solicitados.

### **Clasificaciones utilizadas en los registros y su relación con las anatomopatológicas, clínicas y documentales**

La mayor parte de los Registros de Tumores Hospitalarios así como los de Población se rigen por el Sistema de Codificación CIE-O (*Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología*) en sus diferentes ediciones, que son los códigos oficiales de la OMS para oncología y se basan en los códigos CIE; pero en algunas de las fuentes de información que utilizamos, se trabaja con otros sistemas de clasificación.

Los más habituales son: SNOMED (*The Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine* del Colegio americano de patólogos) que es el sistema habitualmente usado en los Servicios de Anatomía Patológica, CIE-10 (*Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión*) utilizada en diversas unidades de codificación como pueden ser Registros de Mortalidad e ICD-9-CM (*Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión. Modificación Clínica*) utilizado en las Unidades de Codificación hospitalarias, al menos en los hospitales dependientes del Insalud.

En el sistema de Estadaje TNM se utilizan los códigos topográficos de la OMS y en su edición de 1997, incorpora la modificación de la CIEO-2.

Ninguna de ellas es un verdadero sistema de clasificación sino que unifican nomenclaturas sinónimas aceptadas, agrupándolas bajo un mismo código numérico.

Tanto SNOMED como CIE-10 e ICD-9-CM tienen un enfoque multidisciplinario agrupando en diferentes apartados: enfermedades, lesiones, procedimientos, motivos de atención hospitalaria, morfologías... e interrelacionándolos si es requerido.

La CIE-O al orientarse únicamente al campo de la oncología utiliza sólo un término topográfico y otro morfológico para cada tumor.

#### Los principales problemas de compatibilidad que se plantean en oncología son :

**a) Códigos Topográficos:** Difieren en los tres sistemas, pero el método SNOMED en su edición de 1995 correlaciona sus códigos topográficos con los de la OMS (CIE-O-2).

El mayor problema radica en la comparabilidad con los códigos de la ICD-9-MC y CIE-10 que quizás por ser optativa la utilización de los códigos morfológicos, **a)** mantienen diagnósticos topomorfológicos (ej. Carcinoma “*in situ*”, tumores hematopoyéticos...), **b)** presentan diferenciaciones topográficas entre determinadas neoplasias cuando son primarias o secundarias (ej. Metástasis en ganglio linfático) y **c)** aún utiliza los códigos CIE-O de la primera edición (ICD-9-MC) en su cuarta edición de 1999.

**b) Códigos Morfológicos:** Se superponen en CIE-O-2, SNOMED y CIE-10 (si los utiliza); la ICD-9-CM nuevamente plantea problemas de compatibilidad pues sigue manteniendo, también en este apartado en su última edición (1999), los Códigos Morfológicos correspondientes a la primera edición de la CIE-O.

## Reseñas bibliográficas

Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica N° 345. Washington, 1977.

MACLENNAN R. MUIR C. STEINITZ R. WINKLER A. Cancer Registration and its Techniques. IARC. Scientific Publication N° 21. Lyon, 1978.

PARKIN D.M. WAGNER G. MUIR C. The role of the Registry in Cancer Control. IARC. Scientific Publication N° 66. Lyon, 1985.

JENSEN O.M. PARKIN D.M. MACLENNAN R. MUIR C.S. SKEET O.M. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC. Scientific Publication N° 95. Lyon, 1991.

PERIS R. ABAD I. MEDINA A. MELCHOR I. ABAD F. INIESTA I. Registro de Tumores de la Comunidad Valenciana: Manual para Registros e Cáncer de Hospital N° 1. Consellería de Sanitat i Consum. Manual N° 14. Valencia, 1992.

Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1995.

The Systematized nomenclature of human and veterinary Medicine. SNOMED International. College of American Pathologists. 1995.

TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNM/pTNM-Classification of Malignant Tumours. 1997.

ICD-9-CM. Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión. Modificación Clínica. INSALUD, 1999.

## CONTROL DE CALIDAD E INFORMACIÓN GENERADA POR LOS RHT.

Francisco Colina  
H. 12 de Octubre. Madrid

I.- INFORMACIÓN GENERADA POR LOS RHT

II.- CONTROL DE CALIDAD DE LOS RHT

III.- ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS RHT

Un Registro Hospitalario de Tumores (RHT) es entendido como un sistema de información clínica de los pacientes con cáncer que son atendidos en los Servicios Sanitarios dependientes del Hospital y del Área Sanitaria que éste cubre.

La información generada por el Registro debe permitir cumplir sus objetivos que pueden resumirse en:

\*Cuantificar la incidencia de cáncer en general y de cada tumor en particular entre los pacientes atendidos en los Servicios Sanitarios del Hospital y del Área Sanitaria

\*Ofrecer índices para medir la calidad en el proceso asistencial de las malignidades

\*Realizar seguimientos y efectuar estudios de resultados

\*Proporcionar información:

-clínica

-de gestión

-de planificación

\*Comunicar y alimentar su correspondiente Registro Poblacional.

I.- INFORMACIÓN GENERADA POR LOS RHT

a) Los productos generados - información - se expresan con una publicación periódica que constituye el *Informe global anual*. Este informe está bastante estandarizado y la mayoría de los registros acreditados por la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IARC) ofrecen datos tabulados y esquematizados sobre:

· número de tumores atendidos

· distribución de incidencias: por edad, por sexo, por topografía, por morfología, etc.

· índices: de confirmación citohistológica, de demoras, etc.

· extensión tumoral en el diagnóstico

· distribución de determinados tipos topográficos por su estadificación específica en el diagnóstico (Astler-Coller, Gleason, Breslow, etc.)

- secuencias de tratamientos oncológicos
- seguimiento: supervivencias.

Estos datos (incidencias observadas) se expresan porcentualmente respecto del total de tumores atendidos por año. El denominador, a diferencia de los Registros de Tumores Poblacionales, no es la población de un área geográfica sino el total de tumores diagnosticados y/o tratados y/o atendidos (clase de caso) por año en el Hospital.

b) La medición de demoras entre primera consulta y diagnóstico, entre diagnóstico y primero segundo y tercer tratamientos oncológicos constituyen un Control de Calidad de la Atención Hospitalaria en Cáncer. Los índices que expresan porcentualmente el método con el que se obtuvo el diagnóstico del tumor y especialmente el porcentaje de casos con comprobación citohistológica constituyen una medida para evaluar la seguridad diagnóstica practicada por sus Servicios Clínicos y Centrales.

c) El Registro como unidad intrahospitalaria debe atender servicios a demanda:

- listados por grupos de casos
- consultas: de caso, de series

ofreciéndolos a los Servicios Clínicos y Gestores para su uso en la planificación de la atención.

d) La alimentación del Registro Poblacional en el área geográfica que le corresponda es una de las actividades que deben preverse en el diseño de su base de datos de modo que permita el volcado periódico.

d) Otros: Docencia, investigación, intervenciones sanitarias.

Un ejemplo al respecto es la colaboración del Registro de Tumores del Hospital 12 de Octubre con sus Servicios que realizan Transplantes de órganos, que ha permitido determinar la prevalencia, densidad de incidencia, tipo histológico y localización de las neoplasias malignas desarrolladas postrasplante. El programa del Registro cruzó las bases de datos clínicos (Cirugía Cardíaca, Cirugía del Trasplante Hepático, Nefrourología y Conjunto Mínimo Básico de Datos) en las que constaban los datos demográficos, momento y tipo de trasplante y tiempo de seguimiento con la base de datos del archivo de Anatomía Patológica en la que constaban todos los informes de las biopsias, citologías, piezas quirúrgicas y autopsias de todos los pacientes atendidos y las fechas respectivas. Se recogió la información de los pacientes trasplantados desde 1985 hasta noviembre de 1999.

De los 1277 pacientes con datos de seguimiento, 867 (67,9%) eran varones y 410 (32,1%) mujeres. La edad media en el momento del trasplante fue de  $47,3 \pm 13,1$  años (rango: 0,3-86 años).

Estos pacientes fueron seguidos una media de  $35,6 \pm 36,8$  meses (mediana 23,8 meses; rango: 1-166 meses) lo que supone un total de 3.791 pacientes-año. De los 1277 pacientes se obtuvo un seguimiento de menos de un año en 464, de entre 1 y 5 años en 509 y de más de 5 años en 304 (a 50 trasplantados se les siguió > 10 años).

Se diagnosticó algún tumor maligno en 139 pacientes de los 1277 trasplantados (10,9%). Estos 139 pacientes (10,9%) desarrollaron un total de 148 tumores malignos. Nueve pacientes desarrollaron dos tumores primarios diferentes. De los pacientes con malignidades 120 eran varones (86,3 %) y 19 mujeres (13,7 %). Es decir, el 13,8% de los varones trasplantados desarrolló alguna malignidad mientras que sólo el 4,6% de las mujeres presentó alguna malignidad.

Los tumores más frecuentes fueron : los de piel y labio (43,2%), los del sistema hematopoyético (12,8%), el sarcoma de Kaposi (8,8%) y los de cabeza y cuello (7,4%). Los linfomas fueron más frecuentes en localización extranodal con 11 casos (58%). De los linfomas extraganglionares la localización más frecuente fue el hígado con 4 casos (36,4% de los extranodales) y el pulmón con 2 casos (18,2 %).

Las incidencias estandarizadas por edad (población estándar mundial) de los diferentes tipos tumorales muestran que los varones presentan una incidencia de malignidades cutáneas 36 veces superior a la población española, siendo 17 veces superior en el caso de las mujeres trasplantadas. En el caso de los linfomas no Hodgkin los varones presentan una incidencia 30 veces superior y las mujeres 21 veces superior que la población española.

Estas neoplasias aparecen una media de  $46,9 \pm 38,4$  meses postrasplante (mediana de 38 meses). El rango osciló entre 0,5 meses la más precoz y 159 meses la más tardía. Algunos de los tumores más frecuentes muestran una aparición que varía de la media, siendo los más precoces en aparecer el sarcoma de Kaposi (mediana: 6,8 meses) y los linfomas (mediana: 22,6 meses). Las malignidades más tardías en desarrollarse fueron las de piel y labio (mediana: 51,5 meses)

## II.- CONTROL DE CALIDAD DE LOS RHT

Evaluar la calidad de sus datos entra dentro de las actividades rutinarias de un RHT. Tres parámetros garantizan su nivel acreditable de calidad:

a) *Comparabilidad*. Hacer posible que los datos de los registros puedan compararse entre sí exige el cumplimiento de unas normas, la aplicación de unas definiciones y la utilización de codificaciones internacionales, expresados en un libro interno de procedimientos. Estas normas y definiciones son las establecidas por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) y por la Asociación Internacional de Registro de Cáncer (IACR).

Registrar tumor versus paciente, identificar la fecha de incidencia (de diagnóstico) del tumor (la apropiada entre 1- fecha diagnóstico en otro centro, 2-fecha diagnóstico Anatomía Patológica, o 3- fecha de ingreso en CMBDH), distinguir entre tumores primarios múltiples y multifocales, etc. son algunos ejemplos de lo estricto de la metodología de registro.

La definición de caso registrable es para el Registro de Tumores del Hospital 12 de Octubre la siguiente: En el registro se incluyen todos los tumores malignos con código de comportamiento según la Codificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O): 2, 3, 6 o 9 (in situ, malignos, metastásicos o inciertos si malignos o metastásicos) que son diagnosticados y/o tratados y cuyo primer contacto con nuestros servicios sanitarios sea a partir del 1 de enero de 1999. Son excepciones a esta definición de caso registrable los tumores del Sistema Nervioso Central, los síndromes mielodisplásicos, los cistoadenomas intermedios y los tumores vesicales que se registran en su totalidad independientemente de su código de comportamiento y, al contrario, no se incluyen los tumores basocelulares y espinocelulares de piel que no han producido metástasis a distancia, ni los tumores *in situ* del cérvix uterino, ni los tumores *in situ* en adenomas colorrectales. Esta definición debe ser expresada en cada Informe Anual, ya que es decisión interna de cada Hospital el ámbito de registro. Los hospitales de más alto nivel suelen obviar el registrar carcinomas cutáneos y carcinomas "in situ" de cérvix uterino para evitar que la masividad de estos datos consuma el tiempo laboral del personal administrativo de la Unidad de Registro. Los hospitales de menor nivel sirven, al registrar estos tumores, para evaluar sus incidencias con muestra suficiente.

Un factor que influye especialmente en la comparabilidad es la elección de las codificaciones a utilizar por el RHT. Los sistemas de codificación de la OMS para enfermedades tumorales CIE-O (primera edición, 1976) y CIE-O (segunda edición, 1990) junto con la SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine, 1979) son los más utilizados y el personal del registro debe formarse y entrenarse en estos sistemas para aplicarlos estrictamente.

b) *Exhaustividad*. El RHT debe contener todos los cánceres incidentes en su población "diana" (todos los atendidos en el hospital).

Una evaluación de la idoneidad de las fuentes del Registro de Tumores del Hospital 12 de Octubre que permitió obtener nuestro índice de la captación de casos nuevos/periodo puede ejemplificar la forma de medir la exhaustividad. Se desarrolló como sigue:

Objetivo: Evaluar la captación de casos nuevos/periodo por el RHT del Hospital 12 de Octubre.

Material y Método: Se comparó la población registrada de 9 topografías (tumores pulmonares, mamarios, colorrectales, gástricos, próstáticos, vesicales, ginecológicos, laríngeos y del SNC) con la población tumoral atendida por los específicos y respectivos Servicios Clínicos (Neumología, Oncología, Cirugía Digestiva-Gastroenterología, Urología, Ginecología, ORL y Neuropatología) en el periodo "Primer Trimestre 1999".

Las ausencias de caso en el Registro fueron nominadas "falsos negativos provisionales" y se analizó: 1) la fecha de incidencia (fecha de entrada de primer espécimen con diagnóstico de malignidad en el laboratorio de Anatomía Patológica) en su Historia Clínica para determinar qué casos eran "prevalentes" (anteriores al periodo explorado). El número de falsos negativos definitivos determinó el porcentaje (índice) de captación y el tipo de problema que motivaba su ausencia en RHT.

Resultados: D) Muestras grupales y su índice de captación

Topografía	Nº RHT (100%)	Prov. Falsos Neg.	Def. Falsos Neg.	Índice captación
Pulmón	90	5	1	98,9
Mama	86	1	1	98,8
Colorrecto	82	8	3	96,3
Próstata	59	2	2	96,6
Vejiga	44	0	0	100,0
Genital fem.	39	7	1	97,4
SNC	33	8	2	94,0
Laringe	23	1	0	100,0
Estómago	22	15	0	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>478</b>	<b>47</b>	<b>10</b>	<b>98,0</b>

II) Tipo de problemas objetivados en los falsos negativos: i) Casos del ámbito hospitalario tratados en Centros concertados. Solución: establecer circuito de información. ii) Codificación incorrecta en Anatomía Patológica y CMBDH. Solución: Comunicación de errores. iii) Casos de dudoso registro: Cistadenomas, Carcinoides, Malformaciones arteriovenosas SNC,.... Solución: Decisión de Comisión de Tumores. Conclusiones: El índice de captación (98 %) es aceptable si bien se descubre necesaria una nueva Fuente (Hospital Concertado).

c) *Validez*. La proporción de casos, en el RHT, con una característica determinada que realmente tienen esa característica (ej.: casos topografiados en pulmón que realmente son cánceres pulmonares) mide la validez de ese Registro. El porcentaje de tumores con información desconocida (ej.: localización primaria desconocida), el porcentaje con comprobación citohistológica, la consistencia interna de sus datos (escasas variaciones al comparar periodos registrados) son medidas de la validez del propio Registro y de su hospital.

### III. - ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS RHT

La información contenida en el RHT se registrará en cuanto a su pertenencia por los mismos criterios que se utilizan en la Historia Clínica. A estos efectos son aplicables el artículo 61 de la Ley General de Sanidad y el Decreto 212/86 que regula quién tendrá acceso a la documentación contenida en la Historia Clínica.

El RHT debe respetar los criterios sobre confidencialidad estipulados en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 (LORTAD).

Los RHT tienen acceso al Índice Nacional de Defunciones (IND) creado por Orden 25 Feb 2000 de Ministerio de Presidencia como instrumento estable encargado de suministrar información sobre el estado vital de las personas a los distintos sistemas de información sanitaria.

El responsable de velar por la confidencialidad y controlar el acceso a los datos del registro es el coordinador del RHT.

La utilización de los datos contenidos en el Registro de Tumores del Hospital 12 de Octubre se hace de acuerdo con los siguientes criterios:

#### a) Datos de carácter disociado:

Información sin datos de identificación personal:

i) Finalidad informativa: Con carácter periódico, y bajo la dirección del coordinador del Registro se realiza un análisis de los datos recogidos en el Registro (Informe Anual). Este análisis es remitido a la Comisión de Tumores del hospital para su difusión hospitalaria.

ii) Planificación, gestión y calidad: La Dirección del Hospital puede solicitar todos los datos estadísticos que se consideren oportunos para estos fines. Cualquier solicitud con estos fines que provenga de otros organismos o instituciones debe ser previamente autorizada por la Dirección Médica del Hospital.

iii) Asistencial-investigadora: Cualquier facultativo del Hospital tendrá acceso a estos datos.

#### b) Datos de carácter personal:

Sólo puede emitirse información con datos referentes a la identificación de los pacientes cuando los fines para los que se solicita la información sean los siguientes:

i) Finalidad asistencial: El médico responsable de la atención al paciente puede solicitar la información contenida en el registro, siempre que la misma sea necesaria para el proceso asistencial.

ii) Finalidad investigadora: Cualquier profesional sanitario del centro que solicite información del registro debe incorporar a esta solicitud el título del proyecto para el que va a ser utilizada y la firma de un facultativo responsable de la salvaguardia de los datos. Esta petición debe ser aprobada por el coordinador del Registro.

En el caso en que las solicitudes provengan de profesionales ajenos al Hospital 12 de Octubre o al Area 11, esta petición se cursa a la Dirección Médica.

iii) Transferencia de datos al Registro Poblacional

El procedimiento para solicitar información de carácter personal al Registro debe ser a través de un formulario diseñado al efecto. En este formulario se hace constar de forma expresa el compromiso del solicitante para que la información facilitada sea exclusivamente usada para los fines para los que fue solicitada, haciéndose responsable de las consecuencias legales que se deriven de cualquier otro uso y comprometiéndose a cumplir las normas éticas y de confidencialidad propias de un Registro de Tumores.



## Bibliografía

- Organización Panamericana de la Salud (1977). *Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O)*, (Publicación Científica n° 345) Washington.
- Organización Panamericana de la Salud (1977) *Manual para la estandarización de registros de cáncer de hospital* (Publicación Científica n° 349), Washington.
- College of American Pathologists. *Systematized Nomenclature of Medicine*. Vol I. Numeric Index and Vol II. Alphabetic Index. Coté RA, et al (ed). Second Edition, Skokie, IL, 1979.
- Percy C, Van Holten V, Muir C: *International Classification of Diseases for Oncology* (2nd. Ed.). Genova, World Health Organization, 1990.
- International Agency for Research on Cancer and International Association for Cancer Registres. *Cancer Registration: Principles and Methods*. Jensen O.M. et al. (ed). IARC Scientific Publications No. 95. Lyon, France 1991.
- Informe Técnico n° 10 de la IARC (Agencia Internacional de Investigación sobre el Cancer). *Manual for Cancer Registry Personnel*. Lyon, 1995.
- Informe Técnico n° 19 de la IARC (Agencia Internacional de Investigación sobre el Cancer). *Comparabilidad y Control de Calidad en los Registros de Cancer*. Lyon, 1995.
- Zubiri A, Cuchí, T, Abadía, MJ. *Estadística Oncológica de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer Años 1995 y 1996*. Departamento Nacional de Estadística y Epidemiología de la Fundación Científica de la AECC. Madrid, 1998
- Miñarro R, Black JR, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I, Ardanaz E: *Cancer incidence and Mortality in Spain*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2000, pp. 69-93.

## PERSPECTIVAS ACTUALES DE LOS RHT EN ESPAÑA. PAPEL DEL PATÓLOGO Y DEL CLUB DE LA S.E.A.P.

Alfredo Matilla, Inmaculada Ramírez y. Martina Alvarez.  
Hospital clínico de Málaga

En la actualidad el cáncer es uno de los problemas de salud más importantes en los países desarrollados. La incidencia aumenta progresivamente, debido al mayor riesgo de algunos tipos de cáncer y al envejecimiento de la población. Por consiguiente, son de gran importancia las bases de datos que suponen los registros de cáncer, de base poblacional y hospitalarios, para la prevención, planificación y control de la asistencia de los enfermos con cáncer.

El registro hospitalario de tumores (RHT) facilita el conocimiento de las características y tipo de asistencia recibida por los enfermos de cáncer que acuden al hospital, lo que permite hacer un análisis interno de la actividad del centro y su comparación con la de otros centros de similares características. Todo ello posibilita el establecimiento de medidas orientadas a mejorar la asistencia y a que todos los enfermos puedan recibir el mejor tratamiento posible.

En definitiva, el RHT tiene unos fines –administrativos y de atención individual al paciente- distintos a los de los registros de población: representa una pieza clave en la gestión asistencial de los enfermos con cáncer y constituye una herramienta de gran utilidad en la investigación oncológica. Por consiguiente, el patólogo debe ser el gran protagonista de los RHT, ya que es el que suministra la inmensa mayoría de los casos, con grados suficientes de certeza en la clasificación de la neoplasia y de extensión de la misma en el momento del diagnóstico, amén de su importante participación en el conocimiento de la historia natural y en la evaluación de la eficacia terapéutica en los tumores.

### Utilidades y objetivos específicos de los RHT

Como ya se ha señalado, los registros de cáncer constituyen un elemento básico para investigar la naturaleza y las causas del cáncer, para planificar los recursos asistenciales y los programas de control, así como para valorar su eficacia a distintos niveles. Por ello, un registro forma parte de todo sistema de información sanitaria moderno.

Las utilidades de un registro estarán en función de su magnitud en cuanto a número de casos, tipos de información recogida y calidad del registro, y básicamente son las siguientes: 1º) Clínicas: referentes a

determinados aspectos del paciente, en sentido descriptivo (edad, sexo, profesión, localización del tumor y tipo histológico), analítico (estudio de extensión, tipificación de estadios, terapéutica, supervivencia y factores pronósticos) y de posibilitar ensayos clínicos rigurosos. 2º) De gestión de la asistencia sanitaria, con valoración de distintos parámetros, tales como: volumen asistencial, grado de cobertura asistencial, soporte organizativo-administrativo, evaluación del nivel cultural y asistencial sanitario, estudio de las demoras asistenciales (consulta, diagnóstico y terapéutica), valoración de los resultados del tratamiento y estudios de supervivencia. 3º) Epidemiológicas: el RHT es un banco de datos para los estudios analíticos y para la información de un registro de cáncer de base poblacional.

Los objetivos de los RHT serán definidos por el propio centro, en función de sus necesidades y recursos, aunque primordialmente son los siguientes:

- Generar una base de datos referente a los casos oncológicos controlados por un centro asistencial.
- Facilitar el número de diagnósticos por año y obtener las frecuencias relativas de cáncer por distintas localizaciones.
- Identificar grupos de alta y baja frecuencia de cáncer, según localización.
- Evaluar la calidad asistencial: diagnóstica y terapéutica, así como asegurar el seguimiento de los pacientes (para analizar la evolución -a lo largo del tiempo- del tipo y de las proporciones de las enfermedades neoplásicas que acuden al centro asistencial).
- Realizar estudios de supervivencia y de factores pronósticos en diferentes subgrupos de pacientes, en función de variables clínicas y terapéuticas.
- Participar en ensayos clínicos, terapéuticos y estudios epidemiológicos.
- Contribuir a la formación de los profesionales: en el perfeccionamiento de los historiales clínicos, en la recogida y manejo de datos, con el consiguiente estudio estadístico.
- Ser un elemento de cohesión hospitalaria.
- Servir de soporte administrativo al hospital, aportando datos sobre el volumen y el grado de cobertura asistencial, la utilización por parte de los pacientes de recursos materiales y humanos, así como el estudio de la evolución de la demanda, contribuyendo así a una mejor planificación sanitaria.

#### Líneas esenciales de actuación

De lo expuesto anteriormente, los RHT deben orientarse en la actualidad hacia tres líneas esenciales de actuación, que en gran medida se solapan:

*1º) Generación y valoración de datos sobre la asistencia al paciente:* Como se ha mencionado antes, la contribución más directa es la gestión de los programas de asistencia al enfermo con cáncer, establecidos en determinados lugares (p.e., Suecia) para garantizar el que todos los enfermos con un determinado tipo de cáncer sean diagnosticados y tratados correctamente. Estas actividades comprenden modalidades consensuadas de derivación o demoras, diagnósticos, clasificación, determinación del estado tumoral, tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados por una enfermedad neoplásica específica.

En el Hospital Clínico Universitario de Málaga llevamos registrados (entre los años 1992 al 1998) más de 8.000 casos, tabulados por sexo (4.845 hombres y 3.173 mujeres) y localización, donde valoramos las fluctuaciones de diferentes aspectos: frecuencias relativas, tipos histológicos, estadios en el momento del diagnóstico, demoras asistenciales (de consulta, diagnóstica y terapéutica), etc..

*2º) Estudios de supervivencia:* El seguimiento de la supervivencia del paciente constituye también una parte integral de un programa asistencial oncológico. Los RHT deben pretender seguir a cada paciente hasta su fallecimiento, recogiendo información sobre la fecha y, si es posible, la causa de muerte. El seguimiento de las tasas de supervivencia supone una importante contribución –indirecta- a la asistencia del enfermo y a la planificación sanitaria. La información del registro puede usarse para monitorizar la supervivencia en subgrupos específicos de población (área geográfica, grupos de edad, sexo, grupo socio-económico...), de características patobiológicas de las neoplasias, de la extensión de la enfermedad, de la efectividad terapéutica, etc.; cuando estos datos se contemplan a largo plazo pueden sacarse las conclusiones necesarias para orientar las medidas diagnósticas y terapéuticas hacia los grupos de pacientes con peor supervivencia.

En el Hospital Clínico Universitario de Málaga disponemos de estudios de supervivencia, de los casos registrados entre los años 1992 al 1998, en diferentes localizaciones (mama, estómago, colon, recto/sigma, laringe, riñón, vejiga, próstata, melanoma y tiroides), valorando la supervivencia global y su relación con diferentes parámetros (sexo, grupos de edad, extensión previa al tratamiento/estadio y tratamiento aplicado).

Obviamente, el objetivo final de los estudios de supervivencia será el de sacar deducciones pronósticas y terapéuticas ante la información proporcionada.

3º) *Investigación*: La influencia de las diversas modalidades terapéuticas sobre la curación y supervivencia (global o periodo libre de enfermedad) del cáncer, y, en definitiva, la evaluación de factores pronósticos y predictivos, puede establecerse analizando los diferentes parámetros patobiológicos implicados y también mediante ensayos clínicos aleatorios, para todo lo cual la contribución de un adecuado RHT es esencial.

En el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico y Departamento correspondiente de la Universidad de Málaga tenemos ya cierta experiencia de la gran utilidad del RHT para el desarrollo de actividades investigadoras orientadas a la evaluación de factores pronósticos y de orientación terapéutica en diferentes neoplasias humanas.

#### Formación de profesionales

Se precisa desarrollar cursos sobre técnicas de trabajo para el personal de los registros de cáncer, incorporando los progresos científicos y tecnológicos. Estos cursos contribuirán a la estandarización de los criterios y definiciones empleados en los registros de cáncer.

La utilización de estos criterios homologados, junto con el entrenamiento sobre técnicas de trabajo en los registros, constituyen los puntos esenciales para lograr una mejor comparabilidad y calidad de los datos que suministra el RHT, y, en consecuencia, para cualquier tipo de estudio que se efectúe sobre factores pronósticos y eficacia de las estrategias terapéuticas en pacientes con cáncer.

Por otro lado, la valoración de posibles discrepancias deberá hacerse considerando conjuntamente los datos con los indicadores de calidad de los correspondientes RHT.

#### Directrices del Club de RHT

En España no existe aún un Registro Nacional de Tumores, ni tampoco ningún tipo de interconexión entre los RHT existentes, lo que ha fundamentado la creación de un Club dentro de la S.E.A.P. (aprobado en la pasada Asamblea; febrero-2001), ya que el patólogo debe desarrollar esta actividad por autonomía.

Hasta el momento sólo se han producido esfuerzos aislados, voluntariosos, que bien como registros poblacionales o registros hospitalarios están desempeñando una tarea encomiable, pero claramente insuficiente. A este respecto es preciso señalar que los datos suministrados por una docena de registros poblacionales cubren sólo el 24% de la población española y que la lista de RHT (sin entrar en detalles sobre las garantías de calidad de los mismos) es ciertamente escasa (no más de 70, en 14 territorios autonómicos), respecto al número de centros hospitalarios. Por consiguiente, a través del Club de la S.E.A.P., es preciso conocer los RHT que realmente existen en España (centro hospitalario, dirección, responsables...), por Comunidades Autónomas, y sus características (volumen de casos, parámetros registrados, tipos de tumores, financiación, personal, grado de participación del patólogo, estudios de supervivencia, desarrollo de información, nivel de impacto en su medio, etc.).

También el Club de RHT debe abordar la armonización de los métodos de trabajo para que sean homogéneos y rigurosos en los RHT, elaborando un "manual de procedimientos" que contemple soluciones a los problemas que habitualmente se plantean, relación y jerarquización de datos, clasificaciones, indicadores de calidad (p.e., porcentaje con confirmación microscópica), desarrollo armónico de aplicaciones informáticas para la gestión de las bases de datos y su explotación, así como los aspectos referidos a la comunicación (interna y externa) de los resultados de los RHT.

El Club de RHT debe estimular el establecimiento y desarrollo de RHT y actuar a modo de red, que propicie el intercambio de información y la valoración de indicadores de calidad de los RHT que existan en España. Todo ello, puede conducir a retomar el estudio sobre la patología geográfica del cáncer en España, iniciado por los patólogos (ponencia oficial del VIII Congreso Nacional de la S.E.A.P., 1977), pero ahora establecido (con las colaboraciones que sean precisas) sobre los datos proporcionados por los RHT, con posibles estudios patobiológicos y de supervivencia en localizaciones específicas.

Por último, el Club debe cuantificar y valorar la aportación de datos de los RHT a los registros de cáncer de base poblacional y plantear estudios cooperativos de investigación, en epidemiología descriptiva y analítica (sobre factores causales), biología molecular predictiva, etc..

## PATOLOGIA HEPATICA

### VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL HÍGADO DONANTE Y DE LA BIOPSIA POST REPERFUSIÓN

Helena Allende Monclús  
Departamento de Anatomía Patológica  
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

#### INTRODUCCION

El éxito de un programa de trasplante hepático radica en gran parte en que la tasa de donaciones sea elevada y que los órganos presenten las mejores condiciones morfológicas para ser injertados.

En relación con este segundo punto, el patólogo puede ser requerido para evaluar el órgano susceptible de ser trasplantado. Los motivos de consulta más frecuentes son:

- Que el donante sea de edad avanzada (>50 años)
- Que el donante en las fases de su enfermedad previas a la extracción del órgano haya presentado eventos que pueden comprometer la viabilidad del mismo.
- Que el hígado del donante presente características macroscópicas no habituales e induzca al cirujano a realizar una biopsia con el fin de descartar patologías subyacentes que pudieran implicar complicaciones graves después del trasplante.
- Que el tiempo de isquemia fría haya sido prolongado (>24 horas).

#### VALORACIÓN DEL HIGADO DEL DONANTE

Se valora el órgano que se va a infertar mediante el examen macroscópico (cirujano que procede a su extracción) y el estudio anatomopatológico de la biopsia en fresco (por congelación).

La patología que se observa con más frecuencia es la *Esteatosis*. Puede ser debida a trastornos agudo o crónicos: hábito enólico, obesidad, trastornos metabólicos (diabetes), malnutrición, medicamentos tóxicos e infección por VHC.

Macroscópicamente el parénquima hepático presenta una coloración característica, pardoamarillenta difusa, y determina una hepatomegalia de bordes romos.

Desde el punto de vista microscópico, la esteatosis se clasifica en: microesteatosis (múltiples vacuolas lipídicas, pequeñas, que rodean a un núcleo de disposición central y se distinguen mejor a gran aumento) y macroesteatosis (gota grasa única, de gran tamaño, que desplaza el núcleo hacia la periferia del citoplasma del hepatocito).(Se valora mejor a pequeño aumento).

En la mayoría de los casos se trata de una esteatosis macrogotular que puede afectar al lobulillo hepático de forma focal o difusa. Se cuantifica el porcentaje de parénquima afectado por la macro y microesteatosis según el valor del mismo las clasificamos en:

E. mínima:	<10% del lobulillo
E. leve:	10-25% del lobulillo
E. moderada:	26-50% del lobulillo
E. grave:	>50% del lobulillo

Se considera que todo hígado con esteatosis inferior a 25% puede ser utilizado para trasplante. Si la esteatosis oscila entre 26-50%, el hígado puede ser utilizado en casos de urgencia (riesgo de presentar posteriormente una disfunción primaria del injerto, DPI). Si la esteatosis es mayor del 50%, el órgano no es utilizable para ser trasplantado.

La esteatosis afecta a la viabilidad del hígado trasplantado debido a que las gotas de grasa (triglicéridos) se solidifican en el momento de la isquemia fría, rompen la membrana citoplasmática del hepatocito provocando la aparición de quistes oleosos. Estos irrumpen en el sinusoides sanguíneo lesionando la pared del mismo y alterando los mecanismos de oxigenación del órgano en el momento de la reperfusión. Se ha postulado que la liberación de triglicéridos y ácidos grasos activa las fosfolipasas y la peroxidasa lipídica con formación de radicales libres que pueden causar lesión celular.

Cuando solo existe microesteatosis y es grave (>50%) se puede utilizar el hígado para el injerto pero supone un factor de riesgo de DPI durante el post-operatorio inmediato, aunque luego revierte. Si estos hígados son utilizados en trasplantes, la supervivencia al cabo de un año es muy baja (20%) (Yoong KF et al.)

Histoquímicamente la esteatosis tisular puede valorarse en el material en fresco mediante la tinción de oil-red (las gotas de grasa toman una coloración anaranjada). También se puede hacer mediante la fijación por ácido ósmico de parte del material fijado en formaldehído antes de ser procesado en parafina (las gotas de grasa se muestran de color negro). Esta última técnica requiere un periodo de procesamiento mínimo de 24 horas. La aplicación de dichas técnicas ha puesto de manifiesto la infravaloración del depósito de grasa con la tinción habitual de hematoxilina-eosina.

Resumiendo, la intensidad de la macroesteatosis se correlaciona en parte con el grado de disfunción hepática dependiendo fundamentalmente del tiempo de isquemia fría. La microesteatosis, aunque sea grave, no implica disfunción importante del injerto. Ambas, macro y microvesiculación, son reversibles, como se demuestra en las biopsias de seguimiento después del trasplante.

La *Balonización hepatocelular* se caracteriza por aumento de tamaño del citoplasma de los hepatocitos, que muestra un aspecto hiperclaro. Es una lesión histológica difícil de valorar en el estudio por congelación. Se requiere un procesamiento y tinción óptimos. Es muy útil valorar la imposibilidad de visualizar los sinusoides (por el efecto compresivo que sobre los mismos ejercen los hepatocitos balonizados).

*Necrosis isquémica*: necrosis perivenular asociada o no a hemorragia. Se observa con mayor frecuencia en órganos de donantes de edad avanzada (Deschenes M et al, 1999)

#### *CRITERIOS DE EXCLUSION DE LOS HÍGADOS DONANTES*

- Esteatosis macrovesicular grave
- Balonización hepatocelular
- Necrosis isquémica
- Inflamación portal marcada
- Fibrosis en puentes o periductal
- Hepatitis granulomatosa
- Proceso maligno

La BIOPSIA POST-REPERFUSION o DE TIEMPO CERO (Bo) sirve de punto de partida para la valoración de la evolución morfológica del injerto y pone de manifiesto los problemas inherentes al órgano donante y a los procesos de conservación en las fases de isquemia fría y caliente y de reperfusión del injerto hepático. Suele realizarse entre 1 y 2 horas después de la reperfusión. La muestra se remite al Servicio de Anatomía Patológica, fijada en formol, juntamente con el explante. Debe procesarse e informarse lo más rápidamente posible (3-4 horas). Las lesiones más frecuentemente observadas son:

1. *Presencia de polimorfonucleares (PMN)*: acúmulos de PMN en los sinusoides con frecuencia asociados a lesión hepatocelular. Si bien este hallazgo podría inducir el diagnóstico erróneo de hepatitis quirúrgica, se ha considerado que puede representar una reacción inmunológica humoral del receptor previamente sensibilizado. Favorecen la liberación de radicales libres y en definitiva contribuyen a las alteraciones de la microcirculación sinusoidal. Se establecen diversos grados: ausente/leve/moderada/grave
2. *Esteatosis*. La valoración es equivalente a la que se realiza en el órgano donante (comentada en el apartado anterior). Si bien los hígados macroscópicamente esteatósicos no suelen ser injertados, en ocasiones se trasplantan hígados con zonas localizadas de esteatosis las cuales pueden determinar efectos tan adversos como las difusas, provocando disfunción hepática grave del injerto o no función primaria del injerto. En estos casos el cirujano debería realizar dos o más biopsias del órgano donante. La cuantificación de la esteatosis se realiza siguiendo los mismos criterios especificados para valorarla en el hígado donante.
3. *Degeneración balonizante*: se debe a cambios hidróticos hepatocelulares secundarios a una alteración en la bomba de sodio de la membrana citoplasmática con la consiguiente retención de agua. A ello contribuye una disminución del ATP por lesión mitocondrial. Esta lesión también puede llegar a determinar disfunción primaria del injerto.
4. *Citolisis*: Se observa con máxima frecuencia a nivel subcapsular (el área que más tardíamente se perfunde), con escasa repercusión funcional en el injerto. La necrosis perivenular se atribuye a un proceso isquémico pre o intraoperatorio. En las áreas necróticas se pueden depositar posteriormente sales de calcio. Se clasifican en: leve (necrosis de células aisladas), moderada (focos de necrosis que afectan a pequeños grupos de hepatocitos) y grave (necrosis zonal con amplias áreas de necrosis confluyente).
5. De forma ocasional en la Bo pueden observarse lesiones de *hepatitis crónica* que deben hacerse constar en el informe y buscar la posible etiología pues existe la posibilidad de progresión de la hepatitis en el injerto.

La lesión de isquemia/reperfusión se manifiesta clínica y biológicamente por elevación de las transaminasas, disminución del flujo biliar y prolongación del tiempo de protrombina en las primeras horas o días después del trasplante: disfunción primaria del injerto (DPI). La biopsia post reperfusión o de tiempo cero (Bo), nos indicará la intensidad y extensión de las lesiones que son predictoras de la misma y que en sus grados más graves se correlacionan con la no función primaria del injerto (NFPI).

Dependiendo de la intensidad de tres de las lesiones previamente comentadas (esteatosis, necrosis e infiltración por PMN), valoraremos el grado de lesión de isquemia/reperfusión (I/R) que ha sufrido el injerto en:

Lesión de I/R *leve*: esteatosis del 5-10%, necrosis aislada e infiltración por PMN de intensidad leve.

Lesión de I/R *moderada*: esteatosis del 10-30%, necrosis focales e infiltración por PMN moderada.

Lesión de I/R *grave*: esteatosis > 30%, necrosis zonal e infiltración por PMN moderada/intensa.

El grado de gravedad de cada una de estas tres lesiones morfológicas no siempre es parejo, pudiendo predominar una de ellas sobre las otras dos o incluso estar ausente alguna de ellas

La lesión de isquemia-reperfusión de grados moderado y grave conlleva frecuentemente a DPI prolongada (5-7 días,

hasta un mes) obligando al clínico a plantearse otros diagnósticos: rechazo agudo, obstrucción biliar y sepsis. Para diferenciarlos en ocasiones recurre a una segunda biopsia postrasplante. En ella se suele observar, como expresión de la isquemia prolongada y excluyendo los otros diagnósticos, proliferación pseudoductular a nivel de los espacios porta, con o sin ectasia biliar, infiltración por PMN y una marcada balonización de los hepatocitos perivenulares (zona III). Además se observa la presencia de trombos biliares canaliculares.

Aspectos clínico-patológicos para la valoración de la biopsia post-reperfusión	
Clínicos	Morfológicos
Edad del donante	<b>Esteatosis</b> (macro/microvesicular - %)
Incompatibilidad ABO	<b>Degeneración balonizante</b> (focal/difusa)
Días de estancia en UCI	<b>Necrosis</b> (aislada/focal/zonal) (leve/moderada/grave)
Natremia	<b>Infiltración Polimorfonucleares</b> (leve/moderada/grave)
Tiempo de isquemia fría	<b>Otras Patologías</b> (Colestasis/Fibrosis)
<b>Grado de disfunción hepática</b> (transaminasas, Quick)	

En el caso de que se produzca una No función Primaria del Injerto (NFPI) se procede a la extracción del mismo. El hígado aparece alterado macroscópicamente: la consistencia del parénquima ha disminuido y presenta una coloración pardoverdínica con frecuentes áreas infárticas hemorrágicas de contornos geográficos. Es habitual observar en el interior de las ramas portales un material grumoso de color parduzco (moldes de agregados plaquetarios) que sustituye al contenido hemático habitual. Microscópicamente se observan extensas áreas de necrosis en forma de degeneración balonzante hepatocelular o de necrosis coagulativa, que afectan prácticamente a la totalidad del lobulillo, con transformación pseudoductular periportal y escaso componente inflamatorio. Si se observan infartos, no puede descartarse la posibilidad de un rechazo hiperagudo como causa de la necrosis en cuyo caso deben aplicarse técnicas específicas para el estudio de inmunoglobulinas, fibrinógeno y complemento. Se consideran factores de riesgo de NFPI la esteatosis grave (>60%) y un tiempo de isquemia superior a las 24 horas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65 (4): 494-9
- Yoong KF; Gunson BK, Neil Dah; Mirza DF, Mayer AU, Buckets JAC, et al: Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation. *Transplant Proc* 1999; 31:550-1
- Deschenes M, Forbes ,C. Tchervenkov J et al: Use of donor livers is associated with more extensive ischemia damage on intraoperative biopsies during transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:357
- J. Busquets, T. Serrano, J. Figueras, E. Ramos, J. Torras y col. Influencia de los hallazgos de la biopsia post-reperfusión en la evolución del injerto tras el trasplante hepático. *Rev. Esp. Enferm. Dig* 2001, 93 (1):39-43
- J. Busquets, J. Figueras, T. Serrano et al: Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation. *Liver transplantation* 2001: 7(5): 00

## **GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE NÓDULACIONES HEPATOCELULARES**

Francisco Colina

Patología Digestiva. Departamento de Anatomía Patológica.  
Hospital 12 de Octubre Madrid.

En la elaboración de informes de patología quirúrgica se está necesariamente extendiendo el uso de subprotocolos prácticos (1,2) cuya utilidad reside fundamentalmente en estandarizar y uniformizar la información derivada del estudio morfológico y formar parte de los protocolos hospitalarios que determinan las pautas generales de actuación ante un paciente con determinada enfermedad.

La nomenclatura elegida entre las posibles acreditadas por la literatura (ej: displasia severa, de alto grado, carcinoma "in situ") debe ser homogénea y uniformemente utilizada intrahospitalariamente para evitar malentendidos que lleven a conductas de manejo distintas y aquí es absolutamente imprescindible la influencia del patólogo al determinar las definiciones a utilizar en los protocolos hospitalarios.

El presente texto nace del trabajo de los miembros de la Sección de Patología Digestiva del Departamento de Anatomía Patológica que forman parte de la Subcomisión de Tumores Digestivos del Hospital Universitario 12 de Octubre. Esta Subcomisión observó la variada pauta de actuación a que se sometía a los enfermos con diagnóstico de "nódulo hepatocelular sospechoso" según que la asistencia prestada se realizase en uno u otro de los Servicios Clínicos implicados en el diagnóstico y terapéutica de este tipo de tumor. Entre los 3063 tumores atendidos en 1999 por nuestro hospital, nuestro Registro de Tumores recogió 78 tumores hepáticos primitivos. El hígado fue el órgano receptor en el que se diagnosticaron 28 metástasis de entre las 104 malignidades registradas como "tumor primario desconocido". Motivados por buscar uniformidad de actuación en estos grupos de pacientes, se elaboró por consenso entre los facultativos vocales de la Subcomisión un algoritmo gráfico, estructurado con lógica clínica, a través de reuniones quincenales sucesivas durante un año que permitiese definir el flujo de estos pacientes a través de las exploraciones diagnósticas y pautas terapéuticas en los distintos Servicios. Cada facultativo especialista elaboró un subprotocolo en el área de su competencia que explicaba cada escalón y lo justificaba con bibliografía (3-7). Cada subprotocolo incluía una primera parte para información y uso general por

los facultativos y una parte para uso interno en cada Departamento, Servicio o Sección que maneja estos enfermos.

Del subprotocolo de Anatomía Patológica de nuestro hospital se ofrecen aquí:

- un glosario de definiciones de las lesiones hepatocelulares para uso como nomenclatura en las historias clínicas y para acotar los criterios que permiten al patólogo su nominación,
- una guía para uso del patólogo que le permite: 1) valorar e informar de la idoneidad de la muestra, 2) determinar si la lesión ocupante de espacio en hígado es hepatocitaria o debe salir de este protocolo (ej: metástasis), 3) nominarla en caso de ser hepatocitaria con los criterios de las definiciones y 4) conocer el siguiente paso cuando su información histopatológica no es concluyente,
- la bibliografía utilizada.

### **DEFINICIONES y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS NÓDULOS HEPATOCELULARES Y DE LESIONES RELACIONADAS**

**Adenoma hepatocelular (AHC):** neoplasia benigna compuesta de hepatocitos que se presenta en un hígado que es histológicamente normal o casi normal. Los hepatocitos son uniformes con normal relación nucleocitoplásmica (8).

**Adenomatosis hepática:** entidad definida por la presencia de más de 10 adenomas hepatocelulares, pero frecuentemente más de 20, situados en un parénquima normal. Ocasionalmente alguno de los nódulos de una adenomatosis hepática es una hiperplasia nodular focal (9, 10)

**Cirrosis:** proceso *difuso* caracterizado por fibrosis y por la transformación de la arquitectura hepática normal en nódulos estructuralmente anormales (11)

**Displasia hepatocelular:** población de células hepatocitarias que muestra características histológicas de crecimiento anormal causado por una presumida alteración genética. Es considerada una lesión precancerosa. Las características histológicas son: variaciones citoplásmicas o nucleares y *acúmulo topográfico* de tales variaciones que permitan reconocer subpoblaciones celulares (11). Si el acúmulo de células displásicas es menor de 1 mm se denomina "foco displásico" y si es mayor debe denominarse "nódulo displásico" (12).

**Displasia Hepatocelular. Tipos:**

- de células grandes (displasia de Anthony) (13,14): hepatocitos muy grandes (2-3 veces) en acúmulo topográfico, con núcleos irregulares, grandes e hipercromáticos, con nucleolo prominente y ocasional multinucleación, pero sin un aumento de la relación nucleocitoplasmática. Hay autores que no la consideran un cambio preneoplásico (15,16).
- de células pequeñas (16): hepatocitos pequeños en acúmulo topográfico, con poco citoplasma, relación citoplasmática aumentada, núcleo hipercromático con leve pleomorfismo nuclear. Acuerdo en la literatura sobre su real carácter preneoplásico.
- cambio de células claras (glucogenización focal): acúmulos o focos de hepatocitos claros similares a los encontrados en hepatocarcinogénesis experimental (17). Permanece controversia sobre su significado y si debe considerarse displásico.

**Hepatoblastoma:** tumor infantil maligno con dos variantes, tipo epitelial puro que debe incluir células hepáticas maduras (fetales) y embrionarias y tipo mixto epitelio-mesenquimal que junto con epitelio hepatocelular o de otros tipos muestra elementos mesenquimales de variada diferenciación (osteóide, músculo, neuroepitelio). (18). Puede ocurrir en adultos (19)

**Hepatocarcinoma (HC):** neoplasia maligna compuesta por células con diferenciación hepatocelular (8).

**Hepatocarcinoma pequeño (small) (20) o precoz (early) o *in situ* (21):** neoplasia maligna compuesta por células con diferenciación hepatocelular que mide menos de 2 cm de diámetro (8).

**Hepatocarcinoma. Grados (22):** Hepatocarcinoma bien diferenciado (grado I de Edmonson) y Hepatocarcinoma clásico (grados II, III, y IV de Edmonson).

**Hepatocarcinoma bien diferenciado. Criterios histológicos:** Una variable combinación de las siguientes características (21):

- microacini
- densidad celular o relación nucleocitoplasmática aumentadas con apiñamiento nuclear
- basofilia o eosinofilia citoplasmática aumentada
- trabeculación delgada irregular



-cambio graso o cambio claro (glucogenización focal) (23)

**Hepatocarcinoma multicéntrico** (21): cuando existe más de un hepatocarcinoma "in situ", pequeño o precoz o bien diferenciado en el mismo hígado. La multicentricidad puede ser sincrónica o metacrónica.

**Hepatocarcinoma. Tipos anatomoclínicos:**

- clásico o convencional: macroscópicamente nodular, masivo o difuso (Edmonson) (22).
- pedunculado (características macroscópicas y de imagen peculiares, mejor pronóstico y más fácil reseccabilidad).
- fibrolamelar (pacientes jóvenes, no asociado a cirrosis y relativo mejor pronóstico)
- icterógeno (con invasión de grandes ductos biliares) (24)
- hepatocolangiocarcinoma, mixto o combinado (25,26)
- esclerosante (frecuentemente asociado a hipercalcemia) (27)

**Hepatocarcinoma. Patrones microscópicos:** de interés para el reconocimiento histológico (no utilizar como "tipos", ni como diagnóstico histopatológico). Por su arquitectura: trabecular, acinar, sólido y esclerosante. Por su citología: hepatocito-similar, células claras, células pleomórficas, etc. (18).

**Hiperplasia adenomatosa e hiperplasia adenomatosa atípica:** sinónimos de nódulos displásicos de bajo y alto grado respectivamente.

**Hiperplasia nodular focal (HNF):** un nódulo compuesto de hepatocitos benignos que se presenta en un hígado que es histológicamente normal o casi normal. La lesión es perfundida por grandes arterias acompañadas de un estroma fibroso abundante central (cicatriz estrellada) que contiene ductos biliares. El tipo sólido es el más frecuente y el tipo telangiectático simula macroscópicamente hemangioma o peliosis (8).

**Hiperplasia nodular focal múltiple:** es un síndrome para nombrar la suma de al menos dos hiperplasias nodulares focales y de una de las siguientes lesiones: hemangioma hepático, defectos estructurales arteriales ("displasia" arterial), malformaciones vasculares del SNC, meningioma y astrocitoma (8, 28).

**Hiperplasia nodular regenerativa difusa:** transformación micronodular difusa del parénquima hepático en la que los nódulos regenerativos no están circundados por septos fibrosos (29).

**Lesión Borderline:** sinónimo de nódulo displásico de alto grado (21).

**Lesión ocupante de espacio (LOE):** nominación para nódulo o nódulos situados en el parénquima hepático y visualizados por alguna técnica de imagen (ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, arteriografía, etc) antes de su tipificación histológica. Su síndrome bioquímico suele ser una colestasis disociada. Frecuentemente algunas de las LOEs que resultan hepatocelulares se asocian con elevación de alfa-fetoproteína sérica.

**Macronódulo:** nódulo regenerativo multiacinar (con más de un tracto portal) situado en un hígado cirrótico (o con enfermedad severa de venas portales, venas hepáticas o sinusoides) que es claramente más grande que la mayoría de los nódulos cirróticos circundantes, generalmente de al menos 0,5 cm de diámetro pero puede ser hasta de 5 cm o más. El color y la textura es generalmente similar a la del hígado circundante. Histológicamente sus hepatocitos no muestran atipia. (8). Se admite que algunos pueden mostrar cambio de células grandes (displasia de Anthony) (23).

**Nódulo Displásico** (sinónimo de lesión borderline) (8, 20, 21, 23, 30): este término debe ser utilizado si hay *características de proceso neoplásico* pero no son suficientes para completar los criterios de malignidad.

Macroscópicamente son nódulos hepatocelulares distintos (por su color, textura y tamaño) del parénquima cirrótico circundante.

**Nódulo Displásico de Bajo Grado** (8, 21, 23) (sinónimo de Hiperplasia Adenomatosa -12-): lesión nodular con densidad celular moderadamente aumentada respecto de los nódulos regenerativos circundantes con intensidad de tinción basófila o eosinófila también aumentada pero sin atipia estructural suficiente que permita el diagnóstico de hepatocarcinoma bien diferenciado. Macroscópicamente suelen tener un diámetro de +/- 1 cm.

**Nódulo Displásico de Alto Grado** (8,20, 21, 23) (sinónimo de Hiperplasia Adenomatosa Atípica - 21-): lesión nodular cuya densidad celular es dos o tres veces la de los nódulos regenerativos circundantes con trabéculas dispuestas irregularmente y frecuentemente con variable grado de cambio graso pero su atipia citológica (displasia de células pequeñas) y arquitectural (puede mostrar acini, focos escirros, nódulos en nódulo, trabéculas gruesas) no son suficientes para un diagnóstico de hepatocarcinoma bien diferenciado. Macroscópicamente la mayoría de ellos miden entre 1 y 1,5 cm de diámetro.

**Transformación nodular parcial:** término de no recomendado uso (8) utilizado para nombrar una macronodulación limitada al parénquima perihiliar y en torno a los grandes tractos portales intrahepáticos, con conservación de una banda más o menos gruesa del parénquima periférico (31,32). Generalmente se asocia con obstrucciones de grandes vasos venosos portales o arteriales intrahepáticos (32,33).

**Transformación nodular no cirrótica:** nódulos hepatocelulares de variables tamaños y con variable distribución por el parénquima hepático que se observan en los síndromes de hipertensión portal idiopática o de hipertensión portal no cirrótica (33). Sus características son similares a las de los macronódulos multiacinares pero sin

delimitación por septo fibroso circundante. En estos síndromes el grado de fibrosis en el parénquima no nodular es variable pero generalmente escasa.

### **GUÍA PARA LA INTERPRETACIÓN HISTOLÓGICA DE MICROBIOPSIAS (0,8 - 1,2 mm) Y BIOPSIAS (1,6 - 1,8 mm) DE AGUJA DE LOEs HEPÁTICAS sospechosas de neoplasia hepatocelular.**

**INFORMACIÓN CLÍNICA PREVIA NECESARIA: la LOE se presenta en un hígado cirrótico o en un hígado no cirrótico** (si este dato se desconoce antes de biopsiar la LOE y la LOE es hepatocelular, es exigible biopsia del parénquima extranódulo).

Las técnicas de imagen deben ser consultadas por el patólogo como un sustituto del estudio macroscópico a la hora de interpretar una biopsia de LOE en hígado. Una metodología similar a la que se realiza en la patología tumoral ósea con la interpretación conjunta por radiólogo y patólogo es oportuna en la patología tumoral hepática.

**1º.- ¿El tejido observado puede corresponder a una LOE?** (Valoración de la idoneidad de la muestra. ¿Se ha muestreado la LOE?):

- **SI**, cuando se identifica:

- Una Lesión No Hepatocitaria (benigna o maligna) (salida de este protocolo)
- Una Lesión Hepatocelular:
  - Un Hepatocarcinoma.
  - Un Adenoma Hepatocelular (no posible en cirrosis).
  - Una Hiperplasia Nodular Focal (no posible en cirrosis).
  - Un Nódulo Hepatocelular:
    - Macronódulo hepatocelular benigno
    - Nódulo de una Transformación Nodular No Cirrótica
    - Nódulo Displásico de alto o bajo grado
  - Cualquier otro de los posibles diagnósticos referidos en el apdo.: Definiciones y Criterios Diagnósticos de Lesiones Hepatocelulares.

- **NO** (plantear nueva microbiopsia) cuando se identifica que:

- Todo el tejido hepático remitido es sano
- Todo el tejido hepático remitido es cirrosis micronodular

**2º.- Si la LOE es una lesión hepatocitaria:**

Si es sobre no-cirrosis debe tratarse de:

- Un Hepatocarcinoma
- Un Adenoma Hepatocelular
- Una Hiperplasia Nodular Focal
- Un nódulo de Transformación Nodular No Cirrótica en un síndrome de hipertensión portal idiopática.
- Cualquier otra de las lesiones que se presentan sobre hígado no-cirrótico y referidas en el apdo.: Definiciones y Criterios Diagnósticos de Lesiones Hepatocelulares.

Si es sobre cirrosis debe tratarse (considerar que en el transfondo de una cirrosis no se observan metástasis mas que excepcionalmente) (35) de:

- Un Macronódulo Hepatocelular Benigno, SAI.
- Un Nódulo Displásico de Bajo o Alto Grado.
- Un Hepatocarcinoma

Si no es un claro hepatocarcinoma la situación es la de mayor dificultad ya que otras zonas no muestreadas pueden albergar clara malignidad (hepatocarcinoma *in situ*) y no podrá determinarse:

- a) si la biopsia con benignidad histológica es representativa de todo el nódulo – ej.: macronódulo hepatocelular benigno, SAI -,
- b) si la biopsia con displasia es representativa de la máxima atipia del mismo – ej.: nódulo displásico de bajo o alto grado -

**3º.- En esta última situación diagnóstica** la decisión de conducta se plantea entre resección quirúrgica o seguimiento ecográfico periódico (trimestral - semestral) para objetivar variaciones de tamaño o de ecogenicidad en la lesión e indicar posterior repetición de estudio citohistológico.

## Bibliografia

- 1.- Ruby SG, Henson DE. Practice protocols for Surgical Pathology. A communication from the Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1994; 118:120-121.
- 2.- Hammond MEH, Compton CC, College of American Pathologists. Protocols for examination of tumors of diverse sites. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:13-16.
- 3.- Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions. Sem Liver Dis 1999; 19:297-309.
- 4.- Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, Ohtomo K, Makuuchi M. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. Hepatology. 1999; 30:889-93.
- 5.- Schotman SN, De Man RA, Stoker J, Zondervan PE, Ijzermans JNM. Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy. Gut 1999; 45:626-627.
- 6.- Takamori R, Wong LL, Dang C, Wong L. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: Is needle biopsy of the liver always necessary?. Liver Transpl 2000; 6:67-72.
- 7.- Souto E, Gores GJ. When should a liver mass suspected of being a hepatocellular carcinoma be biopsied?. Liver Transpl 2000; 6:73-75.
- 8.- International Working Party: Terminology of nodular hepatocellular lesions. Hepatology 1995; 22:983-993.
- 9.- Chiche L, Dao T, Salame E, Galais MP, Bouvard N, Schmutz G, et al. Liver adenomatosis: Reappraisal, diagnosis, and surgical management. Eight new cases and review of the literature. Ann Surg 2000; 231:74-81.
- 10.- Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, Balzano E, Nalesnik M, Madariaga J. Liver adenomatosis: Clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients. Radiology 2000; 216:395-402.
- 11.- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. Bull WHO 1977; 55:521-550.
- 12.- Ludwig J et al. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: Summary of recommendations developed by an International Working Party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. Am J Gastroenterol 1994; 89: S177-S181.
- 13.- Anthony PP, Vogel CL, Barker LE. Liver cell dysplasia: a premalignant condition, J Clin Pathol 1973, 26:217-223.
- 14.- Anthony PP. Precursor lesions for liver cancer in humans. Cancer Research 1976; 36:2579-2583.
- 15.- Lee RG, Tsamandas AC, Demetris AJ. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Matched case-control study, pathological analysis and pathogenetic hypothesis. Hepatology 1997; 26:1415-1422.
- 16.- Watanabe S, Okita K, Harada T, Kodama T, Numa Y, Takemoto T, et al. Morphological studies of the liver cell dysplasia. Cancer 1983; 51:2197-2205.
- 17.- Su Q, Benner A, Hofmann WJ, Otto G, Pichlmayr R, Bannasch P. Human hepatic preneoplasia: phenotypes and proliferation kinetic of foci and nodules of altered hepatocytes and their relationship to liver cell dysplasia. Virchows Arch 1997; 431:391-406.
- 18.- Anthony PP, Bannasch P. Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract. En: Pathology of the liver. MacSween RNM (ed). Churchill Livingstone Edinburgh 1994, pp 635-711.
- 19.- Altmann HW. Epithelial and mixed hepatoblastoma in the adult. Histological observations and general considerations. Path Res Pract 1992; 188:16-26.
- 20.- Kondo F, Hirooka N, Wada K, Kondo Y. Morphological clues for the diagnosis of small hepatocellular carcinomas. Virchows Arch A 1987; 411:15-21.
- 21.- Kojiro M, Nakashima O: Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. Sem Liver Dis 1999; 19:287-296.
- 22.- Edmonson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer 1954; 7:462-503.
- 23.- Hytioglou P, Theise ND. Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions. Sem Diag Pathol 1998; 15:285-299.
- 24.- Huang GT, Sheu JC, Lee HS, Lai MY, Wave TH, Chen DS. Icteric type hepatocellular carcinoma: Revisited 20 years later. J Gastroenterol 1998, 33:53-56.
- 25.- Wu PC, Fang JW, Lau VK, Lai CL, Lo CK, Lau JY. Classification of hepatocellular carcinoma according to hepatocellular and biliary differentiation markers. Clinical and biological implications. Am J Pathol 1996; 149:1167-1175.
- 26.- Taguchi J, Nakashima O, Tanaka M, Hisaka T, Takazawa T, Kojiro M. A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1996, 11:758-764.

- 27.- Omata M, Peters RL, Tatter D. Sclerosing hepatic carcinoma: relationship to hypercalcemia. *Liver* 1981; 1:33-49.
- 28.- Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts Ea, Chiasson D. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989; 2:456-462.
- 29.- Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: A report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11:787-797.
- 30.- Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, Scheuer PJ, Nakanuma Y. Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:1113-1123.
- 31.- Sherlock S, Feldman Ca, Scheuer PJ. Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension. *Am J Med* 1966; 40:195-203.
- 32.- Nakanuma Y. Non-neoplastic nodular lesions in the liver. *Pathology International* 1995; 45:703-714.
- 33.- Nakanuma Y, Hosoi M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi A, Nonomura A, Kurumaya H, Harada A, Obata H. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996; 28:195-204.
- 34.- Borzio M, Borzio F, Macchi R, Croce AM, Bruno S, Ferrari A, Servida R. Tehe evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions un cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20:117-121.
- 35.- Uetsuji S, Yamamura M, Yamamichi K, Okuda Y, Takada H, Hioki K. Absence of colorectal cancer metatasis to the cirrhotic liver. *Am J Surg* 1992; 164:176-177.
- Gaffey MJ, Boyd JC, Traweek ST, et al: Predictive value of intraoperative biopsies and liver function test for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25:184-189

## PATOLOGÍA EN LA PIEZA DE RETRASPLANTE

Clara Salas, J. Menéndez y A. Anaya  
Clínica Puerta de Hierro. Madrid

El primer trasplante hepático (TxH) en un humano se realizó en 1963, pero hasta el 67 no se consiguió una supervivencia superior a un año.

En Europa el primero se hizo en 1968 y en España en 1984 (Bellvitge, Barcelona).

La clínica Puerta de Hierro inició el programa en 1986.

Los resultados, con la mejora en la selección del paciente, los cuidados perioperatorios, los avances en la terapia inmunodepresora y en los medios de preservación, han cambiado y nada tienen que ver con los del inicio y hoy día se considera el “tratamiento de elección de la hepatopatía progresiva e irreversible en fase avanzada”.

Para evitar la muerte producida por las complicaciones en el propio injerto un 10-20%, de la población trasplantada precisa un retrasplante. Las indicaciones más frecuentes del retrasplante hepático (ReTxH), en la mayoría de las series son la trombosis de la arteria hepática y el llamado Fallo primario del injerto, estas dos son además las más constantes en el tiempo, ya que no ha habido forma de modificarlas, como al parecer sucede con nuevos fármacos, para el caso de otra de las grandes indicaciones: el rechazo crónico.

Se estima que la supervivencia del ReTx es menor (40-75%) que la del primer injerto y disminuye si es múltiple.

En las series más largas y de mayor seguimiento evolutivo (18 años) la supervivencia es del 48%, aunque estos datos son muy variables centro a centro. Si se compara con la supervivencia de los no retrasplantados varía del 83,7% al año, frente al 62% del retrasplante y del 68% a los 10 años, frente al 45% del ReTx.

De cualquier forma la mortalidad ha disminuido por la mejora en las técnicas quirúrgicas, anestésicas y necesidades transfusionales, en que la indicación del retrasplante es más precoz y el enfermo llega en mejores condiciones clínicas y como se ha dicho con los nuevos inmunodepresores (OKT3, FK-506...).

En la Clínica Puerta de Hierro se han realizado 437 trasplantes a 383 enfermos entre 1986 y 2000 y de ellos 54 ReTx a 46 pacientes (a 8 en 2 ocasiones). La tasa de Retx es pues del 12,3 %

Corresponden a 25 hombres y 21 mujeres entre 10 y 62 años (media edad 38).

### Las causas del Retx:

1.- Rechazo crónico	18
2.- Trombosis de la arteria	15
3.- Fallo primario	6
4.- Recidiva de la enfermedad original	9
5.- Trombosis venosa	3
6.- Otras : -Recidiva VHB -Hematoma yatrogénico -Colangitis esclerosante, probablemente secundaria	3

### Las indicaciones del 1º trasplante en los 46 enfermos fueron:

1.- Cirrosis por VHC	10
2.- CBP	8
3.- Alcohol	5
4.- Autoinmune	4
5.- CEP	3
6.- Alcohol + VHC	2
7.- Criptogenética	2
8.- Colangiocarcinoma	2
9.- H. Fulminante de causa desconocida, VHB+D, Enfermedad de Alegille, Hemocromatosis, Ca. fibrolamelar, VHC+B, fibrosis hepática congénita, hepatocarcinoma, hepatitis fulminante VB y amiloidosis familiar	1

### FALLO PRIMARIO Y LESIONES DE PRESERVACIÓN

- Disfunción del injerto en la que no se puede demostrar un fallo técnico, generalmente vascular.
- Produce de forma rápida alteración de las pruebas de función hepática, coagulopatía, hipoglucemia, fallo renal, encefalopatía y shock.
- La disfunción primaria incluye a todas las disfunciones iniciales y los fallos primarios.
- “Toda muerte o retrasplante producida dentro de las 2 primeras semanas del trasplante en cualquier paciente con fallo primario”.

### HISTOPATOLOGÍA DEL FALLO PRIMARIO

- .- Necrosis hepatocelular mononucleada, coagulativa zonal con o sin progresión a infartos hemorrágicos.
- .- Microesteatosis masiva.

### DAÑO POR PRESERVACIÓN

- .- Microesteatosis, colestasis canalicular, balonización hepatocitaria, cuerpos acidófilos, inflamación por neutrófilos, necrosis e infartos.

Incidencia: 3-17%

Tratamiento: Retrasplante

### ALTERACIONES VASCULARES: arteria hepática, vena porta y cava y suprahepáticas.

- Condicionan la necrosis isquémica del injerto.
- Si son de curso lento, originan generalmente necrosis coagulativas zonales.
- Si la instauración es brusca la necrosis coagulativa no es zonal y adopta las imágenes de infarto, necrosis masiva o submasiva y subcapsular.
- La arteria hepática: su trombosis origina el 50% de los fallos hepáticos fatales, hay que sospecharla en los casos de bacteriemias de repetición, produce isquemia de la vía biliar y están descritos pseudoaneurismas micóticos y roturas arteriales hasta en un 2%.
- La trombosis u obstrucción de la vena porta, cava y suprahepáticas son más raras aunque muy graves.

## RECHAZO CRÓNICO

- Es un rechazo celular en el que aparece una vasculopatía obliterativa peculiar (común al resto de los órganos sólidos) acompañada o no de una pérdida significativa de ductos biliares y viceversa.
- Su aparición es variable en el tiempo y está descrito hasta en los 8 primeros días, con lo que el término de “crónico” no parece muy apropiado para muchos autores, aunque se ha perpetuado en la literatura.
- Existen subtipos como de desarrollo temprano, tardío y recidivante.
- Su relación con la enfermedad original del paciente no está bien establecida en la actualidad.
- La morfología está definida por:
  - La arteriopatía: acúmulo subintimal de células espumosas que origina la esclerosis en los vasos perihiliares y ramas de tamaño mediano.
  - La ductopenia definida por la pérdida de más del 50% de los ductos de pequeño calibre.
- Como consecuencia de ambas, se originan otras lesiones más o menos típicas o predictivas, la presencia de macrófagos espumosos en grupos en los sinusoides, la atrofia centrolobulillar, la fibrosis portal, la esclerosis de la vena central y la arteriopenia, entre otras.
- Es una de las causas más frecuentes de fracaso del injerto.
- Es indicación de muchos trasplantes aunque no suele ser causa de muerte.
- Algunos grupos de trasplante comunican la disminución de su incidencia en la última década y lo atribuyen al empleo del FK-506.

## TRASPLANTE HEPÁTICO y VIRUS B DE LA HEPATITIS

- La recidiva de la infección por VB es una complicación muy grave en el TxH. La reinfección es casi universal si el enfermo tenía actividad replicativa previa al Tx. y no se efectúa profilaxis. En los casos con actividad replicativa el curso es muy agresivo y en muchos centros estos enfermos no son indicación de Tx.
- La actividad replicativa se identifica por el DNA viral en suero y HBe Ag, y en el tejido con técnicas de inmunohistoquímica determinando el HBc Ag.
- El 65-100% de los pacientes con infección por el VB (en general debida a reinfecciones) desarrollan una hepatitis histológica.
- Los tipos y curso de la hepatitis son similares a los de la población no trasplantada: se inicia con hepatitis lobulillar, sigue una hepatitis crónica y posteriormente cirrosis. Los tiempos, en un estudio de Pittsburgh fueron: aparición a las 20 semanas de la hepatitis lobulillar, en 35 semanas la hepatitis crónica y en 2-3 años la cirrosis. En un estudio multicéntrico español, la evolución histológica de la reinfección en 30 casos, en 35,4 meses, fue: biopsia normal-1, cambios mínimos-2, hepatitis crónica-22 (90%), cirrosis-5, hepatocarcinoma-0
- Existen casos descritos de hepatitis fulminantes (< 7%) y una forma especial, del inmunodeprimido que es la **hepatitis fibrosante colostática** con un curso fatal en 2 meses tras el inicio de la ictericia. En esta forma predomina la fibrosis sobre la inflamación, hay notable degeneración balonzante hepatocelular y un alto índice de inmunopositividad en el tejido del HBs Ag y HBc Ag.
- En estos enfermos las pautas de inmunosupresión se deben efectuar con FK y esteroides, para evitar la recidiva. La profilaxis puede hacerse pasiva (HIBG) o activa (vacuna) y con antivirales (Lamivudina + HBIG o éste con vacuna) al año.
- En el tratamiento de la reinfección se utiliza el interferón, los análogos de nucleótidos y a veces el trasplante.

## TRASPLANTE HEPÁTICO Y VIRUS C

- Descubierta en 1989, responsable del 60-90% de las hepatitis postransfusiones y del 30-50% de los casos sin antecedentes conocidos. Su prevalencia en España es en el 1-2% de la población y es indicación de Tx en el 25%.
- En la población no trasplantada el curso de la hepatitis por VC es lento y progresivo, de clínica silente. La cirrosis la desarrollan el 33% de los enfermos suele aparecer a los 20-25 años, aunque cronifica en el 50-90%
- La morfología de la hepatitis consiste en inflamación mononucleada portal y sinusoidal con frecuentes formas apoptóticas y como peculiaridades los agregados o folículos linfoides en los espacios porta, esteatosis macrovesicular y lesión ductal.
- Las infecciones postrasplante son en general reinfecciones y un pequeño porcentaje “de novo” (por el injerto o transfusionales).

- La histopatología en el injerto es similar a la del hígado nativo, en 2-3 años el 50-60% desarrollan una hepatitis y un 20% la cirrosis.
- Como en el caso del VB, está descrita la **hepatitis fibrosante colostática** y no hay casos descritos de hepatitis fulminantes.
- Los factores asociados a la recidiva son la carga viral elevada, el genotipo 1B, episodios múltiples de rechazo, la inmunosupresión y la coinfección por el virus B de la hepatitis.
- La profilaxis de la recidiva se hace con el control de la inmunodepresión (evitando los choques de esteroides) y el interferón + ribavirina; estos últimos son los fármacos a emplear en el tratamiento de la recidiva.
- Los injertos, en los primeros años no suelen perderse por esta causa y la supervivencia en este tiempo es similar a los que se trasplantan por otras etiologías. Aproximadamente un 5% necesitan trasplante y en estos la morbimortalidad es elevada.

### **TxH y RECIDIVA DE CBP, CEP y HEPATITIS AUTOINMUNE.**

- Relativamente pocas enfermedades curan con el trasplante, no solo porque este es “enfermedad” nueva, sino como hemos visto un gran porcentaje de las indicaciones son cirrosis por virus hepatotropos y su recidiva. Uno de los requisitos exigibles para indicar un trasplante es que la enfermedad original tenga una tasa de recidiva baja, de todas ellas la CBP, CEP y HA lo cumplen y además son relativamente raras.
- Estas enfermedades comparten etiología desconocida y que es preciso para su diagnóstico basarlo en los hallazgos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos. Todo esto se complica en la pieza de trasplante y biopsias previas al Retx, con que no existen criterios histológicos definitivos para su diagnóstico y que los hallazgos en el hígado nativo no se reproducen en el injerto. Normalmente, en la pieza hay que descartar alteraciones debidas a lesiones de isquemia-reperfusión, colangitis, trombosis arterial, rechazo crónico, infección vírica o toxicidad por fármacos, y la recidiva es como ocurre tantas veces en la “Patología no tumoral” un diagnóstico de exclusión.

#### **- HISTOPATOLOGÍA DE LA RECIDIVA DE CBP:**

- .Infiltrados mononucleares en los espacios porta, folículos o granulomas.
- .Daño ductal y proliferación.
- .Pérdida de los ductos intralobulillares en estadios avanzados.
- La presencia de granulomas y folículos linfoides o la proliferación de ductos biliares en ausencia de obstrucción biliar suelen ser los puntos de apoyo del diagnóstico ya que el resto lo comparte con el rechazo y la hepatitis por VC.

#### **- HISTOPATOLOGIA DE LA RECIDIVA DE CEP:**

- .Son hallazgos sugestivos la inflamación periductal y la fibrosis y la proliferación ductal o la pérdida (ductopenia).
- .Las imágenes clásicas para el diagnóstico son la colangitis obliterativa fibrosa y la lesión ductal en “capas de cebolla”.
- .La fibrosis periductal es quizá la lesión que más puede sugerirla siempre que pueda descartarse la colangitis esclerosante secundaria.

#### **- HEPATITIS AUTOINMUNE:**

- .No existen patrones definitivos para el diagnóstico de recidiva de esta enfermedad.
- .Una vez excluidos los virus, en las primeras semanas, meses postrasplante es preciso diferenciarlo del rechazo agudo con el que comparte similitudes histológicas y la respuesta de ambos a los esteroides.
- .El infiltrado mononuclear periportal y la hepatitis de interfase es más frecuente en la HA que en el RA y el daño ductal y venulitis son más propios del RA.

# PATOLOGIA PEDIATRICA

## ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS DE LOS TUMORES HEPÁTICOS EN LA INFANCIA

Helena Allende Monclús.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

### Introducción

Las tumoraciones hepáticas, tanto benignas como malignas, incluyen una amplia variedad de procesos que en su conjunto representan tan sólo una pequeña parte de la patología oncológica en la edad pediátrica.

Las tumoraciones malignas que afectan al hígado en la edad pediátrica son en su mayor parte consecuencia del proceso metastásico de tumores mesenquimales malignos (neuroblastoma, etc.). Sin embargo, existen también tumores hepáticos primitivos que suponen un reto para oncólogos y cirujanos pediátricos, así como para el patólogo. Son diversas las patologías que afectan al hígado de forma primaria (tabla 1), y para su óptimo manejo es fundamental un diagnóstico anatomopatológico preciso.

La incidencia de los diversos tipos de tumores hepáticos primarios varía mucho en relación a la edad del paciente y por ello ésta constituye un valioso elemento orientativo a la hora de evaluar las posibilidades diagnósticas: el hemangioendotelioma se suele presentar durante los primeros seis meses de vida, el hepatoblastoma se suele diagnosticar antes de los cinco años de edad y por el contrario el hepatocarcinoma es de observación excepcional antes de la adolescencia.

Las tumoraciones malignas son más frecuentes que la benignas y representan el 1-2% de todas las neoplasias malignas infantiles. El pronóstico varía dependiendo fundamentalmente del tipo de tumor. Sobreviven el 70% de los pacientes diagnosticados de hepatoblastoma y únicamente un 25% de los afectados de hepatocarcinoma.

### Tumores Benignos

Los tumores benignos representan alrededor del 43% de los tumores primarios hepáticos de la edad pediátrica. Los más frecuentes son los de origen vascular, hemangiomas y hemangioendoteliomas, que suponen la mitad de las lesiones benignas. Con menor frecuencia se observan otras lesiones como recoge la tabla 2.

### Tumores Malignos

Dentro de ellos el más frecuente es el hepatoblastoma, que supone el 40% de las masas hepáticas infantiles y el 55% de los tumores malignos que afectan al hígado en la infancia. La tabla 3 recoge las características fundamentales de este tipo de tumores.

### HEPATOBLASTOMA

Como se aprecia en la tabla 4 que refleja la casuística del servicio de Oncología pediátrica del Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron de Barcelona, el hepatoblastoma es el tumor primitivo hepático más frecuente en la edad pediátrica; representa alrededor de un 40% de los tumores hepáticos en el niño y el 50% de todos los tumores malignos que afectan al niño en la infancia.

La máxima incidencia se produce antes de los dos años y la mayor parte de ellos se diagnostican antes de los tres años de edad. Es excepcional diagnosticarlo después de los cinco años. Existen relaciones con otros

Benignos	Malignos
<b>Epiteliales</b>	
Hiperplasia nodular focal	Hepatoblastoma
Adenoma hepatocelular	Carcinoma hepatocelular
Hiperplasia nodular regenerativa	Carcinoma fibrolamelar
Hamartoma mixto	
Quistes	
<b>Mesenquimales</b>	
Hemangioendotelioma infantil	Sarcoma indiferenciado (embrionario)
Hamartoma mesenquimal	Angiosarcoma
Hemangioma cavernoso	Rabdomiosarcoma
Pseudotumor inflamatorio	Tumor rabdoide
Angiomiolipoma	
<b>Tumores de células germinales</b>	
Teratoma	Tumor del seno endodérmico
<b>Otros</b>	
	Leucemia
	Linfoma
	Histiocitosis maligna
	Metástasis



procesos: hemihipertrofia, síndrome de Wiedemann-Beckwith, poliposis adenomatoidea familiar y se ha descrito asociación con la ingesta de anticonceptivos orales por parte de la madre y con el síndrome alcohólico fetal.

Un hecho definitorio y que acompaña al 90% de los casos de hepatoblastoma es la elevación de las cifras de alfa-fetoproteína (AFP), concordante con la evolución de la enfermedad. El hepatoblastoma que cursa con ausencia de elevación de alfa-fetoproteína ha sido considerado de mal pronóstico y se asocia con el subtipo histológico de célula pequeña o anaplásico.

La biopsia quirúrgica diagnóstica es recomendable en todos los pacientes y es inexcusable en cualquiera de las tres situaciones siguientes:

- Niños < 6 meses, dado que en estas edades las cifras elevadas de AFP no son valorables.
- En aquellos niños mayores de tres años, en los cuales el diagnóstico diferencial se plantea con el hepatocarcinoma.
- En todos los pacientes que presenten una masa hepática con determinación negativa de AFP.

### Aspectos macroscópicos

La localización más frecuente es el lóbulo derecho. En un 50-60% de los casos existe afectación del lóbulo derecho, en un 15% del lóbulo izquierdo y en el resto de los casos se extiende por ambos lóbulos. La masa tumoral suele adquirir gran tamaño (11-17 cm), con aspecto externo nodular, ricamente vascularizada y delimitada del parénquima hepático adyacente por una pseudocápsula. La superficie de corte muestra nódulos de diferentes tamaños, color y consistencia.

### Patrones histológicos

Histológicamente, los hepatoblastomas se han clasificado en seis patrones. Los patrones epiteliales suman el 56% de los casos incluyendo patrón fetal puro (31%), patrón embrionario (19%), patrón macrotrabecular (3%) y patrón de células pequeñas indiferenciado (3%). Los patrones mixtos, componentes epitelial y mesenquimático, comprenden el 44% de los casos e incluyen aquellos sin imágenes teratoides (34%) y los que contienen componentes teratoides (10%) como músculo estriado, hueso, epitelio escamoso, pigmento melánico, etc.

Tipo	Frecuencia	Clínica	Características morfológicas	Pronóstico
<b>Hemangioendoteloma infantil</b>	50%	< 6 meses Niñas Insuficiencia cardíaca (ICCV)	Unico/multicéntrico Tipo I: espacios vasculares con células endoteliales benignas + FHP+ DB, estroma mixoide Tipo II: células endoteliales pleomórficas + mitosis	Bueno: masas únicas asintomáticas Malo: ICCV presentación aguda
<b>Hemangiomas</b>		S. Kasabach-Merritt	Factor VIII/ ULEX/CDB <sub>2</sub> (+)	
<b>Hamartoma</b>		< 2 años Crecimiento lento Traslocación brazo largo cromosoma 19	Unico/lóbulo derecho/ pediculados/ no cápsula/Quistes Estroma mixoide o fibrosos con DB distorsionados e islotes de hepatocitos Espacios quísticos tapizados por células planas	Bueno: Tratamiento quirúrgico
<b>Hiperplasia nodular focal</b>	2 - 4 %	6 años, Niñas Masa asintomática Puede estar asociado a otras patologías	Unica/lóbulo derecho/ subcapsular/ lobulado con cicatriz estrellada central Cicatriz con septos radiados que delimitan nódulos/trabéculas engrosadas sin vena central Septos sin DB central con proliferación de conductillos + infiltrado inflamatorio	Bueno: Expectante o tratamiento quirúrgico
<b>Adenoma hepático</b>	4 - 6 %	Masas grandes Dolor + Fiebre Glucogenosis tipo IV S. Klinefelter Anemia de Fanconi	Unico (> 10 cm)lóbulo derecho Trabéculas de hepatocitos de 2-3 células/ citoplasma claro con o sin colestasis/esteatosis Ausencia de EP/Venas de paredes engrosadas	Bueno: Tratamiento quirúrgico Malo: Tumores múltiples, riesgo de malignización

Tipo	Frecuencia	Clínica	Características morfológicas	Pronóstico
<b>Hepatoblastoma</b>	55 %	< 3 años Hemihipertrofia S. Wiedemann-Beckwith Aumento alfa-fetoproteína	Lóbulo derecho Patrón epitelial: fetal / embrionario / macrotrabecular / anaplásico Patrón mixto: con o sin componente teratoide No mitosis	Bueno: resección completa y no metástasis Malo: afectación de ambos lóbulos o enfermedad metastásica
<b>Hepatocarcinoma</b>	15 -20%	12 años Hepatopatía previa Aumento alfa-fetoproteína	Tumor único (lóbulo derecho) o múltiple Patrón trabecular, sólido, acinar No focos de hemocitopoyesis Mitosis	Dependiendo del estadije
<b>Sarcoma indiferenciado</b>	5 - 10 %	Segunda década Crecimiento rápido Invasión vena cava Alfa-fetoproteína normal	Tumor grande (7-20 cm), aspecto mixoide, áreas quísticas, necrosis hemorrágica Células pequeñas, fusiformes o gigantes Glóbulos hialinos, PAS-díastasa resistentes Fenotipo mixto epitelial/mesenquimático	Malo
<b>Rabdomiosarcoma</b>	< 1 %	<5 años	Vías biliares / hígado Rabdomioblastos y estroma mixoide Positividad para actina, miosina y mioglobina	

<b>Hemangioendoteloma infantil</b>	<b>1 caso</b>
<b>Hamartoma mesenquimal</b>	<b>2 casos</b>
<b>Hiperplasia nodular focal</b>	<b>1 caso</b>
<b>Adenoma hepático</b>	<b>2 casos</b>
<b>Hepatoblastoma</b>	<b>18 casos</b>
<b>Hepatocarcinoma</b>	<b>2 casos</b>
<b>Sarcoma indiferenciado</b>	<b>1 caso</b>
<b>Rabdomiosarcoma</b>	<b>1 caso</b>

### **1. Patrón fetal puro**

Consiste en trabéculas uniformes de células cuboidales o redondas, de pequeño tamaño, con abundante citoplasma y membranas citoplasmáticas evidentes. Las células, más pequeñas que los hepatocitos normales, presentan una baja relación núcleo-citoplasma, mínimo pleomorfismo nuclear y escasas mitosis. Las trabéculas, constituidas por dos o tres hileras de células, se disponen de forma que alternan áreas pálidas y oscuras, dependiendo del contenido en grasa o glucógeno del citoplasma. Se observan numerosos focos de hemocitopoyesis en los sinusoides del tumor. En la forma fetal es norma la ausencia de conductos biliares y ductulos.

### **2. Patrón embrionario**

Las células embrionarias muestran una alta relación núcleo-citoplasma, citoplasmas basófilos con nucleolos prominentes y abundantes mitosis. Se distribuyen en láminas o trabéculas de espesor variable, pueden formar acinis, acúmulos o pseudorosetas, simulando imágenes que recuerdan a los ductos hepáticos de la 6ª semana de gestación. A nivel de dichas áreas embrionarias pueden observarse también focos de hemocitopoyesis.

### **3. Patrón macrotrabecular**

Contiene trabéculas de 10 o más células de espesor. El tamaño celular, superior al del hepatocito normal, puede llevar a confusión diagnóstica con el hepatocarcinoma. El tumor contiene también células fetales y células embrionarias.

### **4. Patrón de célula pequeña indiferenciada o anaplásico**

Las células recuerdan a las del neuroblastoma, presentan escaso citoplasma y núcleo hipercromático. Crecen en láminas pero carecen de cohesividad; no producen glucógeno ni grasa ni bilis. El índice mitótico es elevado. Con frecuencia, han sido necesarios estudios de microscopía electrónica o inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico de hepatoblastoma ya que este subtipo histológico cursa con cifras de alfafetoproteína sérica normales.

### **5. Patrón mixto epitelial y mesenquimático sin componente teratoide**

Se compone de áreas típicas de patrón epitelial fetal y embrionario mezcladas con áreas de tejido mesenquimático primitivo. Éstas se hayan constituidas por áreas de células alargadas, fusiformes, de escaso citoplasma, simulando fibroblastos y dispuestas en haces paralelos con escasas fibras colágenas y áreas de apariencia mixomatosa. La presencia de material osteoide es una constante, pudiéndose observar también tejido cartilaginoso.

Los focos osteoides consisten en una matriz pálida y acelular, rodeando a unas estructuras pseudolacunares que contienen células de configuración angular con núcleos hipercromáticos, que semejan osteoblastos. A pesar de su apariencia, tanto las células como la matriz osteoide expresan positividad para el antígeno de membrana epitelial (EMA), citoqueratina y alfafetoproteína, reflejando el origen epitelial de las mismas.

### **6. Patrón mixto con componente teratoide**

Junto a las áreas de patrón epitelial y mesenquimático ya descritas, este tipo de hepatoblastoma puede contener una variedad de tejidos que incluye: epitelio escamoso, epitelio mucinoso, pigmento melánico, cartílago, hueso y músculo estriado.

Otros autores reconocen únicamente dos tipos de hepatoblastomas: el epitelial puro y el mixto con elementos epiteliales y mesenquimáticos.

### ***Citogenética***

El hepatoblastoma no presenta traslocaciones o deleciones características, sin embargo se han identificado anomalías características como la trisomía 20 o la trisomía 2q. Las anomalías estructurales del cromosoma 11 se han detectado ocasionalmente, poniéndose en evidencia la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 11p15

## Inmunohistoquímica

	Areas fetales	Areas embrionarias	Areas cels. pequeñas	Areas mesenquimales	Areas osteoides
Keratina	++	++	++	+/-	+
Alfa fetoproteína	++	++	-		+
alfa 1 AT	++	++	+/-	+	++
alfa 1 AQT	++	++	+	+	+
ferritina	++	+	+		+
CEA	++	++	-	-	+/-
EMA		+	-		++
transferrina	+	++			
HCG	+	+			
vimentina	-	-	-	++	++
serotonina	+/-	+/-	-	-	-
somatostatina	+/-	+/-	-	-	-
NSE	-	+/-	-	+	++
S-100	+/-	+	+/-	+	++
desmina	-	-		-	-
cromogranina A	+/-	-	-	-	+

Datos de Abenzoza et al, RUC, Van Eyken, Sciort, y Nakagawara et al.

### *Cambios morfológicos post-tratamiento*

El pronóstico de los niños con hepatoblastoma ha mejorado notablemente en los últimos 10 años. Esto se ha basado fundamentalmente, en el desarrollo de una quimioterapia efectiva, al conseguir la reducción tumoral y permitir la resección de tumores quirúrgicamente no extirpables en el momento del diagnóstico. Actualmente, el estudio morfológico de la mayoría de los hepatoblastomas se realiza sobre las resecciones hepáticas llevadas a efecto tras tratamiento quimioterápico (cisplatino más doxorubicina) preoperatorio.

Macroscópicamente la masa tumoral se halla bien delimitada del parénquima hepático no tumoral y constituida por nódulos fibrosos, áreas de consistencia disminuida y zonas de necrosis. La cápsula hepática suele observarse íntegra y fibrosada y debe valorarse la permeabilidad de las estructuras vasculares del segmento o hilio correspondiente y el mínimo margen de seguridad quirúrgico de la resección.

Microscópicamente pueden observarse: nidos residuales de tumor cuya morfología apoyará el diagnóstico. Áreas de fibrosis con fenómenos de hemorragia reciente y antigua (presencia de siderófagos) y depósitos cálcicos. Lesiones vasculíticas, fundamentalmente venosas, y consistentes en una endofleboesclerosis. La existencia de trombosis tumoral es muy poco frecuente.

El parénquima hepático no tumoral adyacente suele presentar signos de fibrosis post-necrosis con preservación de las tríadas portales y proliferación ductulillar periférica.

### *Bibliografía*

Stocker JT: Hepatic tumors in children, in Suchy FJ (Ed): Liver Diseases in Children, St Louis, MO, 1994; pp 901-929

Finegold MJ: Tumors of the liver. Seminars in the Liver Disease, 1994, 14 (3): 270-281

Conran RM, Hitchcock CL, Waclawiw MA et al. Hepatoblastoma: the prognostic significance of histologic type. Ped. Pathol. 12:167-183, 1992