

471

**METODO COMBINADO DE DOP-PCR, ENRIQUECIMIENTO
DNA Y TIRAMIDAS EN CGH (Hibridación Genómica
Comparativa).**J.Soria
Facultad de Medicina, Zaragoza.

CGH, constituye un método emergente en el análisis citogenético molecular del cancer. Permite en un solo ensayo analizar cambios numéricos de las secuencias DNA (amplificaciones, deleciones..) y localizar dichos cambios sobre metafases cromosómicas normales. En este estudio, realizamos en primer lugar una comparación entre CGH convencional y DOP-PCR para CGH. En una segunda aproximación, el DNA tumoral amplificado por DOP-PCR y conjugado por nick-translation con digoxigenina se hibridó con DNA normal conjugado con biotina. Se eliminaron las secuencias complementarias con strept-partículas magnéticas y se realizó la hibridación compitiendo con DNA normal-FITC, tratado de igual forma al proceso descrito anteriormente, pero con DNAtumoral-biotinizado. Para la visualización final se utilizaron Ac. anti-dig(peroxidasa)-tiramida (TRITC) para DNA tumoral y Ac. anti-FITC(peroxidasa)-tiramida (FITC), para DNA normal. Con esta segunda metodología, tratamos de seleccionar regiones amplificadas y delecionadas, de forma que puedan ser visibles a la observación microscópica directa. La metodología descrita se ha empleado en 10 Ca. ductales infiltrantes de mama, y en la línea celular U2 de cancer de mama, con regiones de amplificación recurrentes.

Con el método DOP-PCR para CGH, se obtuvieron resultados similares que en CGH convencional. Incremento de material genético en cromosomas 1q (6/10), 8q (5/10), 11q (5/10), 12p (1/10) y 17q (4/10), y disminución en 17p (4/10), 20 (2/10) y 22 (5/10). El método complejo DOP-PCR / enriquecimiento DNA / tiramida, permite detectar el 40% de regiones con incremento en el número de copias por visualización directa.

Pediatría (472 - 481)

472

**HALLAZGOS AUTOPSICOS EN PACIENTES EN
TRATAMIENTO PROLONGADO CON PROSTAGLANDINAS:
PRESENTACION DE DOS CASOS.**Carretero Albiñana L, Peligros Gómez M, Salinero E, Alvarez E.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

El tratamiento con prostaglandinas se realiza en lactantes con malformaciones cardíacas congénitas con el fin de mantener un ductus arteriosos permeable. El tratamiento prolongado con estas sustancias da lugar a una serie de lesiones secundarias de las cuales la más frecuente es la HIPEROSTOSIS CORTICAL, que se caracteriza por un engrosamiento fundamentalmente de los huesos largos debido a la formación de una banda extensa de trabéculas óseas gruesas reactivas.

Otra alteración asociada a este tratamiento es la presencia de HIPERPLASIA MUCOSA GÁSTRICA a expensas de la porción foveolar; esta hiperplasia mucosa se acompaña de una hiperplasia de la capa muscular de la mucosa. Estos fenómenos pueden dar lugar a estenosis pilórica con repercusiones clínicas más o menos importantes.

Presentamos dos casos de lactantes con malformaciones cardíacas complejas que recibieron tratamiento con prostaglandinas durante 3 y 4 meses respectivamente hasta recibir el tratamiento quirúrgico definitivo (trasplante cardíaco) y que fallecieron durante el postoperatorio. Ambos mostraban hiperostosis cortical asociada en uno de los casos a hiperplasia mucosa gástrica.

473

**HAMARTOMA OMENTO-MESENTÉRICO.
PRESENTACION DE UN NUEVO CASO.**M Esteve, C Gomez, I Amengual, J Ibarra
C Saus
H. Son Dureta, P. Mallorca, Baleares

Niño de 6 años que ingresa por presentar dolor abdominal y fiebre, sugestivos de apendicitis. Durante el acto quirúrgico, se observa una tumoración multinodular adherida al mesenterio por un pedículo.

Macroscópicamente los nódulos están bien delimitados, aunque no encapsulados, de color amarillento y consistencia blanda, en "racimo de uvas".

Al microscopio óptico se observa una proliferación vascular inmersa en un estroma mixoide, con fibroblastos y células mesenquimales. No se observa proliferación de lipoblastos alrededor de los vasos, ni signos que sugieran malignidad.

La importancia de reconocer este tipo de tumoración, está en el hecho de que en la mayoría de los casos se confunde con el liposarcoma mixoide. Otros diagnósticos diferenciales incluirían al leiomiomasarcoma intraabdominal, la lipoblastomatosis y el xantogranuloma.

Si bien este tipo de lesiones pueden parecer, tanto clínica como patológicamente malignas, su comportamiento no es agresivo. No hay evidencia de invasión visceral ni de metástasis por parte de estos tumores.

Por todo ello, los tumores omento-mesentéricos en la infancia deberían evaluarse concienzudamente antes de ser diagnosticados como sarcomas.

474 **BLASTOMA PLEUROPULMONAR MULTIQUÍSTICO**
E Huertas, S. Pelaez, J. Tudela, M. Hernández
Hospital Universitario "La Fe", Valencia

El blastoma pulmonar de la infancia, es un tumor muy poco frecuente que presenta diferencias tanto clínicas como morfológicas con el blastoma pulmonar del adulto. Presentamos un caso de blastoma pulmonar de la infancia.

Varón de 2 años que ingresa por cuadro de neumotórax espontáneo. El TAC torácico mostró la presencia de varios quistes de tamaño variable (el mayor de 5 x4x3.5) localizados en lóbulo medio, compatibles con malformación adenomatode quística tipo I. Se le practicó lobectomía media derecha. El estudio histológico mostró en las paredes de los quistes la presencia de masas sólidas tumorales. El paciente está siendo tratado con quimioterapia tipo VAC.

El término blastoma pleuropulmonar se introdujo para diferenciarlo de la forma adulta. Es característico de la forma infantil la presentación clínica como distrés respiratorio por neumotórax así como su presentación radiológica como una lesión multiquística periférica sin masa acompañante.

Histológicamente se encuentra constituido por células primitivas embrionarias que pueden mostrar diferenciación cartilaginosa o muscular. A diferencia de la forma adulta, no se ha descrito en ningún caso componente epitelial. En las formas quísticas del blastoma pleuropulmonar se desconoce si los quistes son debidos a la transformación quística del tumor, o bien si este se desarrolla en una lesión quística congénita. La revisión en nuestros archivos de todas las lesiones quísticas congénitas mostró que tan sólo dos de ellas debutaron con neumotórax espontáneo y en ninguna de ellas se observó la presencia de blastoma.

El blastoma pleuropulmonar puede tener una incidencia familiar y se ha encontrado asociado a otras neoplasias infantiles en otros miembros de la misma familia.

476 **MALFORMACION ARTERIOVENOSA DE LA VENA DE GALENO NEONATAL. PRESENTACION DE 4 CASOS**
L. Pérez Gallego, C. Morales Bastos, M. Martínez Banalocha,
L. León Arencibia, M. Gutiérrez Molina. Hospital La Paz, Madrid.

La dilatación aneurismática de la vena de Galeno como consecuencia de una fistula arteriovenosa cerebral, probablemente debida a un fallo en la diferenciación del plexo capilar primitivo, es, aunque rara, la malformación vascular del SNC más frecuente en la infancia.

La presentación clínica varía según la edad: en el neonato se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Durante el primer año de vida, como hidrocefalia y/o convulsiones, y posteriormente con signos y/o síntomas de hemorragia subaracnoidea.

Se presentan los cuatro casos estudiados de las 2.195 autopsias pediátricas realizadas en el hospital "La Paz". Corresponden a dos recién nacidos a término fallecidos a los 7 días y dos fetos, de 33 y 36 semanas de edad gestacional, muertos anteparto. Todos habían presentado ICC y habían sido diagnosticados por ECO craneal o materna. Los pesos corporales y perímetros cefálicos fueron adecuados a la edad gestacional. Tres mostraron cardiomegalia. Junto al aneurisma, uno mostró dilatación de senos venosos de fosa posterior. El estudio histológico reveló una extensa malformación arterio-venosa preferentemente meníngea, más acentuada en los hemisferios. En dos casos existía una extensa necrosis parenquimatosa evolucionada de los hemisferios, con micrencefalia. En los otros dos se observó leucoencefalopatía anóxica crónica junto a deformación del troncoencefalo por el aneurisma en uno y en el único caso sin cardiomegalia una importante hemorragia subdural en fosa posterior y signos de necrosis neuronal aguda en protuberancia. El estudio histológico del SNC, incluso en fetos macerados, permite la demostración histológica de la malformación vascular meníngea y de la alta incidencia de daño cerebral antenatal que contribuye, sin duda, al mal pronóstico de la forma neonatal, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos.

475 **EXPRESION DE LOS GENES DE RESISTENCIA A DROGAS MDR-1 Y MRP EN NEUROBLASTOMAS.**
T. Pereda, C. Sáez, A. Pedrera, D. Chinchón, D.I. Segura,
J.M. Loyzaga.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

El neuroblastoma (NB) es uno de los tumores sólidos más frecuentes de la infancia, caracterizándose por mostrar una gran resistencia a los tratamientos quimioterápicos. El gen humano mejor caracterizado en cuanto a resistencia a drogas es el gen MDR-1. Este gen codifica un glicoproteína de membrana denominada glicoproteína-P (gp-P) y se trata de una proteína transportadora que expulsa los fármacos fuera de la célula; sin embargo, en el neuroblastoma no está del todo claro el papel que juega el gen MDR-1 en la modulación de la quimiorresistencia, y más bien se cree que pueda estar relacionado con la maduración celular. Más recientemente se ha descrito otro gen que se denomina el gen de la proteína asociada a multiresistencia (MRP), el cual se ha relacionado con la resistencia a drogas in vitro, y además se ha visto que la expresión de niveles elevados del mismo se relacionan con un mal pronóstico en el NB.

Hemos estudiado 10 casos de NB mediante técnicas de inmunohistoquímica para la demostración de la gp-P, con los anticuerpos (SB-1, C394, Y C219; y de la proteína del gen MRP con el anticuerpo MRP r1, y técnicas de transcriptasa inversa, reacción de polimerasa en cadena (RT-PCR) que es una técnica muy sensible para la demostración de expresión génica.

En nuestra serie observamos una mayor expresión del gen MDR-1 en aquellos casos mejor diferenciados, mientras que el gen MRP se expresa principalmente en los casos de peor diferenciación.

477 **DISPLASIA MULTIQUÍSTICA, CAMPOMELIA Y LINFOCELE: APOYO PARA UNA HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA EN EL SÍNDROME DE CUMMING.**

MJ Pérez del Río, J Fernández-Toral*, MM González-González, P Ablanedo, B Macrígal, M Veiga, A Ferrero
Hospital Central de Asturias (Servicio de Anatomía Patológica, Unidad de Genética*) Universidad de Oviedo.

Introducción: En 1986, Cumming describió el síndrome que hoy lleva su nombre (SC), como asociación de campomelia, displasia quística hepato-reno-pancreática y linfocele cervical, en un varón egipcio mortinato hijo de padres consanguíneos (F=1/32). En 1991, Uróste en España, describe los hasta ahora únicos otros dos casos publicados. En 1980 y 1981 nacieron en nuestro Hospital dos hermanas hijas de padres jóvenes y sanos no consanguíneos cuyos estudios autósicos confirman que se trata de dos casos del SC.

Casos aportados: Ambos embarazos fueron normales, con el resultado de dos mortinatos con cariotipos 46,XX. Externamente, en los dos casos había hidrops generalizado, importantes malformaciones craneo-faciales y microftalmía en un caso; el tórax era estrecho, el abdomen globuloso con ascitis y la campomelia en las extremidades marcada. El examen interno mostró hipoplasia pulmonar bilateral, riñones grandes poliquísticos y hepatomegalia, un solo caso presentó comunicación interauricular. El estudio histopatológico mostró displasia multiquística reno-hepato-pancreática. No había alteraciones osteoarticulares ni nerviosas.

Discusión: Con la presentación de estos dos nuevos casos, en dos hermanas, del SC (el 4º y el 5º comunicados hasta ahora; Comprehensive Medline 1985-1996), se confirma su herencia autosómica recesiva. Además se subraya el interés de la autopsia clínica de los fetos malformados, cobrando importancia en casos con defectos genéticos desconocidos en los que el consejo genético se basa en los hallazgos necrópsicos. Es importante conocer el SC, y establecer su diagnóstico diferencial con otros cuadros de hidrops fetal no inmunológico, que como en los casos de los Síndromes de Turner, Noonan y Roberts, asocian también linfocele cervical; también el síndrome campomélico, y ciertas formas de displasias reno-hepato-pancreáticas (Ivermak), formarían parte del diagnóstico diferencial del SC.

478 **ESTUDIO DE LA PLOIDÍA E ÍNDICE DE PROLIFERACION CELULAR EN 22 RABDOMIOSARCOMAS INFANTILES**
P. San Miguel, M. Sainza, J.L. Intuque, R. Vazquez, R. Carrillo
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

El comportamiento clínico del rhabdomyosarcoma infantil es variable. Los factores pronósticos clásicos son estado clínico, tipo histológico, localización y edad. Aunque la supervivencia en estos tumores ha mejorado espectacularmente gracias a la quimioterapia, todavía existe un porcentaje alto de recidivas y casos fatales. Por este motivo, en los últimos años se están investigando con resultados contradictorios otros factores pronósticos como son la ploidía y el índice de proliferación celular (IPC) que traducen los diferentes comportamientos de este tumor.

En este trabajo analizamos la ploidía, IPC y parámetros clínico-patológicos (edad, sexo, localización, estado clínico, tratamiento, evolución, histología) de 22 rhabdomyosarcomas infantiles. Para el IPC se utilizó el anticuerpo monoclonal MIB-1 y la ploidía se estudió a partir de material en parafina, según la técnica de Healey modificada. Ambos parámetros se determinaron en un analizador de imagen CAS-200.

El seguimiento clínico de los pacientes oscila entre 7 meses y 17 años, con una media de 8,2 años. De los 22 tumores estudiados (un caso no conocemos evolución (4,5%), 7 tuvieron buen pronóstico (31,8%) sin evidencia de enfermedad (31,8%) y 14 mal pronóstico (63,7%). De estos últimos, 5 fueron diploides (35,8%), 4 poliploides (28,5%), 3 hiperdiploides (21,4%) y 2 tetraploides (14,3%). Los dos tumores de mala evolución diagnosticados en estadio I fueron diploides y el único caso de buena evolución diagnosticado en estadio III fue poliploide, y además sorprendentemente tuvo un IPC bajo (9,6%). En nuestro trabajo la influencia del IPC en la supervivencia es contradictoria como se ha demostrado en otros estudios.

CONCLUSIONES: 1) Nuestros resultados concuerdan con la mayoría de los estudios previos en que los tumores diploides, independientemente del estado evolutivo, tiene mal pronóstico. 2) En los tumores hiperdiploides el factor pronóstico más importante es el estado clínico, buen pronóstico en formas clínicamente focalizadas y malo en formas evolucionadas. 3) Todos nuestros tumores tetraploides tuvieron mal pronóstico y estaban clínicamente avanzados. 4) El IPC y la poliploidía son factores pronósticos de significación incierta, probablemente debido al escaso número de casos.

479 **MALFORMACIONES CONGENITAS: REVISIÓN DE 434 CASOS AUTÓSICOS**
N. Toran, F. Rojo y C. Martín
Dpto. Anatomía Patológica, H. Valle de Hebrón, BARCELONA

Se han estudiado las autopsias de productos de interrupción legal de embarazo (ILE) en un periodo de cinco años, por diagnóstico prenatal genético o ecográfico de defecto congénito, con los siguientes objetivos: 1) Conocer la prevalencia de los diferentes tipos de malformaciones en nuestro medio. 2) Establecer la correlación con el diagnóstico prenatal, entendiendo ésta como control de calidad. 3) Saber el grado de cumplimiento del protocolo de recogida de datos, elaborado previamente. 4) Proponer conclusiones útiles desde el punto de vista epidemiológico.

Se han valorado 25 variables englobadas como: datos epidemiológicos del feto, de la madre y del padre, momento y medio de diagnóstico prenatal y tipo de defecto congénito. De los resultados obtenidos podemos concluir que:

Las malformaciones más frecuentes son: las cromosomopatías, los defectos cardiovasculares, del sistema nervioso central y las asociaciones. Les siguen en frecuencia los síndromes no cromosómicos, las malformaciones músculo-esqueléticas y las del sistema urinario. La correlación con el diagnóstico prenatal ha sido muy alta. Consideramos la autopsia necesaria en casos de síndromes no totalmente definidos ecográficamente, para completar las asociaciones, y para clasificar histológicamente las osteocondrodisplasias.

Como factores de riesgo destacan los casos con antecedente familiar de malformación, los antecedentes de defectos congénitos en embarazos anteriores y la edad materna.