

O-013

IDENTIFICACION DE MUTACION EN LA SUBUNIDAD ALFA DE LA PROTEINA G EN ADENOMAS DE HIPOFISIS, ANALIZANDO POLIMORFISMOS DE CONFORMACION DE CADENAS SENCILLAS (SSCP). CORRELACION MORFOLOGICA EN 22 CASOS.

M Niveiro, F I Aranda, E Boix (*), A Payá, E Ortega, C Alenda, A Pico (*).

Servicios de Patología y Endocrinología(*). Hospital General Universitario de Alicante.

Objetivos: Determinar la presencia de mutación en el gen que codifica la subunidad alfa de la proteína G (oncogen Gsp) en una serie de 22 adenomas de hipófisis y correlacionar su alteración con los hallazgos radiológicos, morfológicos y hormonales.

MATERIAL Y METODOS: 22 casos de adenomas de hipófisis procedentes de pacientes tratados mediante cirugía transesfenoidal. Valoración de las alteraciones en el gen GNSA1 (Gsp), en el ADN extraído de los tumores a partir de tejido incluido en parafina, mediante las técnicas de PCR-SSCP. Los casos fueron clasificados según los hallazgos clínicos e inmunohistoquímicos, utilizando anticuerpos frente a las hormonas GH, ACTH, PRL, LH, FSH, TSH y alfa-subunidad. La actividad proliferativa se valoró mediante Ki-67, contando las células positivas en mil células.

RESULTADOS: La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 15 y 73 años, 9 hombres y 13 mujeres. Según la clasificación clínico patológica, 14 casos fueron adenomas secretores de GH (13 con clínica de acromegalia y un caso con gigantismo), 1 adenoma secretor de ACTH, 1 prolactinoma, y 6 casos de adenoma gonadotropo (clínicamente silentes). De los 14 adenomas secretores de GH, 10 fueron pobremente granulados y 4 densamente granulados, valorando la densidad de tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo frente a GH. La mutación Gsp, fue observada en 6 casos (2 casos con mutación en el exón 8 y 4 con mutación en el exón 9), 5 correspondientes a adenomas secretores de GH (36%) y uno a adenoma gonadotropo (17%). De los adenomas GH con mutación, únicamente un caso (20%) mostró extensión extraselar radiológicamente, frente a 6 (67%) de los 9 Gsp negativos ($p=0.09$). De los 4 adenomas densos en gránulos 2 mostraron mutación; de los 10 pobremente granulados se observó mutación en 3 ($p=n.s$). En relación con la actividad proliferativa, en los adenomas GH, 2 de los 5 casos gsp (+) (40%) y 2 de los 9 casos gsp(-) (22%), mostraron una actividad proliferativa superior a 5 por mil células ($p=n.s$).

CONCLUSIONES: Se observó mutación gsp en el 36% de los adenomas secretores de GH y en un caso de adenoma gonadotropo. Los adenomas secretores de GH gsp negativos mostraron una mayor tendencia a la extensión extraselar. No se observó asociación entre mutación gsp, densidad granular o actividad proliferativa medida con Ki-67.

O-014

EXPRESION DE MIB-1 EN DISPLASIA LEVE Y HPV. RELACION CON EL SEGUIMIENTO.

F. ALAMEDA; T. BARO; P. FUSTE(*); L. GIMFERRER; I. SOLER; R. CARRERAS(*) Y S. SERRANO.

Servicios de Patología y Ginecología y Obstetricia (*). Hospital del Mar. Barcelona

Hemos revisado las biopsias correspondientes a 51 casos de displasias de distinto grado, 26 correspondientes a displasias leves, 13 moderadas y 11 severas, diagnosticadas y seguidas mediante citologías. Las pacientes diagnosticadas como displasias moderadas o severas, fueron sometidas a tratamiento quirúrgico. Del conjunto de todas las DL, 12 se asociaban a cambios morfológicos compatibles con infección por HPV (DL-HPV) y 14 no (DL). A los 51 casos se les practicó inmunotinción para MIB-1 (Ki-67). Hemos evaluado la intensidad de la positividad en tanto por ciento, y la localización de las células positivas (suprabasal o todo el grosor).

RESULTADOS: Se observa un número creciente de células positivas en relación con la intensidad de la displasia. Todos los casos de DM y DS, mostraban positividad en todo el grosor del epitelio. Esto no sucedía en los casos de DL: de los 12 de DL-HPV 5 mostraban inmunopositividad en todo el grosor del epitelio y 7 suprabasal. De los 14 casos de DL, 2 mostraban inmunotinción positiva en todo el grosor epitelial y 12 mostraban inmunotinción suprabasal. 8 de los 26 casos de DL, mostraron persistencia de la lesión en el seguimiento. De estos, 5 mostraban inmunotinción en todo el grosor epitelial (62.5%) y 3 no. De los 8 casos, en 6 se observaban cambios morfológicos compatibles con HPV (75%).

CONCLUSIONES: La persistencia de la displasia puede relacionarse con cambios morfológicos compatibles con infección por HPV ($p=0.19$), con inmunotinción para MIB-1 en todo el grosor del epitelio ($p=0.56$), y con el número de células MIB-1 positivas ($p=0.003$)

O-015

EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA EN LA HIPERMETILACION DE GSTP1 EN LOS OSTEOSARCOMAS

E. Lerma, S. Bague, M. Esteller*, I. Espinosa, J. LLauger**, J. Palmer**, J. Majo***, I. Gracia***, J. Prat.

Departamentos de Patología, Radiodiagnóstico** y Cirugía Ortopédica Oncológica***. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Espana. Tumor Biology*. The Johns Hopkins Oncology Center. Baltimore. USA

INTRODUCCION: El sarcoma osteogenico (SO) es el tumor oseo maligno primario mas frecuente. El tratamiento estandar consiste en quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y un esquema de quimioterapia postoperatoria modificado segun la extensión de la necrosis tumoral. Objetivo: Evaluar si la inactivación del gen GSTP1, mediante la hipermetilación del promotor, influye en la respuesta a la quimioterapia o en la progresión de los osteosarcomas. Metodos: Se seleccionaron 75 bloques de parafina correspondientes a 52 pacientes con osteosarcoma tratados en el HSCSP entre 1983 y 1997. En 23 pacientes se estudiaron tanto la biopsia inicial como la pieza quirúrgica despues del tratamiento; en 28 pacientes solo pudo investigarse la pieza quirúrgica post-quimioterapia y en un paciente se dispuso solo de la biopsia inicial. Se aisló el ADN mediante metodos convencionales y se estudio la metilación del promotor del gen por PCR especifica.

RESULTADOS: La hipermetilación del promotor del gen GSTP1 se identificó en 14/52 (26.9%) pacientes. Solo 3/24 (12.5%) de las biopsias previas a la quimioterapia mostraron hipermetilación de GSTP1, mientras que se encontró la hipermetilación en 11/51 (21.6%) de las piezas quirúrgicas despues de la quimioterapia. De los tumores no metilados, 6/40 (15%) mostraron una necrosis de mas del 90% del tumor, porcentaje que se encontró en 3/11 (27%) de los tumores con hipermetilación.

CONCLUSIONES: La inactivación del gen GSTP1 mediante la vía de la hipermetilación, aunque infrecuente, podría indicar un mejor pronostico.

O-016

TUMOR LIPOESCLEROSANTE FIBROMIXOIDE DE HUESO. APORTACIÓN DE 7 CASOS

S Salinas, F López -Barea, B Pérez-Mies, S Sánchez -Herrera*, D Bernabeu**.

Dptos de Anatomía Patológica,* de Ortopedia,** de Radiodiagnóstico. Hospital La Paz. Madrid

INTRODUCCION El tumor lipoesclerosante fibromixóide (TLEFM) de hueso es una entidad clínico-patológica de reciente individualización (1993). Se localiza, casi sistemáticamente, en la región intertrocanterea femoral. Histológicamente es una lesión polimorfa compuesta por varios tejidos. Su capacidad de malignización es del 10-16%.

OBJETIVOS Identificar, entre más de 3500 tumores primitivos de hueso de nuestro Departamento, los casos de esta entidad y describir sus características radiológicas, histológicas y evolutivas.

RESULTADOS Siete casos de TLEFM han sido identificados. Correspondían a 4 hombres y 3 mujeres y la edad media de presentación fue de 41,4 años. El sintoma dominante fue el dolor (4) de variable evolución; 1 paciente debutó con fractura patológica y otro mostró lesión asintomática constatada hace 10 años. Seis lesiones se localizaban en el tercio superior del fémur (4 intertrocanterea, 2 en el cuello femoral) y una en la diáfisis femoral inferior. Radiológicamente las lesiones son intraóseas (7), predominantemente geográficas y líticas con borde escleroso (7) y con ocasionales calcificaciones groseras (4). El tamaño medio del material resecado era de 4,4x3,6x2,2. Histológicamente la lesión consta de tejido adiposo (6), tejido fibromixóide (7), hueso focal (7) que puede adoptar la forma de trabéculas aisladas (5), esférulas calcificadas (4) o nidos de hueso pagetoide (4); también se reconoce la presencia de células xantomizadas (5) e hialinización estromal (4), frecuentemente perivascular. Fueron tratadas con legrado e injerto óseo (7) y 4 necesitaron una osteosíntesis. El tiempo medio de seguimiento fue de 35 meses, con valores extremos entre 3 y 60 meses, sin que se hayan producido ninguna recidiva. No hemos identificado casos de malignización.

DISCUSION Dos únicas series (95 y 39 pacientes) de TLEFM han sido publicadas (1993 y 1999). Sus

RESULTADOS son coincidentes con los nuestros a excepción del proceso de malignización (10-16%). Se discute la naturaleza de la lesión (proceso isquémico, lipoma involucionado, variante de displasia fibrosa, etc) y sus diagnósticos diferenciales.

CONCLUSIONES El TLEFM de hueso es una entidad clínico-patológica bien definida, histológicamente polimorfa, y con una significativa capacidad de malignización, no evidenciada en nuestra casuística. Debe ser diferenciada de lesiones con cierto parecido histológico a este tumor