

Caracterización del Carcinoma Micropapilar Infiltrante de Mama. Revisión de 54 casos.

Fernández I, Peralta M, Matías L, Inuyama N, Robledo MC, Contreras F.

Laboratorio de Patología Contreras Robledo. Clínica Universitaria Unión Médica. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago de los Caballeros, Dominican Republic.



Introducción

El carcinoma micropapilar infiltrante de mama es poco frecuente y muy agresivo. Se caracteriza por un patrón morfológico característico con formación de agrupaciones moruliformes de células cuboidales y/o columnares atípicas que, con frecuencia, muestran polaridad invertida, y dejan espacios claros a su alrededor en más de un 90% de la superficie del tumor. (1) En su mayoría el carcinoma micropapilar infiltrante presenta expresión nuclear positiva de los receptores hormonales de estrógenos (ER) y progesterona (PR).

Además muestran con relativa frecuencia una expresión incompleta de membrana basolateral para el receptor HER2. El porcentaje de casos negativos (1+) y equívocos (2+) es por lo tanto alto. La guía de la ASCO/CAP para la expresión del HER2 del 2023, reafirma la guía ASCO/CAP del 2018, la cual sugiere que a todos los carcinomas micropapilares de mama que muestran tinción moderada a intensa, en vez de clasificarlos como negativos (1+), se debe considerar clasificarlos como equívocos (2+) y posteriormente realizar Hibridación in situ con plata (SISH) para determinar la terapia adecuada de manera oportuna.



Figura 1. Morfología Carcinoma Micropapilar Infiltrante.



Figura 2. Morfología Carcinoma Micropapilar Infiltrante.

Material y Metodos

Se realizó una revisión de todos los casos diagnosticados con carcinoma micropapilar infiltrante puro de mama durante el periodo 2020 a 2023, vía biopsia percutánea. Se hizo una revisión retrospectiva en todos los casos de la tinción de hematoxilina eosina, expresión HER2, receptores de estrógenos (ER) y progesterona (PR) y EMA/MUC1 de un total de 54 casos con componente de carcinoma micropapilar infiltrante entre 5% al 100% de las biopsias. Posterior a la reevaluación histológica, se descartaron todos los casos en los cuales el componente micropapilar infiltrante fuera menor del 90%. Solo clasificaron 38 casos como carcinoma micropapilar infiltrante puro. Del total de 38 casos, 17 casos fueron revisados y clasificados como (1+) y (2+) cruces para el HER2. De estos, se excluyeron los casos donde los bloques no estaban disponibles y se procedió a realizar SISH a los casos restantes.

Resultados

Características Población								
Rangos de Edad	Desconocido	30 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	71 a 80	81 a 90	Total
No. (%)	1	6	11	7	4	6	3	38
%	2,6	15,7	2,9	18,4	10,5	15,7	7,8	100

Todos los casos de carcinoma micropapilar infiltrante correspondieron a mujeres (100%). El rango de edad del total de 38 casos fue de 35 a 87 años, con una media de 57 años y una mediana de 53 años. El rango de edad más frecuente fue de 41 a 50 con 11 (28.9%) casos. Solo un (2.6%) caso presentó edad desconocida.

Expresión HER2						
HER2 IHC	No.	(%)	IHC Basolateral	SISH +	SISH -	Total (%)
(0+) Negativo	16	42,1	0	No aplica	No aplica	No aplica
(1+) Negativo	13	34,2	10	0	6	6 (66,7)
(2+) Equívoco	4	10,5	4	2	1	3 (33,3)
(3+) Positivo	5	13,2	4	No aplica	No aplica	No aplica
Total	38	100	18	3	7	9 (100)

Luego de la reevaluación histológica. Los casos se clasificaron como grado 1 de Nottingham 7 (18.4%) casos, 21 (55.3%) grado 2 y 10 (26.3%) como grado 3. El grado histológico más frecuente fue el grado 2 de Nottingham.

Expresión EMA/MUC1

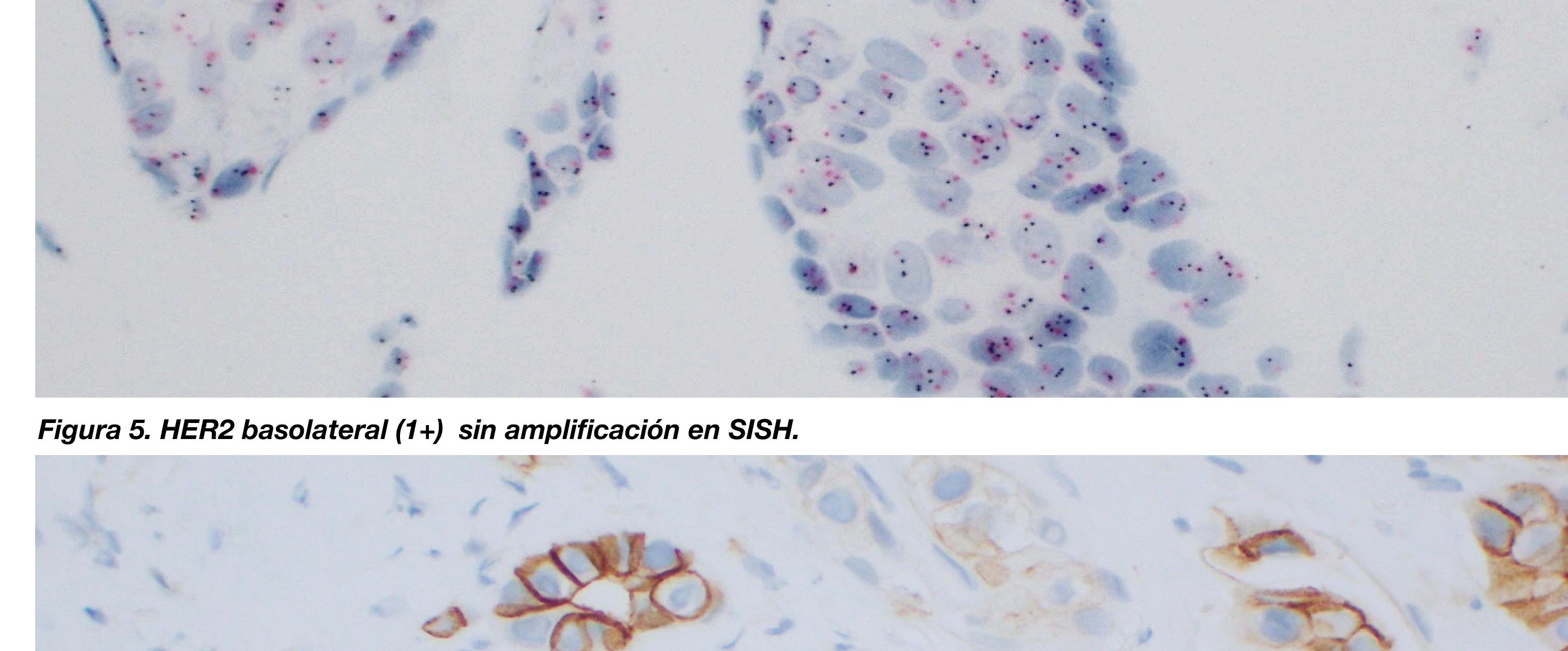
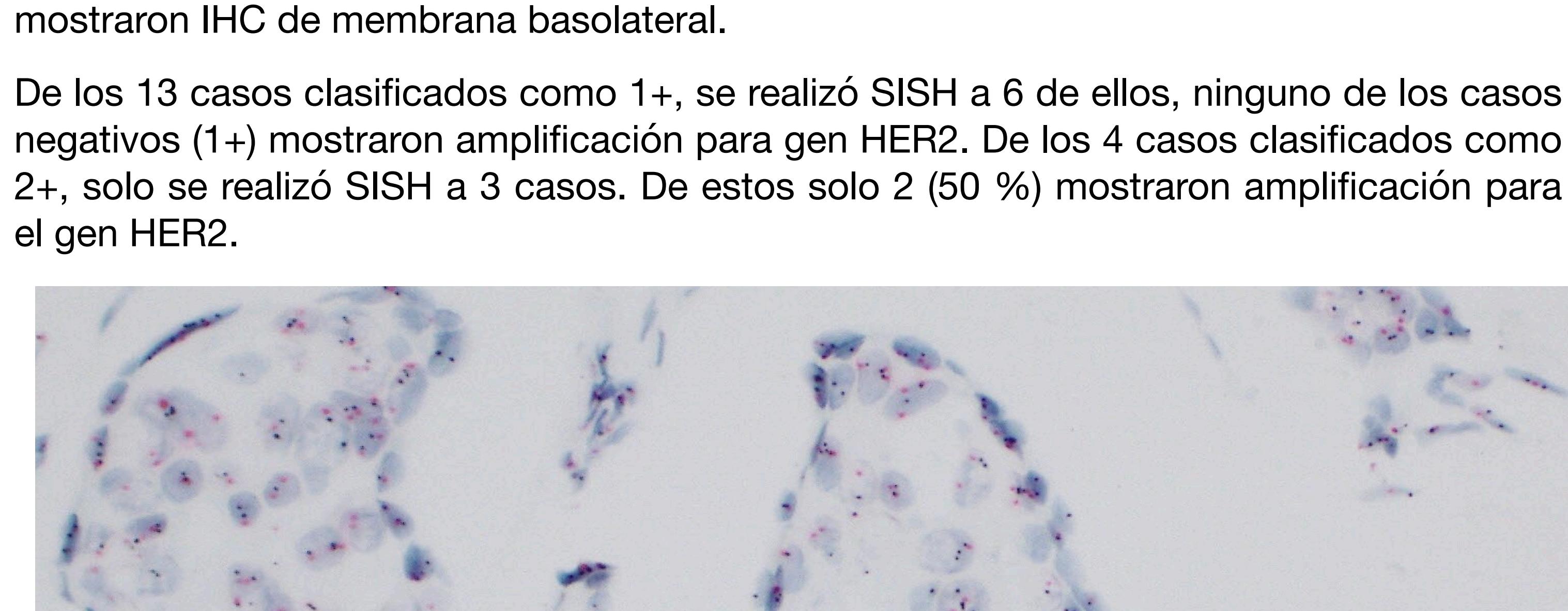
No.	Polaridad Invertida	No polaridad	No realizado	Total
No.	21	1	16	38
%	55,3	2,6	42,1	100

Los carcinomas micropapilares que expresaron tinción completa y alta intensidad en > 10% de las células tumorales se clasificaron como positivos (3+). Los casos que solo presentaron tinción moderada a intensa de forma basolateral o en forma de U en > 10% del tumor fueron clasificados como equívocos (2+). Sin embargo, todos los que presentaron tinción débil a moderada en > 10% de las células tumorales se clasificaron como negativos (1+) y los que no presentaron tinción o una tinción de membrana incompleta se clasificaron como negativos (0+).

La intensidad de expresión del receptor HER2 más frecuente fue negativo (0+) con 16 (42.1%) de los casos, seguido de 13 (34.2%) casos negativos (1+). Solo 5 (13.2%) se clasificaron como positivos (3+). Siendo el menos frecuente la expresión equivoca (2+) con 4 (10.5%) de todos los casos. De las 13 biopsias negativas (1+), solo 10 (78 %) mostraron IHC de membrana basolateral.

De los 13 casos clasificados como 1+, se realizó SISH a 6 de ellos, ninguno de los casos negativos (1+) mostraron amplificación para gen HER2. De los 4 casos clasificados como 2+, solo se realizó SISH a 3 casos. De estos solo 2 (50 %) mostraron amplificación para el gen HER2.

Figura 3. EMA/MUC1. Muestra positividad inmunohistoquímica en polo estromal (polaridad invertida).



Un total de 16 (42%) casos no se realizaron EMA/MUC1. El resto de los 21 casos restantes se le realizó EMA/MUC1. Un total de 21 (55.2%) casos presentaron polaridad invertida y 1 (2.6%) caso no presentó polaridad invertida.

Tipo Subrogado							
	Luminal A	Luminal B	Luminal B HER2 positivo	Triple Negativo	Enriquecido HER2	Equivoco	Total
No.	7	22	3	2	3	1	38
%	18,4	57,9	7,9	5,3	7,9	2,6	100

Figura 4. Expresión ER2 (1+).

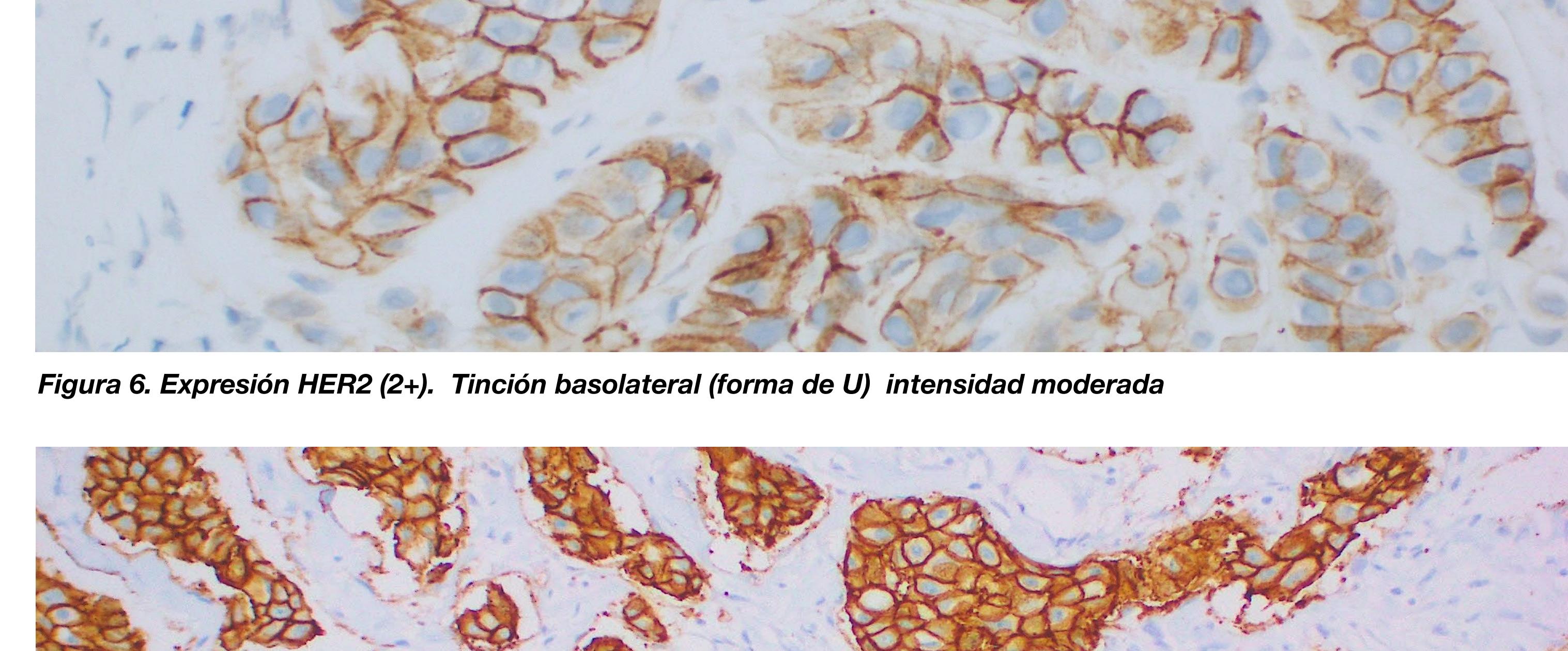


Figura 5. HER2 basolateral (1+) sin amplificación en SISH.

Figura 6. Expresión HER2 (2+). Tinción basolateral (forma de U) intensidad moderada.

Figura 7. Expresión HER2 (3+). Tinción completa de alta intensidad.

Discusión

El carcinoma micropapilar infiltrante de mama presenta con frecuencia un patrón peculiar de tinción para los receptores de HER2, mostrando un tinción de moderada a intensa pero incompleta en forma de U (basolateral). La expresión HER2 del carcinoma micropapilar infiltrante según Zhou S, et al. (2) y en conjunto con la guía de ASCO 2023, en los casos con expresión incompleta débil a moderada negativo (1+) o equivocados (2+) de forma basolateral del receptor HER2, deben considerarse para realizar SISH. Dado que estos generalmente amplifican luego de realizar SISH, disminuyendo el tiempo en dar respuesta terapéutica adyuvante.

En nuestro estudio ningún caso HER2 (1+) amplificó en la SISH, contradiciendo a Zhou S, et al. (2) y sugiriendo que los carcinomas micropapilares negativos (1+) no deben considerarse como HER2 equivocados (2+). Sin embargo, el 50% de los carcinomas micropapilares HER2 IHC equivocados (2+) mostró amplificación.

Por otro lado, tomando en consideración los resultados del estudio de Perron M, et al. (3) y nuestros resultados, proponemos que todos los carcinomas micropapilares que muestran una tinción HER2 IHC equivocada (2+) de membrana basolateral de moderada a intensa, incluso incompleta, deberían considerarse HER2 positivos (3+).

Bibliografía

1. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA. WHO Classifications of Tumors Breast Tumors. 5th Edition. Edited by The WHO Classification of Tumors Editorial Board. International Agency for Research on Cancer (IARC);2022:128-129. Book

2. Zhou S, Yang F, Bai Q, Li A, Li M, Zhong S, Lv H, et al. Intense basolateral membrane staining indicates HER2 positivity in Invasive Micropapillary Breast Carcinoma. Modern Pathology. 2020. Vol. 33:1275-1286.

- 3.Perron M, Wen HY, Hanna MG, Brogue E, Ross DS. HER2 Immunohistochemistry in invasive Micropapillary Breast Carcinoma: Complete Assessment of an Incomplete Pattern. Arch Pathol Lab Med. 2021. Vol.145(8):979-987. Disponible en:

Utilidad de la proteína S100 para diagnosticar un origen pancreático en las metástasis hepáticas de neoplasias neuroendocrinas

Peralta M, Inuyama N, Fernández I, Fernández MJ, Robledo MC, Contreras F.

Laboratorio de Patología Contreras Robledo. Clínica Universitaria Unión Médica.

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago de los Caballeros, República Dominicana.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas son un grupo heterogéneo de tumores que surgen del sistema neuroendocrino periférico y por lo tanto pueden verse en todo el tracto gastrointestinal, páncreas, pulmón, etc. Todas ellas comparten expresión de CD56, Sinaptofisina y Cromogranina. Las metástasis hepáticas de estas neoplasias no son infrecuentes y determinar su origen puede ser un problema lo que impacta significativamente en el pronóstico y estrategias terapéuticas. La expresión de CDX-2 puede ayudar a determinar un origen gastrointestinal, la expresión de SATB2 un origen colorectal y la de TTF-1 un origen pulmonar. Recientemente Pepper MA et al han propuesto que la expresión de proteína S100 puede ser un marcador específico de origen pancreático en tumores neuroendocrinos.

El objetivo del presente trabajo es explorar la expresión de proteína S100 en metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos pancreáticos, comparándola con tumores neuroendocrinos primarios del tracto gastrointestinal y de páncreas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión en nuestra base de datos de todos los casos diagnosticados desde Enero de 2020 hasta febrero de 2024. Todos los casos fueron revisados por dos patólogos y los diagnósticos confirmados. La clasificación de estos tumores se basó en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), tomando en cuenta la morfología y el índice proliferativo. De todos los casos encontrados, sólo se seleccionaron aquellos de los cuales disponíamos de los bloques de parafina y en los que el material era suficiente para realizar inmunohistoquímica. Por lo tanto, de los 39 casos encontrados, se seleccionaron solamente 29. A estos 29 casos se les completó el panel de marcadores neuroendocrinos (CD56 (Cell Marque MRQ-42), Sinaptofisina (Roche/Ventana SP11) y Cromogranina A (Roche/Ventana LH2H10) y marcador de índice proliferativo Ki67 (Roche/Ventana 30-9). En todos se estudió además la proteína S100 (Roche/Ventana 4C4.9). El marcate de S100 se calificó semicuantitativamente basándose en la intensidad de tinción nucleo/citoplasma; siendo 3+ (moderada a fuerte en > 50% de las células), 2+ (moderada a fuerte en 10-50% de las células o débil en > 50% de las células), 1+ (moderada a fuerte en <10% de las células o débil en < 50% de las células) y 0 (no tinción o débil en < 5% de las células).

RESULTADOS

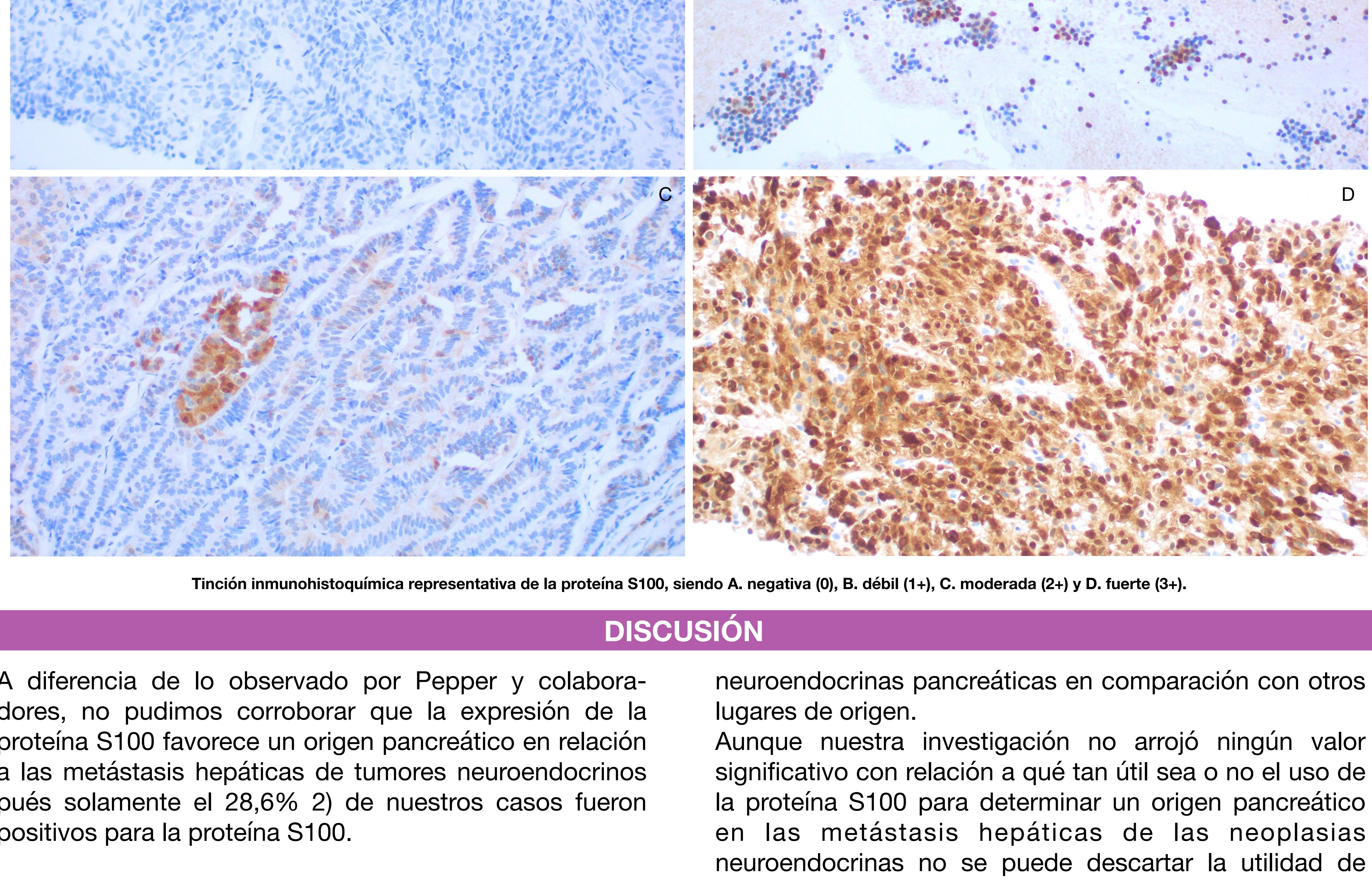
Espécimen	Diagnóstico Histopatológico	S100				Total No.
		Negativo 0	Positivo 1+	2+	3+	
Gastrointestinal	WDNET	6	2	2	0	10
	Cáncer Neuroendocrino	1	0	0	0	1
Páncreas	WDNET	7	4			11
	Cáncer Neuroendocrino	5	1	1	1	8
Metástasis Hepáticas	WDNET	3	0	0	0	3
	Cáncer Neuroendocrino	8	3			11
Metástasis Hepáticas	WDNET	1	1	0	0	2
	Cáncer Neuroendocrino	4	0	0	1	5
Total		20 (69%)	9 (31%)	29 (100%)		

Los 29 casos estudiados correspondieron a 11 neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales, 11 de páncreas y 7 metástasis hepáticas. Siendo de estos, 20 tumores neuroendocrinos bien diferenciados (WDNET) y 9 carcinomas neuroendocrinos. De todos estos sólo el 31% fue positivo para la proteína S100.

Con relación a las neoplasias gastrointestinales el 36,4% de estas resultaron positivas para S100, correspondiendo en su totalidad a WDNET. Por su parte el 27,3% de las neoplasias en páncreas fueron positivas para S100; siendo todas estas WDNET. En las metástasis hepáticas se observó positivada para S100 solo en el 28,6% de los casos.

Cabe destacar que de los 9 (31%) casos positivos para la proteína S100, solo uno resultó ser carcinoma neuroendocrino.

Expresión de la proteína S100 en las neoplasias neuroendocrinas.



Tinción inmunohistoquímica representativa de la proteína S100, siendo A. negativa (0), B. débil (1+), C. moderada (2+) y D. fuerte (3+).

DISCUSIÓN

A diferencia de lo observado por Pepper y colaboradores, no pudimos corroborar que la expresión de la proteína S100 favorece un origen pancreático en relación a las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos pues solamente el 28,6% 2) de nuestros casos fueron positivos para la proteína S100.

Cabe mencionar que sí existe una relación significativa entre la positividad de la proteína S100 y los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (WDNET). Pues del 31% de los casos positivos para esta proteína, el 88,8% correspondieron a WDNET. Tendencia que también fue observada por Pepper y colaboradores.

Por otra parte hay que resaltar que no se identificó ninguna diferencia entre la proteína S100 en las neoplasias neuroendocrinas de páncreas con relación a las de origen gastrointestinal. La positividad de la misma en ambos grupos fue muy parecida, 27,3% y 36,4 % respectivamente, a diferencia de lo observado por Mamilla y colaboradores, que apreciaron un aumento en la prevalencia de la positividad del S100 en las neoplasias

neuroendocrinas pancreáticas en comparación con otros lugares de origen.

Aunque nuestra investigación no arrojó ningún valor significativo con relación a qué tan útil sea o no el uso de la proteína S100 para determinar un origen pancreático en las metástasis hepáticas de las neoplasias neuroendocrinas no se puede descartar la utilidad de esta. Simplemente hay que interpretarla con discreción. Además, existen otros marcadores potenciales que se están evaluando en las neoplasias neuroendocrinas de origen pancreático, dentro de estos están el PDX-1 y NESP-55. Siendo el PDX-1 positivo entre el 6-72% de las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas, en relación al 1-22% de las neoplasias neuroendocrinas de origen gastrointestinal. Valores similares se han encontrado con el NESP-55.

En conclusión: existen limitaciones en el uso de la proteína S100 para la determinación de un origen pancreático de las neoplasias neuroendocrinas metastásicas a hígado. Hay que ser precavidos a la hora de interpretar la inmunohistoquímica, para así evitar un diagnóstico erróneo.

Referencias bibliográficas:

- Pepper MA, Dulken BW, Wang Y, eZmek AJ, Martin BA, Charu V, y Longacre TA. S100 Protein Expression in Primary and Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Specific Marker of Pancreatic Origin. Am J Surg Pathol. 2024 Feb 1;48(2):157-162. doi: 10.1097/PAS.0000000000002154. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37991258; PMCID: PMC10786441.

- Bellizzi AM, Mamilla D, Manukyan I, Fetsch PA, Pacak K, Miettinen M. Immunohistochemical distinction of paragangliomas from epithelial neuroendocrine tumors-gangliocytic duodenal and cauda equina paragangliomas align with epithelial neuroendocrine tumors. Hum Pathol. 2020 Sep;103:72-82. doi: 10.1016/j.humpath.2020.07.010. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32668278; PMCID: PMC7530041.M. Pathologic Considerations in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg Oncol Clin N Am. 2020 Apr;29(2):185-208. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.003. PMID: 32151355; PMCID: PMC7212902.

- Mamilla D, Manukyan I, Fetsch PA, Pacak K, Miettinen M. Immunohistochemical distinction of paragangliomas from epithelial neuroendocrine tumors-gangliocytic duodenal and cauda equina paragangliomas align with epithelial neuroendocrine tumors. Hum Pathol. 2020 Sep;103:72-82. doi: 10.1016/j.humanpath.2020.07.010. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32668278; PMCID: PMC7530041.

Sarcoma mieloide orbitario como presentación inicial de una Leucemia Mieloide Aguda con Maduración.

Presentación de un Caso

Matías L, Inuyama N, Otto Peña, Valerio V, Collado L, Contreras F.

Laboratorio de Patología Contreras Robledo. Clínica Universitaria Unión Médica.

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago de los Caballeros, República Dominicana.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es mucho más frecuente en adultos y muy rara antes de los 45 años. Se han descrito múltiples precursores de LMA tales como síndrome mielodisplásico, síndrome hemofagocítico y sarcoma mieloide. Este puede ser la primera manifestación de LMA y precedería meses e incluso años. Se ha descrito en el 2% a 8% de pacientes con LMA. El sarcoma muestra mieloblastos con o sin maduración neutrófila y con frecuencia muestra características mielocíticas o monoblásticas. Se ha descrito en múltiples localizaciones pero muy raramente en región periorbitaria.

PRESENTACIÓN DE CASO

Hallazgos clínicos

Niño de 8 años de edad el cual fue llevado a la consulta por presentar proptosis bilateral de predominio derecho de un mes de evolución (Figura 1) como único hallazgo al examen físico. En la resonancia magnética se identificó una lesión expansiva retroocular a la cual se le realiza biopsia. En los análisis de laboratorio el paciente presenta trombocitopenia y leucopenia. Se le realiza una biopsia excisional con diagnóstico clínico de probable linfoma.

Examen microscópico

Las secciones histológicas muestran un tumor densamente celular compuesto por sábanas de células atípicas con alta relación núcleo:citoplasma. Los núcleos son irregularmente redondeados y ovoides con nucleólo prominente y cromatina abierta y numerosas figuras de mitosis. El citoplasma es escaso, eosinófilo. Las células se disponen de manera difusa, en ocasiones con distribución perivasicular.

Se realizó perfil de inmunohistoquímica reportando positividad para CD34, CD117, MPO, CD15 (focal) para mayor caracterización de las células, el cual reveló positividad para CD34 en el 100% de las células. El CD117 y la mieloperoxidasa (MPO) ampliamente positivos y el CD15 con positividad focal.

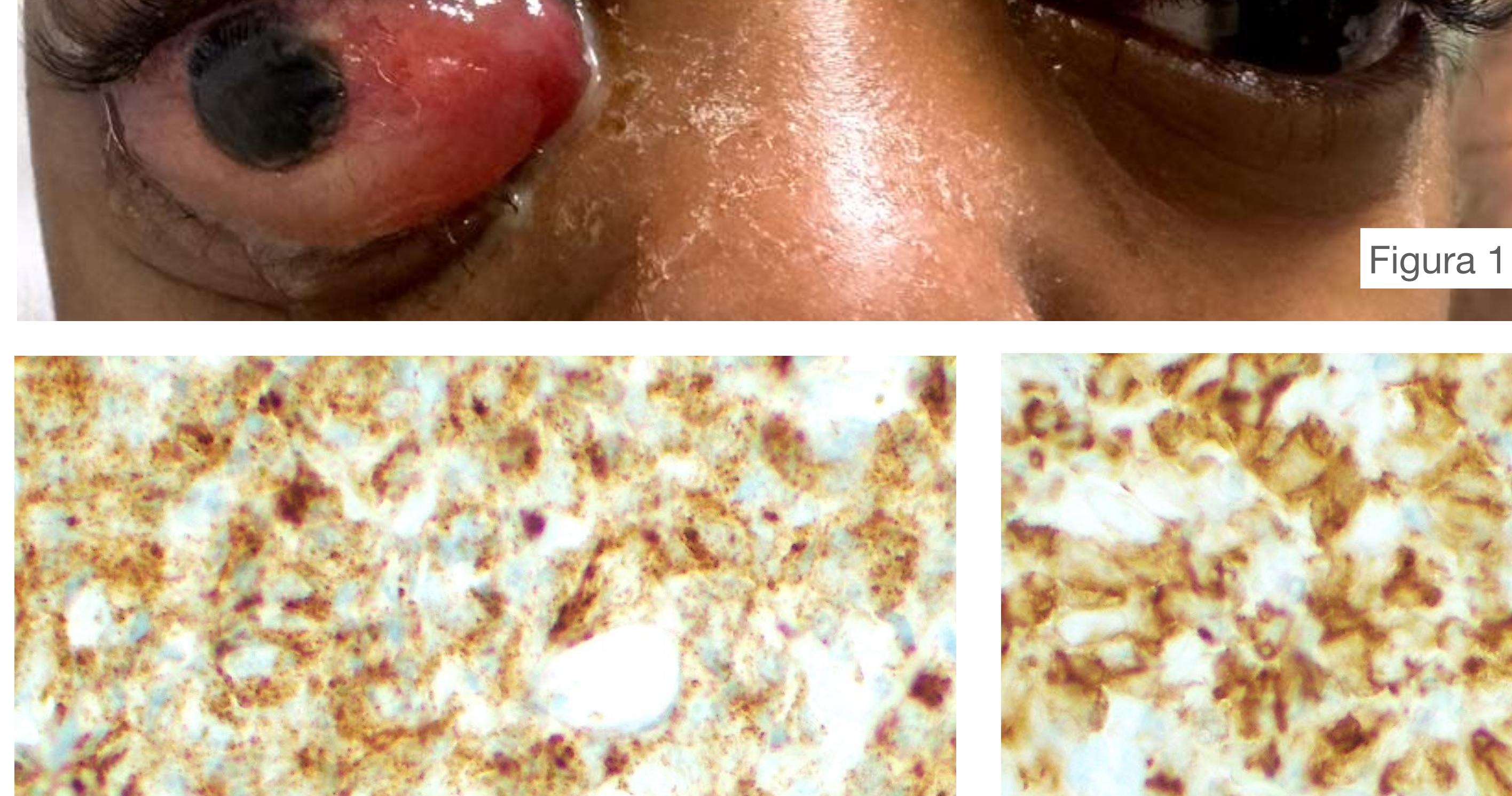


Figura 1

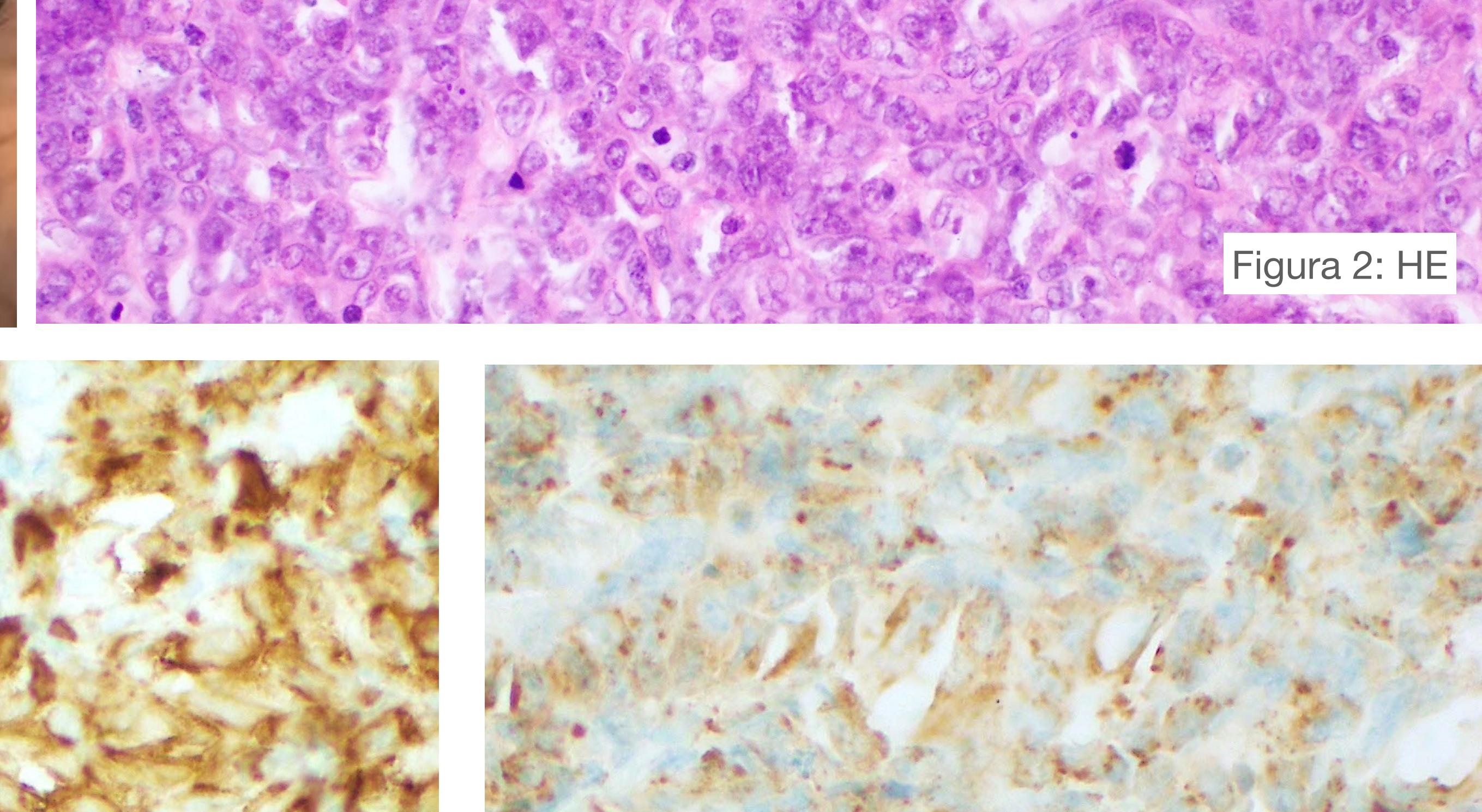
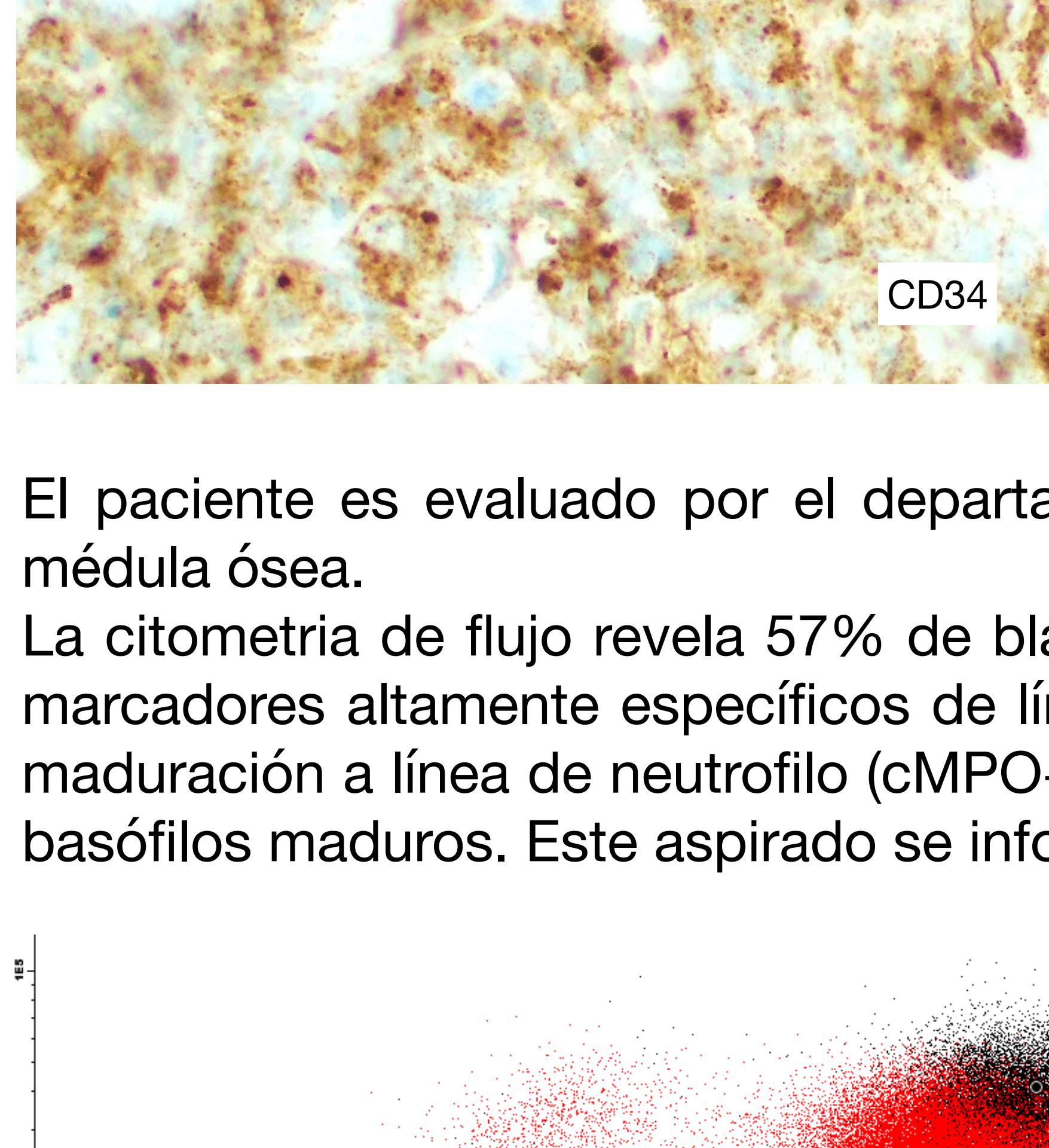
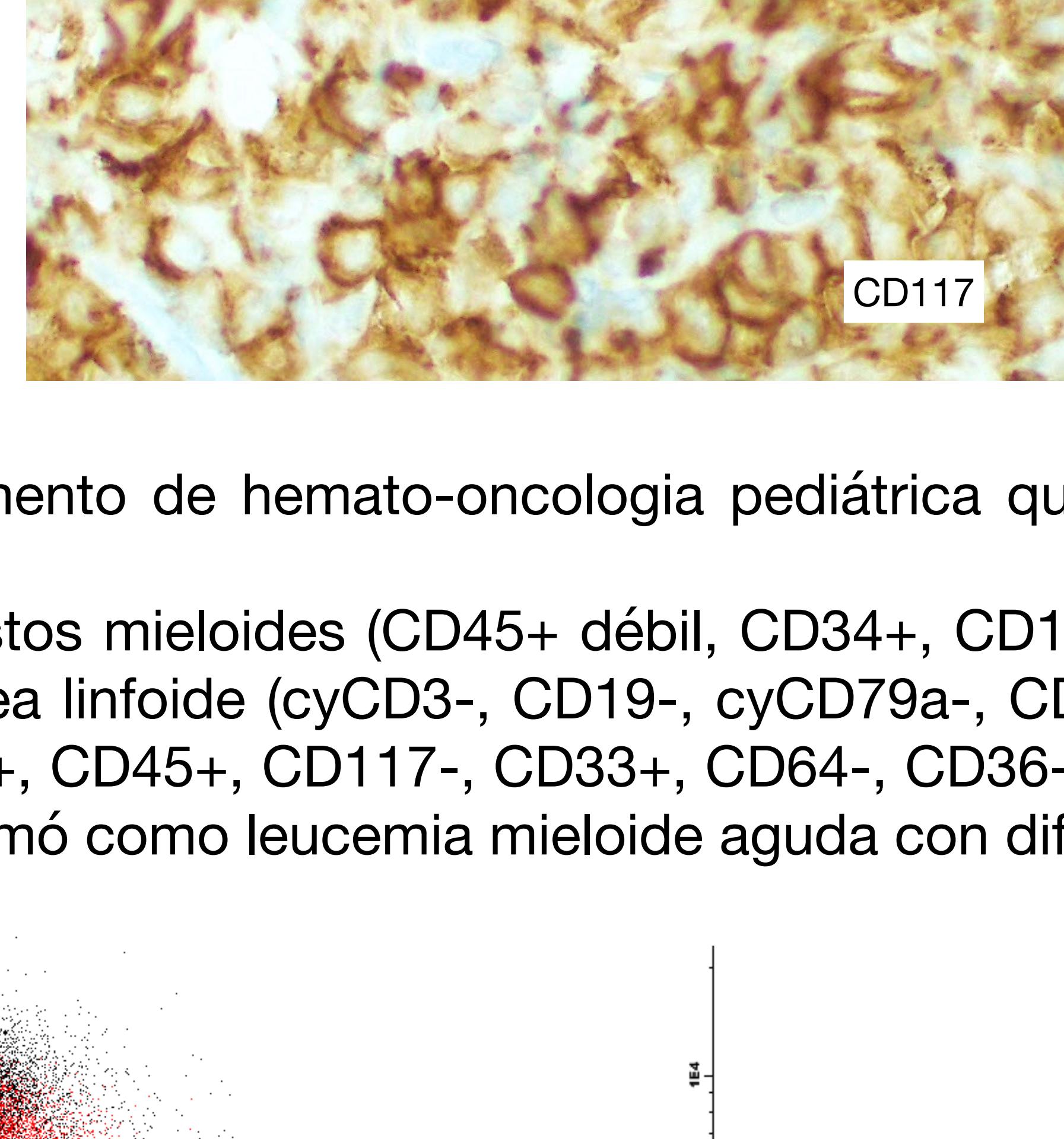


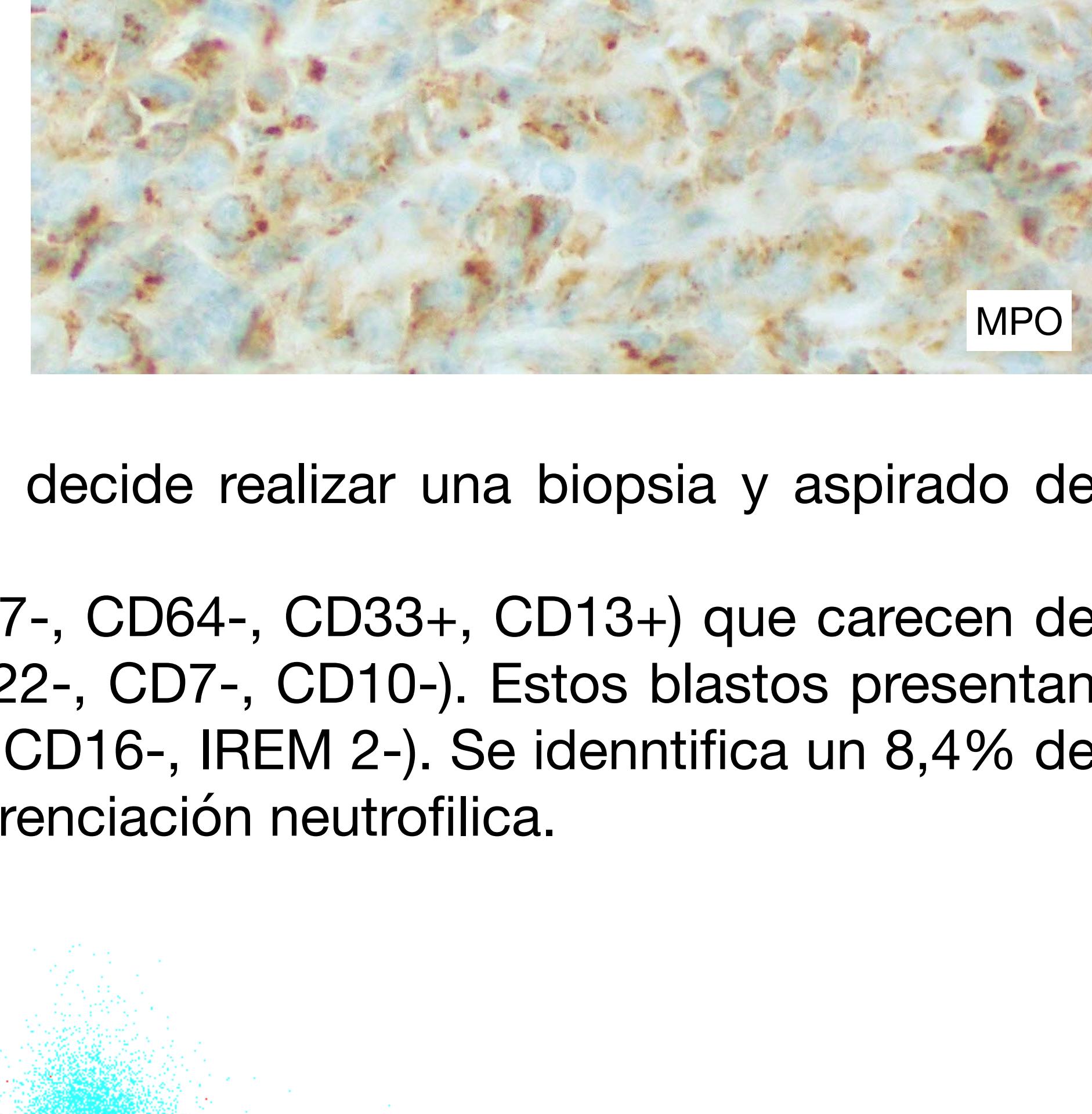
Figura 2: HE



CD34



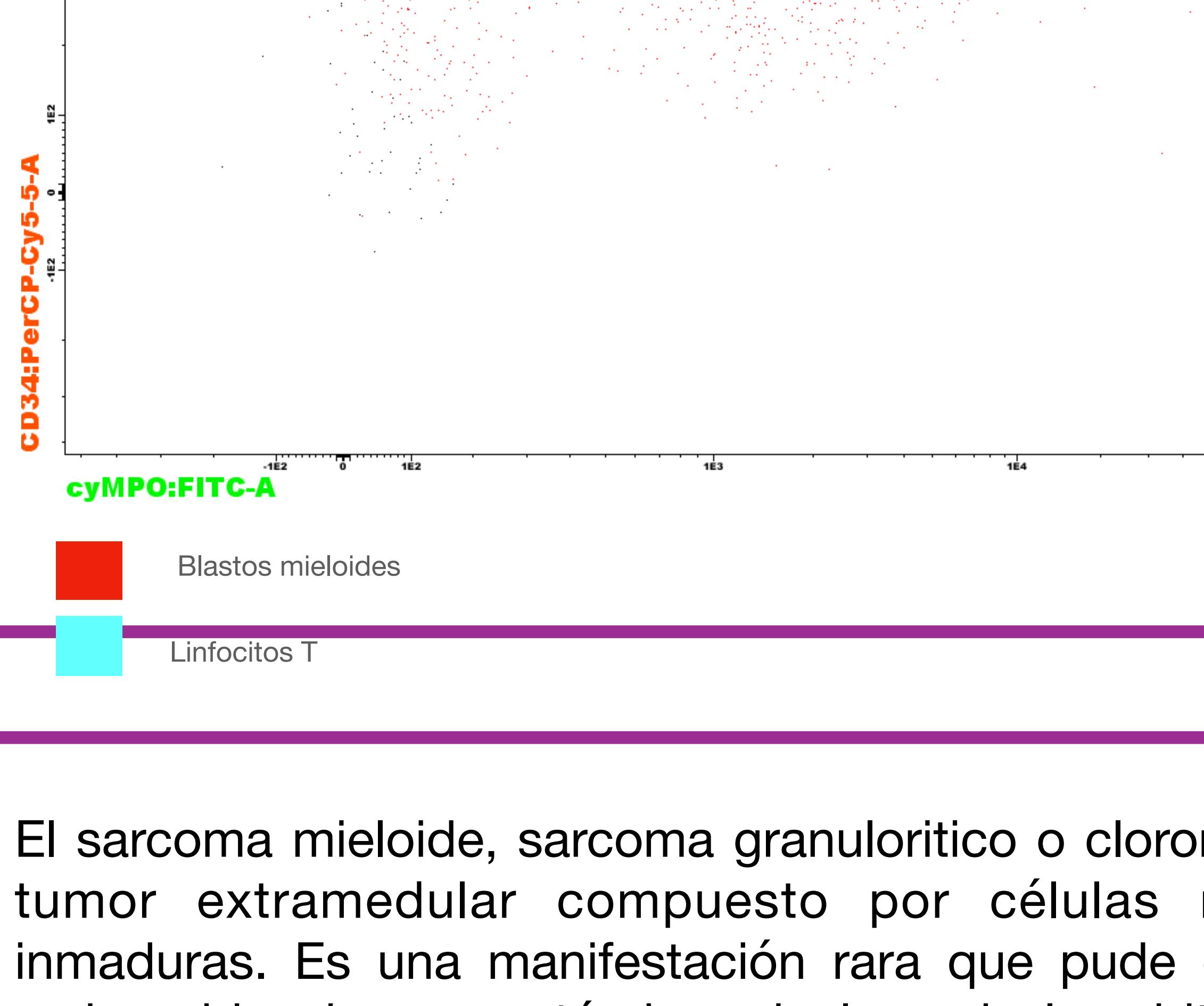
CD117



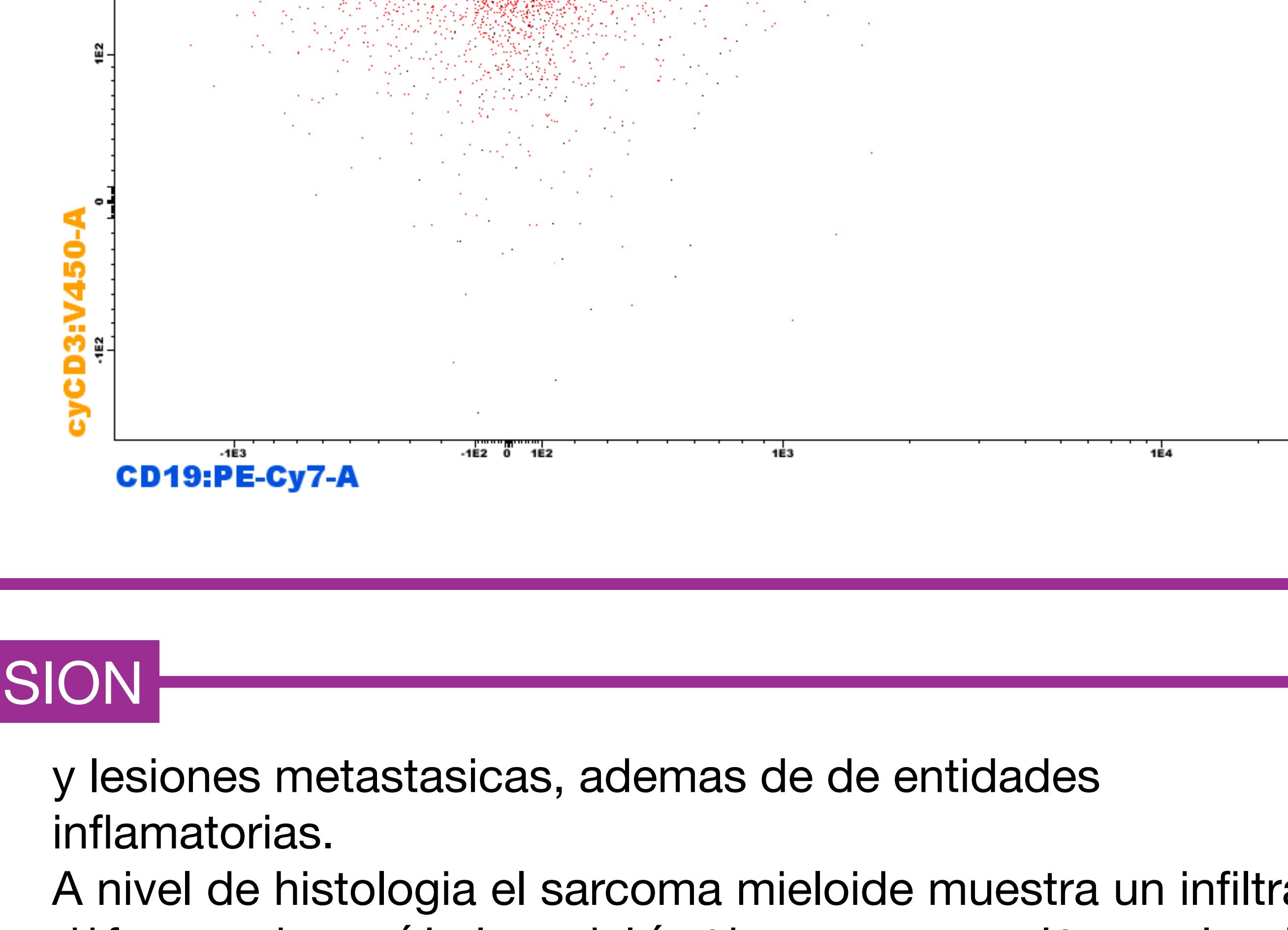
MPO

El paciente es evaluado por el departamento de hemato-oncología pediátrica que decide realizar una biopsia y aspirado de médula ósea.

La citometría de flujo revela 57% de blastos mieloides (CD45+ débil, CD34+, CD117-, CD64-, CD33+, CD13+) que carecen de marcadores altamente específicos de línea linfoide (cyCD3-, CD19-, cyCD79a-, CD22-, CD7-, CD10-). Estos blastos presentan maduración a línea de neutrófilo (cMPO++, CD45+, CD117-, CD33+, CD64-, CD36-, CD16-, IREM 2-). Se identifica un 8,4% de basófilos maduros. Este aspirado se informó como leucemia mieloide aguda con diferenciación neutrófila.



Blastos mieloides



CD19-PE-Cy7-A

DISCUSIÓN

El sarcoma mieloide, sarcoma granulorítico o cloroma, es un tumor extramedular compuesto por células mieloides inmaduras. Es una manifestación rara que puede ocurrir en varias ubicaciones anatómicas, incluyendo la órbita(3). Esta entidad se puede presentar en asociación a una leucemia mieloide aguda (LMA), a otros desórdenes mieloides o como un caso aislado.

El sarcoma mieloide es una presentación no muy frecuente. Se puede presentar con una variedad de síntomas dependiendo de la ubicación y tamaño de la lesión. En la órbita, los pacientes muestran proptosis, dolor, edema y dificultad en la visión(2). El diagnóstico diferencial incluye otros tumores de la órbita como linfomas, rhabdomiosarcoma

y lesiones metastásicas, además de entidades inflamatorias.

A nivel de histología el sarcoma mieloide muestra un infiltrado difuso de células blásticas con alta relación núcleo:citoplasma. A nivel de inmunohistoquímica generalmente coincide con el inmunoperfil de la leucemia mieloide aguda diagnosticada.

En cuanto a relación al pronóstico, es muy variable y el valor pronostico de esta cuando aparece concomitantemente con una LMA es desconocido (3). Depende básicamente de múltiples factores incluyendo la edad del paciente, el lugar anatómico, y la presencia o ausencia de AML y la respuesta al tratamiento.

CONCLUSIÓN

La leucemia mieloide aguda es muy infrecuente en niños y su presentación inicial como sarcoma mieloide extremadamente rara aunque se han descrito más casos en niños que en adultos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
- 2.- AlSemari, Mohammad A, et al. "Orbital Myeloid Sarcoma (Chloroma): Report of 2 Cases and Literature Review." *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, vol. 19, 1 Sept. 2020, pp. 100806-100806, <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100806>. Accessed 27 Nov. 2023.
- 3.- Zorn, Kristin E., et al. "Pediatric Myeloid Sarcoma, More than Just a Chloroma: A Review of Clinical Presentations, Significance, and Biology." *Cancers*, vol. 15, no. 5, 24 Feb. 2023, p. 1443, <https://doi.org/10.3390/cancers15051443>.

Linfomas Primarios de Hueso.

Revisión de 7 casos

Matías L, Peralta M, Inuyama N, de la Cruz R, Robledo MC, Contreras F.

Laboratorio de Patología Contreras Robledo. Clínica Universitaria Unión Médica.

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago de los Caballeros, Dominican Republic.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios de hueso (LPH) representan el 7% de todos los tumores malignos óseos, el 5% de todos los linfomas óseos extranodales y menos del 1% de los linfomas no Hodgkin. El 80% de los casos son linfomas difusos de células grandes B y el resto se divide entre linfoma folicular, linfoma de zona marginal, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin clásico y linfoma anaplásico de células grandes T. Por otro lado, el 20 % de los linfomas sistémicos infiltran el hueso y son morfológicamente indistinguibles de los primarios. Para afirmar que son primarios es esencial que la lesión esté limitada a hueso y que no se identifique afectación ganglionar sistémica a excepción de ganglios linfáticos regionales(1). Es muy importante hacer esta distinción por las diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los últimos seis años del archivo, de 2018 a 2023 y se encontraron 7 de casos de linfomas primarios de hueso diagnosticados en el laboratorio de patología Contreras-Robledo. Todas las biopsias estaban fijadas en formalina, decalcificadas con ácido nítrico al 10% e incluidas en parafina. Todos los casos se cortaron a 5 µm y se tiñeron con H&E. En todos los casos se realizó estudio inmunohistoquímico para linfomas.

Caso	Edad	Sexo	Localización	Diagnóstico	Seguimiento
1	23	M	Femur	DLBCL GBC	Enfermedad estable
2	60	F	Cadera	HGBCL	Fallecido
3	59	M	Vertebra	Linfoma centro-folicular G 1-2	Fallecido
4	58	M	Pelvis	DLBCL GBC	Enfermedad estable
5	61	M	Vertebra	DLBCL GBC	Enfermedad estable
6	44	F	Vertebra	DLBCL GBC	Enfermedad estable
7	52	M	Escapula	DLBCL ABC	Fallecido

Tabla 1. Características clínico-patológicas de los pacientes estudiados

RESULTADOS

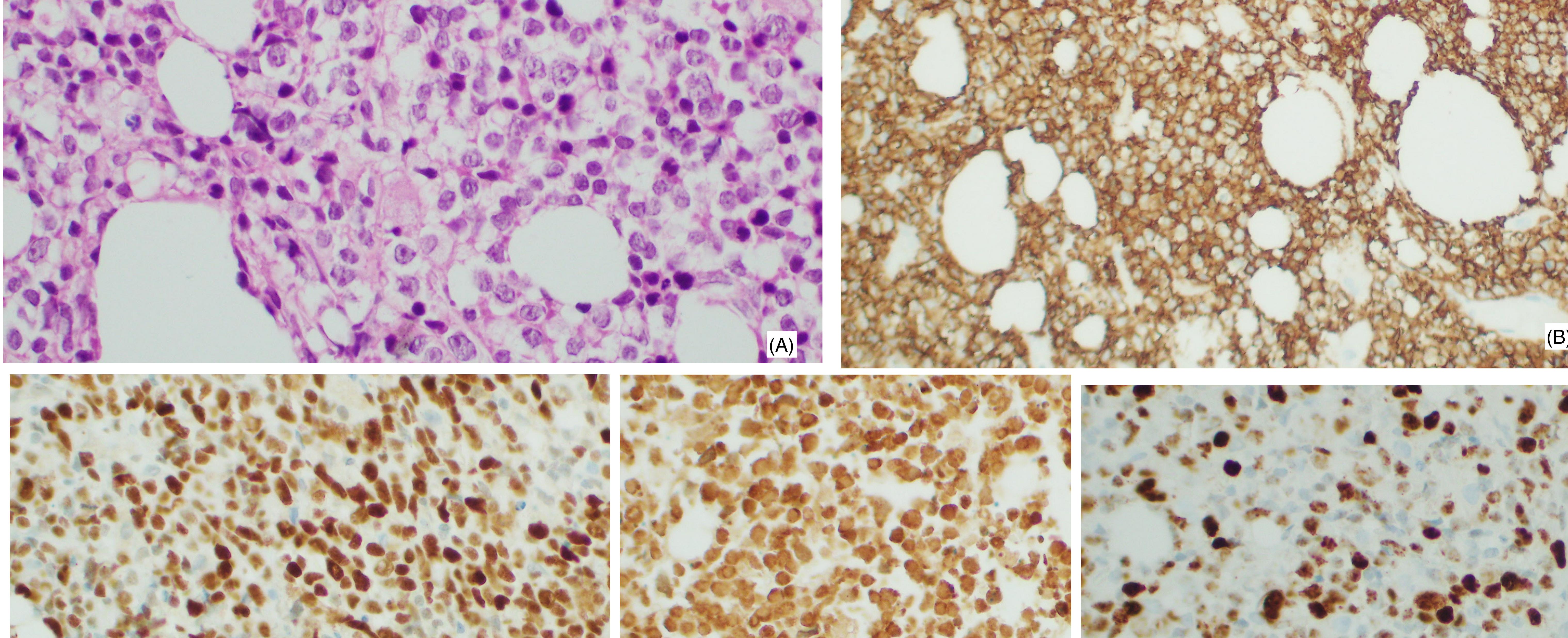
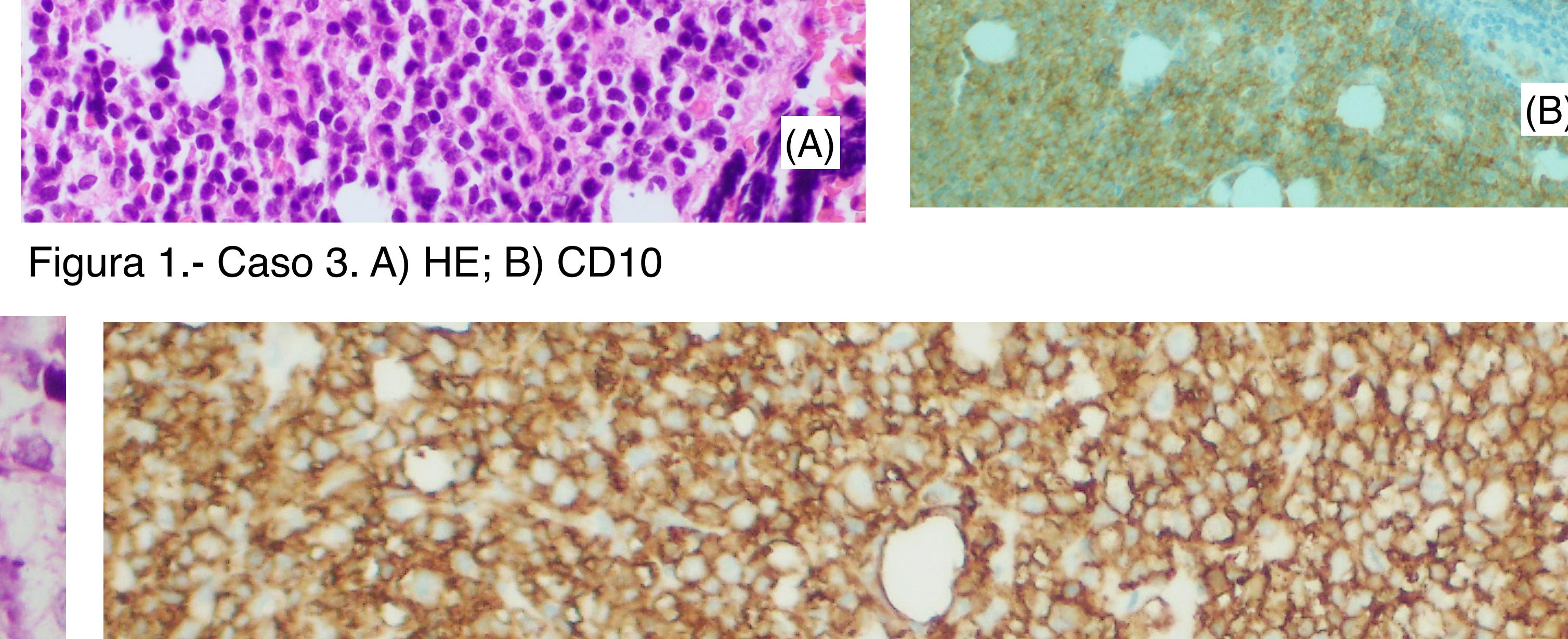
El rango de edad de estos pacientes va de los 23 a 61 años con una media de 51 años.

Cinco (71%) de los 7 pacientes son hombres. Entre las localizaciones anatómicas se identificaron tres casos en vertebral, dos en cadera y un caso en escápula y uno en femur distal. El tipo histológico predominante es el linfoma difuso de células grandes B con 5 casos (71%). Los otros dos casos son un linfoma B de alto grado triple expresor y un linfoma folicular grado 1-2 de patrón difuso.

Los 5 linfomas difusos de células grandes B son de tipo centro germinal con un inmunoperfil CD20+, CD10+ y/o bcl-6+, MUM1-, MYC- y Ki67 alto. El linfoma de alto grado triple expresor tiene un inmunoperfil CD20+, CD10+, bcl2+, bcl-6+, MYC+ y Ki67 alto.

El linfoma folicular grado 1-2, es CD20+, bcl2+, CD10+, CD5-, ciclina D1- y Ki67 muy bajo (5%).

Tres de los pacientes fallecieron en menos de un año, poniendo en evidencia una supervivencia del 57% a un año del diagnóstico.



DISCUSIÓN

Los LPH son considerados como de mejor pronóstico a diferencia de los linfomas sistémicos que infiltran hueso. Sin embargo, el diagnóstico se demora por sus manifestaciones clínicas no específicas y hallazgos radiológicos equívocos. (1) (2)

Los LPH tienen una amplia distribución etaria, con predominio de adultos. Así lo pone en evidencia Poorva y colaboradores (2) con sus tres pacientes los cuales al momento del diagnóstico tenían 45, 51 y 60 años. En nuestra serie el rango de edades coincide con la literatura mostrando así una ventana muy amplia entre las edades de los afectados.

El sexo masculino es más afectado por esta entidad. Estos datos se corroboran en nuestro estudio de igual manera se ponen en evidencia en diferentes series publicadas a lo largo de los años (1, 2, 3).

Los linfomas primarios de hueso

De manera constante el signo clínico cardinal es el dolor en el área afectada.

El diagnóstico definitivo se hace a través del examen histopatológico y la realización de pruebas de inmunohistoquímica al tejido obtenido por la biopsia, posterior a estudios de imágenes y sospecha diagnóstica por parte del médico tratante.(1)

El linfoma difuso de células grandes B tipo centro germinal fue el subtipo histológico predominante con un 71% de los casos evaluados. Este comportamiento también fue reportado por Poorva y colaboradores (2) en el que todos sus casos reportan este diagnóstico.

A pesar de que los LPH tienen mejor pronóstico la demora en el diagnóstico se hace evidente en la supervivencia de nuestros casos, en los que solo se reportó un 57% de supervivencia en el primer año posterior al diagnóstico. Además los tratamientos utilizados actualmente se basan en análisis retrospectivos dada la infrecuencia de la enfermedad, lo que se hace evidente en la inconsistencia en la supervivencia variable en las publicaciones.(1)

CONCLUSIÓN

La incidencia encontrada en nuestra población es similar a la descrita en la literatura. Sin embargo, a pesar de suponer buen pronóstico a diferencia de su contraparte sistémica, nuestra supervivencia del 57% a un año del diagnóstico, poniendo en evidencia un comportamiento agresivo.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Kanavos, Theofilos, et al. "Primary Bone Lymphoma: A Review of the Literature with Emphasis on Histopathology and Histogenesis." Diseases, vol. 11, no. 1, 1 Mar. 2023, p. 42, www.mdpi.com/2079-9721/11/1/42, https://doi.org/10.3390/diseases11010042. Accessed 9 Mar. 2023.

2.- Bindal, Poorva, et al. "Primary Bone Lymphoma: A Case Series and Review of Literature." Case Reports in Hematology, vol. 2020, no. 4254803, 10 Apr. 2020, pp. 1–6, https://doi.org/10.1155/2020/4254803. Accessed 22 Oct. 2020.

3.- Müller A, Dreyling M, Roeder F, Baur-Melnyk A, Knösel T, Klein A, Birkenmaier C, Jansson V, Dürr HR. Primary bone lymphoma: Clinical presentation and therapeutic considerations. J Bone Oncol. 2020 Sep 28;25:100326. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100326. PMID: 33083218; PMCID: PMC7554647.

Inclusiones escamosas quísticas ganglionares.

Una trampa diagnóstica

Parra, L, Peralta M, Fernandez I, Matías L, Robledo MC, Contreras F.

Laboratorio de Patología Contreras Robledo. Clínica Universitaria Unión Médica.

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago de los Caballeros, Dominican Republic.



INTRODUCCIÓN

Las inclusiones intraganglionares benignas son un hallazgo histopatológico raro que puede ocurrir en cualquier localización anatómica y especialmente en ganglios axilares. Este componente heterólogo es asintomático y no se han descrito casos de malignización¹, pero su reconocimiento es esencial para evitar procedimientos terapéuticos innecesarios ya que representan una potencial trampa en la evaluación de los ganglios centinela, especialmente en el estudio intraoperatorio.

PRESENTACIÓN DE CASO

Presentamos el caso de una mujer de 78 años con historia de carcinoma de células escamosas bien diferenciado de piel de pierna en 2010, que no tocaba los bordes de resección. En 2012 se le diagnosticó una papilomatosis intraductal en una biopsia excisional de mama derecha. En el 2021, en su mamografía rutinaria, presentó un nódulo subareolar y un nódulo no doloroso bien vascularizado en cuadrante inferior izquierdo, ambos en mama izquierda. Se realizaron sendas biopsias por aguja gruesa, que fueron diagnosticadas como papilomas intraductales y se recomendó biopsia excisional tras marcaje. Se le practicó una lumpectomía para resección de la lesión. El tejido extirpado correspondía a un fragmento fibroadiposo de 4,5 x 3 cm que al corte presentaba un espacio quístico de 18 x 15 mm ocupado por tejido blando granujiento. Al examen microscópico se diagnosticó como un papiloma intraductal con hiperplasia sin atipia que no tocaba los bordes.

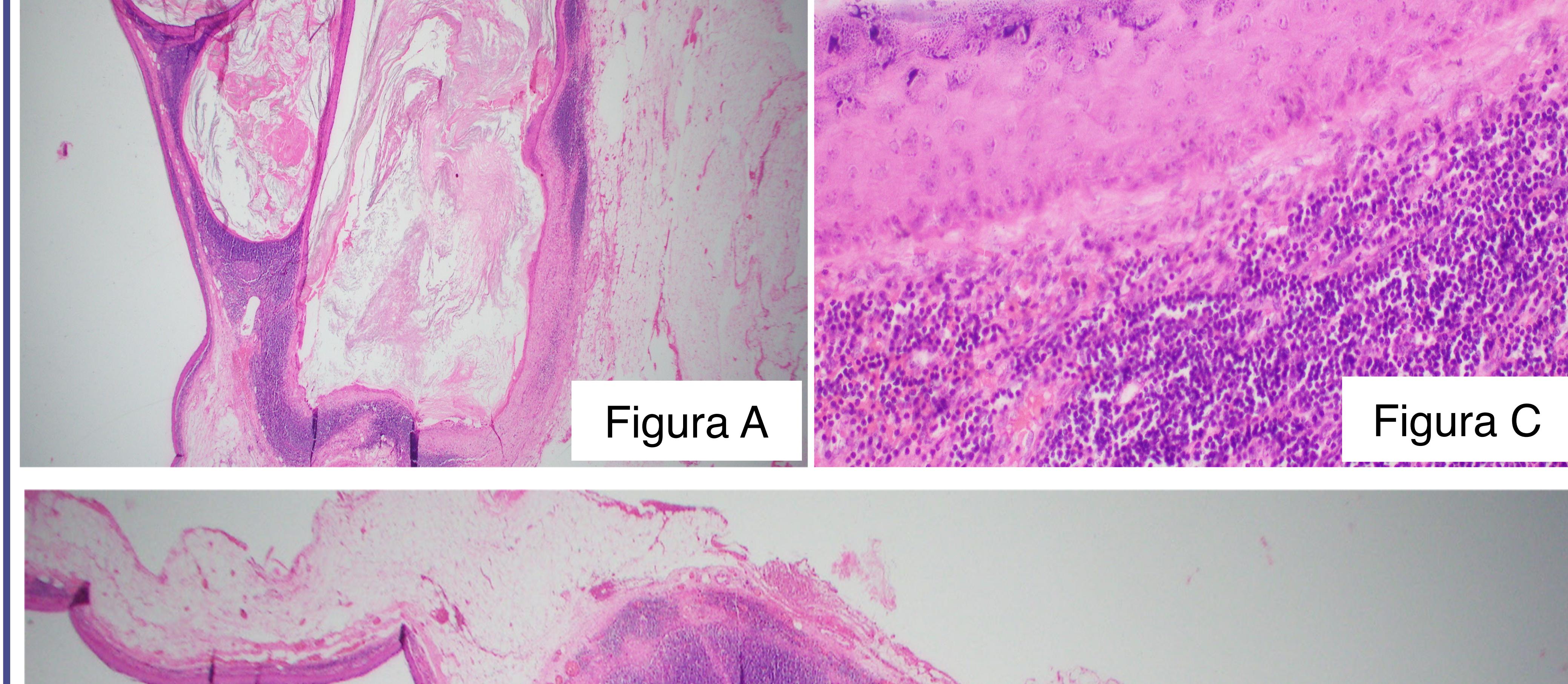


Figura A

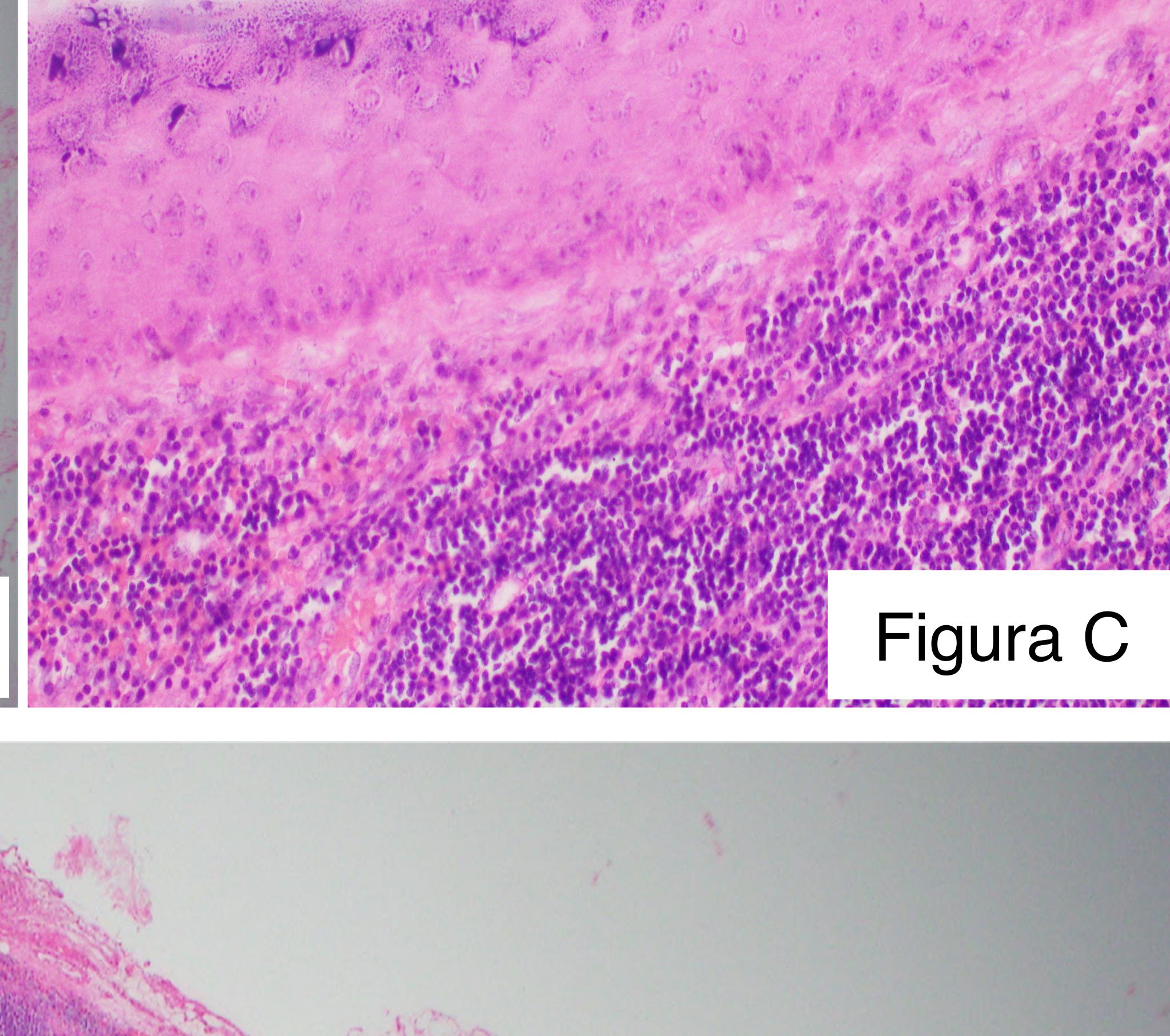


Figura C

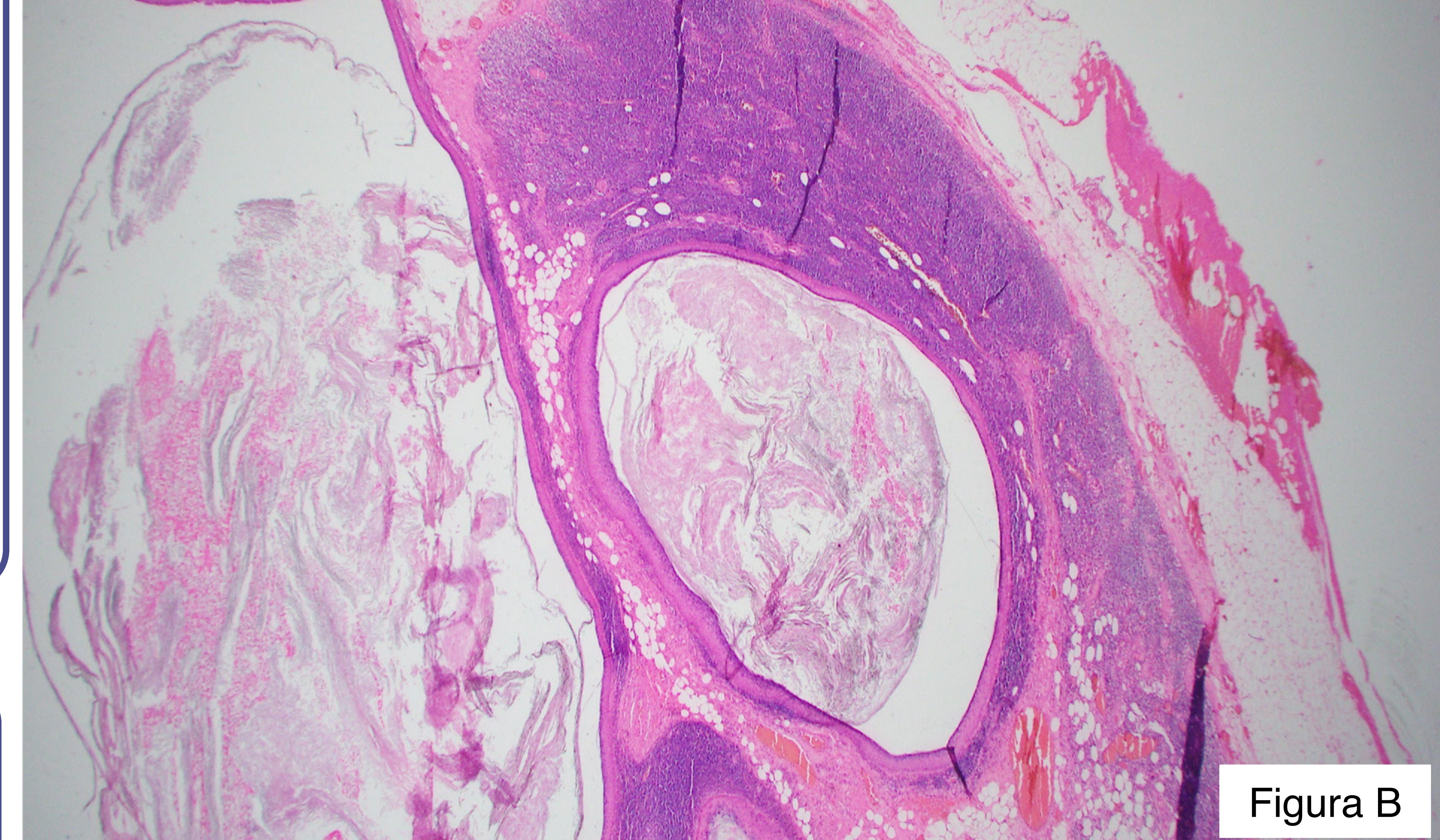


Figura B

HISTORIA ACTUAL

Tres años después, en enero de 2024, la paciente presentó una adenopatía atípica axilar ipsilateral. Se realizó una biopsia estereotáctica y se informó como cilindros de ganglio sin evidencia de metástasis. Ante la persistencia de las adenopatías se realizó una linfadenectomía en la que se identificaron varios nódulos blanquecinos.

DISCUSIÓN

Las inclusiones epiteliales quísticas benignas se conocen por ocurrir en los ganglios linfáticos axilares de pacientes con enfermedad mamaria benigna y maligna. Casi todos los depósitos epiteliales se caracterizan morfológicamente por agregados con fenotipos müllerianos, glandulares o escamosos. Este último consiste generalmente en quistes de epitelio escamoso estratificado asociados con numerosas estructuras similares a conductos mamarios, que incluso tienen una capa mioepitelial¹.

La revisión de la literatura reveló que muy pocas publicaciones han informado casos de ganglios linfáticos axilares que contienen quistes revestidos por epitelio estratificado sin otros componentes². El primer caso de este tipo fue informado por Fraggetta y Vásquez³ en 1999; donde describieron inclusiones escamosas sin componente asociado similar a conducto mamario, pero asociadas con focos de metaplasia escamosa en el carcinoma de mama primario.

El diagnóstico de la entidad se realiza sobre la base de la histología y la historia clínica. La evaluación cuidadosa de los portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina y la correlación con los hallazgos histológicos en la mama ipsilateral son fundamentales en la evaluación de una sospecha de inclusión benigna.

El diagnóstico diferencial incluye el carcinoma de células escamosas metastásico y el carcinoma de mama metaplásico con un componente escamoso. El carcinoma de células escamosas metastásico de cualquier sitio puede ser quístico, pero también debe mostrar cierto grado de atipia.

En general, la inmunohistoquímica no es útil para diferenciar entre una inclusión escamosa benigna y un carcinoma de células escamosas metastásico. Sin embargo, si el origen primario del carcinoma de células escamosas es cabeza y cuello o la región anogenital, adicionalmente relacionado con el virus del papiloma humano (VPH), estos tumores son difusamente inmunorreactivos para p16 y son positivos para VPH de alto riesgo mediante hibridación in situ de ARN o ADN⁴.

CONCLUSIONES

Las inclusiones escamosas de los ganglios linfáticos son benignas, y por ende no requieren tratamiento adicional. Conocer esta entidad y descartar minuciosamente la presencia de atipia es esencial para evitar un error diagnóstico muy importante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cimino-Mathews A. Axillary Lymph Node Inclusions. *Surg Pathol Clin* [INTERNET]. 2018;11(1):43–59. Disponible en: [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/29413659/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413659/)
- Huang P, Ma C, Pei G, Sun D. Heterotopic squamous epithelial inclusion cyst in a cervical lymph node in a child: a case report and literature review. *Transl Pediatr* [Internet]. 2022;11(7):1274–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35958003/>
- Fraggetta, F. and E.Vasquez. Epithelial inclusion in axillary lymph node associated with breast carcinoma: report of a case with a review of the literature. *Pathol Res Pract* [Internet] 1999. 195:263–266. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10337666/>
- Sigei AC, Bartow BB, Wheeler Y. Sentinel lymph node involvement by epithelial inclusions mimicking metastatic carcinoma: A diagnostic pitfall. *Am J Case Rep* [Internet] 2020;21:e926094–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.926094>

Citometría de Flujo con estandarización de EuroFlow para el diagnóstico de Mieloma Múltiple en pacientes jóvenes

Matías L, Peralta M, Fernández MJ, Inuyama N, Robledo MC, Contreras F.

Laboratorio de Patología Contreras Robledo. Clínica Universitaria Unión Médica.

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago de los Caballeros, Dominican Republic.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple en menores de 40 años es muy raro y representa menos del 2% de los casos. La presentación clínica incluye presencia de proteína monoclonal en suero u orina y evidencia de daño orgánico. El diagnóstico se confirma con la presencia de >10% de células plasmáticas neoplásicas en el aspirado medular usando citometría de flujo multiparamétrica (NGF) y/o biopsia de médula ósea. La NGF utilizando el método de tamizaje estandarizado por el consorcio Euroflow se ha convertido en una herramienta imprescindible en pacientes con sospecha de mieloma. A continuación, presentamos la experiencia de un laboratorio privado de patología quirúrgica resaltando el perfil clínico e inmunofenotípico de pacientes jóvenes diagnosticados con mieloma múltiple.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los casos diagnosticados con mieloma múltiple y menores de 40 años de edad, en el laboratorio de Patología Contreras-Robledo, en el periodo de enero del 2021 hasta abril 2024. Se utilizó el kit PCST de Cytognos® que cumple con los anticuerpos propuestos por Euroflow para el screening de neoplasia de células plasmáticas (CD45 (PB), CD138 (OC515), CD38 (FITC), CD56(PE), B2-microglobulina (Percp-Cyanine5.5), CD19 (PE), CyIgKappa (APC) y CyLambda (APC-C750). Esta combinación de anticuerpos permite identificar células plasmáticas monoclonales con expresión variable de CD19, CD45 y CD56 y restricción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas de superficie. Empleamos un citómetro de flujo BD FACS Canto II de 8 colores y el análisis se realizó con el software Infinicyt de Cytognos®. Los parámetros evaluados incluyen: sexo, edad, paraproteína, hemograma, evidencia radiológica de lesión lítica e inmunofenotipo aberrante.

RESULTADOS

Se encontraron 290 casos diagnosticados con mieloma. De estos 10 (3.4%) son menores de 40 años con un rango de edades entre 24 a 39 años y una media de casi 33 años. Todos los pacientes presentaban pico monoclonal en la electroforesis de proteínas en sangre periférica. Nueve presentaban anemia leve y solo uno anemia moderada (8.18 g de hemoglobina). Un paciente mostró trombocitopenia. Solo uno de los pacientes presentaba fractura patológica y ninguno tenía daño orgánico al momento del diagnóstico. Las células plasmáticas monotypicas tenían expresión de CD38 y solo 5 casos para CD138. Solo se encontró positividad para CD56 en tres casos y 6 tuvieron restricción de cadenas ligeras kappa. Todos los casos fueron positivos para la B2-microglobulina. En todas las biopsias de médula ósea se realizó estudio inmunohistoquímico para CD138, encontrándose porcentajes de 20%(2), 60%(1), 80%(1) y 100%(6).

Tabla 1. Características del mieloma múltiple en adultos jóvenes

Características	Estudio actual (N=10)	Venkateswar et. Al. N=22	Ludwig et. Al. N=1689
Menores de 40 años	3.4%	8.5%	2.3%
Edad (media)	24-33 años (33.9)	25-40 años (33.5)	20-49 (36)
Sexo masculino	50%	63%	67%
Kappa	60%	31.8%	-
Lambda	40%	18.2%	-
Anemia	100%	100%	-
Enfermedad osteolítica	10%	59%	59.2%

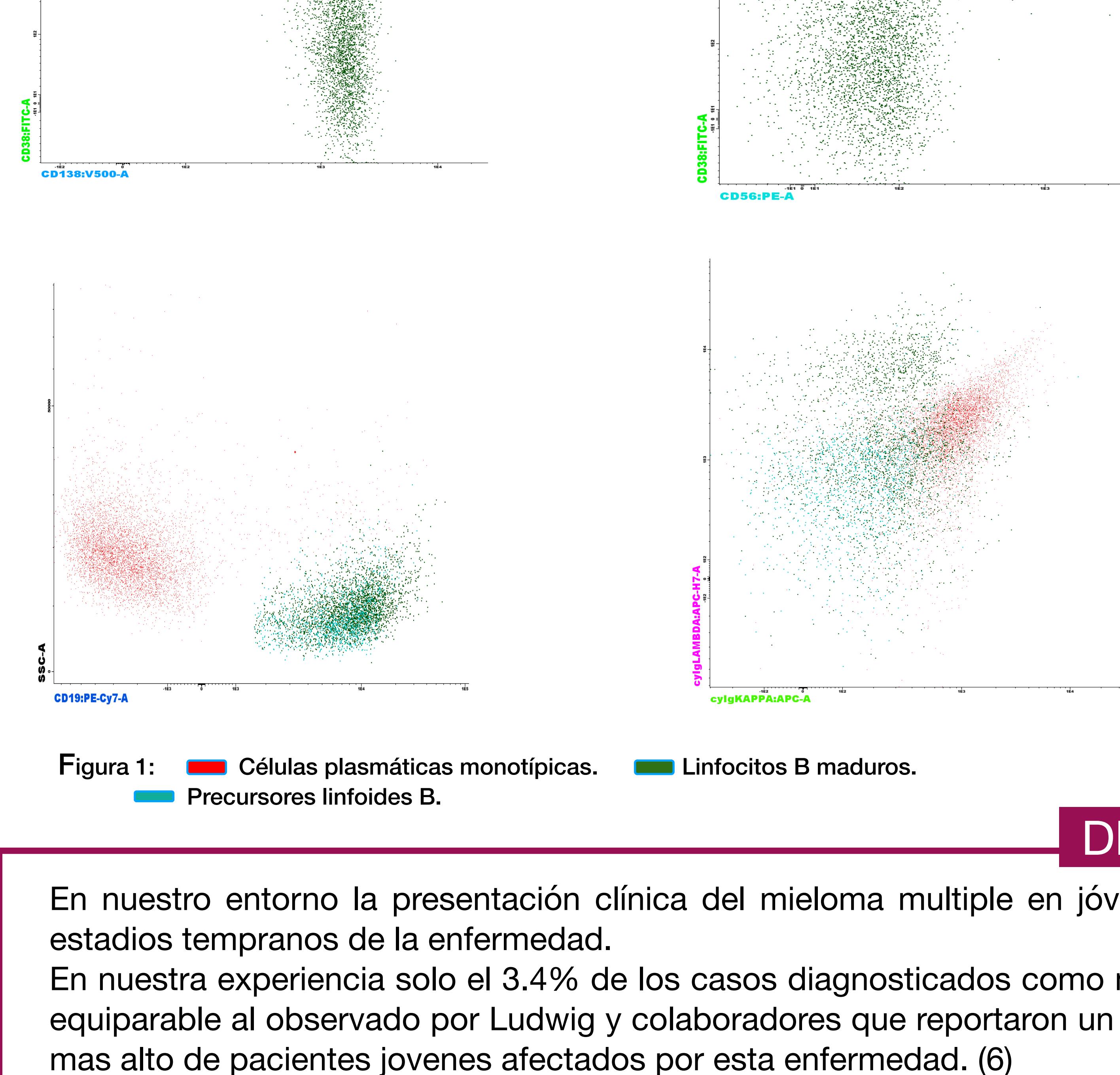


Figura 1: ■ Células plasmáticas monotypicas. ■ Linfocitos B maduros. ■ Precursores linfoides B.

DISCUSIÓN

En nuestro entorno la presentación clínica del mieloma múltiple en jóvenes es menos florida que en adultos mayores, lo que demora el diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad.

En nuestra experiencia solo el 3.4% de los casos diagnosticados como mieloma múltiple, corresponden a pacientes menores de 40 años. Este porcentaje es equiparable al observado por Ludwig y colaboradores que reportaron un 2.3%. Sin embargo es estudios reportados en el oriente se pueden ver un porcentaje mas alto de pacientes jóvenes afectados por esta enfermedad. (6)

Esta demostrado en diferentes publicaciones que el sexo mas afectado es el masculino (2)(6). Sin embargo es nuestro caso no hubo diferencia entre estos.

La anemia como manifestacion clínica fue del 100% en nuestra población. En la serie realizada por Venkateswar solo se identifico anemia en el 68% de su población.

Venkateswar et. Al.y Ludwig et. Al.(6) expusieron que el 59% de su población presentaron enfermedad osteolítica al momento del diagnóstico. Sin embargo en nuestro estudio solo un paciente tuvo lesiones ostelíticas. Este hallazgo difiere a lo que, por definición esta incluido en los criterios diagnósticos de la enfermedad. De igual manera, a diferencia de lo que se observa en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple ninguno de los pacientes en este estudio tuvo dano orgánico atribuido a la enfermedad. Estos hallazgos pueden deberse a que nuestro sistema de salud es privado en su mayoría, poniendo en evidencia el acceso a pruebas diagnosticas dirigidas y de rápida implementación.

El inmunoperfil por citometría de flujo pone en evidencia de manera efectiva las células plasmáticas monoclonales en aspirados de médula ósea y lo hace de manera precoz, lo que permite diagnóstico tempranos.

Nuestro estudio coincide con Venkateswar y colaboradores (6) manifestandose el predominio de restriccion de cadenas ligeras de superficie kappa (1, 2, 6) en la mayoria de los casos.

Como exponen Jeong y colaboradores (5) un panel de citometria de flujo simplificado permite diferenciar celulas plasmáticas normales vs tumorales en el compartimento de celulas plasmáticas medular. Estos paneles ponen en evidencias inmunoperfiles aberrantes y con valor pronostico.

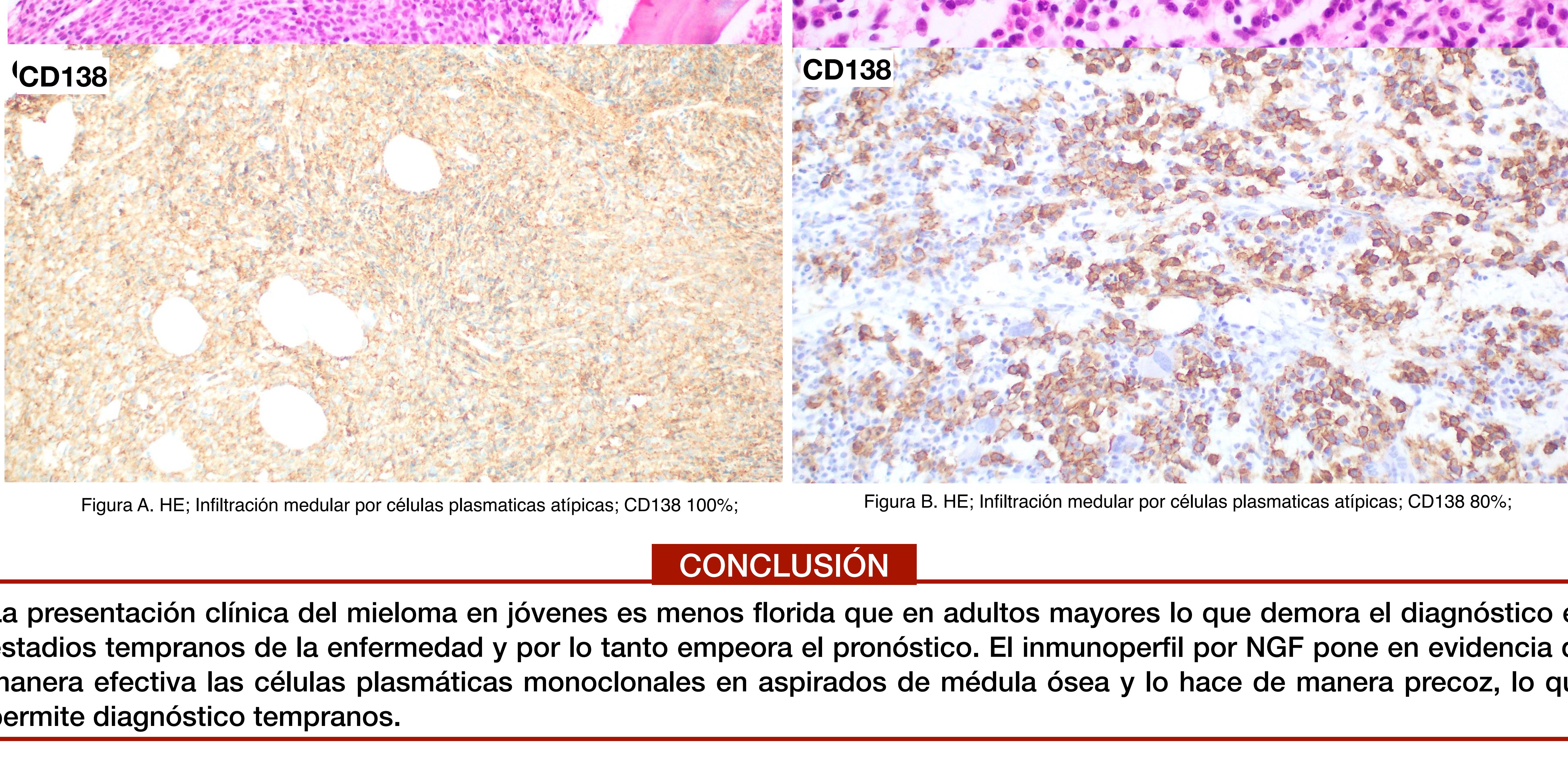


Figura A. HE; Infiltración medular por células plasmáticas atípicas; CD138 100%;

Figura B. HE; Infiltración medular por células plasmáticas atípicas; CD138 80%;

CONCLUSIÓN

La presentación clínica del mieloma en jóvenes es menos florida que en adultos mayores lo que demora el diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad y por lo tanto empeora el pronóstico. El inmunoperfil por NGF pone en evidencia de manera efectiva las células plasmáticas monoclonales en aspirados de médula ósea y lo hace de manera precoz, lo que permite diagnóstico tempranos.

Bibliografía:

- International Journal of Clinical Medicine, 2014, 5, 890-893; International Journal of Clinical Medicine Vol.5 No.15(2014), Article ID:48536,4 pages; Am Case Rep, 2020; 21:e920489
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Clasification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017
- (J Pediatr Hematol Oncol Volume 39, Number 6, August 2017).
- Curado, M. P., Oliveira, M. M., Silva, D. R. M., & Souza, D. L. B. (2018). Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. Cancer Medicine, 7(5), 2101–2108.
- Jeong, T.-D., Park, C.-J., Shim, H., Jang, S., Chi, H.-S., Yoon, D. H., Kim, D.-Y., Lee, J.-H., Lee, J.-H., Suh, C., & Lee, K. H. (2012). Simplified flow cytometric immunophenotyping panel for multiple myeloma, CD56/CD19/CD138(=CD38)/CD45, to differentiate neoplastic myeloma cells from reactive plasma cells. The Korean Journal of Hematology, 47(4), 260–266
- Indian J Hematol Blood Transfus (Oct-Dec 2021) 37(4):679–683
- Blood Cancer Journal (2017) 7, e617; doi:10.1038/bcj.2017.90

Transformación de Micosis Fungoide a Linfoma de Células Grandes T.

Presentación de un caso.

Matías L, Parra, L, Peralta M, Fernández I, Robledo MC, Contreras F.

Laboratorio de Patología Contreras Robledo. Clínica Universitaria Unión Médica.

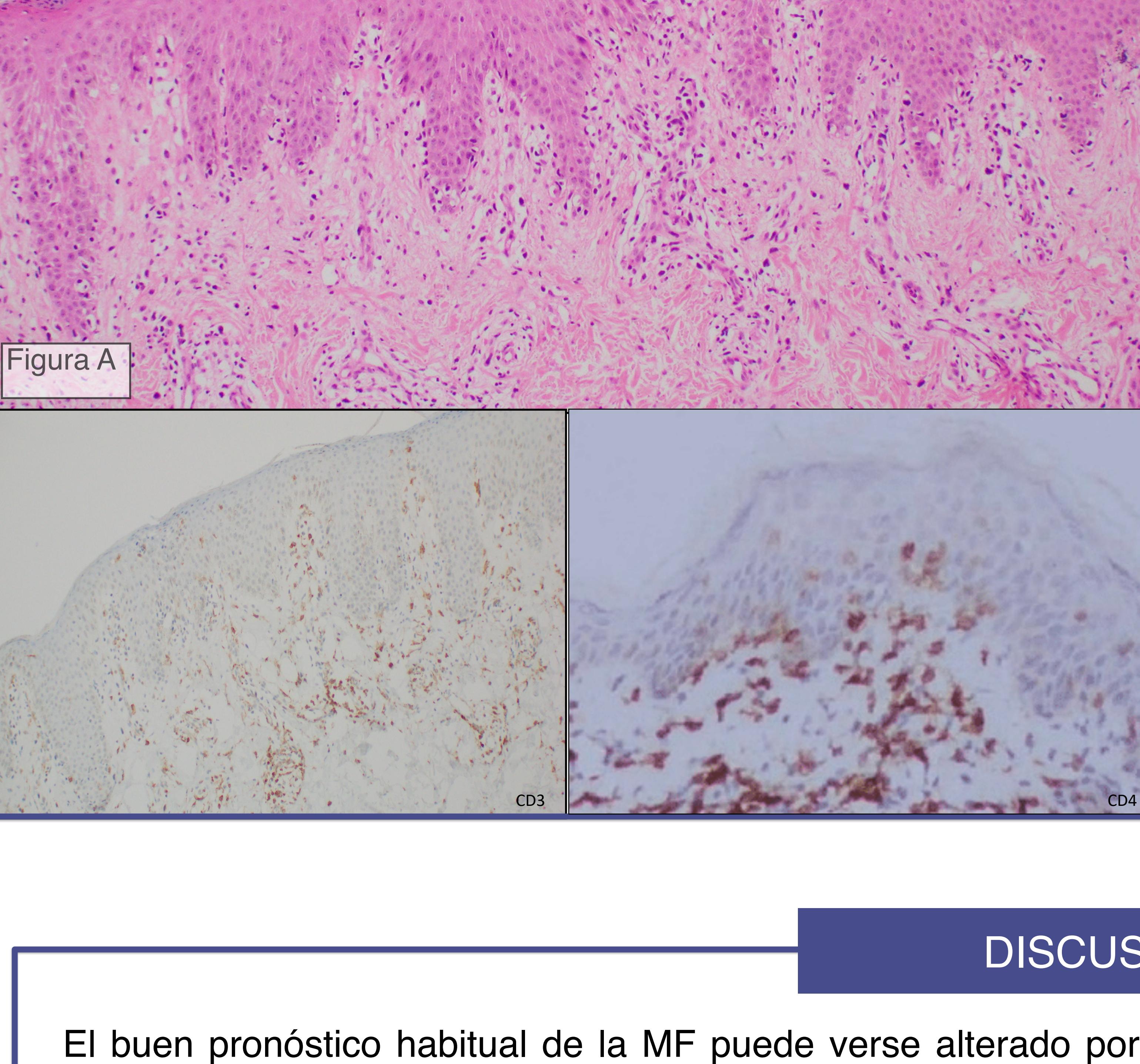
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago de los Caballeros, Dominican Republic.

INTRODUCCIÓN

La micosis fungoide (MF) es un linfoma cutáneo primario de células T. En su evolución se desarrolla a través de tres etapas de afectación cutánea, estadios de parche, placa y tumor y, posteriormente, a través de dos etapas de afectación extracutánea, infiltración ganglionar y afectación multiorgánica. Su curso es indolente pero casi siempre fatal. El síndrome de Sézary (SS) y la MF se consideran entidades distintas. Tradicionalmente, el SS se define como una forma leucémica que constituye del 2,5% al 5% de los linfomas de células T¹. Raramente, durante el curso de estas enfermedades, ocurre una transformación a un linfoma de alto grado. En la piel, el pilar diagnóstico de esta entidad es la identificación de más de un 25% de células grandes o de micronódulos de células grandes, expresando un subconjunto de estas CD30.

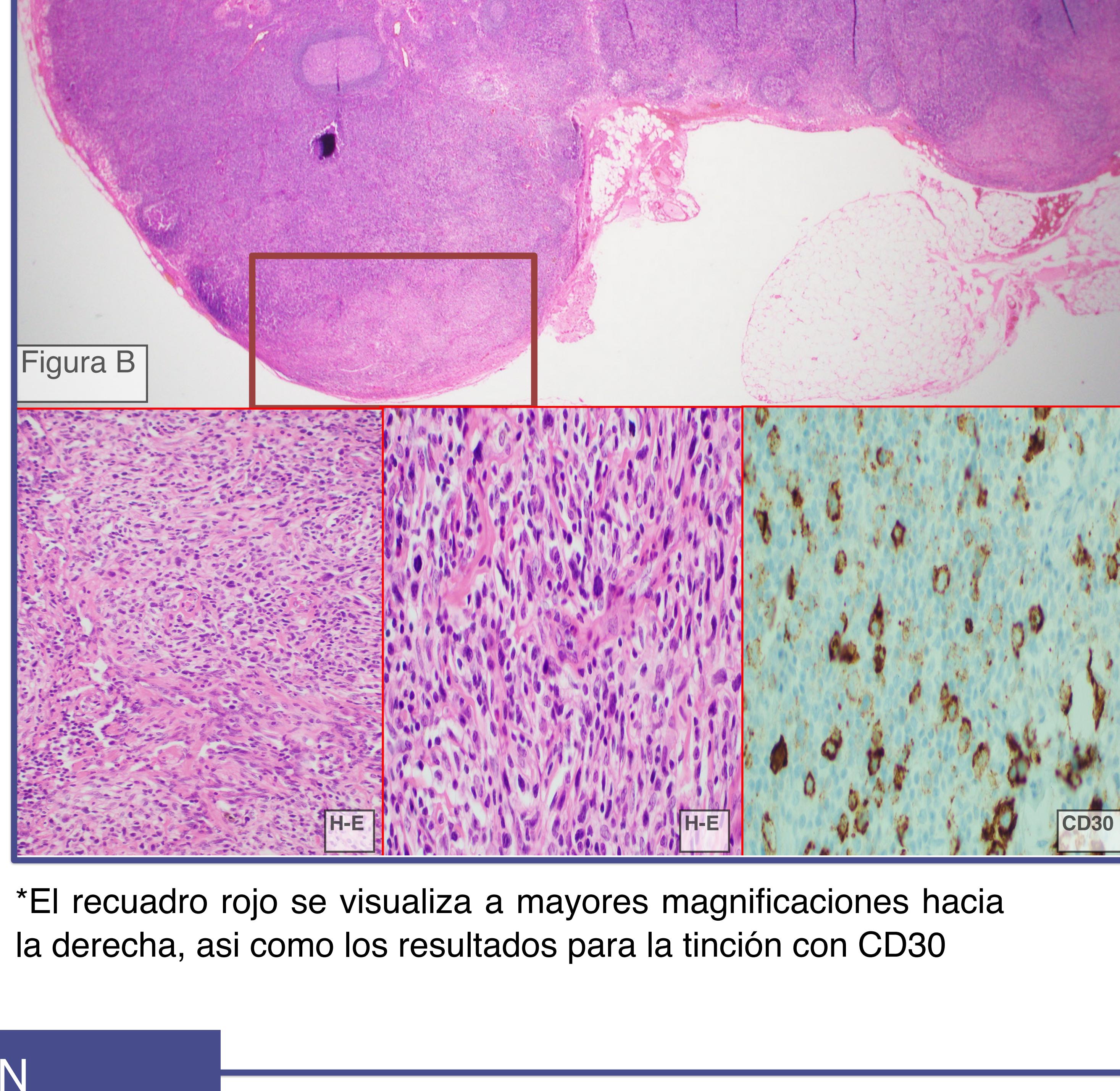
PRIMERA BIOPSIA

Presentamos el caso de una mujer de 46 años que en septiembre de 2023 debuta con lesiones cutáneas que microscópicamente muestran hiperplasia psoriasisiforme epidérmica con elongación regular de las crestas y adelgazamiento de las placas suprapapilares (figura A). Hay infiltrado dérmico de linfocitos con epidermotropismo franco, que muestran un inmunoperfil: CD3+, CD4+, CD5+, CD20-, CD8- (figura B) y CD30- (figura C). Se diagnosticó como MF en fase de placa.



SEGUNDA BIOPSIA

En febrero de 2024, con sospecha de SS, la paciente es sometida a un linfadenectomía inguinal que microscópicamente reveló, en los senos subcapsulares, una proliferación linfoide atípica heterogénea constituida por células grandes CD30+ (figura D), lo que se interpreta como una transformación a células grandes de la MF.



*El recuadro rojo se visualiza a mayores magnificaciones hacia la derecha, así como los resultados para la tinción con CD30

DISCUSIÓN

El buen pronóstico habitual de la MF puede verse alterado por la transformación a un linfoma de células T grandes (T-MF). La incidencia de esta transformación es muy variable entre series, oscilando entre el 8% y el 55% de los pacientes con MF². Dmitrovsky et al³ clasificaron a la MF como transformada si había más del 50% de células grandes. Por otro lado, Cerroni et² al evaluaron la transformación sólo en estadio tumoral; por lo que la probabilidad de encontrar transformación citológica fue mayor. Los criterios para T-MF ahora están mejor definidos con al menos 1 biopsia de piel que muestra células grandes (≥ 4 veces el tamaño de un linfocito pequeño) que exceden el 25% del infiltrado o forman nódulos microscópicos⁴.

El reconocimiento de T-MF se facilita mediante la identificación del componente de células cerebriformes displásicas, pero a menudo requiere correlación de características inmunológicas y clínicas. Sin embargo, el diagnóstico histológico debe evitar 2 errores principales:

- En primer lugar, la dificultad para diferenciar los macrófagos de los linfocitos T grandes si no se realiza inmunohistoquímica. El pronóstico de la MF rica en histiocitos es similar al de la MF sin transformación⁵.
- En segundo lugar, puede ser difícil diferenciar la T-MF de la MF asociada con un trastorno linfoproliferativo CD30+, cuyo pronóstico es bastante bueno⁴.

Aunque la T-MF generalmente conserva un fenotipo de célula T, algunos antígenos se pierden mientras que se pueden expresar otros antígenos nuevos. Nuestra revisión de la literatura científica adicionalmente ha identificado la presencia de linfocitos B como un problema diagnóstico. El análisis combinado de la tinción de CD3 y CD20 ha demostrado que algunas células linfomatosas T en T-MF pueden tener un fenotipo CD20, como se informa en otros linfomas de células T poco comunes⁶.

Los mecanismos moleculares por los cuales se producen algunas transformaciones de MF no están definidos hasta la fecha.

En el trabajo de Diadamandidou et al⁵, la mediana de supervivencia desde el diagnóstico inicial de MF es de 37 meses para pacientes con T-MF en lugar de 163 meses para pacientes con MF no transformada, concluyendo que la MF transformada morfológicamente a una variante de células grandes se asocia con una supervivencia más corta.

El sistema de estadificación revisado de 2007 clasifica la presentación de la enfermedad en piel (T), ganglios linfáticos (N), vísceras (M) y sangre (B). Esta clasificación TNMB estratifica a los pacientes en aquellos con enfermedad en estadio temprano (estadio IA a IIA) o estadio avanzado (estadio IIB a IVB). Un tercio de los pacientes presenta enfermedad cutánea avanzada (T3-4), con una mediana de supervivencia de 35 a 56 meses⁷.

Los factores pronósticos más importantes en pacientes con T-MF, de acuerdo a tanto los estudios del presente como a los de mayor antigüedad, incluyen etapa avanzada en la transformación, expresión de CD30, MF foliculotrópica y mayor extensión de las lesiones cutáneas. Además, una transformación extracutánea inicial se asocia con un peor pronóstico que una transformación cutánea inicial⁷.

Como resultado, las pautas recientes de la Red Nacional Integral del Cáncer sugieren que se debe considerar un enfoque terapéutico más agresivo en pacientes con MF transformada en comparación con pacientes con el mismo estadio de MF sin transformación.

DISCUSIÓN

Actualmente, no existen terapias curativas para pacientes con MF. Para la enfermedad limitada a la piel, se pueden emplear terapias locales, mientras que las opciones en estadio avanzado como la transformación a linfoma de células grandes, incluyen quimioterapia sistémica que mayormente sólo permite un control paliativo temporal. Así mismo, de las múltiples variables analizadas a través de los años para establecer los grupos de riesgo, solo cuatro marcadores de pronóstico independientes indican una peor supervivencia, particularmente la transformación de células grandes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Medeiros LJ, O'Malley DP, Caraway NP, Vega F, Elenitoba-Johnson KSJ, Lim MS. Tumors of the lymph nodes and spleen. American Registry of Pathology Washington, DC; 2017.

2.Julia J, Scarsbrick et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoide and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. JCO [Internet] 2015;33 3766-3773. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438120/>

3.E Dmitrovsky, MJ Matthews, PA Bunn, et al. Cytologic transformation in cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with poor prognosis. J Clin Oncol., 5 [Internet] 1987 p. 208. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0023144007&origin=inward&txGid=b1347f4fe3405052cfcc4fc275d6c7>

4.Gómez Díez S, Pérez Oliva N. Micosis fungoide y síndrome de Sézary. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2011;92(5):193-206. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-micosis-fungoide-sindrome-sezary-articulo-13014774>

5.Salhany KE, Cousar JB, Greer JP, Casey TT, Fields JP, Collins RD. Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. Am J Pathol [Internet] 1988 Aug;132(2):265-77. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120641787?via%3Dihub#bib2>

6.Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoide/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal.. J Clin Oncol [Internet] 2010, vol. 28 31(pg. 4730-4739). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855822/>

7.Scarsbrick JJ, Prince HM, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoide and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. J Clin Oncol [Internet] 2015 Nov 10;33(32):3766-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979132/>

Placas Neurógenas Subgemales Hiperplásicas

Revisión de cuatro casos

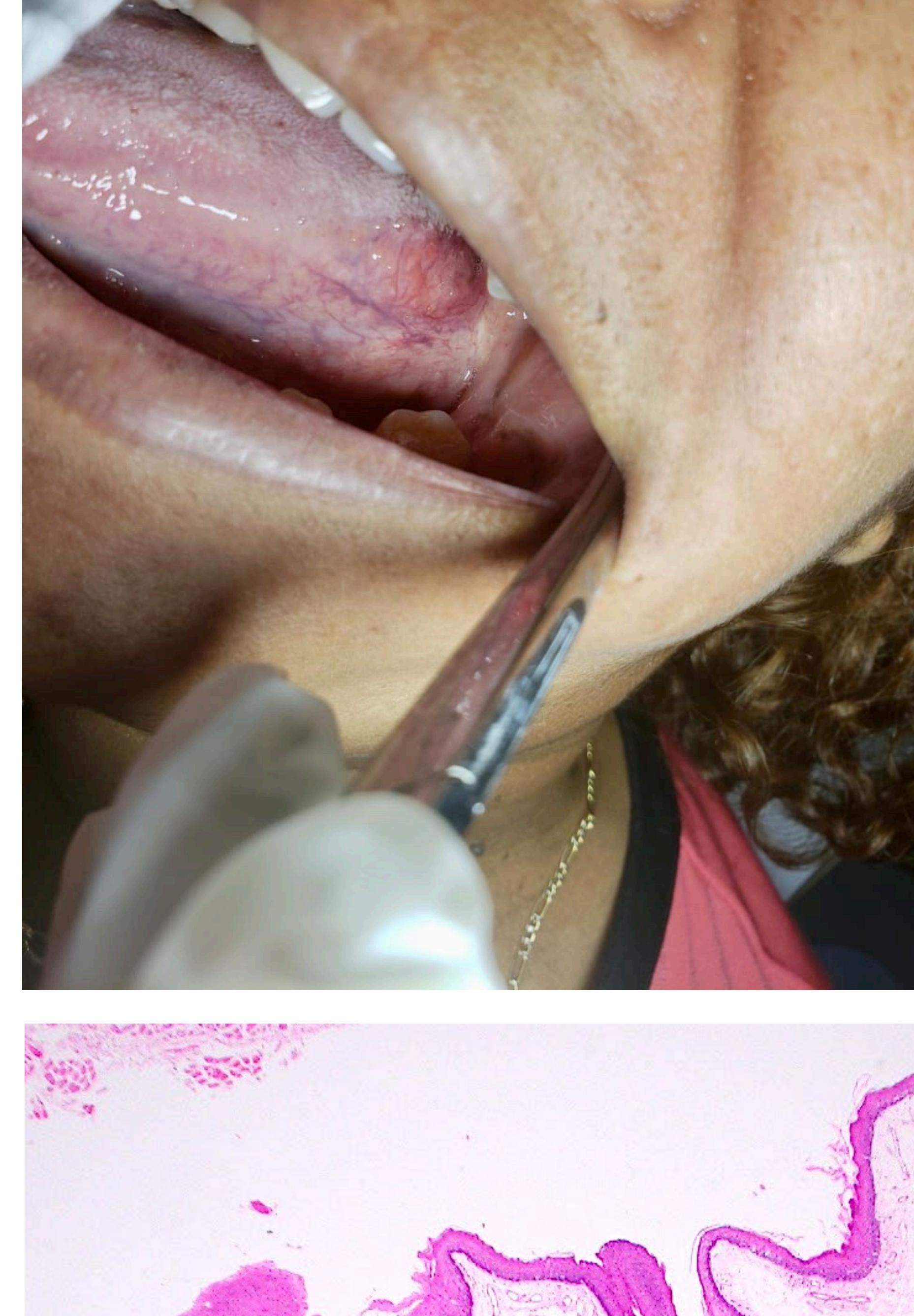
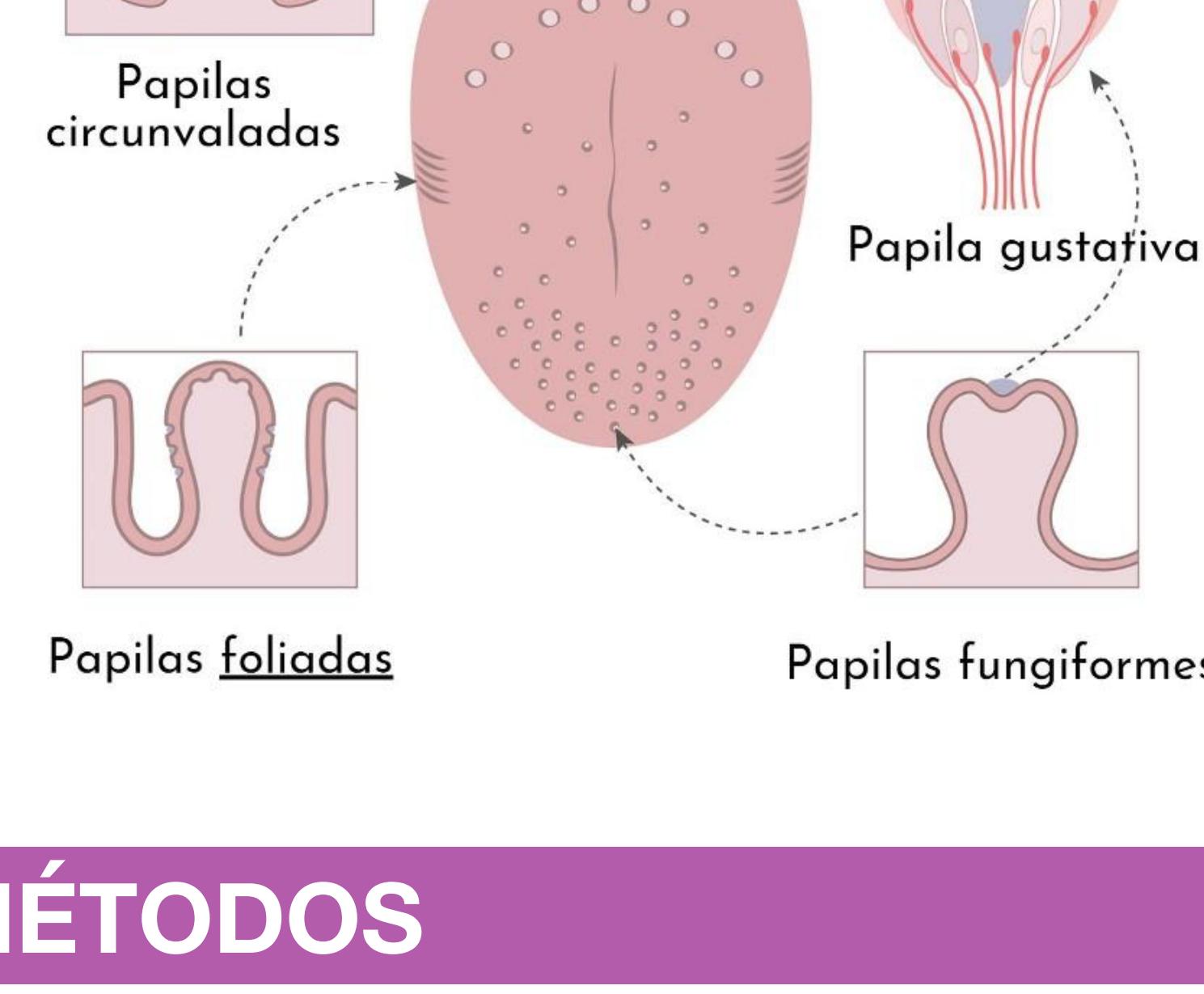
Contreras P, Robledo MC, Fernández I, Fernández MJ, Inuyama N, Contreras F.

Laboratorio de Patología Contreras Robledo. Clínica Universitaria Unión Médica.

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago de los Caballeros, República Dominicana.

INTRODUCCIÓN

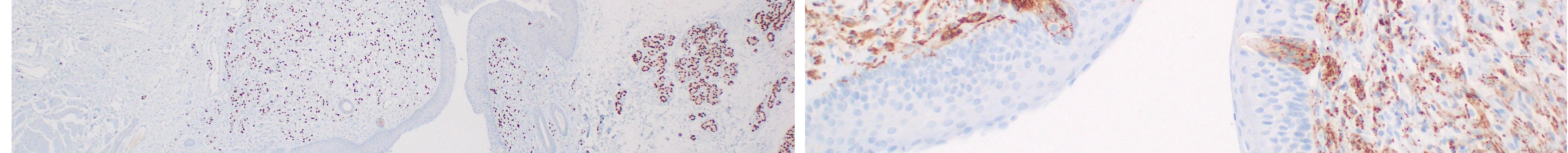
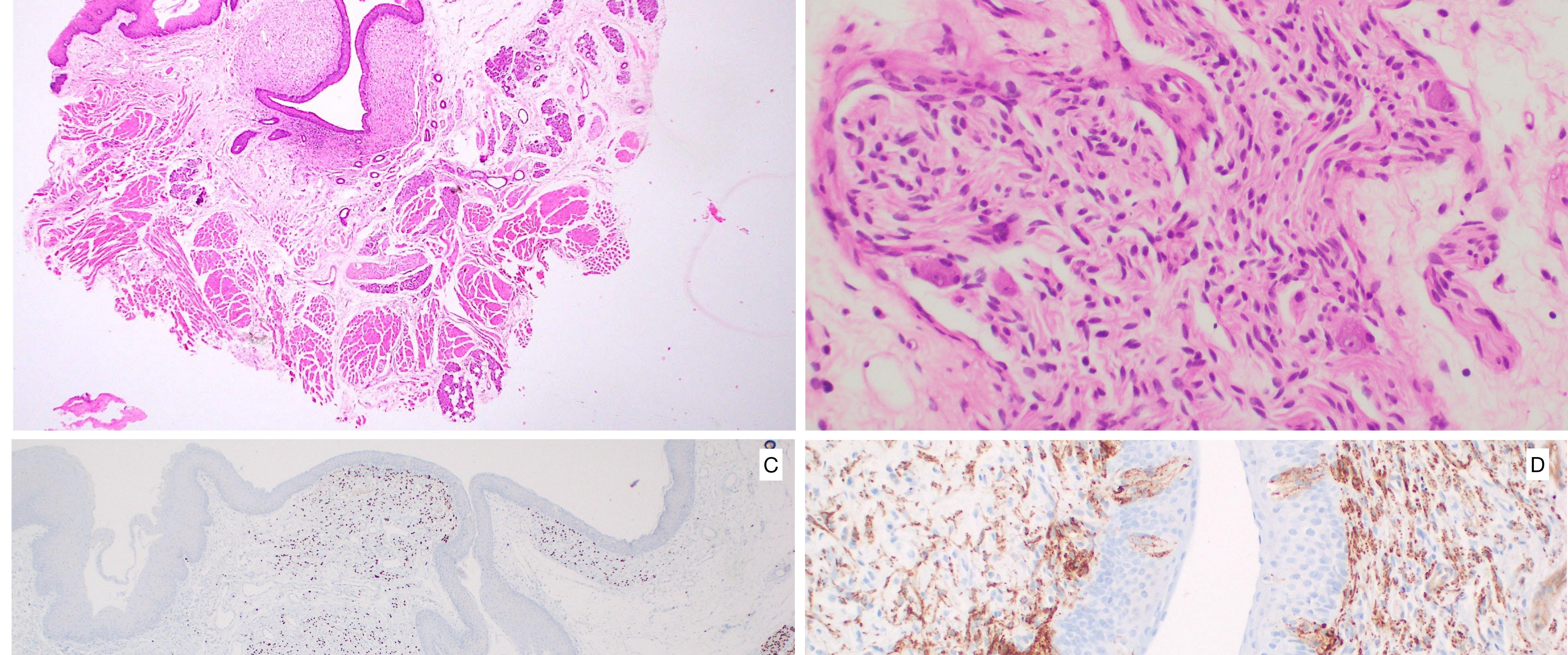
Las papilas foliadas son cuatro o cinco pliegues de la mucosa en los lados de la parte posterior de la lengua que albergan papillas gustativas y son rudimentarias en humanos. Las papillas están inervadas por fibras que forman un plexo nervioso con células ganglionares denominado placa neurógena subgemal. Ocasionalmente, este plexo prolifera y desarrolla un nódulo rojizo doloroso en el borde de la lengua. Para estos casos, McDaniel sugirió el término plexo nervioso subepitelial hiperplásico.



PACIENTES Y MÉTODOS

Presentamos cuatro pacientes, todas ellas mujeres, de entre 34 y 52 años, que acudieron a la consulta de cirugía oral y maxilofacial con quejas de dolor de varios meses de duración asociado a sensación de ardor en la lengua. La molestia era persistente con picos relacionados con el consumo de alimentos. Ninguna de ellas presentaba alteraciones del gusto. Ninguna tenía antecedentes de tabaquismo y solo consumían alcohol de forma esporádica. El examen intraoral mostró buena higiene bucal y un nódulo eritematoso en el borde lateral posterior de la lengua, dos en el lado izquierdo y dos en el lado derecho, con un diámetro máximo de 14 a 18 mm. En un caso, en el lado opuesto de la lengua, de manera simétrica, también se observó una placa rojiza ligeramente elevada.

Se realizó la extirpación quirúrgica del nódulo y el examen histopatológico reveló una papila foliada que consistía en una hendidura central cubierta por un epitelio estratificado no queratinizante con numerosas papillas gustativas. Subgemalmente se observó una proliferación de estructuras nerviosas onduladas en un estroma fibroso. No se observó infiltrado inflamatorio. En la porción más profunda, las estructuras nerviosas eran más evidentes, cubiertas con perineuro y mostraban ocasionales células ganglionares maduras dispersas pero sin agrupamiento en verdaderos paranganglios. Mas profundamente, las fibras nerviosas se entrelazaban con las glándulas salivales serosas que drenan en la hendidura (glándulas de Von Ebner). Las placas neurógenas tenían el perfil inmunohistoquímico esperado y las papillas gustativas fueron positivas para CK7.



A.- Papila foliada con hiperplasia del plexo subgemal. B.- Plexosubgemal hiperplásico con células ganglionares. C.- SOX10 D.- S100

Características Población

	CK7	S100	SOX10	Calretinina	CD56	Sinaptofisina	Cromogranina
Clon	1	6	11	7	4	6	3
Positividad	Papillas gustativas	Papillas gustativas y nervios	Solo nervios	Papillas gustativas y nervios			

DISCUSIÓN

El plexo nervioso subgemal de las papilas foliadas puede volverse hiperplásico manifestándose como un nódulo o una úlcera. Es más frecuente en mujeres con edades entre 31 y 77 años. Aunque puede ser asintomático, con frecuencia se manifiesta con sensación de ardor y dolor. Puede ser debido a un trauma crónico pero como en muchas ocasiones los pacientes no recuerdan haberlo padecido debe considerarse la posibilidad de un crecimiento hamartomatoso.

Puede confundirse con lesiones orales benignas y malignas, incluyendo papilitis foliada, quiste linfoepitelial, amígdala lingual y carcinoma de células escamosas, por lo que es necesaria una biopsia para el diagnóstico diferencial con otras lesiones benignas o malignas en la región posterolateral de la lengua.

Estudios recientes identificaron esta lesión en la región posterolateral de la lengua como un hallazgo incidental en asociación con quistes linfoepiteliales.

Cunha et al. (2021), basados en las características clínicas e histopatológicas de 132 quistes linfoepiteliales orales,

encontraron placas neurógenas subgemales hiperplásicas en el 11,3% de los 80 quistes ubicados en la lengua.

En todos nuestros casos se trató de lesiones reactivas en la papila foliada de la lengua, no asociada con el quiste linfoepitelial y frecuente infiltradolinfoplasmocitario.

Como ninguno de nuestros pacientes refirió historia de traumatismos pensamos que la naturaleza de esta lesión es más bien hamartomatosa.

Las características microscópicas de esta lesión con proliferación de células fusiformes rodeadas por colágeno y una región profunda con haces nerviosos irregulares y presencia ocasional de células ganglionares, sugieren otros tumores neurales benignos como el ganglioneuroma, neurofibroma o el neuroma traumático. Por otro lado, Val Bernal et al. (2006) reportaron un caso de SNP en una papila circunvalada lingual de la lengua asociado con hiperplasia seudoepitelomatosa en la autopsia y señalaron que el conocimiento del espectro morfológico del SNP es esencial para evitar el diagnóstico erróneo como carcinoma de células escamosas.

Referencias bibliográficas:

- Meirelles, D.P., Felix, F.A., de Sousa, S.F. et al. Subgemmal neurogenous plaque: a series of six cases and a literature overview. *Oral Maxillofac Surg*. 2024; <https://doi.org/10.1007/s10006-024-01211-8>
- R.K. McDaniel, Subepithelial nerve plexus (with ganglion cells) associated with taste buds, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 87 (1999) 605–609.
- A. Triantafyllou, P. Coulter, Structural organization of subgemmal neurogenous plaques in foliate papillae of tongue, *Hum. Pathol.* 35 (2004) 991–999.
- L.A. Gueiros, J.E. Leon, M.A. Lopes, O.P. de Almeida, J. Jorge, Subgemmal neurogenous plaque associated with burning tongue: report of two cases and review of the literature, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 37 (2008) 773–776.
- L.A. Gueiros, J.E. Leon, J.C. Leao, M.A. Lopes, J. Jorge, O.P. de Almeida, Subgemmal neurogenous plaque: clinical and microscopic evaluation of 7 cases, *Oral Surgery Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.* 108 (2009) 920–924.
- Gonzaga AKG, Moreira DGL, Sena DAC, Queiroz LMG, M.L.D.de S. Lopes, L.B. de Souza, Subgemmal neurogenous plaque of the tongue: a report of three cases, *Oral Maxillofac Surg* 21 (2017) 351–355.
- D. Heguedusch, L. Felipe, O. Maciel, S.V. Oliveira, M. Custodio, F. Daumas Nunes, et al., Clinical aspects of tongue subgemmal neurogenous plaque: surgical treatment of two symptomatic cases, *J. Oral Diagn.* 4 (2019) 1–4.
- Bernal, J.Rivadulla,M.F.Garjo,Lingual subgemmal neurogenous plaques with pseudoeptihelialomatous hyperplasia: incidental pseudomalignant condition, *Pathol. Int.* 56 (2006) 462–465.
- L.V.Coelho,TarquiniãoSBC,GomesAPN,etal.K.D.daSilva,A.M.do Couto,M.C.F. de Aguiar, Clinicopathological and immunohistochemical features of the oral lymphoepithelial cyst: a multicenter study, *J. Oral Pathol. Med.* 49 (2020) 219–226.
- A.C.A. Pellicioli, F.P. Fonseca, R.N. Silva, L.A.M. Gueiros, O.P. de Almeida, P. Vargas, et al., Histomorphometric characterization of subgemmal neurogenous plaques, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 123 (2017) 477–481.
- J.L.S. Cunha, A.L.O.C. Roza, V.M.S. Cruz, J.L. Ribeiro, I.L. Cavalcante, et al., Oral lymphoepithelial cyst: a collaborative clinicopathologic study of 132 cases from Brazil, *Head Neck Pathol.* (2021), <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01352-2> published online ahead of print.
- M. Custodio, P.L. Tobouti, B. Matuck, S.C.O.M. de Sousa, Incidental finding of subgemmal neurogenous plaque upon retrospective evaluation of oral lymphoepithelial cysts, *Oral Maxillofac. Surg.* 22 (2018) 429–433.