



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**ESTUDIO DE TÉCNICAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA
LA TIPIFICACIÓN DEL SARCOMA NEUROGÉNICO
Y EL SARCOMA DE KAPOSI**

**AUTORES:
MILANO, THAINYS
NÚÑEZ, JHON
PAREDES, MARÍA
ROBLEDO, YASMIRELY**

TUTOR: JOSÉ LUIS ALLES URIZAR

VALENCIA, OCTUBRE 2013



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Trabajo Monográfico titulado:

**ESTUDIO DE TÉCNICAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA
LA TIPIFICACIÓN DEL SARCOMA NEUROGÉNICO
Y EL SARCOMA DE KAPOSI**

Presentado por los bachilleres:

Milano, Thainys	C.I.: 20.722.238
Núñez, Jhon	C.I.: 19.919.298
Paredes, María	C.I.: 21.457.281
Robledo, Yasmirely	C.I.: 18.360.606

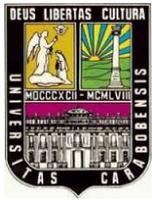
Fue leído el trabajo monográfico y se considera que cumple con los parámetros metodológicos exigidos para su aprobación. Sin más a que hacer referencia, se firma a los 15 días del mes de octubre del año 2013.

Prof.....

C.I.Nº.....

Firma del tutor

(O Representante de la Comisión Revisora)



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
DIRECCION DE ESCUELA
COMITÉ DE INVESTIGACION Y PRODUCCION INTELECTUAL



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Quienes suscribimos, Prof. Lisbeth Loaiza, Directora de Escuela; y Prof. Maira Carrizales, Coordinadora del Comité de Investigación y Producción Intelectual de la Escuela. Hacemos constar que una vez obtenidas las evaluaciones del tutor, jurado evaluador del trabajo en la presentación escrita y jurado de la presentación oral del trabajo final de grado titulado: ESTUDIO DE TÉCNICAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA LA TIPIFICACIÓN DEL SARCOMA NEUROGÉNICO Y EL SARCOMA DE KAPOSI, presentado como requisito para obtener el título de Técnico Superior Universitario en Histotecnología, el mismo se considera aprobado.

En Valencia, a los veintiún días del Mes de Octubre del año Dos Mil Trece.

Prof. Lisbeth Loaiza

Directora

Prof. Maira Carrizales

Coordinadora



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO



**ESTUDIO DE TÉCNICAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA
LA TIPIFICACIÓN DEL SARCOMA NEUROGÉNICO
Y EL SARCOMA DE KAPOSI**

TUTOR METODOLÓGICO
JOSÉ LUIS ALLES URIZAR

AUTORES:
MILANO, THAINYS
NÚÑEZ, JHON
PAREDES, MARÍA
ROBLEDO, YASMIRELY
FECHA: OCTUBRE, 2013

RESUMEN

Dada la necesidad que tiene el servicio patológico venezolano de contar con herramientas diagnósticas eficaces para analizar fenómenos patológicos, se procedió a desarrollar un estudio cuyo objetivo generatriz fue determinar la importancia de la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica como herramienta de uso patológica para la tipificación de los sarcomas Neurogénico y de Kaposi. Metodológicamente, el estudio se abordó a través de un trabajo documental, estudiando aspectos relacionados al estudio. En primer lugar, en qué consiste la técnica de la inmunohistoquímica, es decir, un procedimiento histopatológico basado en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico específico mediante una enzima. Además, se presentó los métodos aplicados en esta técnica, como son la inmunofluorescencia y la inmunoperoxidasa, que pueden utilizarse según la disponibilidad muestral. Posteriormente, se precisó lo relacionado con el sarcoma de Kaposi, mediante una definición para conocer sobre esta patología. Asimismo, se definió lo concerniente al sarcoma neurogénico, o tumores malignos que se originan de los tejidos conectivos extravasculares y extraesqueléticos. Seguidamente, se expusieron trabajos documentales, como el presentado en el Instituto Nacional de Oncología de Cuba, cuyo objetivo fue determinar la coincidencia diagnóstica entre el diagnóstico morfológico y las técnicas inmunohistoquímicas, tendientes a analizar las discrepancias y divergencias entre ambos métodos. A través del mismo, se demostró que la inmunohistoquímica resultó ser una técnica útil para confirmar el diagnóstico en más de la mitad de los pacientes, mientras que en el 29% de los casos sirvió para modificar el diagnóstico previo realizado a través de estudios morfológicos.

Palabras Clave: Inmunohistoquímica, Sarcoma de Kaposi, Sarcoma Neurogénico.



UNIVERSITY OF CARABOBO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL OF BIOMEDICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY
T.S.U. HISTOTECHNOLOGY
WORK MONOGRAPHIC



IMMUNOHISTOCHEMISTRY STUDY TECHNIQUES FOR
NEUROGENIC SARCOMA CRIMINALIZATION
AND SARCOMA KAPOSI

METHODOLOGY TUTOR
JOSÉ LUIS ALLES URIZAR

AUTHORS:
MILANO, THAINYS
NÚÑEZ, JHON
PAREDES, MARÍA
ROBLEDO, YASMIRELY
FECHA: OCTOBER, 2013

ABSTRACT

Given the need for the service to have pathological Venezuelan effective diagnostic tools to analyze pathological phenomena, we proceeded to develop a study whose objective was to determine the importance generating the application of immunohistochemistry as pathological use tool for typing the Neurogenic and Kaposi's sarcomas. Methodologically, the study was addressed through a documentary, studying aspects of the study. Firstly, what is the technique of immunohistochemistry, ie a histopathological process based on the use of a specific antibody, previously labeled by a specific chemical bond by an enzyme. Also presented are methods applied in art, such as immunofluorescence and immunoperoxidase that can be used as sample availability. Subsequently, it said related Kaposi's sarcoma, using a definition for this pathology. Also, as regards the defined neurogenic sarcoma, malignant tumors that originate from connective tissues and extraskelatal extravascular. Were then exposed documentaries, as presented in the National Cancer Institute of Cuba , whose objective was to determine the diagnostic agreement between morphological diagnosis and immunohistochemical techniques , aimed to analyze the discrepancies and differences between both methods. Through it, the immunohistochemistry showed that proved to be a useful technique to confirm the diagnosis in more than half of patients, whereas in 29% of cases used to amend the previous diagnosis made through morphological studies.

Key words: Immunohistochemistry, Kaposi's sarcoma, Neurogenic Sarcoma.

INTRODUCCIÓN

Las organizaciones de salud en Venezuela, necesitan contar con técnicas y procedimientos altamente eficientes para la determinación de diversas patologías que pudieran presentar distintos grupos de pacientes, de tal forma que el personal especializado disponga de la información pronta y fidedigna sobre el tipo de histopatología por el que éstos atraviesan, a los fines de planificar y administrar el tratamiento que mejor convenga para el restablecimiento de la salud del mismo. En el caso de diversos tipos de sarcomas que pudieran ser objeto de estudio en el área de patología, se debe hacer énfasis en los sarcomas neurogénicos y el sarcoma de Kaposi.

La inmunohistoquímica (IHQ) se ha convertido en una técnica auxiliar aplicada al diagnóstico de dichos tipos de sarcomas; Por tanto, el patólogo tiene la necesidad de precisar el diagnóstico histopatológico de lesiones benignas y malignas pseudosarcomatosas o sarcomatosas y poder diferenciarlas de neoplasias de otro origen.

Estas técnicas, se valen de la aplicación de los métodos de inmunoperoxidasa e inmunofluorescencia indirecta para la detección de los sarcomas neurogénico y de Kaposi. Sin embargo, algunos laboratorios basan su diagnóstico solamente en el reconocimiento de patrones morfológicos, debido a las limitaciones en la disponibilidad de estas técnicas.

Por otro lado, avances recientes en la inmunohistoquímica (IHQ), han logrado criterios precisos y reproducibles en la identificación los diferentes subtipos histológicos. Debido a que hay antígenos celulares localizados en la membrana, el núcleo o el citoplasma así como antígenos extracelulares, u otros factores capaces de influir en la demostración de antígenos pueden surgir diversos problemas técnicos y de interpretación al especialista en el área de patología.

De lo anteriormente planteado, surge una interrogante a la cual debe darse debida respuesta a través del desarrollo de los puntos contenidos en el presente trabajo documental, ¿Qué tan importante resulta la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica como herramienta de uso patológica para la tipificación de los sarcomas Neurogénico y de Kaposi?

DESARROLLO

Imunohistoquímica

Antes de pasar a la discusión sobre las técnicas de inmunohistoquímica, se considera conveniente aclarar y definir lo que es la histopatología, o anatomía patológica general, en virtud que los estudios relacionados con histoquímica son abordados desde el ámbito de esta disciplina de la medicina, por lo que resulta de fundamental importancia conocer sobre la misma.

Por tanto, la histopatológica se ocupa del estudio de los fundamentos y del desarrollo de los procesos de respuestas patológicas básicas, que van desde la adaptación celular a las modificaciones del entorno, las lesiones y la muerte celular, sus causas y sus consecuencias, los trastornos del crecimiento de las células, de los tejidos y de los órganos, así como las respuestas del individuo a las diversas lesiones causadas por agentes externos e internos y de los mecanismos de reparación de esas lesiones. Según la patología existen tres causas básicas que originan las enfermedades que son:

Inflamación: Son las enfermedades que terminan en -itis, como apendicitis.

Degeneración: Son las enfermedades que acaban en -osis, como artrosis.

Crecimiento celular descontrolado: Son las enfermedades que acaban en -oma, como melanoma.

O, dicho en otras palabras, es la rama de la medicina que se ocupa del estudio, por medio de técnicas morfológicas, de las causas, desarrollo y consecuencias de las enfermedades. El fin último de ésta es el diagnóstico correcto de biopsias, piezas quirúrgicas, citologías y autopsias. En el caso de la Medicina, el ámbito fundamental son las enfermedades humanas.

La inmunohistoquímica, (IHQ) supera a las técnicas convencionales en patología y es un método de diagnóstico y de investigación por el cual con el uso de anticuerpos específicos

contra antígenos tisulares es posible determinar con precisión y certera especificidad la presencia de ciertos antígenos en los tumores. Esta técnica sirve así para indicar la histogénesis de las neoplasias y es muy útil en los tumores poco diferenciados por cuanto el tratamiento de los tumores malignos dependerá del diagnóstico preciso de las neoplasias el cual solo se logra en muchas ocasiones a través de la IHQ.

El tratamiento de los linfomas y neoplasias del sistema linfohematopoyético dependerá igualmente de su tipificación y esta se hace en los tejidos a través de la IHQ. Algunas proteínas celulares y hormonas pueden servir como factores de pronóstico, o determinar si existen receptores hormonales en las células tumorales, o factores predictivos para el tratamiento que puede ofrecérsele a los pacientes.

El médico clínico, el oncólogo, el hematólogo, el cirujano, o el radioterapeuta, necesitan conocer con toda precisión la naturaleza de los tumores, porque los tratamientos son muy diferentes para los tumores benignos y malignos, y entre ellos hay grandes diferencias según su origen. En general, se puede asegurar que la sobrevida y el pronóstico de los enfermos con cáncer dependerá del tratamiento en función de un diagnóstico certero en el estudio microscópico de cada neoplasia.

Ahora bien aclarado este aspecto, se debe señalar que diversos autores plantean definiciones de la inmunohistoquímica, como por ejemplo en el manual buenastareas.com (1) donde se define como “un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo, para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina” (2).

Por su parte, en Buys, Torres e Hidalgo, señalan en el Manual de Patología General (2), que “Corresponde a un grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos marcados” (1)

Destacan los autores, que este conjunto de técnicas, que han sido tomadas tanto de la genética molecular como de la bioquímica, permite analizar fenómenos biológicos y patológicos en el nivel molecular. En dicha publicación se destaca que estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los correspondientes antígenos, por lo que la reacción es visible sólo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración.

Cabe destacar, que la inmunohistoquímica se vale de dos técnicas específicas para cumplir con su objetivo de localizar las células que tengan particular interés para el personal del servicio de patología, las cuales son: inmunofluorescencia, para la cual se utilizan como marcadores compuestos de fluoresceína que bajo luz ultravioleta emiten luz de longitud de onda visible, que depende de la naturaleza del compuesto. En este caso, el isotiocianato de fluoresceína emite luz verde amarillenta intensa. Estas técnicas necesitan muestras frescas y congeladas, sin fijación convencional, pues los antígenos están presentes en superficies celulares o son muy lábiles a la fijación en formalina.

La inmunofluorescencia directa, es decir con anticuerpos conjugados con fluoresceína, se aplica corrientemente en el diagnóstico de las enfermedades cutáneas en donde tiene indicación y utilidad muy precisas como en enfermedades ampollares, vasculitis y mesenquimopatías. Esta técnica pese a ser muy sensible, presenta inconvenientes como la falta de permanencia de la fluorescencia, requiere de microscopía especializada y el detalle morfológico es pobre. Para documentar cada caso, es necesario fotografiar la reacción.

La otra técnica de la cual se vale la histoquímica es la inmunoperoxidasa, en la que se utilizan como marcadores enzimas capaces de hacer cambiar de color un sustrato incoloro. Por ejemplo, las enzimas más frecuentemente utilizadas son peroxidasa y fosfatasa alcalina y los sustratos diaminobenzidina (color pardo), aminoetilcarbazol (color rojo) y nitroazul de tetrazolio (color azul). Estos marcadores pueden unirse (conjugarse) directamente al anticuerpo primario o bien indirectamente mediante otros anticuerpos (secundarios) o sustancias como biotina o proteína A. La inmunoperoxidasa es una técnica que se ha desarrollado ampliamente, debido a que se utiliza tejido fijado en formol y las reacciones

antígeno-anticuerpo que se encuentran en los cortes histológicos tienen carácter permanente, Situación contraria en la inmunofluorescencia, en donde se requiere tejido fresco, un microscopio especial y las reacciones son temporales, por lo tanto se requiere observar lo más pronto posible; en consecuencia esta técnica ha quedado restringida a lesiones cutáneas o renales de tipo autoinmune principalmente.

La inmunoperoxidasa es una herramienta de gran apoyo al diagnóstico, ya que permite diferenciar lesiones tumorales, o bien ayudar en el tratamiento y en el pronóstico. Como ejemplo de la primera situación estaría el tumor de células pequeñas y redondas que es la forma en que diagnostica por microscopia de luz, sin embargo en este diagnóstico cabrían las siguientes entidades: linfoma, rhabdomyosarcoma neuroendocrino, o sarcoma de Ewing entre otros, cada uno de estos tumores tiene una forma de tratamiento y pronóstico diferentes por tanto la precisión diagnóstica es crucial, aquí la inmunoperoxidasa permite arribar al diagnóstico preciso.

Con la utilización de alguna de las técnicas específicas (peroxidasa antiperoxidasa, fluoresceína, etc.), el complejo antígeno - anticuerpo así formado puede localizarse e identificarse en las muestras tisulares o citológicas a estudiar, con lo que se identifican los marcadores antigénicos característicos de distintas líneas de diferenciación y funcionalismo celular y se determina el tipo de célula involucrado en la muestra. Esto puede utilizarse para colocalizar una proteína de interés.

Sarcoma de Kaposi

Según lo señalado en la revista Conexión Cáncer (3) “El sarcoma de Kaposi hace que se desarrollen anomalías en los tejidos que se encuentran debajo de la superficie de la piel en cualquier parte del cuerpo o en las membranas mucosas de la boca, la nariz o el ano” (1). Se agrega, que estas anomalías de la piel se producen en los miembros inferiores en el 90% de los casos y aparecen como manchas o bultos elevados y con cambios de color que pueden ser desfigurantes pero rara vez producen molestias o dolor.

Asimismo, señalan que los sarcomas de Kaposi habitualmente no son potencialmente mortales ni discapacitantes, pero el problema pasa a serlo cuando el cáncer se extiende a los pulmones, el hígado o el tubo digestivo. El sarcoma de Kaposi metastásico se asocia a síntomas importantes, como sangrado del tubo digestivo o dificultades para respirar debidas a las metástasis pulmonares.

El sarcoma de Kaposi se produce por un tipo de virus herpes, el denominado virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV o HHV-8). Esta enfermedad se consideraba antes muy rara y afectaba fundamentalmente a varones mediterráneos o del Este de Europa. Sin embargo, en los últimos 20 años, la mayoría de los casos de sarcoma de Kaposi se han desarrollado en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Estos grupos tienen un sistema inmunitario debilitado, lo que les hace más vulnerables al virus que produce este tumor.

Las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo de sarcoma de Kaposi 450 veces mayor que el resto de la población. Cuando se produce sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA, el sarcoma progresa rápidamente y responde mal al tratamiento.

Otros grupos que sufren de supresión de la inmunidad también tienen un riesgo mayor de desarrollar sarcoma de Kaposi. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos, como el riñón, el corazón y el hígado, tienen un riesgo 128 veces mayor de desarrollar la enfermedad.

El virus que produce el sarcoma de Kaposi se transmite sexualmente, lo que explica la alta tasa de extensión entre varones homosexuales. Investigaciones recientes indican que la enfermedad parece producirse en familias, lo que sugiere un componente genético de susceptibilidad. Como la mayoría de los sarcomas de Kaposi se producen en pacientes con SIDA y pacientes trasplantados, la siguiente información de tratamiento se centrará en estos dos grupos.

De acuerdo con lo señalado en Doctorweb (4), se plantea que “Antes de diagnosticar un caso de sarcoma de Kaposi, el médico deberá realizar ciertas pruebas y preguntas para

evaluar de manera integral la condición de salud del paciente” (1).

En este sentido, para tipificar y diagnosticar el sarcoma de Kaposi se utilizan pruebas que examinan la piel, los pulmones y el tubo digestivo, específicamente las siguientes pruebas y procedimientos:

Examen físico y antecedentes: examen del cuerpo para comprobar los signos generales de salud, inclusive el examen de la piel y los ganglios linfáticos en busca de signos de enfermedad, como masas o cualquier otra cosa que parezca anormal. Se toma también los antecedentes médicos de las enfermedades y los tratamientos previos del paciente.

Biopsia: extracción de células o tejidos para que un patólogo las pueda observar bajo un microscopio y determine la presencia de signos de cáncer. La biopsia es la forma más efectiva de confirmar un diagnóstico de sarcoma de Kaposi. Se trata de un procedimiento en el que se toma una pequeña muestra de las células de la zona afectada.

Radiografía del tórax: radiografía de los órganos y huesos del interior del tórax. Un rayo X es un tipo de haz de energía que puede atravesar el cuerpo y plasmarse en una película que muestra una imagen del interior del cuerpo.

Endoscopia: Este procedimiento se lleva a cabo solo cuando se sospecha que el sarcoma de Kaposi se ha presentado en el interior del aparato digestivo.

Tomografía Computarizada: La tomografía computarizada es una opción de diagnóstico cuando se sospecha que el sarcoma de Kaposi se ha extendido hasta los nódulos linfáticos u otras partes internas del cuerpo.

Igualmente, como plantea en buenastareas.com (1), en relación con el diagnóstico preciso del sarcoma de Kaposi “Se deberá establecer con otras lesiones cutáneas que presenten vasos y células fusiformes en cantidades variables, tales como: acroangiodermatitis

(secundaria a oclusión venosa), granuloma piógeno, cicatrices, otros tumores vasculares, histiocitomas fibrosos benignos o malignos, otros sarcomas# (2).

Neurosarcoma

El sarcoma neurogénico, se refiere a una variedad de tumor maligno que surge a partir de los nervios cutáneos pequeños, es localmente agresivo, y tiene potencial para la metástasis. Las características histopatológicas incluyen células proliferantes atípicas en huso con núcleos delgados, cerosos y puntiagudos, áreas hipocelulares, y áreas que presentan espirales organizados de proliferación fibroblástica. Estos tumores tienden a presentarse en la infancia, y a menudo se asocian con la neurofibromatosis.

Como lo comenta Mosarieta (5) “Los sarcomas de partes blandas constituyen un reto diagnóstico para los patólogos por su diversidad en tipos y subtipos con similitud morfológica que se superponen haciendo muy difícil el diagnóstico diferencial entre ellos, por lo cual es necesario el uso de técnicas diagnósticas auxiliares como la inmunohistoquímica para poder tipificar correctamente estas neoplasias.

Los sarcomas fusiformes constituyen más del 50% del total de neoplasias malignas mesenquimales e incluyen una gran variedad de tipos histológicos, con patrones morfológicos que se superponen, y un comportamiento heterogéneo y pronóstico variable aún para un mismo tipo histológico; por ello, el valor pronóstico de la clasificación morfológica convencional es limitado, representando un problema diagnóstico para el patólogo, siendo muy importante el uso de técnicas especiales como es la inmunohistoquímica.

En igual caso están los sarcomas pleomórficos, grupo de tumores con similar morfología, a los que resulta muy difícil tipificarlos, evitando así sobre-diagnosticar el Histiocitoma fibroso maligno (HFM), separarlo de otros subtipos como los sarcomas miogénicos de peor pronóstico y curso más agresivo; y además diferenciarlos de otros tumores no mesenquimales como carcinomas sarcomatoides, linfomas y melanomas.

Para la adecuada interpretación de los inmunorreactantes los patólogos deben de estar familiarizados con la localización celular y subcelular de los anticuerpos. Hay antígenos celulares localizados en la membrana, el núcleo o el citoplasma así como antígenos extracelulares. Debido a la gran variedad de factores capaces de influir en la demostración de antígenos pueden surgir diversos problemas técnicos y de interpretación.

Enfoques documentales que evidencian la importancia de la inmunohistoquímica como herramienta diagnóstica de sarcomas Neurogénico y de Kaposi.

El estudio de las técnicas inmunohistoquímicas como herramienta diagnóstica en el servicio de histopatología, no es una necesidad exclusiva del personal especializado en esta área que desarrolla funciones en Venezuela, sino que en diversos ámbitos regionales, se han desarrollado investigaciones similares, a los fines de determinar la relevancia que adquiere la aplicación de dichas técnicas. Un ejemplo de ello, es el trabajo presentado por Souto, Ramírez, Franchescutti y Soto (6), quienes señalan en su trabajo llevado a cabo en el Instituto Nacional de Oncología de Cuba, lo siguiente.

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son tumores malignos que se originan de los tejidos conectivos extravasculares y extraesqueléticos, incluyendo el sistema nervioso periférico. Este tipo constituye el 1% de todos los tumores. Los SPB comparten una característica clínica importante: su frecuente incidencia durante la infancia y la adolescencia. Los autores acotan que la mayoría de estos tumores no tienen etiología definida, aunque múltiples factores asociados y predisponentes se han identificado: radiaciones ionizantes, predisposición genética (enfermedad de Von Recklinhausen, retinoblastoma, poliposis colónica familiar, etc.), exposición química (ácido femoxiacético, thorotrast, arsénico, entre otros), linfedema crónico.

Añaden, que estos tumores pueden aparecer en cualquier sitio del organismo, el 50 % sin embargo, aparece en extremidades. Además, se clasifican de acuerdo a los tejidos normales que mimetizan. El Sarcoma Neurogénico (SN) es una variedad de los mismos. Es un tumor extremadamente raro ya que representa del 1 al 2% de los tumores de los nervios

periféricos con transformación maligna. Se sabe además que aproximadamente el 5 % de los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) desarrollan SN.

Siguiendo con el trabajo de Souto, Ramírez, Franchescutti y Soto (6), los mismos presentaron un caso clínico donde se evaluó la condición, desde el punto de vista patológico, de un paciente de sexo masculino, de 17 años de edad, motivado a la presencia de una tumoración en la región posterior de muslo izquierdo.

En dicho trabajo, los autores concluyeron que el valor pronóstico de la clasificación histológica de los sarcomas de partes blandas es limitado, basándose solo en el diagnóstico realizado en secciones teñidas con H&E. por tanto, consideran indispensable el uso de técnicas complementarias como la inmunohistoquímica. En este estudio se comparó la concordancia entre el diagnóstico morfológico e inmunohistoquímico, en 109 casos de sarcomas fusocelulares y pleomórficos diagnosticados. El diagnóstico fue realizado por 3 patólogos indistintamente con técnicas de H&E y posterior confirmación con inmunohistoquímica.

Solo se obtuvo una concordancia diagnóstica del 58% en los casos de sarcomas fusocelulares, siendo mas baja la coincidencia en el grupo de los leiomiomas (33%). Dentro de los sarcomas pleomórficos solo el 59% de los casos fueron tipificados correctamente mediante técnicas morfológicas básicas, obteniéndose una reclasificación del 100% de los casos cuando se realizó el análisis inmunohistoquímico. El estudio señalado confirma la necesidad imprescindible del empleo de la inmunohistoquímica para el diagnóstico de los sarcomas Neurogenicos y de Kaposi, siendo una técnica esencial para determinar el pronóstico y la terapéutica de estos sarcomas.

Otro trabajo consultado fue el presentado por Mosarieta (5) en el que expone una serie de consideraciones relacionadas con la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas en el diagnóstico de los sarcomas neurogénicos. Destaca la autora, que en su estudio se hizo una correlación entre el diagnóstico realizado en 200 casos de Sarcomas de partes blandas o neurogénicos en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Oncología de la

Habana, con técnicas de H&E (se excluyeron 23 por ausencia de datos en las historias clínicas y mala fijación de algunas muestras) y los resultados obtenidos al realizarle un panel de inmunohistoquímica en el Departamento de Patología de la Universidad de Valencia.

El objetivo del estudio fue determinar la coincidencia diagnóstica entre el diagnóstico morfológico y el obtenido mediante técnicas inmunohistoquímicas, a los fines de analizar las discrepancias y divergencias entre ambos métodos. Además, se hizo un análisis univariado para identificar posibles factores pronóstico que influyen en la supervivencia de este grupo de pacientes. La clasificación morfológica de los tumores de partes blandas de la serie mostró una predominancia de los sarcomas pleomórficos, seguidos por los sarcomas fusocelulares y a continuación y en orden decreciente los sarcomas de células redondas, los sarcomas mixoides y los sarcomas epitelioides.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos, por la inmunohistoquímica se demostró que la misma es una técnica útil para confirmar el diagnóstico en más de la mitad de los pacientes. Asimismo, se demostró que el 29% de los casos sirvió para modificar el diagnóstico y resultó esencial para definir el diagnóstico en aquellos casos en los que no se pudo precisar su tipo histológico (9%) por técnicas de H&E.

Otro trabajo consultado fue el aportado por Cruz, Navarro, Guerra¹, García, Molina y Llombart-Bosch (7). Para fines de este trabajo se estudiaron 480 casos de TPB diagnosticados en el laboratorio con el auxilio de la IHQ durante los años 1998 hasta noviembre del año 2003. En el mismo se destacó la importancia de los diferentes anticuerpos utilizados y los criterios clínicos y patológicos que privaron para hacer el diagnóstico inmunohistoquímico de estas neoplasias. Igualmente se señalarán algunos nuevos anticuerpos a ser incorporados a las labores diagnósticas y recientes avances en biología molecular y citogenética que pueden contribuir a facilitar el diagnóstico de los TPB.

En cuanto a la concordancia diagnóstica: el grupo de los sarcomas fusocelulares estuvo

constituido por 50 enfermos. El mayor número de ellos (18), fue clasificado histológicamente como sarcoma sinovial, de los cuales 8 fueron bifásicos y 10 monofásicos; la IHQ corroboró este diagnóstico en 16 casos (88,9%). Los dos restantes se reclasificaron como leiomioma epitelioide y tumor neuroectodérmico periférico (PNET) respectivamente, como se observa en la tabla 2. De 16 casos diagnosticados histológicamente como tumor maligno de vaina neural periférica (TMVNP), 5 fueron reclasificados como leiomiomas al aplicarles los marcadores inmunohistoquímicos; 1 como sarcoma sinovial monofásico y 1 como fibrosarcoma. Respecto a los 12 tumores diagnosticados como leiomiomas, la tinción inmunohistoquímica reveló que 6 de ellos podían ser reclasificados como TMVNP, 1 como SS monofásico y 1 como rhabdomioma fusocelular (RF).

Mediante los resultados aportados por el estudio se destaca la eficacia que demuestra tener las técnicas inmunohistoquímicas como herramienta para tipificar o reclasificar diagnósticos que han sido obtenidos mediante técnicas convencionales, como el estudio por métodos morfológicos, lo que revela la necesidad de incorporar este tipo de técnicas en los laboratorios dedicados analizar muestras de pacientes con sospecha de estar presentando algún tipo de sarcoma, como el neurogénico o de Kaposi.

Otro trabajo consultado, fue el presentado por Béjar, Ayaipoma y Chián (8), en el cual se expone un caso clínico correspondiente a un paciente varón de 53 años, con un tiempo de enfermedad de cinco años, caracterizado por la aparición progresiva de nódulos de color parduzco, con superficie verrugosa en dorso de pie derecho, que se van extendiendo hasta la rodilla, algunos de ellos coalescen formando placas, posteriormente las lesiones se hacen bilaterales. Destacan los autores que desde los últimos cuatro meses las lesiones se han tornado dolorosas y otras drenan secreción purulenta fétida, presentándose además edema de ambos miembros inferiores hasta la raíz del muslo que dificulta la deambulación.

Al examen clínico paciente en regular estado general pálido, con funciones vitales estables y con edema de ambos miembros inferiores hasta la raíz del muslo. En casi toda la superficie de ambas piernas se observan múltiples lesiones nodulares exofíticas, de color

parduzco, algunas eritematosas y otras violáceas, firmes de superficie verrucosa que drenan secreción purulenta y mal oliente.

En los exámenes de laboratorio se evidenció anemia leve normocítica normocrómica (Hb: 11g/dl), hemograma y fórmula diferencial normales, VSG: 54mm/hora, ELISA VIH1 – VIH2 no reactivos y HTLV negativo. En la biopsia se halló proliferación neoplásica fusocelular, que formaba nidos compactos separados por un estroma de tejido conectivo. A mayor aumento se encontró disposición concéntrica de las células neoplásicas alrededor de vasos centrales; las células eran de núcleos alargados e hiper cromáticos, citoplasmas amplios, algunas con mitosis atípicas, notándose algunos glóbulos rojos atrapados entre la proliferación neoplásica. Se realizó inmunohistoquímica con anticuerpos para VHH-8 la cual resultó positiva.

El diagnóstico diferencial del SK clásico incluye principalmente la acroangiodermatitis (pseudosarcoma de Kaposi) la cual es una proliferación vascular benigna asociada a estasis venosa o malformaciones vasculares. La expresión de CD34 puede ayudar en el diagnóstico diferencial. La elección del tratamiento se basa en las dimensiones de la lesión, el estadio de la enfermedad, patrón de distribución y progresión. Algunas modalidades terapéuticas son:

Criocirugía, electrocauterización, curetaje, láser, terapia intralesional y exéresis quirúrgica, e inmunoterapia. La quimioterapia sistémica está reservada para pacientes con una enfermedad diseminada²⁹. La quimioterapia intralesional está indicada para SK confinado a piel o mucosa. El uso de vinblastina, bleomicina y etopósido ha mostrado un relativo buen control de las lesiones. La quimioterapia a base de doxorubicina liposomal pegilada, constituye una terapia menos tóxica que la terapia sistémica.

Como quedó demostrado mediante el caso clínico expuesto, la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica, fue altamente efectiva para el diagnóstico del sarcoma de Kaposi, lo cual permitió al personal especializado en histopatología planificar y señalar el tratamiento médico más adecuado a la condición que estaba presentando el paciente.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Una vez llevadas a cabo las indagaciones pertinentes, se cuenta con los fundamentos necesarios para dar respuesta a la pregunta generatriz, planteada en los siguientes términos ¿Qué tan importante resulta la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica como herramienta de uso patológica para la tipificación de los sarcomas Neurogénico y de Kaposi?

Con el trabajo se tienen bases para comprender la importancia de las técnicas inmunohistoquímicas, que permiten la identificación, sobre muestras tisulares o citológicas, de determinantes antigénicos característicos de distintas líneas de diferenciación y funcionalismo celular. Las mismas, son técnicas utilizadas en casos raros, cuando el patólogo no consigue identificar, por artificios histológicos comunes, el origen de las células antigénicas. Son usados marcadores inmunohistoquímicos específicos, donde cada anticuerpo va reaccionar con su debido antígeno. Al igual que la microscopía electrónica, la inmunohistoquímica posee técnicas que pueden aplicarse para refinar el diagnóstico en anatomía patológica.

Por lo tanto, los métodos inmunohistoquímicos son necesarios para el avance de los estudios de la medicina patológica y muy importantes para el diagnóstico de enfermedades raras, que se desconocen su etiología, como en el cáncer. Un ejemplo de ello, está referido a la necesidad de tipificar sarcomas como el neurogénico o de partes blandas, (SPB), los cuales son tumores malignos que se originan de los tejidos conectivos extravasculares y extraesqueléticos, representando el 1% de todos los tumores que se suelen diagnosticar en el país.

Por otro lado, se tiene el sarcoma de Kaposi, que son anomalías en los tejidos que se encuentran debajo de la superficie de la piel en cualquier parte del cuerpo o en las membranas mucosas de la boca, la nariz o el ano, los cuales pueden ser desfigurantes pero

rara vez producen molestias o dolor al paciente. Concretamente, es una enfermedad por la que se forman tumores malignos (cancerosos) en la piel, las membranas mucosas, los ganglios linfáticos y otros órganos.

El estudio de las técnicas inmunohistoquímicas enzimáticas ha demostrado su utilidad para una localización más precisa de las reacciones, ya que la tinción es permanente, estable, puede contrastarse y puede ser evaluada con microscopio de luz. Asimismo, el material estudiado puede archivarse por años sin pérdida de la intensidad de la reacción. Estas técnicas pueden aplicarse para refinar el diagnóstico en Anatomía Patológica. De igual manera, la inmunohistoquímica tiene utilidad diagnóstica en identificación y diferenciación y de marcadores pronósticos de neoplasias (marcadores tumorales), como por ejemplo, la posibilidad de identificación de los productos de oncogenes y de genes supresores de tumores con anticuerpos monoclonales, especialmente contra c-erbB-2, bcl-2, p21, Rb1 y p53; la identificación de marcadores de diferenciación como HMB-45 para melanocitos (melanoma), AE1 para carcinomas, vimentina para sarcomas y CD45 para leucocitos (linfomas).

En el mismo orden de ideas, a través del desarrollo del presente estudio, se demostró el valor de la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas para tipificar tumores malignos de partes blandas, a los fines de aplicar estrategias diagnósticas específicas para cada tipo tumoral y definir los factores pronósticos de cada tumor. Sin embargo, estas técnicas no están disponibles en todos los laboratorios de patología, por lo que su aplicación masiva es difícil.

En síntesis, esta técnica ha estado aportando relevancia en cuanto a la capacidad para ofrecer diagnósticos precisos, convirtiéndose en un arma indispensable que en manos de patólogos expertos en su interpretación aporta datos de importante valor no solo diagnóstico sino pronóstico y/o de orientación terapéutico. Es importante resaltar, que los argumentos derivados de los resultados del proceso de investigación permiten concluir (y con ello dar respuesta a la pregunta generatriz) que las técnicas de inmunohistoquímicas constituyen una herramienta de mucha importancia para el uso del patólogo, ya que a través

de ellas se logran diagnósticos más precisos de los que se con técnicas convencionales, como el uso de estudios morfológico de muestras, con especial aplicación en sarcomas Neurogenicos y de Kaposi.

Por tanto, la precisión diagnóstica alcanzada mediante el uso de estas técnicas permite abrir un abanico de oportunidades no sólo para el personal especializado en el área de histopatología, al aportar herramientas innovadoras y altamente efectivas, sino también a los pacientes, quienes tendrán la oportunidad de recibir tratamientos adecuados al diagnóstico y pronóstico al cual se haya llegado con el estudio de casos particulares

RECOMENDACIONES

Todos los hospitales de referencia que estudian y tratan a los pacientes afectos de SPB (incluidos países con problemas de desarrollo tecnológico, como la nación donde se ha desarrollado parcialmente el presente trabajo), han de contar con la infraestructura imprescindible histológica e inmunohistoquímica para efectuar el correcto diagnóstico de dichos casos.

Debido a que se ha demostrado que el valor pronóstico de la clasificación histológica de los sarcomas de partes blandas es limitado, basándose solo en el diagnóstico realizado en secciones teñidas con H&E, es ampliamente recomendable e indispensable el uso de técnicas complementarias como la inmunohistoquímica y/o patología molecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Serna C. La histopatología. [Serie online] 2012 Agosto [citado 08 octubre 2013]; 1 (3): [3 pantallas]. Disponible en URL: <http://www.buenastareas.com/ensayos/Inmunohistoquimica/5258542.html>
- (2) Diego J., Torres C., Hidalgo C. Interpretación básica de inmunohistoquímica. Características generales de diversos anticuerpos y su localización celular y subcelular. Patología General. Revista Latinoamericana 2007 jun 10: 2 (126)
- (3) Néreci A. Sarcomas. [Online] 2011 Sept. [citado 08 octubre 2013]; 1(2): [2 pantallas]. Disponible en URL: <http://conexioncancer.es/tipos-de-cancer/sarcoma/tratamiento-del-sarcoma-de-kaposi/>.
- (4) Parra Y. Sarcoma de Kaposi [online] 2010 Febrero [citado 08 octubre 2013] Disponible en URL: <http://www.doctorweb.org/enfermedades-a-z/s/sarcoma-de-kaposi>.
- (5) Mosarrieta, J. Caracterización Inmunohistoquímica de Sarcomas de Partes Blandas. [Online] 2010 Mayo [citado 08 octubre 2013]; 1(3): [3 pantallas]. Disponible en URL: <http://www.mastesis.com/tesis/caracterizaci-C3-B3n+inmunohistoqu-C3-ADmica+de+sarcomas+de+:85506#sthash.iLqpb8p5.dpuf>.
- (6) Souto L., Ramírez B. Franchescutti, E., Soto D. Sarcoma Neurogénico: Presentación de un caso. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 122. [Online] 2002 Diciembre [citado 08 octubre 2013]: 7(9) [9 pantallas] Disponible en URL: http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista122/sarcoma_neu.html.
- (7) Cruz J., Navarro, S. Guerra, M., García R., Lima M., Molina P., et al. Valor de la inmunohistoquímica en la tipificación de los sarcomas de partes blandas y su discordancia con el análisis histopatológico convencional: un estudio de casos procedentes del INO (Cuba). [Online] 2010 Septiembre [citado 08 octubre 2013]: 6(10) [10 pantallas] Disponible en URL: <http://www.pgmacline.es/revpatologia/volumen38/vol38-num3/38-3n04.htm>.
- (8) Béjar, C., Ayaipoma, A., Chián, C Casos Clínicos. Sarcoma de Kaposi Clásico. [Online] 2010 Marzo [citado 08 octubre 2013]: 4(9) [9 pantallas] Disponible en URL: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/folia/vol19_n1/pdf/a07v19n1.pdf.