

Limitaciones del diagnóstico histológico

Nuevas herramientas

Entre los más importantes, valiosos y precisos logros diagnósticos está el estudio histopatológico. Sin embargo, deben conocerse y razonarse con claridad sus limitaciones.

Palabras claves: Histopatología. Carcinomas. Sarcomas.

Doctores Ervin Essensfeld-Yahr y Félix J. Tapia

Cuando se espera el diagnóstico y no se obtiene una respuesta definitiva, se produce frustración tanto en el clínico como en el patólogo y por supuesto en el paciente. Este hecho es muy frecuente. El médico tratante debe entender las razones de esta situación.

Las lesiones inflamatorias son específicas cuando detectan el agente causal en sus cambios morfológicos.

A veces las lesiones sólo son sugestivas o compatibles con un diagnóstico o son sencillamente inespecíficas. Si el estudio histológico no es diagnóstico, la correlación con la clínica, la evolución y hasta la respuesta terapéutica pueden guiarnos hacia la meta diagnóstica.

En los tumores pueden surgir dificultades diagnósticas con las lesionesseudocarcinomas o pseudosarcomas.

Los tumores malignos de células redondas indiferenciadas plantean un listado diagnóstico diferencial que puede ir desde linfoma, pasando por carcinomas, hasta los sarcomas anaplásicos. Linfomas yseudolinfomas plantean la misma problemática. Es más, existen casos fronterizos que al final de su evolu-

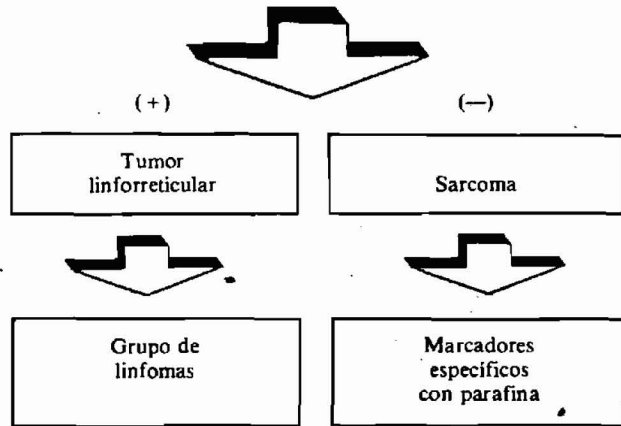
ción demuestran su progresión y ubicación como lesión maligna.

La integración clínica y anatomopatológica razona los planteamientos de diagnóstico diferencial que incluyen una estrategia de estudios adicionales especiales que irán estrechando el camino hacia el diagnóstico certero. Los estudios adicionales que generalmente se efectúan para aclarar problemas son de diferentes categorías: la tinción histológica convencional de hematoxilina y eosina puede complementarse con tricrómico de Masson, elástica, impregnación de plata, coloraciones metacromáticas, Giemsa, ácido-alcohol resistentes, rojo congo, coloraciones para calcio, etc.; igualmente el P.A.S. y el azul alciano sirven para el reconocimiento de mucopolisacáridos.

El doctor Essensfeld-Yahr es Patólogo, Sociedad Médica, Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela.

El doctor Tapia está vinculado al Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Biomedicina.

TUMOR MALIGNO INDIFERENCIADO			
Material fresco o fresco congelado			
Prequeratina	(+)	Todos los epiteliales	➡ Seguir las pruebas con parafina
Vimentina	(+)	Mesenquimatoso	➡ Antígeno común leucocitario



CLASIFICACION HISTOGENETICA (*)			
Prequeratina	(+)	➡	Escamoso. Urotelio Mesotelio. Mioepitelial
	(-)	➡	Negativo o débil Adenocarcinoma
CEA	(+)	➡	Adc. Gastrointestinal Pulmón, páncreas Biliar, urotelial Ca. medular tiroideo Mama (focal) Paget
	(-)	➡	Mesoteliomas Adc. de próstata Adrenal Tiroides Renal

(*) En material parafinico

TUMOR MALIGNO INDIFERENCIADO	
Material en parafina	
Prequeratina (+) • Escamoso • Urotelial • Mesotelial • Mioepitelial	CEA (+) • Epitelial
Negatividad no excluye epiteliales (son indiferenciados)	



GRUPO SANGUINEO ABH	
(+)	(-)
➡	➡
Evidencia epitelial	Evidencia sarcomatosa, excepto endotelio
Indiferenciado con S100 (+) fuerte	Melanoma maligno Para otros: adecuar morfología
Citoplasma con inmunoglobulina (+)	B. linfoma (-) no lo excluye

USO DE MARCADORES TUMORALES UNICOS PARA RESOLVER PROBLEMAS DE DIAGNOSTICO DIFERENCIAL EN LESIONES INDIFERENCIADAS (LA MORFOLOGIA Y LA CLINICA SIRVE DE APOYO)		
	Para	
Tiroglobulina	<input type="checkbox"/>	Tumor folicular tiroideo
Calcitonina	<input type="checkbox"/>	Tumor medular tiroideo
Antígeno prostático	<input type="checkbox"/>	Adenocarcinoma prostático
Fosfatasa ácida prostática	<input type="checkbox"/>	Adenocarcinoma prostático
Amilasa	<input type="checkbox"/>	Tumor ovárico seroso
Enolasa neuro específica	<input type="checkbox"/>	Tumor endocrino
Péptidos específicos	<input type="checkbox"/>	Tumor endocrino específico
α-feto proteína	<input type="checkbox"/>	Tumor del seno endodérmico Carcinoma hepatocelular
α-1 antitripsina	<input type="checkbox"/>	Tumor del seno endodérmico Carcinoma hepatocelular
Gonadotropina coriónica	<input type="checkbox"/>	Enfermedad trofoblástica

Limitaciones del diagnóstico histológico

USO DE COMBINACIONES DE MARCADORES PARA RESOLVER PROBLEMAS DE DIAGNOSTICO DIFERENCIAL		
Mesoteliomas vs. Adenocarcinoma	Prequeratina	→ (+) Mesotelioma
	CEA (+) Prequeratina (-)	→ ADC
Carcinoma vs. Carcinoma Urotelial Prostático	CEA (+) Antig. prost. (-)	→ Carcinoma urotelial
	Antig. prost. (+) ICEA (-)	→ Carcinoma prostático
Linfoepitelioma vs. Linfoma nasofaríngeo maligno	Prequeratina (+) Grupo sanguíneo (+)	→ Linfoepitelioma
	Inmunoglobulina (+)	→ Linfoma maligno
Glioma primario vs. Carcinoma (SNC) metastásico	Proteína ácida Gliofibrilar GFAP (+)	→ Glioma
	GFAP (-) GFAP (+) Prequeratina (+)	→ Carcinoma metastásico

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LOS TUMORES FUSOCELULARES DE LA PIEL	
Prequeratina (+)	→ Ca epidermoide fusocelular
Proteína S-100 (+)	→ Melanoma desmoplásico Sarcoma neurogénico
Antig. relac. factor VIII	→ Sarcoma de Kaposi
Proteína básica de la mielina	→ Sarcoma neurogénico

DIAGNOSTICOS HISTOGENETICOS DE LOS SARCOMAS INDIFERENCIADOS (*) (**)	
Prequeratina	→ Sarcoma sinovial Sarcoma epiteliode
Mioglobina	→ Rabdiosarcoma
Antig. relacionado con factor VIII	→ Angiosarcoma Kaposi
Grupos sanguíneos	→ Angiosarcoma Kaposi
Proteína S-100	→ Sarcoma neurogénico
Proteína básica de mielina	→ Sarcoma neurogénico
Miosina de músculo liso	→ Leiomiomasarcoma
α -1 antitripsina	→ Fibrohistiocitoma
(*) Todos son negativos con prequeratina, con excepción del sarcoma sinovial y el sarcoma epiteliode	
(**) Puede haber más de una línea de diferenciación	

El examen polariscópico, usando luz polarizada, permite localizar sustancias que poseen doble refracción, como depósitos lipídicos, urato en focos gotosos, cuerpos extraños como vidrio, madera y suturas.

En los últimos años el procedimiento que ha causado mayor impacto en el diagnóstico y caracterización celular es el método inmunocitoquímico, en donde se aprovecha la reacción antígeno-anticuerpo para demostrar sustancias o agentes específicos. Estos métodos que van desde la conocida inmunofluorescencia desarrollada por Coons en los años cuarenta hasta procedimientos inmunoenzimáticos como la inmunoperoxidasa.

La técnica de la inmunoperoxidasa se ha desarrollado con tal vigor que, definitivamente, ha producido un cambio revolucionario en la patología diagnóstica.

Si se tiene el anticuerpo apropiado, la tinción inmunocitoquímica es sin duda el mejor apoyo para el diagnóstico histopatológico por su versatilidad, sensibilidad y especificidad, superando muchas veces el análisis ultraestructural de las lesiones. En la actualidad se encuentran en desarrollo técnicas inmunocitoquímicas a nivel ultraestructural que, indudablemente, tendrán pronto su utilidad diagnóstica.

Debe quedar claro que estas son técnicas de apoyo y no sustituyen los criterios de evaluación anatómo-patológica. Igualmente es imprescindible, para no caer en los escollos inherentes al procedimiento, que este sea conocido, efectuado y evaluado por expertos.

Los métodos inmunoenzimáticos tienen notorias ventajas: se evalúan con microscopio de luz, pues se utilizan substratos cromogénicos y se logran muestras permanentes. Se usa material ya fijado y procesado en parafina y archivado por años en los laboratorios

Limitaciones del diagnóstico histológico

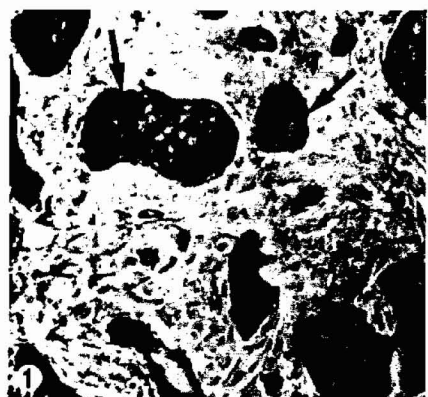


Figura 1. Glucagonoma, tumor de islote pancreático positivo para glucagón. Peroxidasa antiperoxidasa (PAP). 1000X.

Figura 2. Insulinoma. Inmunomarcaje para enolasa específica neuronal (NSE). PAP. 850X.

Figura 3. Inmunomarcaje para queratina en queratinocitos de piel normal. Avidina-biotina inmunoperoxidasa (ABC). 2000X.

Figura 4. Histiocitosis X. Abundantes células dendríticas positivas para el antígeno T6 (CD1). ABC. 400X.

permitiendo valiosos estudios retrospectivos.

La vasta gama de anticuerpos desarrollados contra antígenos celulares específicos ha permitido aclarar problemas diagnósticos en muchas enfermedades infecciosas, autoinmunes y tumorales.

La aplicación práctica de dicha técnica en el diagnóstico histológico y la clasificación neoplásica requiere un abordaje sistemático para ser eficiente en el análisis. Esta selección de pruebas con marcadores debe planificarse con un

concepto algorítmico para abarcar escalonadamente el diagnóstico diferencial.

Existen marcadores menos específicos para la clasificación general y marcadores específicos para el diagnóstico histogenético exacto, pero las fronteras no son tan claras y el conocedor debe seleccionar el anticuerpo determinado para el problema específico.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales por la técnica del hibridoma ha contribuido aún más a la obtención de anticuerpos mono-específicos para el análisis celular.

Sin embargo, muchos de estos anticuerpos por reconocer un solo determinante antigénico, únicamente funcionan en material fresco congelado cortado en criostato.

Si consideramos que el desideratum de la terapéutica ha sido el concepto de la "bala mágica" que va directo a curar, los procedimientos inmunocitoquímicos son la "bala mágica" del diagnóstico, inmunolocalizando a través de una sonda detectora el centro del blanco.

Se vislumbra en el futuro hasta la terapéutica por inmunolocalización.

Las figuras y diagramas esquematizan los pasos lógicos que se deben seguir para la clarificación diagnóstica de algunos problemas específicos.

Referencias

1. Lever W. F., Schaumburg-Lever G.: Laboratory Methods. Capítulo IV. En: *Histopathology of the Skin*. 6ta. edición, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1983.
2. Nadji M., Morales A. R.: *Immunoperoxidase Techniques. A Practical Approach to Tumor Diagnosis*. A.S.C.P. Press, Chicago, 1986.
3. Spicer S. S.: *Histochemistry in Pathologic Diagnosis*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1986.
4. Taylor C. R.: *Immunomicroscopy: A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
5. Gatter K. C., Cordeu J. L., Falini B., Ghosh A. K., Heryet A., Nash J. R. G., Pulford K. A., Moir D. J., Erber W. N., Stein H., Mason D. Y.: Monoclonal Antibodies in Diagnostic Pathology: Techniques and applications. *Journal of Biological Response Modifiers* 2: 369-395, 1983.
6. Polak J. M., Van Noorden S.: *Immunocytochemistry: Practical Applications in Pathology and Biology*. Wright-PSG, Boston, 1983. **IV**