

# CONSOLIDANDO PUENTES

SEAP-IAP



— XXV Congreso  
de la Sociedad Española  
de Anatomía Patológica  
y División Española de la  
International Academy  
of Pathology



— XX Congreso  
de la Sociedad Española  
de Citología

— I Congreso  
de la Sociedad Española  
de Patología Forense

## Linfadenopatias en pacientes con trastornos de la inmunidad

José Antúnez López

Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Clínico de Santiago

# VIH y CANCER

- S. Kaposi (1981).
- Linfoma no Hodgkin.
- Cáncer invasivo de cuello uterino.

**CANCERES DEFINITORIOS DE SIDA**

# TARGA 1996

- Cambiado el panorama (morbilidad y mortalidad).
- Se ha modificado el espectro de neoplasias en pacientes infectados por el VIH.
  - Disminución cánceres relacionados con el SIDA (no el de cérvix).
  - Aumento de cánceres no definatorios de SIDA.
    - Hodgkin.
    - Carcinoma anal invasivo.
    - Carcinoma pulmón.
    - Cáncer piel.
    - Hepatocarcinoma.
    - Carcinomas orofaríngeos.
- La mayor supervivencia de los pacientes no explica por si sola este incremento.

# Patogénesis de CNDS

- Muy variable.
- La mayoría están relacionados con virus oncogénicos.
- Otros a factores ambientales: tabaco, exposición solar
- Estos tumores son más frecuentes en pacientes con SIDA que en la población general

# CÁNCERES EN PACIENTES VIH

## Definitorios de SIDA

- **Sarcoma de Kaposi**
- **Linfoma No-Hodgkin (sistémico y del SNC)**
- **Carcinoma cervical invasivo**

## Virus

**HHV-8**

**EBV, HHV-8**

**HPV**

## No Definitorios de SIDA

- **Cáncer anal**
- **Enfermedad de Hodgkin**
- **Leiomiomasarcoma (pediátrico)**
- **Carcinoma escamoso (oral)**
- **Carcinoma de células de Merkel**
- **Hepatocarcinoma**

**HPV**

**EBV**

**EBV**

**HPV**

**MCV**

**HBV, HCV**

# MODIFICACIONES EN LA INCIDENCIA DE CÁNCERES EN LA ERA HAART

- **Sarcoma de Kaposi**
- **Linfoma SNC**
- **Linfoma no Hodgkin (NHL)**
  
- **Linfoma de Hodgkin (HD)**
- **Cancer C.Utero**
- **Cancer Anal**
- **Cancer Pulmón**
  
- **Prostata**
- **Mama**
- **Hepatoca**



# INGRESOS HOSPITALARIOS DE PACIENTES VIH CON CANCER-PERIODO 1998-2010

Nº Ingresos=278

Pacientes (n=954) Tumores (93)	ADCs (n=42)—45,1%	NADCs (n=51)—54,8%
<b>Sexo</b>	S. Kapossi (n=12)	L-H (8) Ca.Pulmón (8)
Hombres n=67 (73,6%) Mujeres n=24 (26,3%)	L.N.H (n=21)	O.R.L (6) Adenoca.tubo digestivo (7)
<b>Edad</b>	Ca.C.Utero (n=9)	Mama (5) Hepatoca. (4) Canal anal (4) Urotelio (3) Próstata (1)
Hombres - 43,7 (26-83)		Tiroides (1)
Mujeres - 43,3 (27-66)		Glioblastoma (1)

---

# Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis



Andrew E Grulich, Marina T van Leeuwen, Michael O Falster, Claire M Vajdic

## Summary

**Background** Only a few types of cancer are recognised as being directly related to immune deficiency in people with HIV/AIDS. Large population-based studies in transplant recipients have shown that a wider range of cancers could be associated with immune deficiency. Our aim was to compare cancer incidence in population-based cohort studies of people with HIV/AIDS and people immunosuppressed after solid organ transplantation.

**Methods** Two investigators independently identified eligible studies through searches of PubMed and reference lists. Random-effects meta-analyses of log standardised incidence ratios (SIRs) were calculated by type of cancer for both immune deficient populations.

**Findings** Seven studies of people with HIV/AIDS (n=444172) and five of transplant recipients (n=31977) were included. For 20 of the 28 types of cancer examined, there was a significantly increased incidence in both populations. Most of these were cancers with a known infectious cause, including all three types of AIDS-defining cancer, all HPV-related cancers, as well as Hodgkin's lymphoma (HIV/AIDS meta-analysis SIR 11.03, 95% CI 8.43–14.4; transplant 3.89, 2.42–6.26), liver cancer (HIV/AIDS 5.22, 3.32–8.20; transplant 2.13, 1.16–3.91), and stomach cancer (HIV/AIDS 1.90, 1.53–2.36; transplant 2.04, 1.49–2.79). Most common epithelial cancers did not occur at increased rates.

**Interpretation** The similarity of the pattern of increased risk of cancer in the two populations suggests that it is immune deficiency, rather than other risk factors for cancer, that is responsible for the increased risk. Infection-related cancer will probably become an increasingly important complication of long-term HIV infection.

*Lancet* 2007; 370: 59–67

National Centre in HIV  
Epidemiology and Clinical  
Research, University of New  
South Wales, Sydney, Australia

(Prof A E Grulich PhD,  
MT van Leeuwen MPH,  
M O Falster BPsych(Hons),  
C M Vajdic PhD)

Correspondence to:  
Prof Andrew Grulich, National  
Centre in HIV Epidemiology and  
Clinical Research, University of  
New South Wales, Level 2/376  
Victoria Street, Darlinghurst,  
New South Wales 2010, Australia  
agrulich@nchechr.unsw.edu.au



## De Novo Malignancies Following Liver Transplantation: Impact and Recommendations

**J. Ignacio Herrero**

*Liver Unit, Clinica de la Universidad de Navarra, Pamplona, Spain; and Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Pamplona, Spain*

Received April 30, 2009; accepted August 20, 2009.

**TABLE 1. Relative Risks of Neoplasia in Liver Transplant Recipients in Comparison with a Sex-Matched and Age-Matched Population**

Type of Neoplasia	Relative Risk
Overall	2–4
Squamous and basal cell skin cancer	20–70
Lymphoma	10–30
Head and neck cancer	4–7
In alcoholic liver disease	25
Lung cancer	1.7–2.5
Colorectal cancer	3–12
In ulcerative colitis	25–30
Prostate cancer	Not increased
Breast cancer	Not increased
Kidney cancer	5–30
Kaposi's sarcoma	100
Hepatocellular carcinoma	3.4

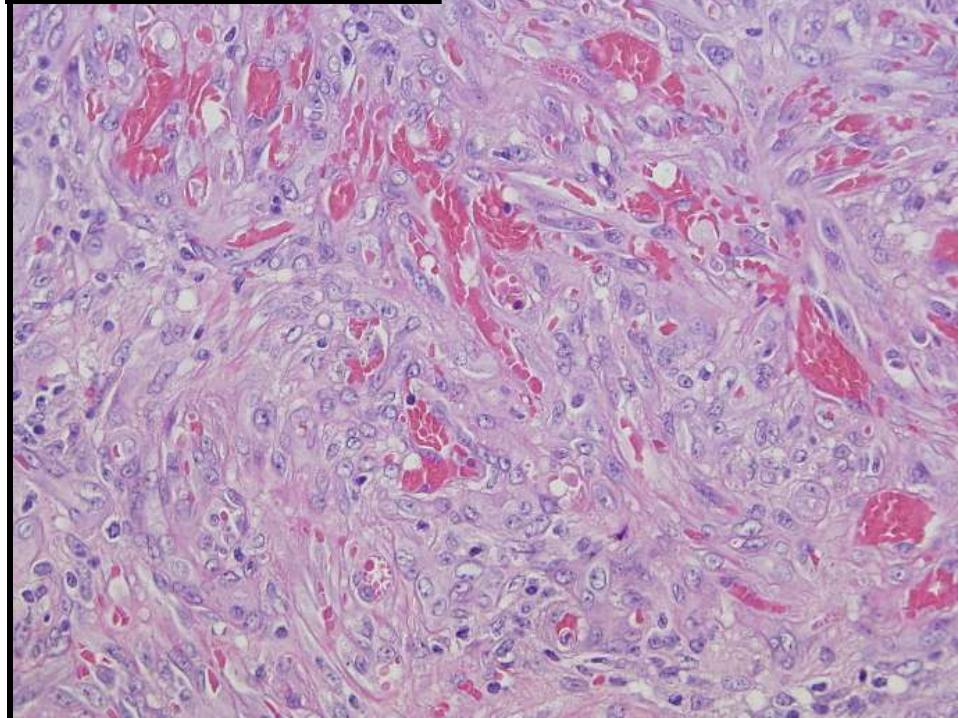
# Cánceres definitorios de SIDA

## ● Sarcoma de Kaposi (12 casos)

- La incidencia disminuyó drásticamente con TARGA.
- El 2º tumor más frecuente en pacientes infectados por VIH.
- El visceral ha disminuido > 50%. El cutáneo < 30%.
- Coinfección con HHV8 se asocia con alto riesgo de SK ( Castleman, linfomas de cavidades y otros linfomas).
- La inmunosupresión y la replicación viral del VIH son determinantes en el desarrollo de SK.
- TARGA favorece la regresión en el tamaño y número de lesiones existentes de SK.
- QT en SK visceral o avanzado.

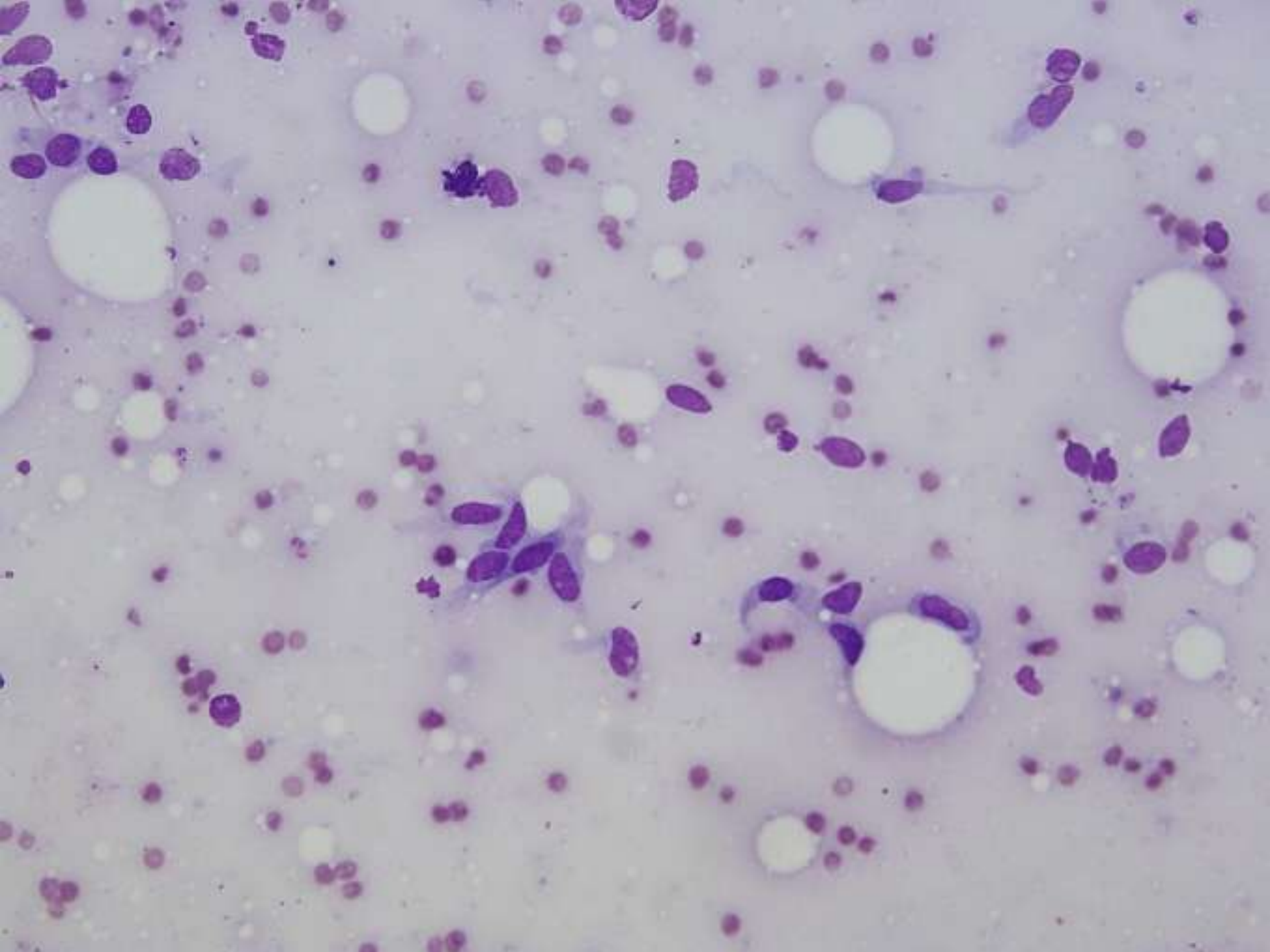


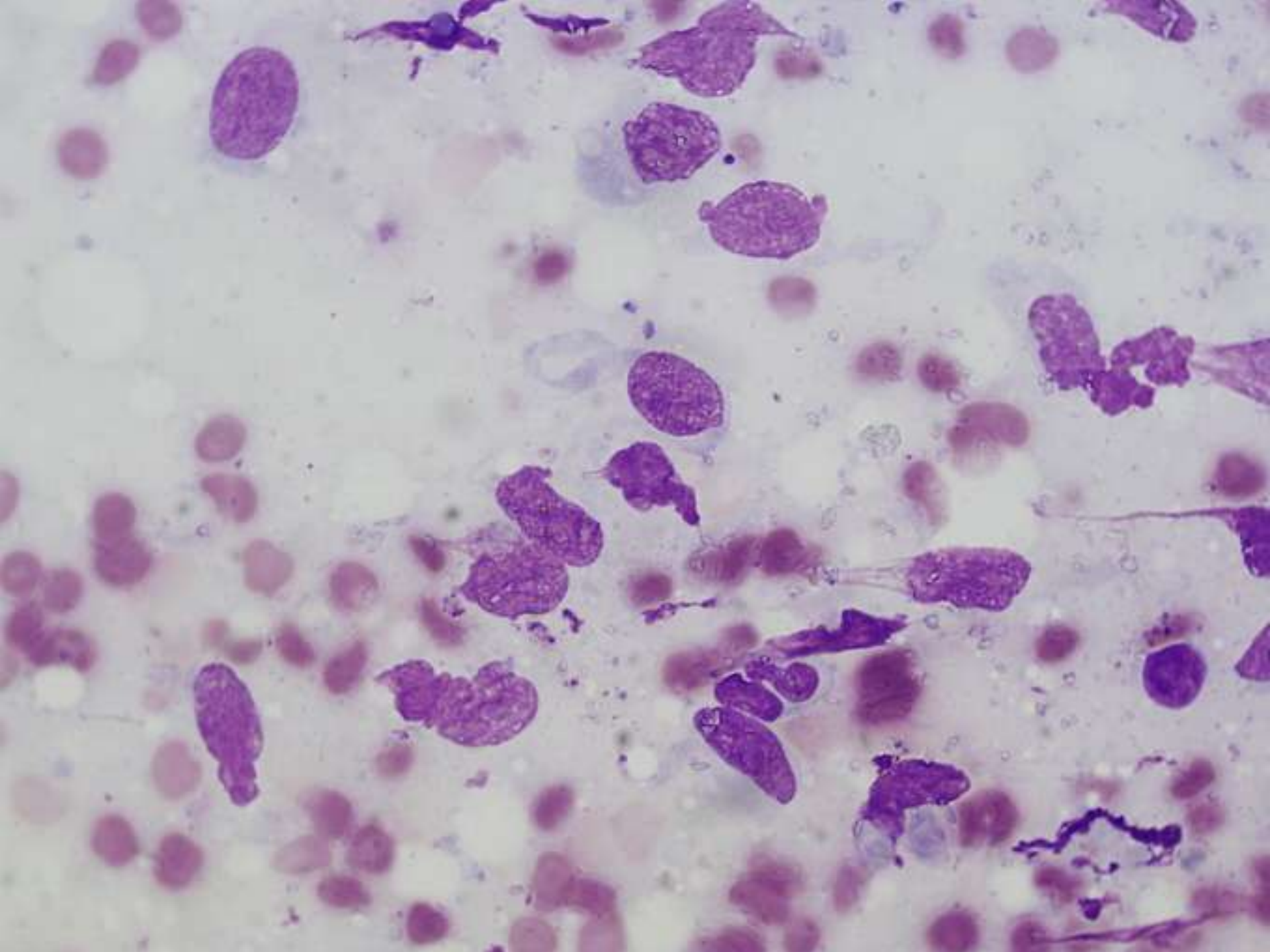
Dr. Moritz Kaposi

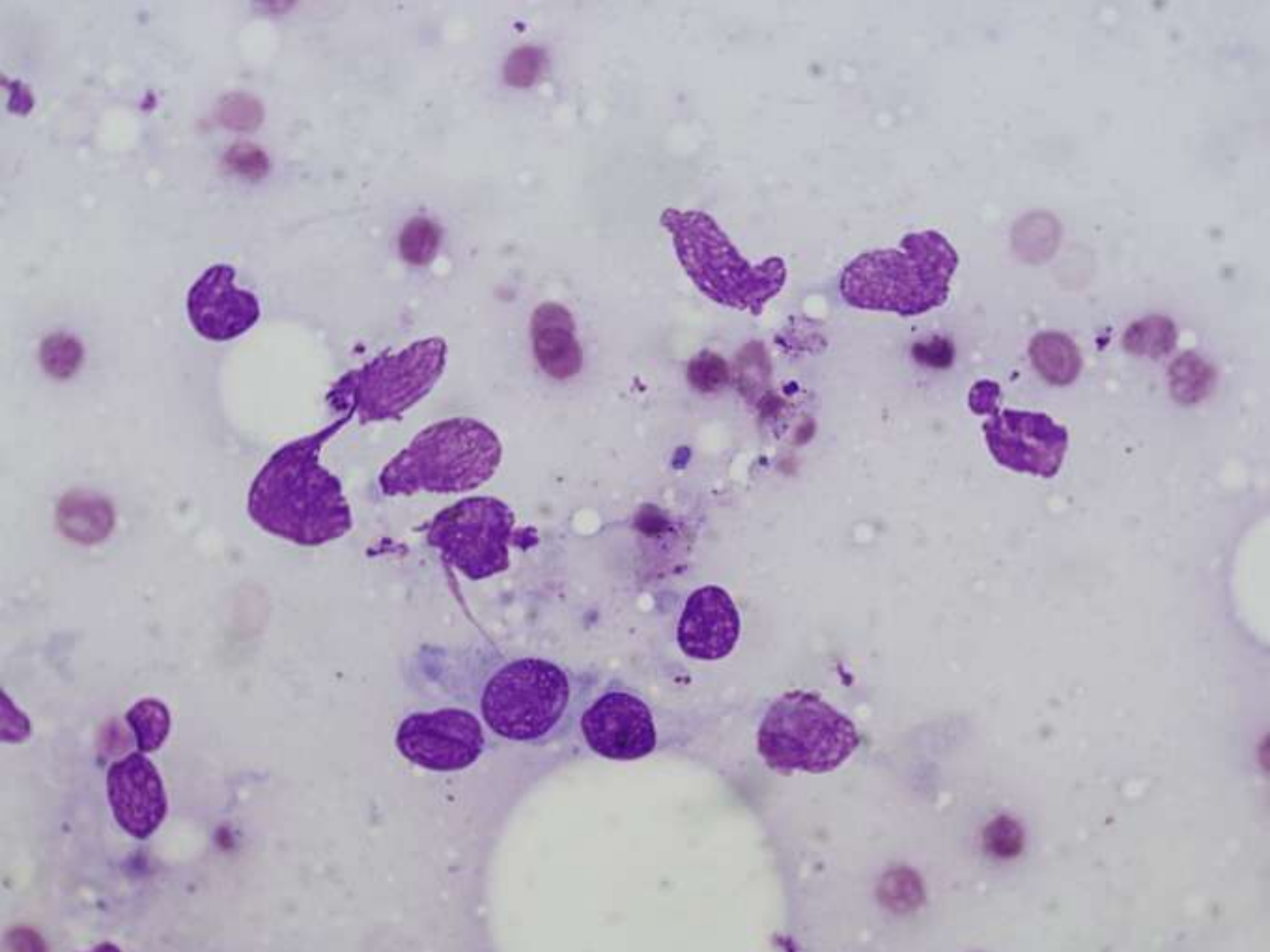


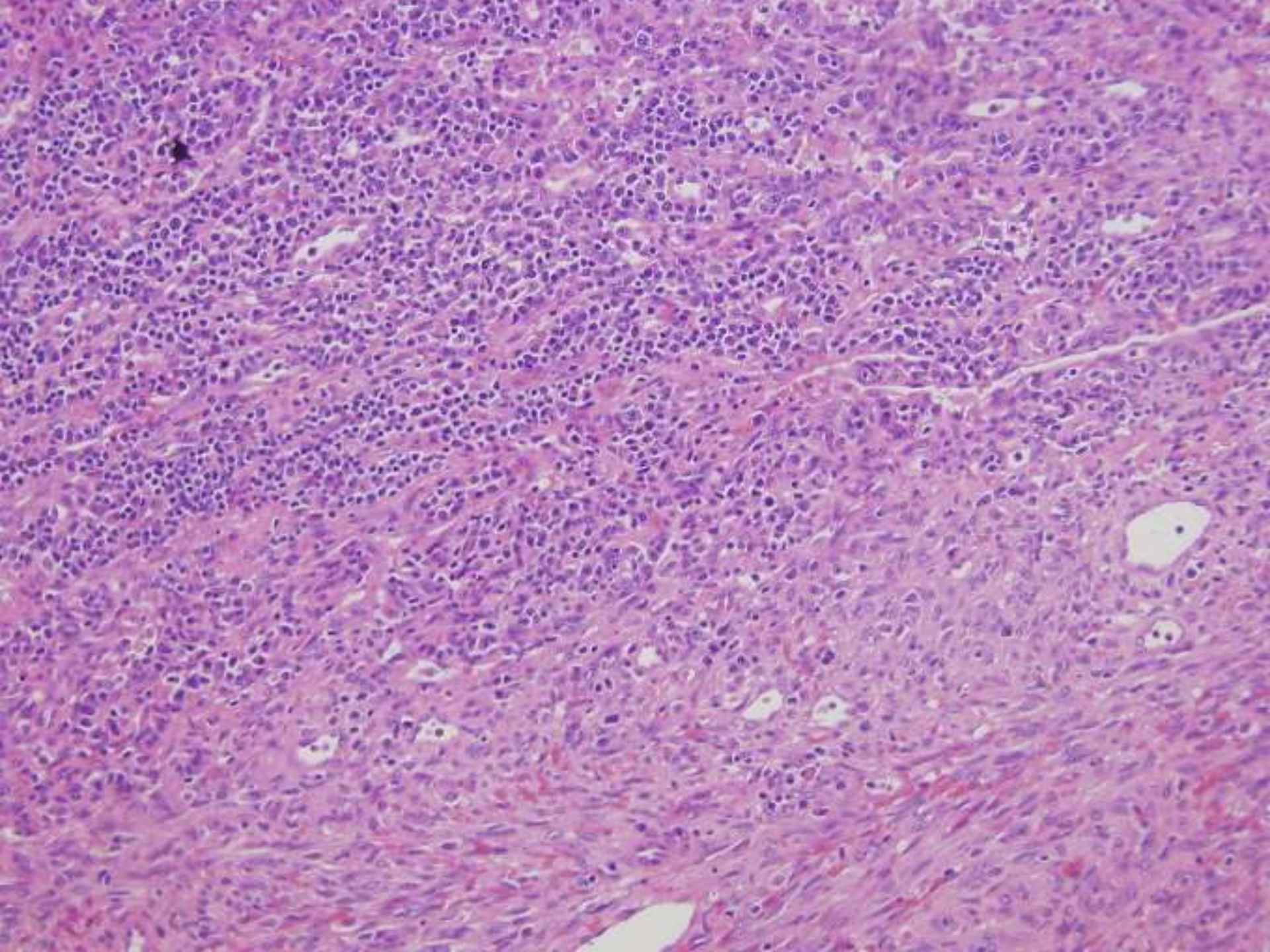
# PAAF sarcoma Kaposi

- Frotis de escasa celularidad.
- Presencia de células con núcleos ovales o alargados con escaso citoplasma, dispuestas de forma disociada o formando agregados.
- Núcleos irregulares ligeramente hipercromáticos.



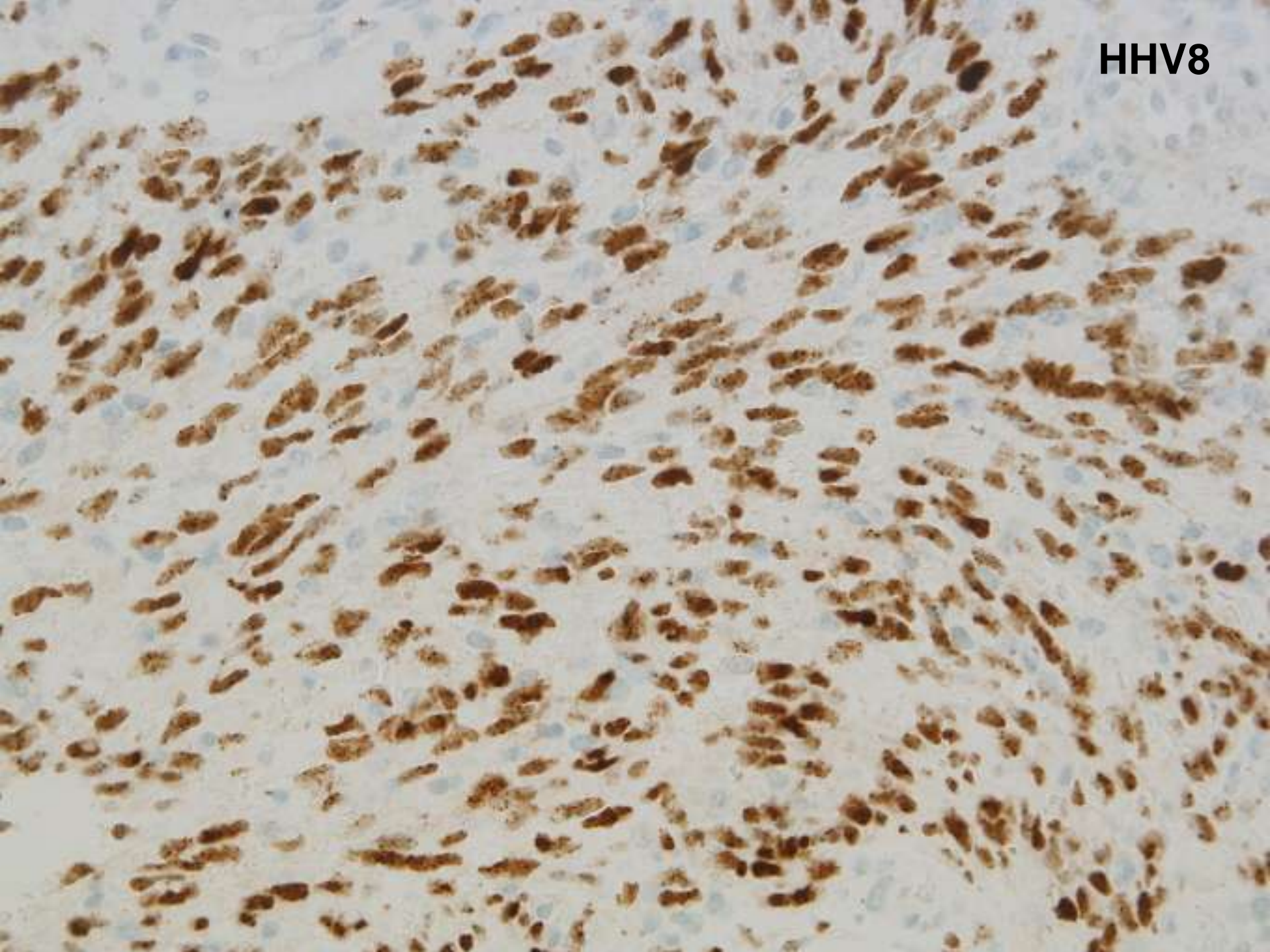


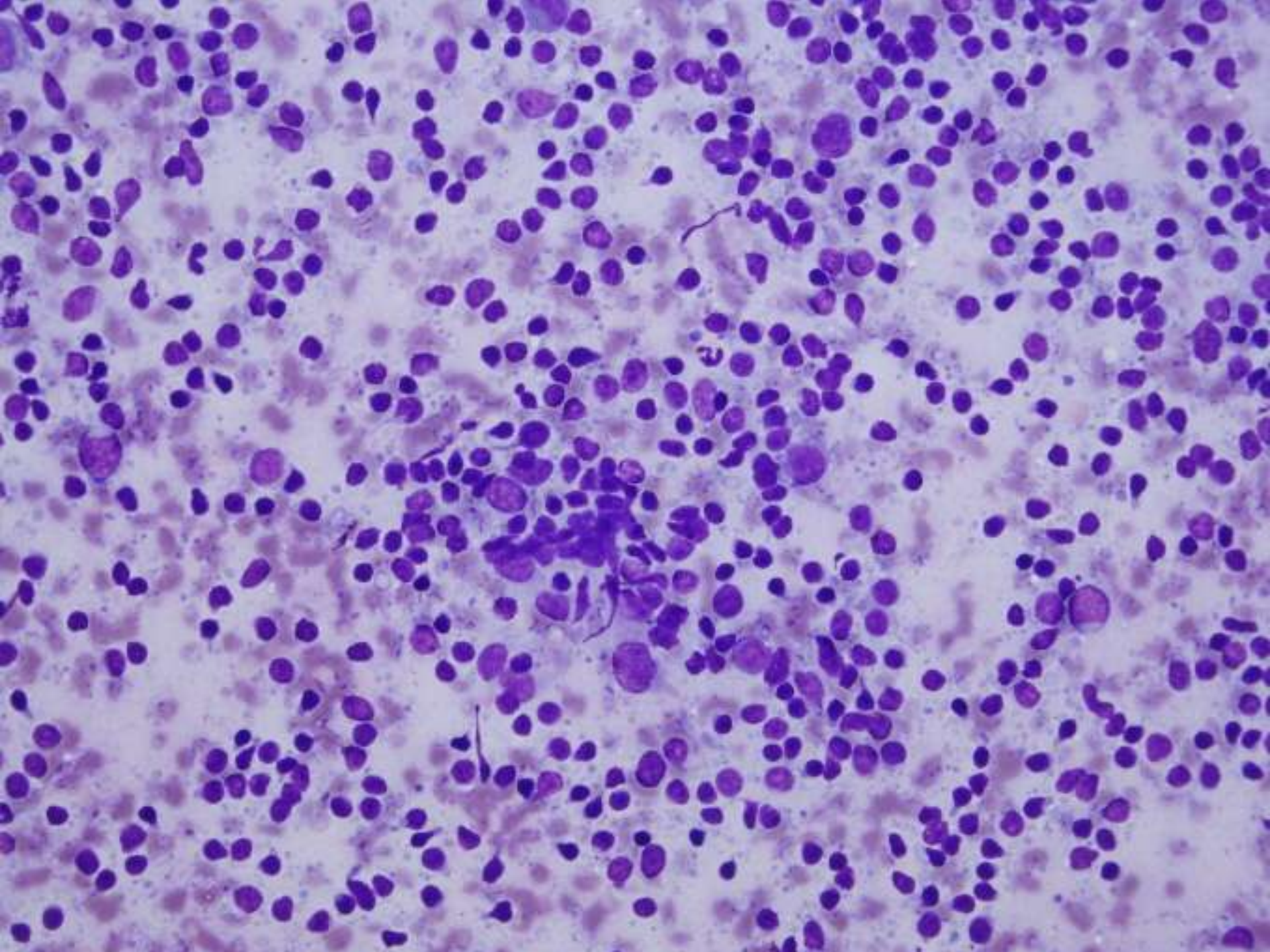


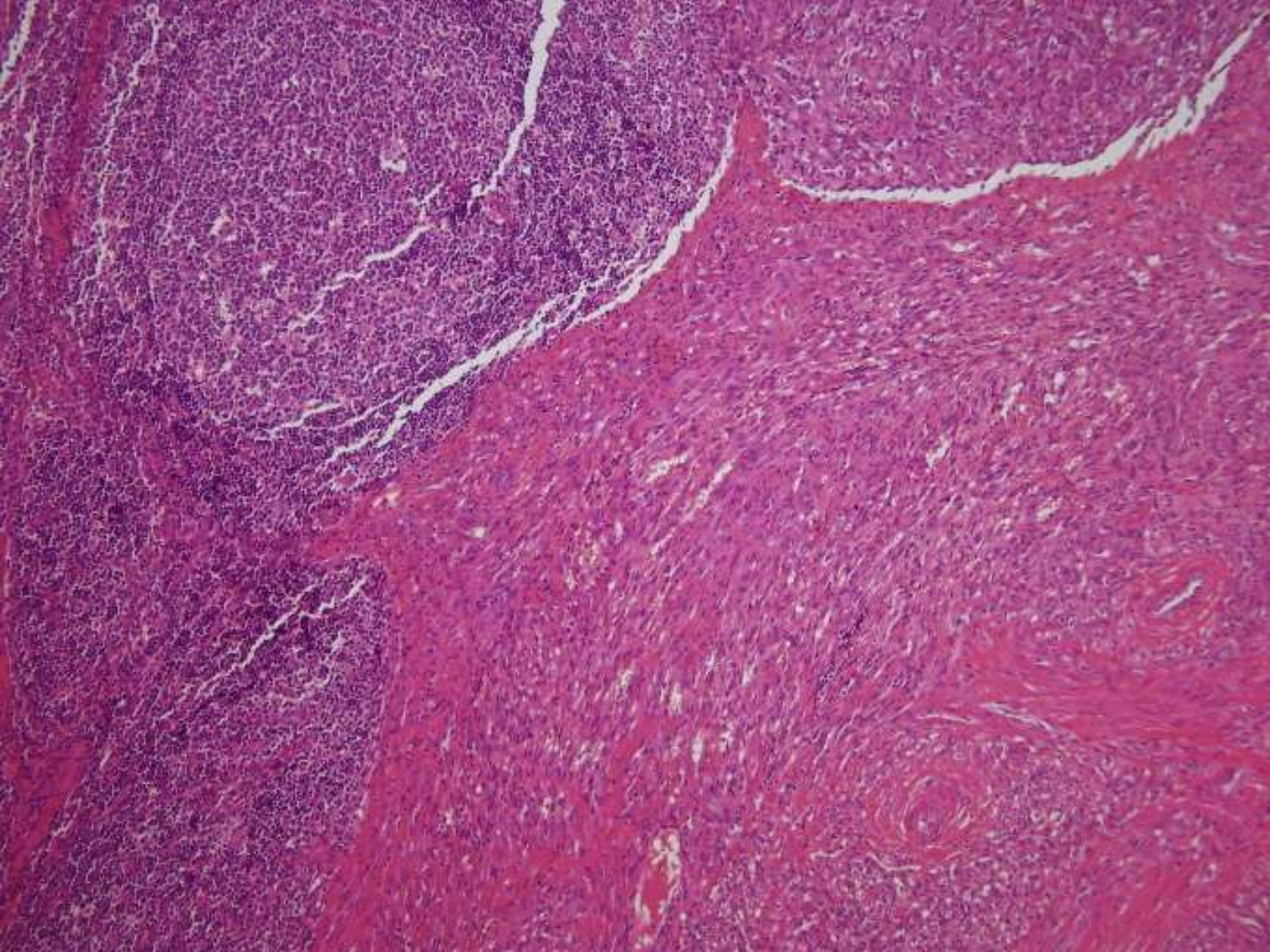


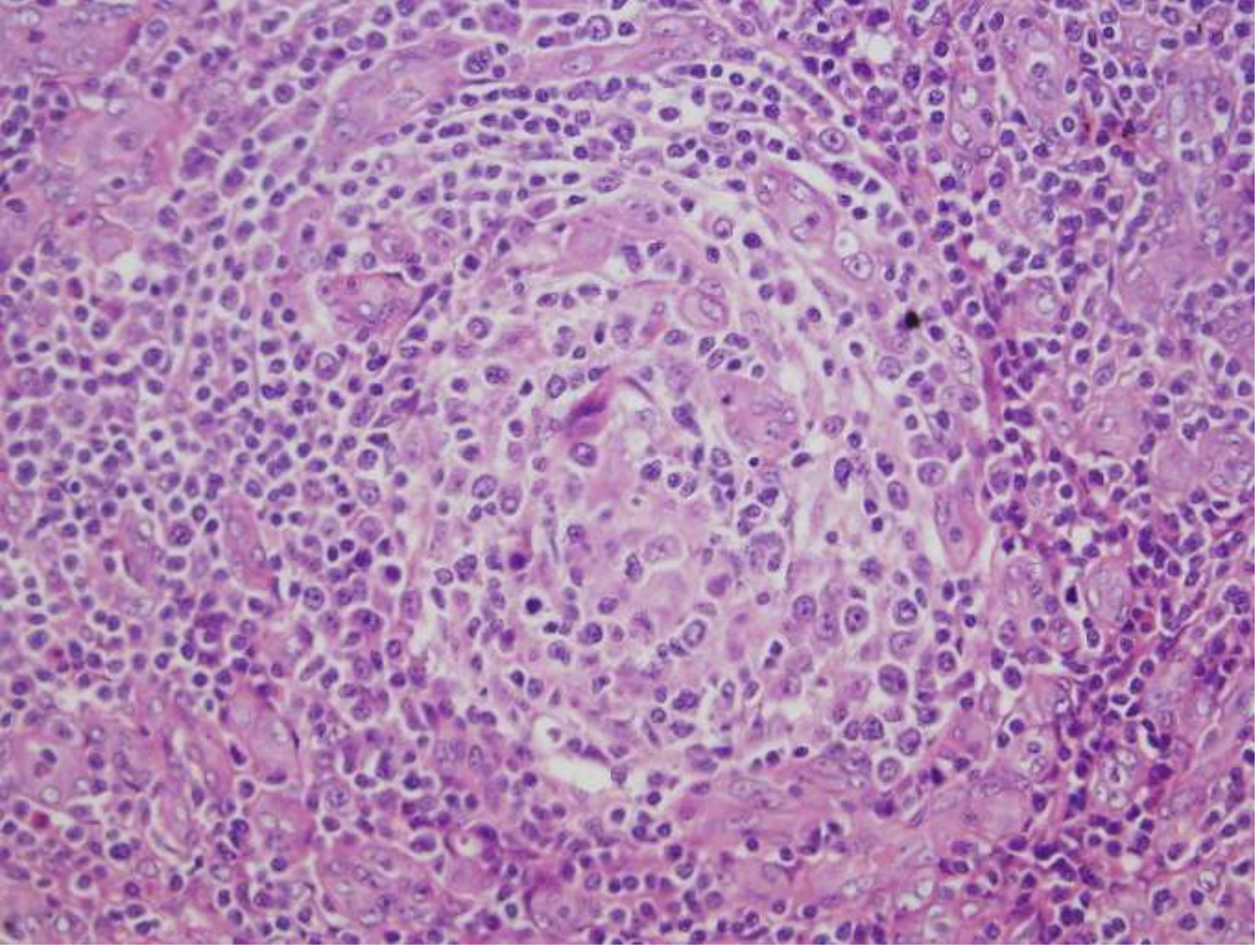


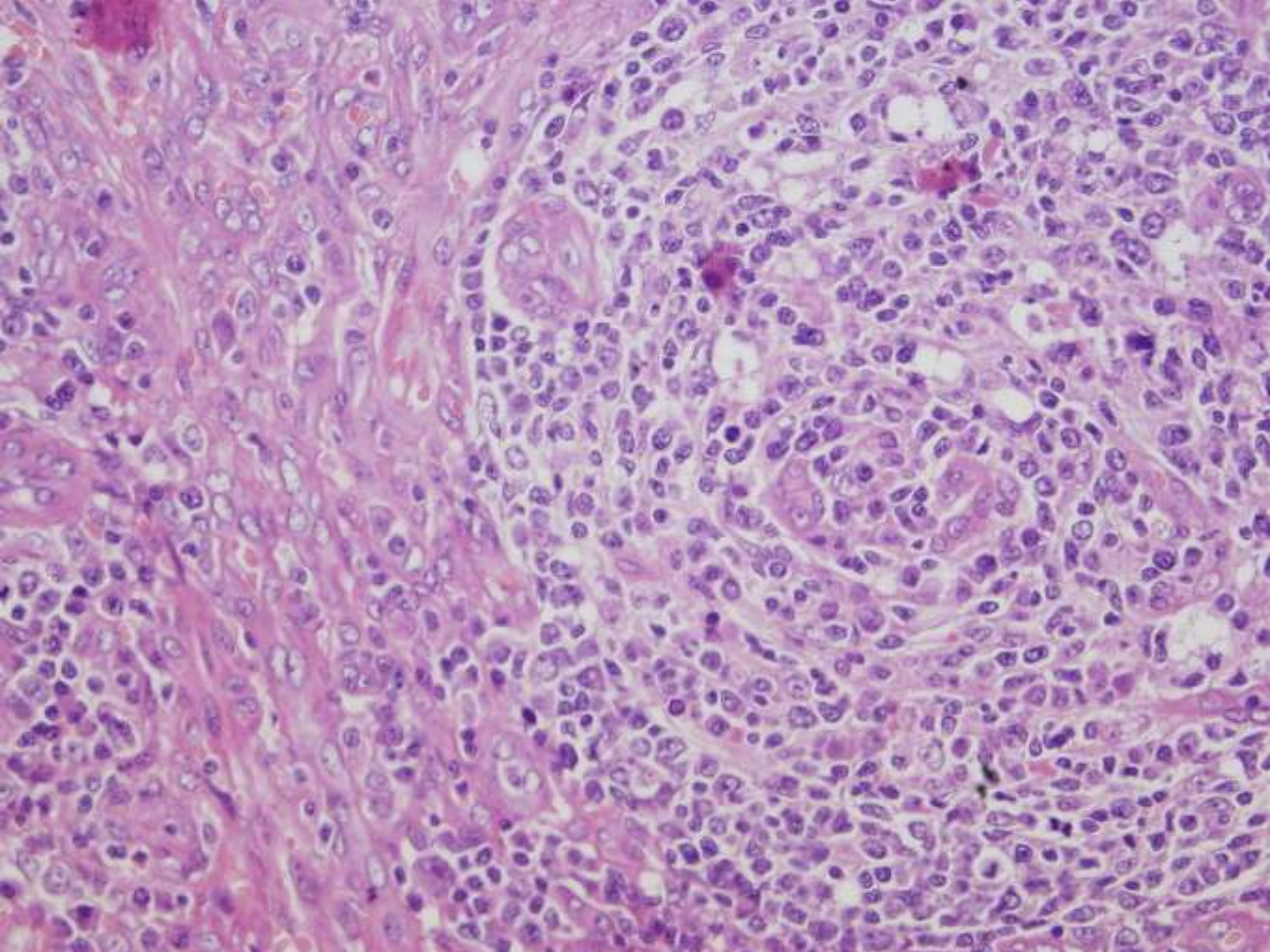
HHV8

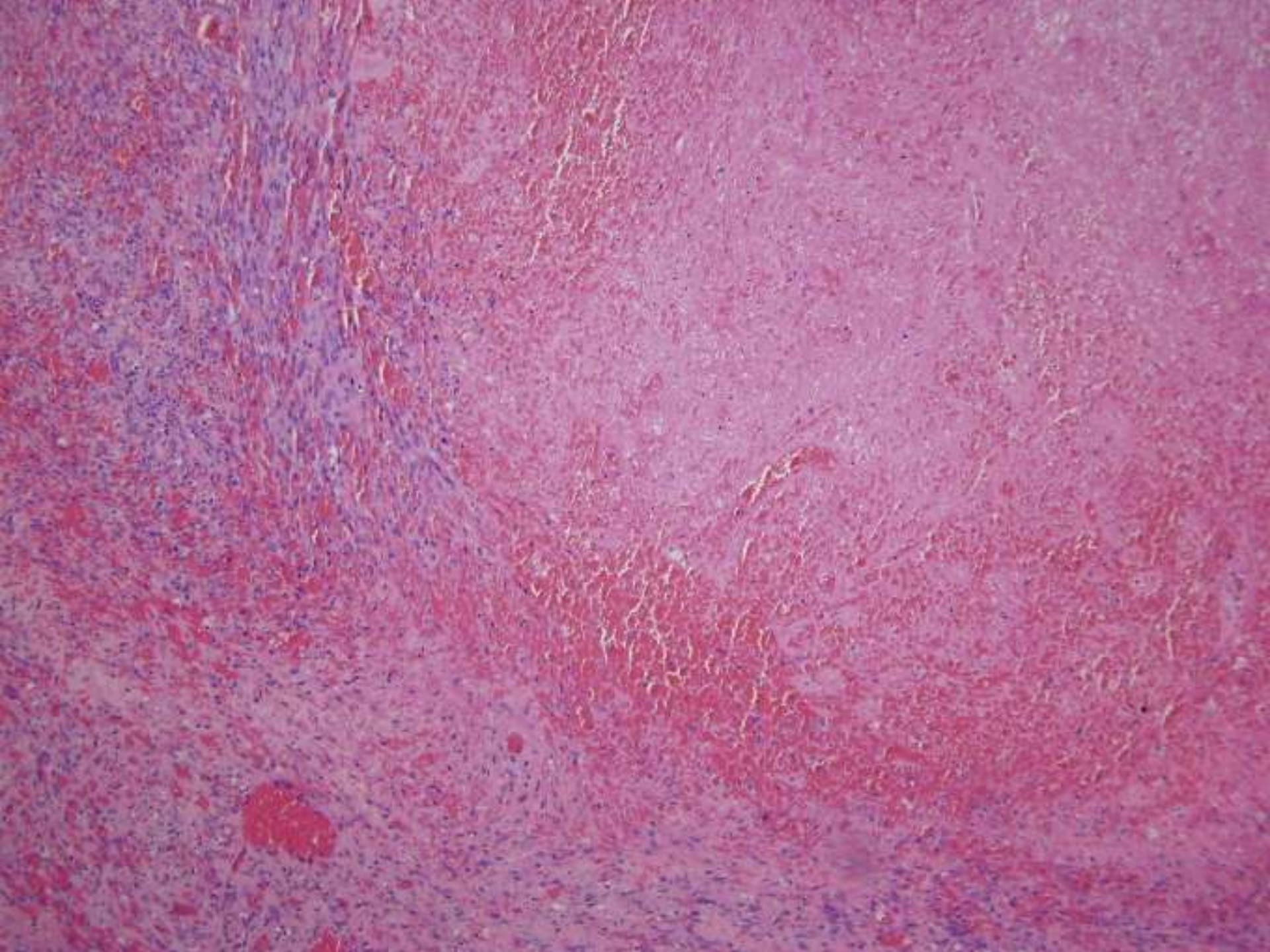










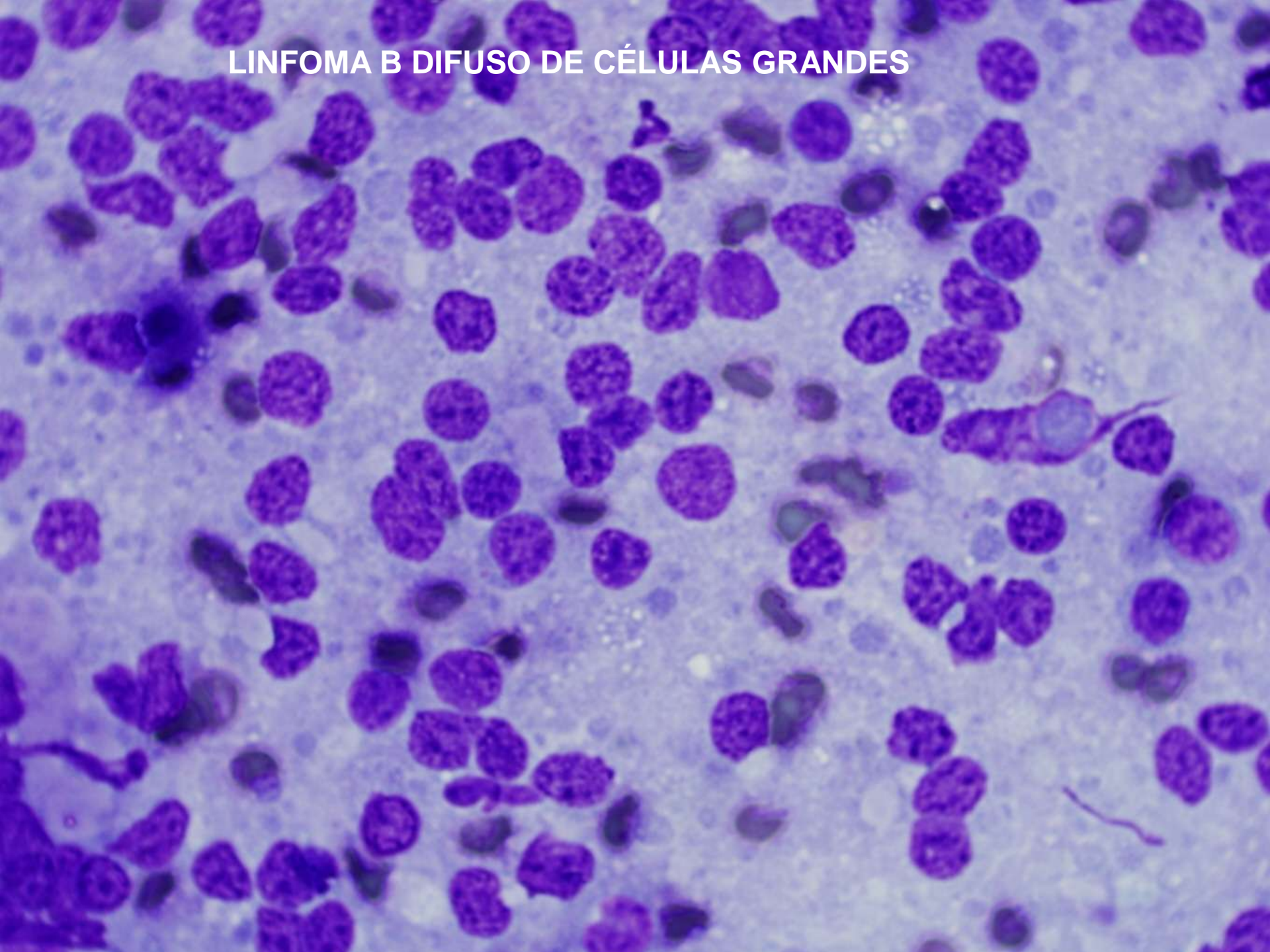


# Cánceres definitorios de SIDA

## ● Linfoma no Hodgkin (21 casos)

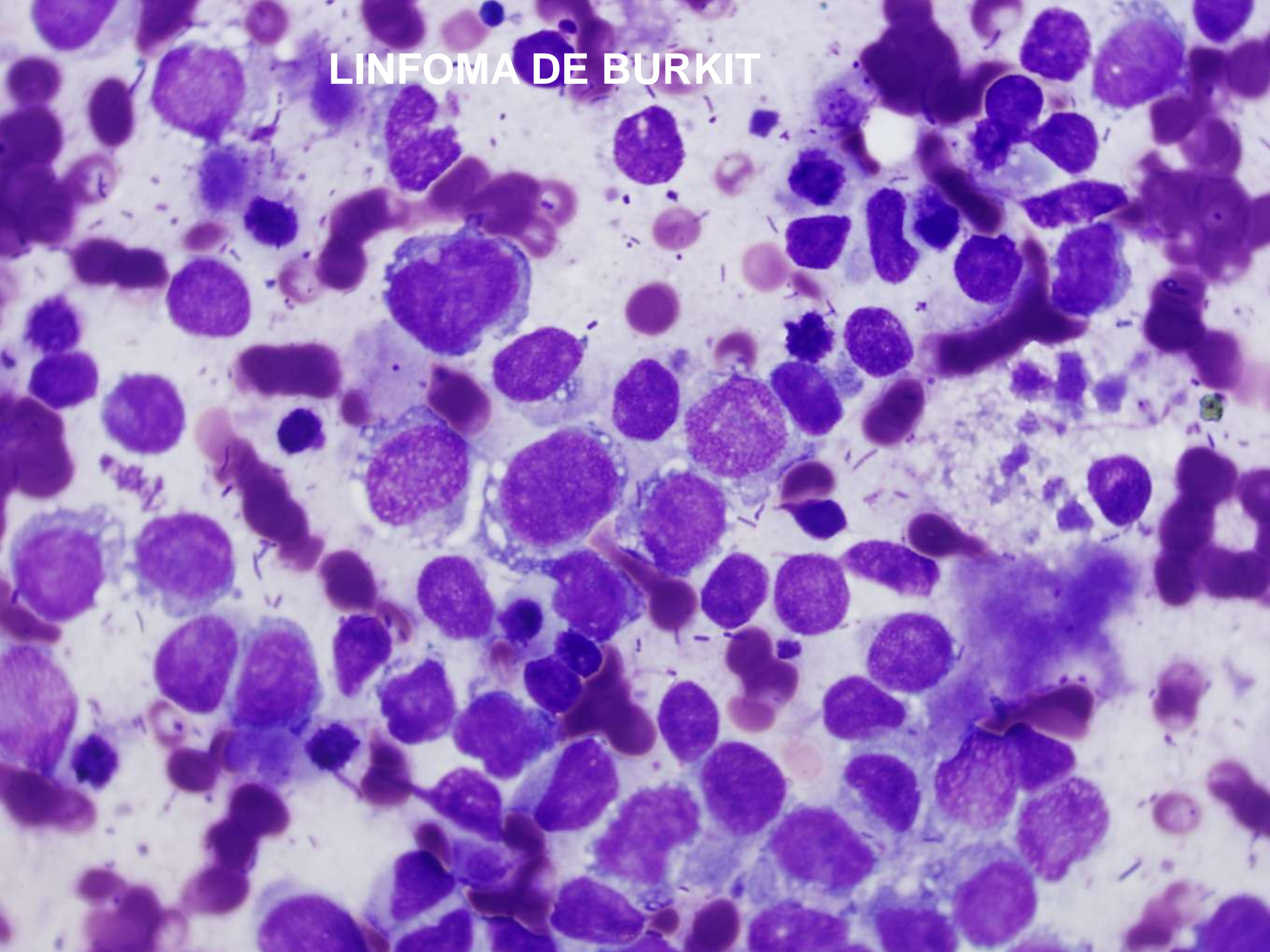
- ✓ Es la neoplasia más común y la más frecuente causa de mortalidad en pacientes VIH.
- ✓ El tto con TARGA ha disminuido su incidencia y el linfoma del SNC disminuyó drásticamente.
- ✓ La mayoría son linfomas agresivos de alto grado: Burkitt, LBDCG, ...
- ✓ El conteo de CD4 es predictivo para el desarrollo del linfoma.
- ✓ TTo standard concomitante con TARGA o QT mas TARGA.
- ✓ Profilaxis de infecciones oportunistas: pneumocistis, toxoplasma.
- ✓ Linfoma cerebral: RTP, corticoesteroides. Methotrexate.

# LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

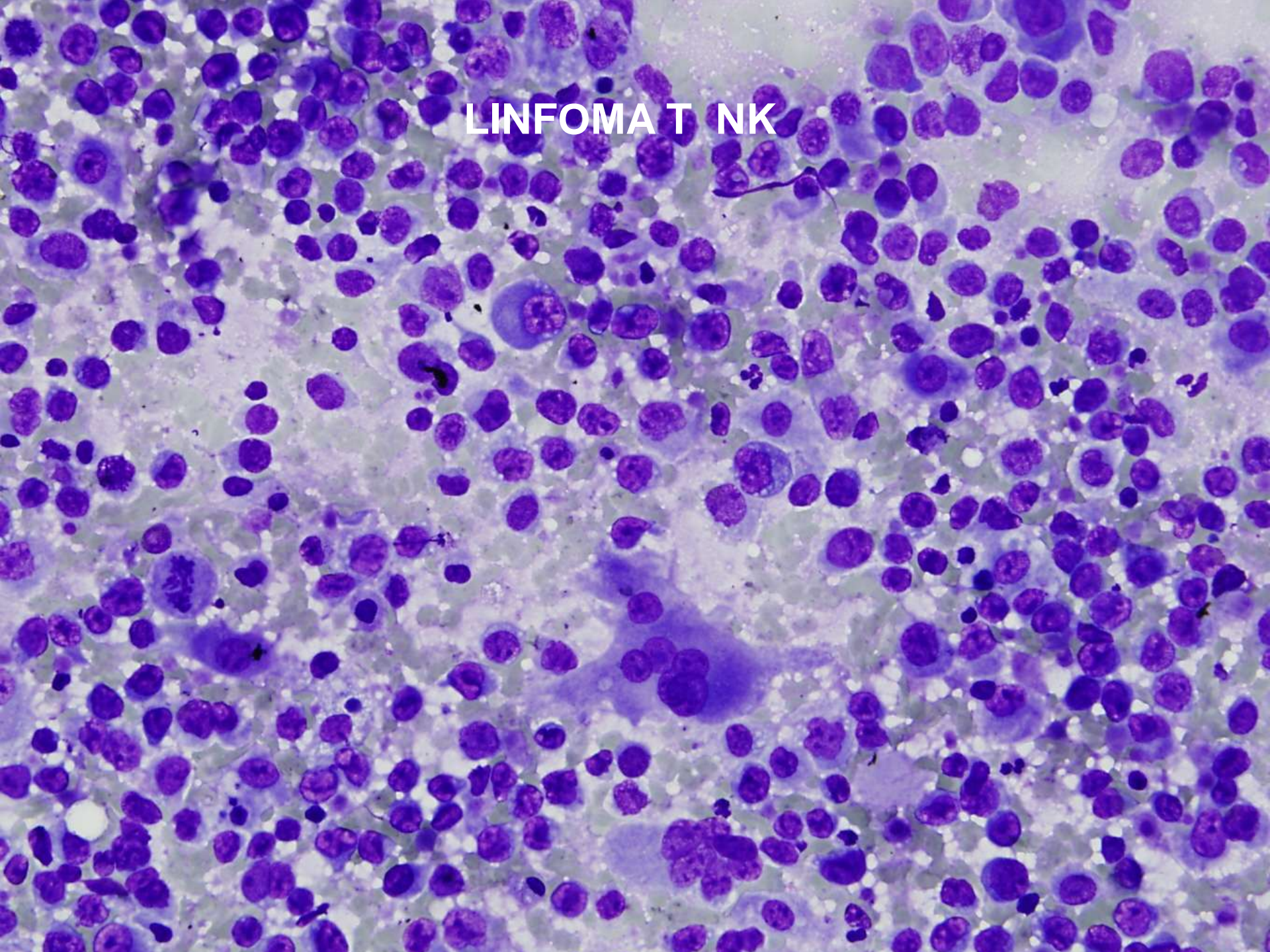




# LINFOMA DE BURKIT



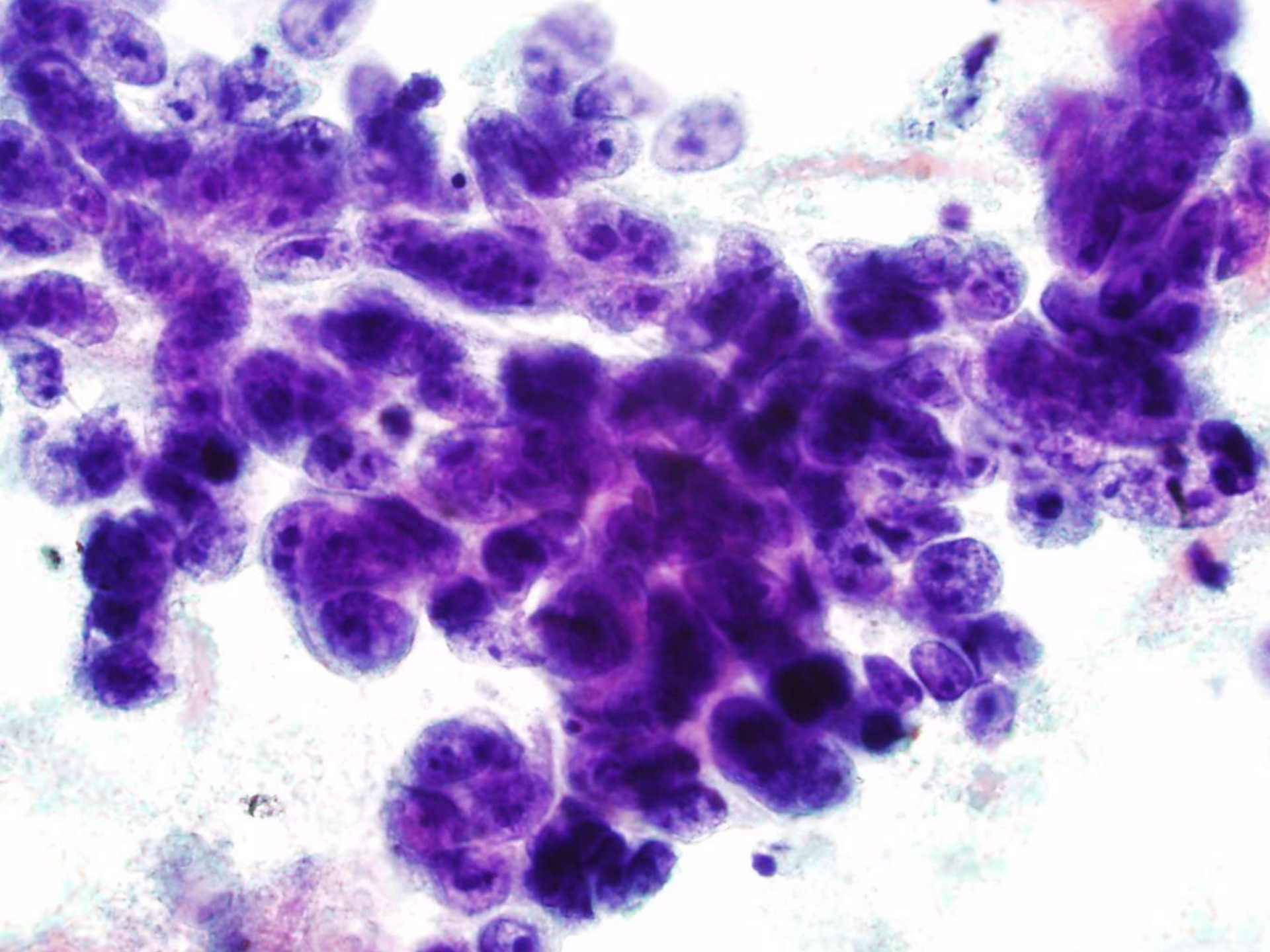
LINFOMA T NK

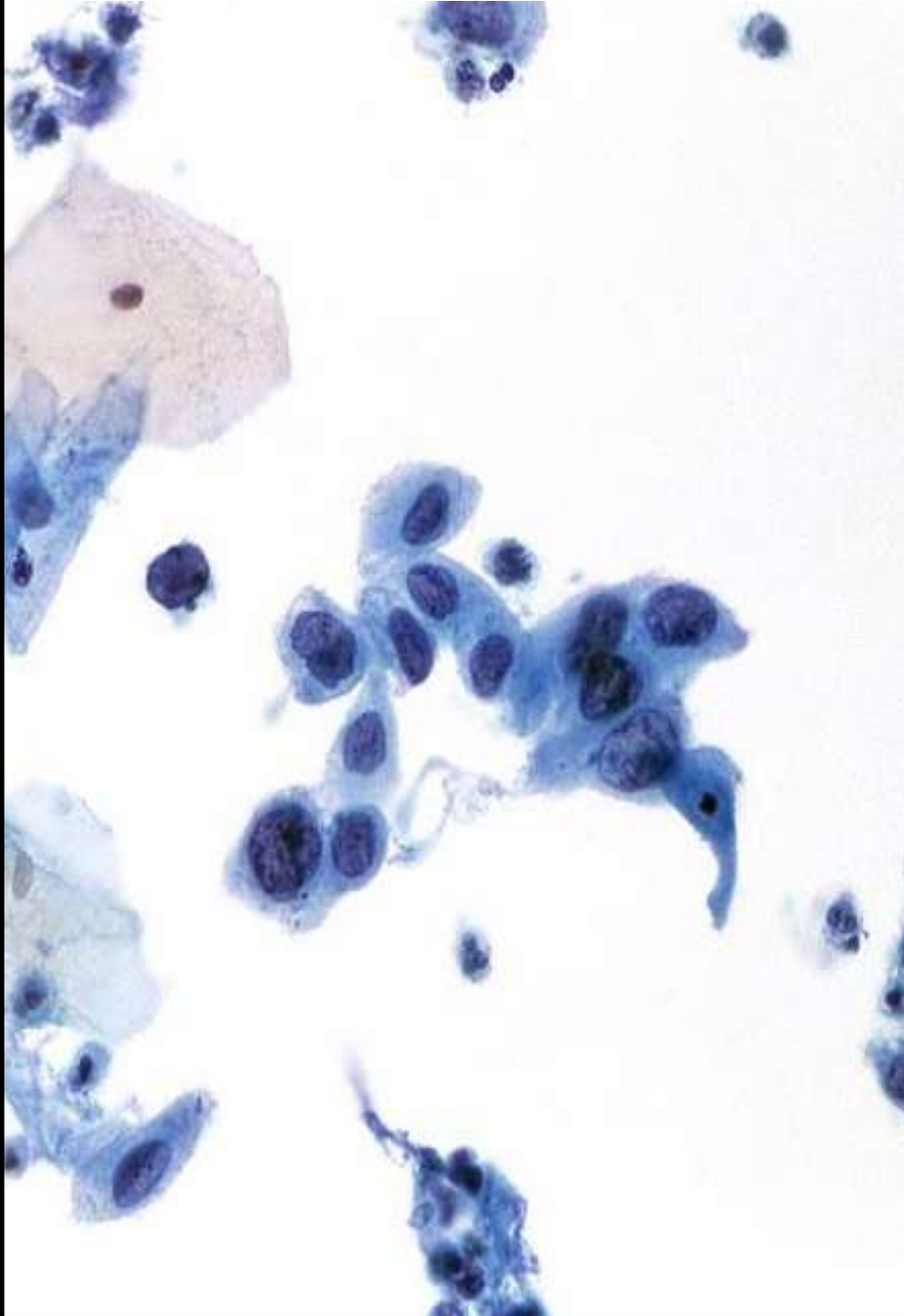


# Cánceres definitorios de SIDA

## ● Cáncer de cuello de útero (9 casos)

- En 1993 se decidió incluir el cáncer cervical como definitorio de SIDA.
- 10 veces más frecuente que en la población general.
- Inmunosupresión y coinfección por VPH juegan un papel trascendente en la patogénesis de la enfermedad.
- El empleo de TARGA no tiene efecto en el pronóstico ni en la disminución de la incidencia.
- Aumento de la incidencia de CIN.
- El cáncer de cuello suele presentarse en estadio avanzado, con alta tasa de recurrencia y inusual citotoxicidad.





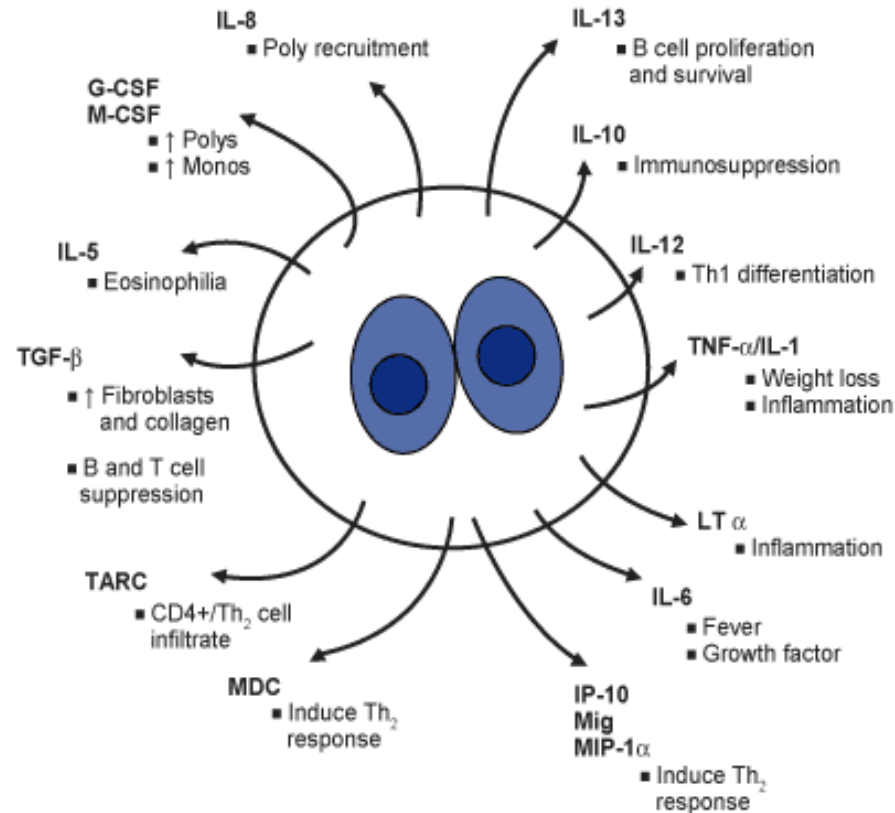
# Cánceres no definitorios de SIDA

- Linfoma de Hodgkin (8 casos)
  - El riesgo es 5 a 25 veces más frecuente que en la población general, con un incremento de la incidencia de esta enfermedad en la era TARGA.
  - En general los pacientes infectados por VIH se presentan con un subtipo histológico más desfavorable, con síntomas B, enfermedad avanzada o enfermedad extranodal.
  - En pacientes VIH el virus de Epstein-Barr está presente en casi todos los casos (20%-50% en la población general)
  - La afectación de la MO es común y suele encontrarse en más del 50% de los pacientes.

# Cánceres no definitorios de SIDA

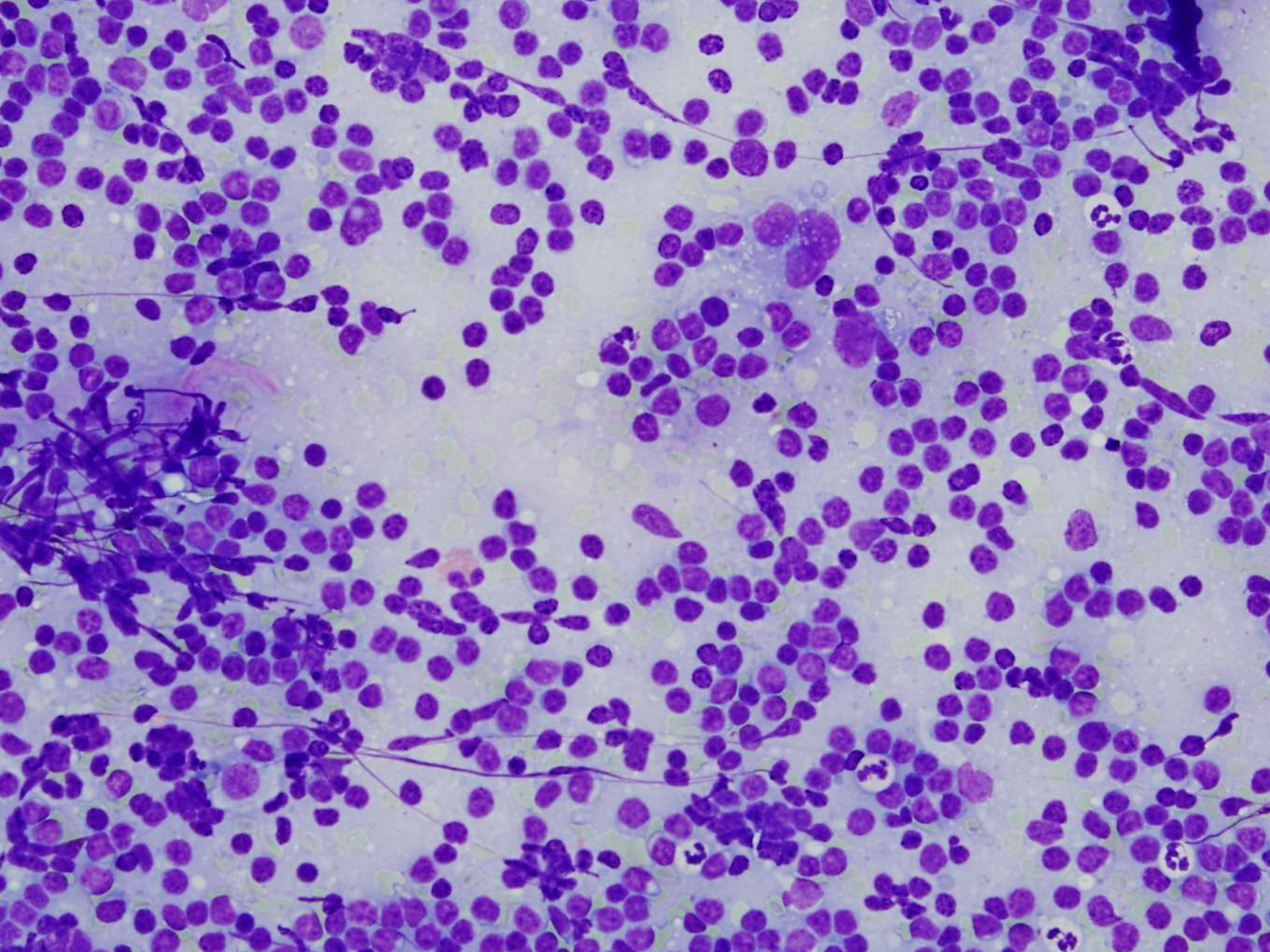
- Linfoma de Hodgkin
  - La incidencia de Hodgkin aumento en la era TARGA
  - Se ha podido demostrar una relación en el contaje de células CD4 inversa a la observada en linfomas relacionados con SIDA.

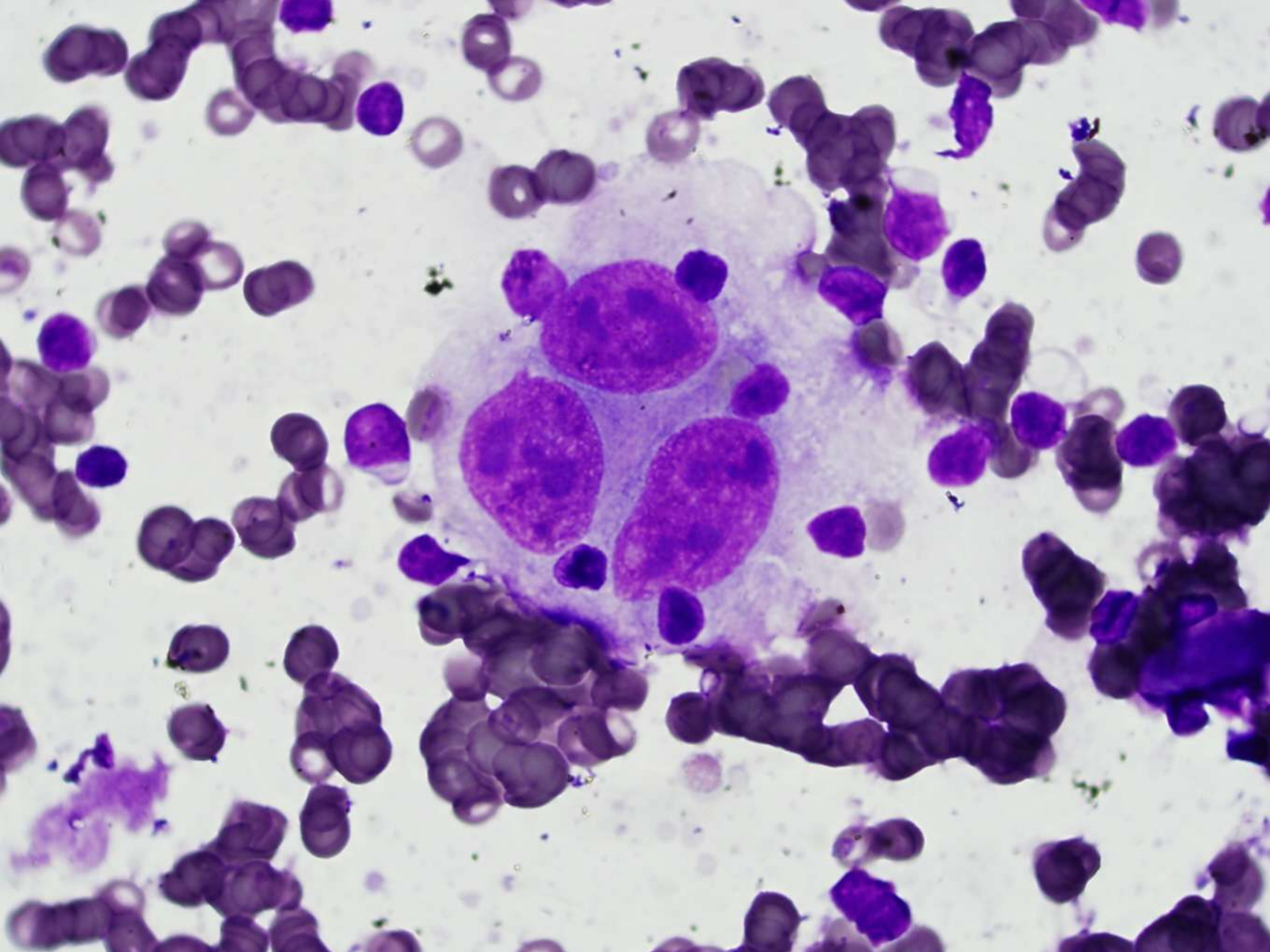
**Figure 2. Production of cytokines/chemokines by RS cells, which serve to bring CD4+ cells into the local environment, enabling growth and survival signals for malignant cells.[93]**



This research was originally published in Blood. Levine AM. Hodgkin lymphoma: to the HAART of the matter. Blood. 2006;108:3630-3631. © The American Society of Hematology



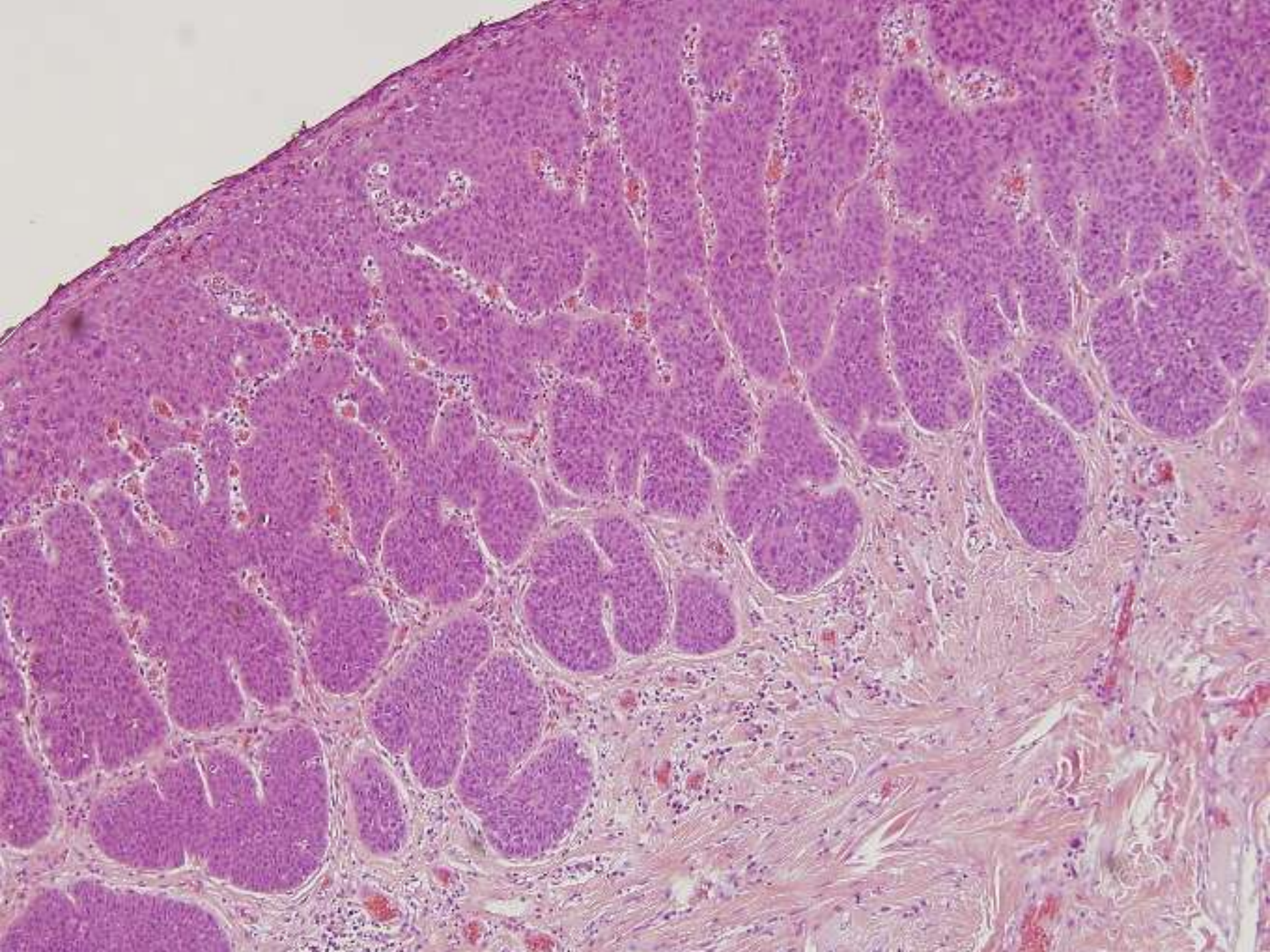


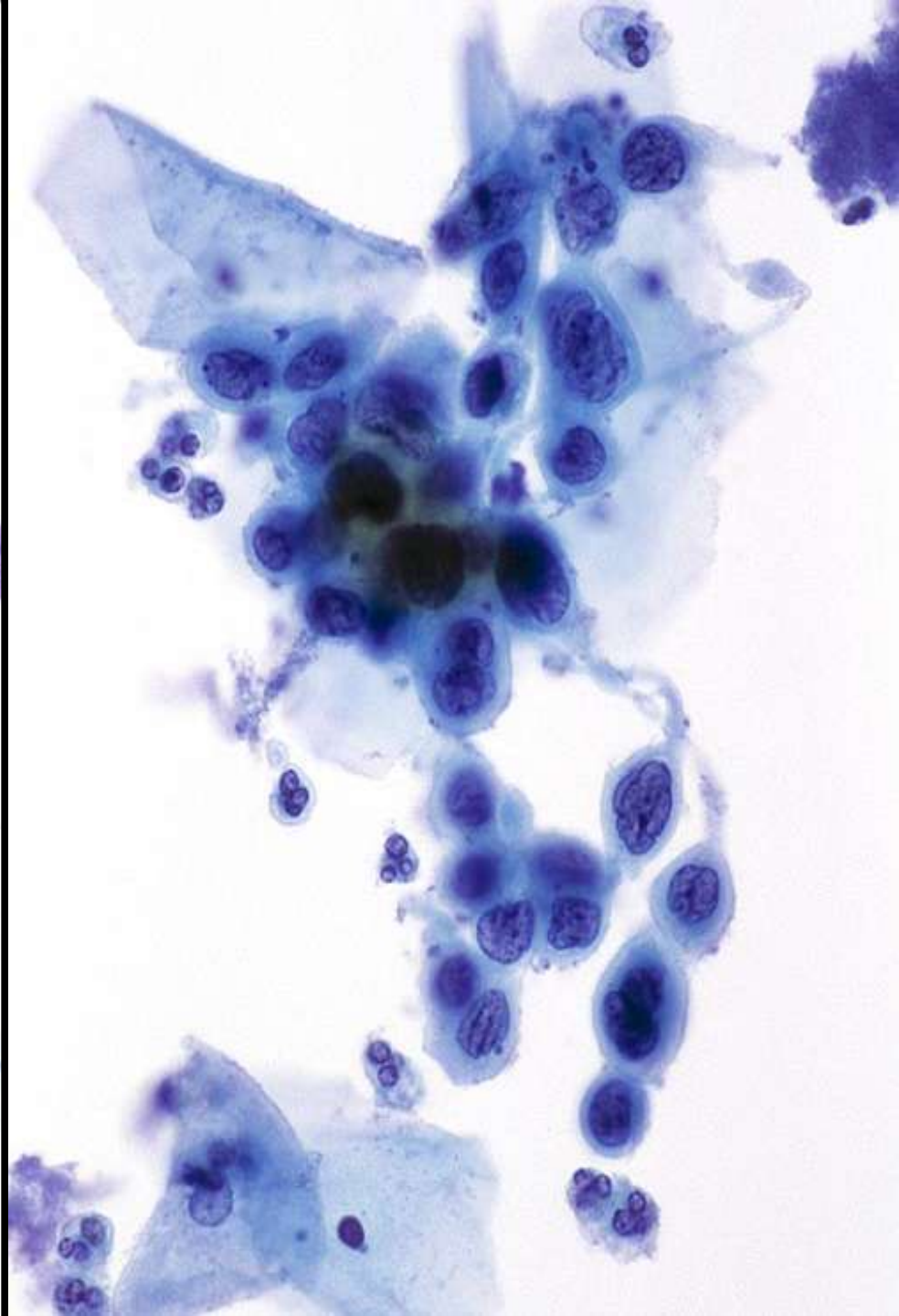
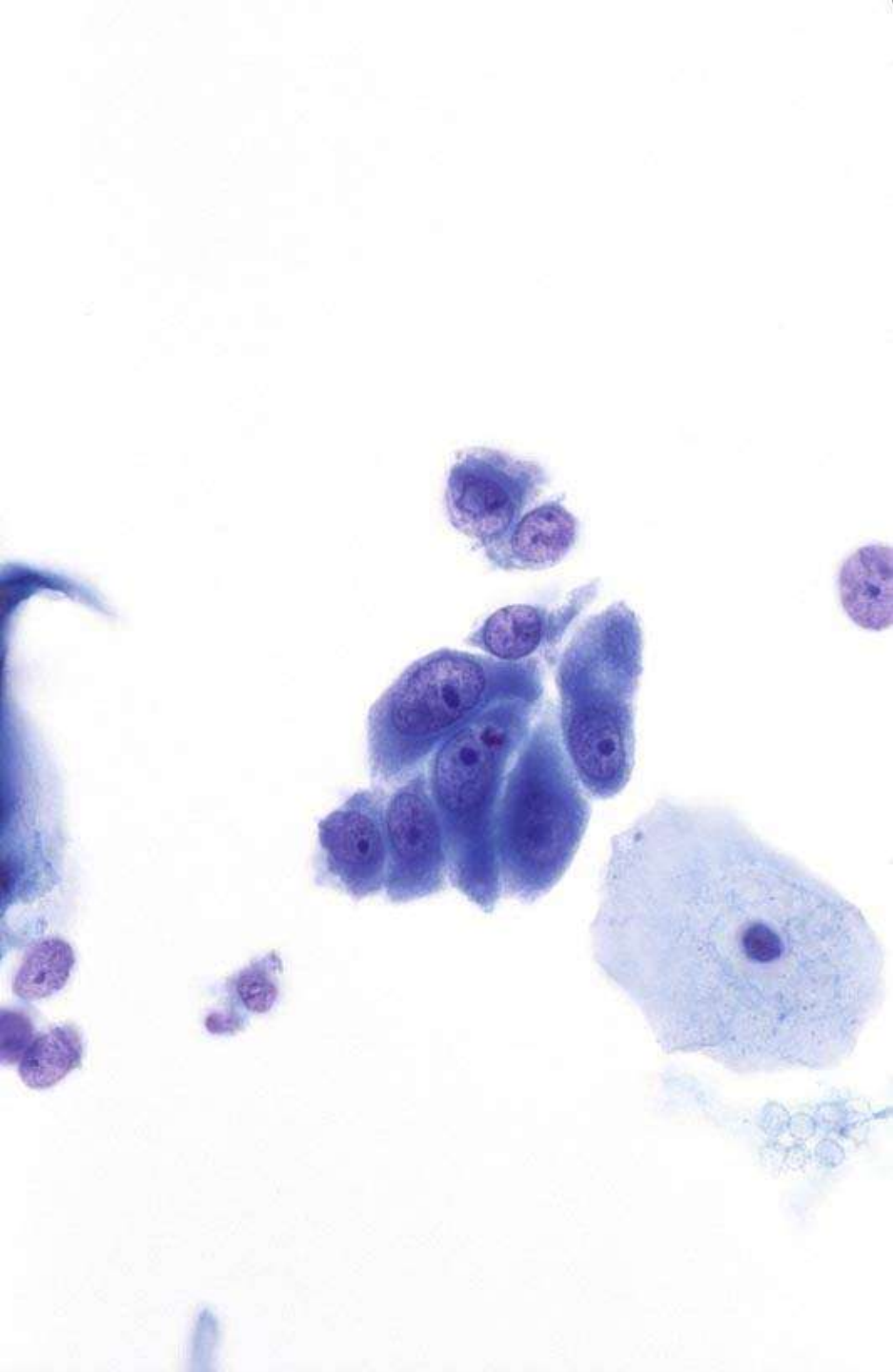


# Cánceres no definitorios de SIDA

## ● Cáncer anal

- La incidencia de cáncer anal ha aumentado significativamente en pacientes con VIH, y como el cáncer de cérvix, está asociado a subtipos oncogénicos de VPH.
- El riesgo de cáncer anal no mostró diferencias con el uso de TARGA.
- La prevención se realiza detectando y tratando lesiones intraepiteliales de alto grado. (Papanicolau, anoscopia y biopsia).
- Abramowitz et al 23% de 473 pacientes VIH tenían lesiones anales confirmadas histológicamente relacionadas con VPH (36% hombres homosexuales, 15% hombres heterosexuales, 11% mujeres).
- QT (fluoracilo y mitomicina o cisplatino) tto de referencia en cáncer anal invasivo.
- Supervivencia similar a la población general.



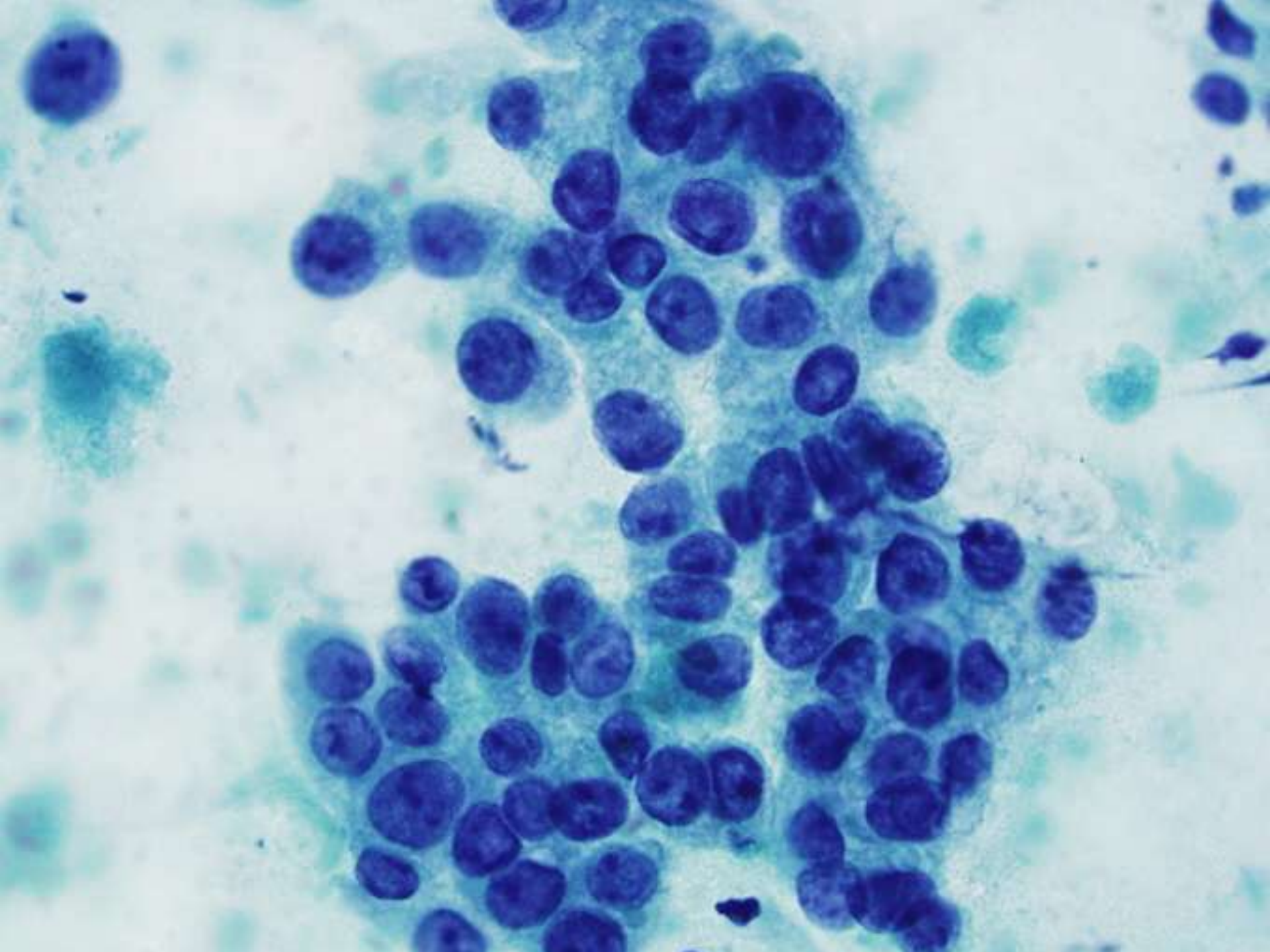


# Cánceres no definitorios de SIDA

- **Cáncer de pulmón (8 casos)**
  - No existe acuerdo de si se ha producido un incremento de cáncer de pulmón en pacientes VIH.
  - Factores de riesgo:
    - Exposición al tabaco
    - Historia de enfermedad pulmonar
    - Larga duración de infección VIH
  - Se presenta en edad más joven al diagnóstico y en estadio más avanzado que la población general.
  - En algunas series el adenocarcinoma es el tipo más común
  - No existen recomendaciones específicas para el manejo terapéutico.

**Table 3.** Characteristics of HIV-Infected Patients With Lung Cancer in Different Trials

Characteristic	Spano et al, 2004 <sup>79</sup>		Tirelli et al, 1986 <sup>81</sup>		Karp et al, 1993 <sup>84</sup>		Sridhar et al, 1992 <sup>83</sup>		Vyzula et al, 1996 <sup>82</sup>		Alshafie et al, 1997 <sup>85</sup>	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
No. of patients	22		36		7		19		16		11	
Median age, years	45		38		38		48		44.5		50	
CD4 <sup>+</sup> < 200/ $\mu$ L	9		28		—		53		54		30	
Adenocarcinoma	8	36.5	14	39	7	100	5	31	8	50	5	46
Squamous cell carcinoma	11	50.0	12	33	0		6	37	3	19	4	36
Small-cell lung carcinoma	1	4.5	5	14	0		1	6	2	12	0	
Large-cell carcinoma	1	4.5	5	14	0		2	13	3	19	1	9
Other	1	4.5	—		0		2	13	—		1	9
Stage III or IV	16	75	26	84	7	100	15	79	13	81	10	90
Median survival, months	7		5		1		3		8		< 2	

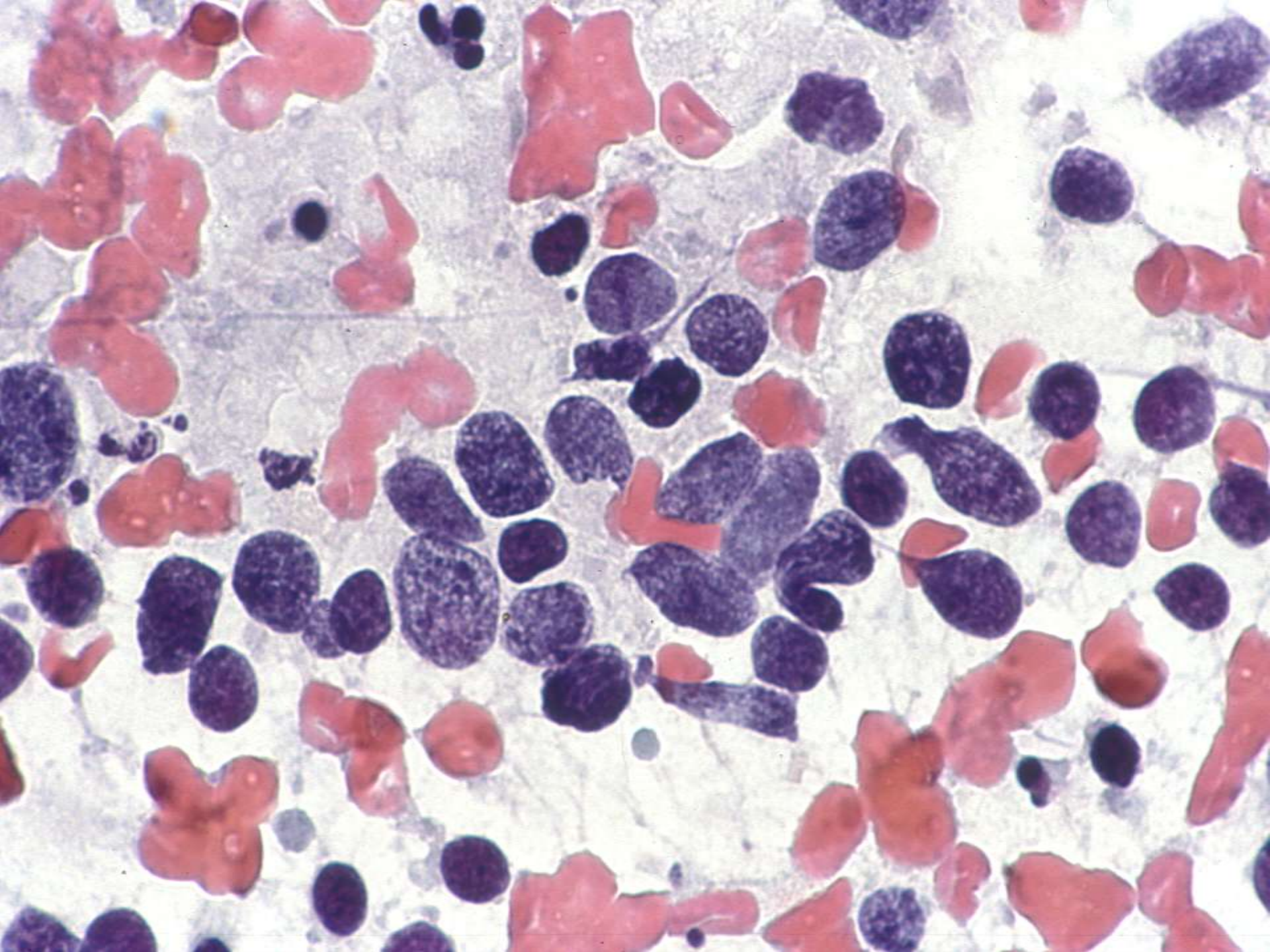




# ADENOCARCINOMA PULMÓN PAAF GANGLIO



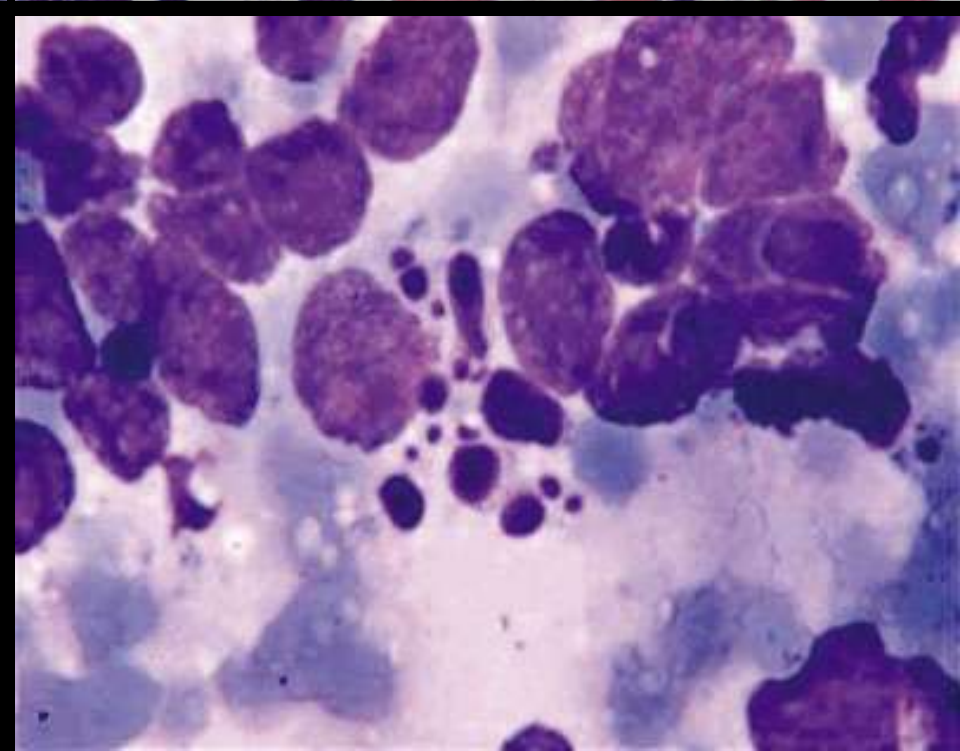
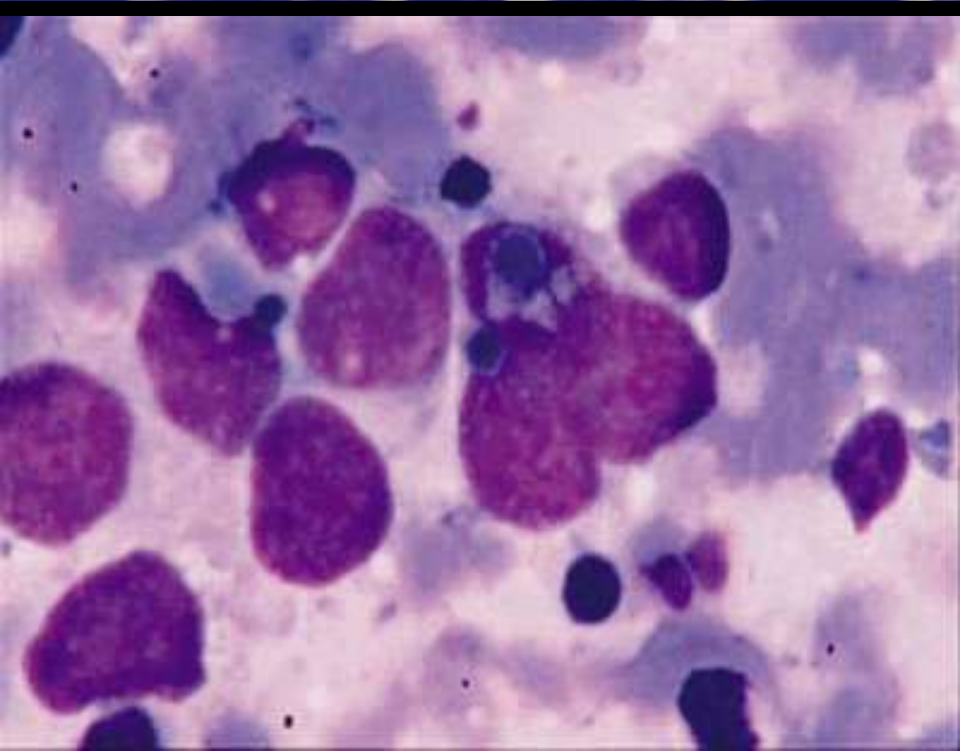
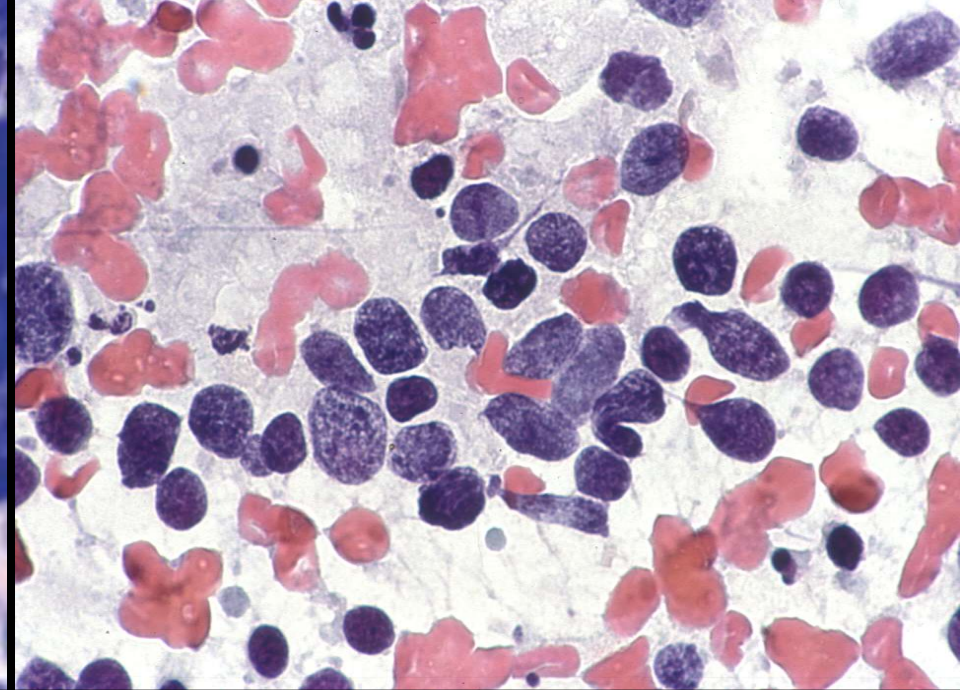
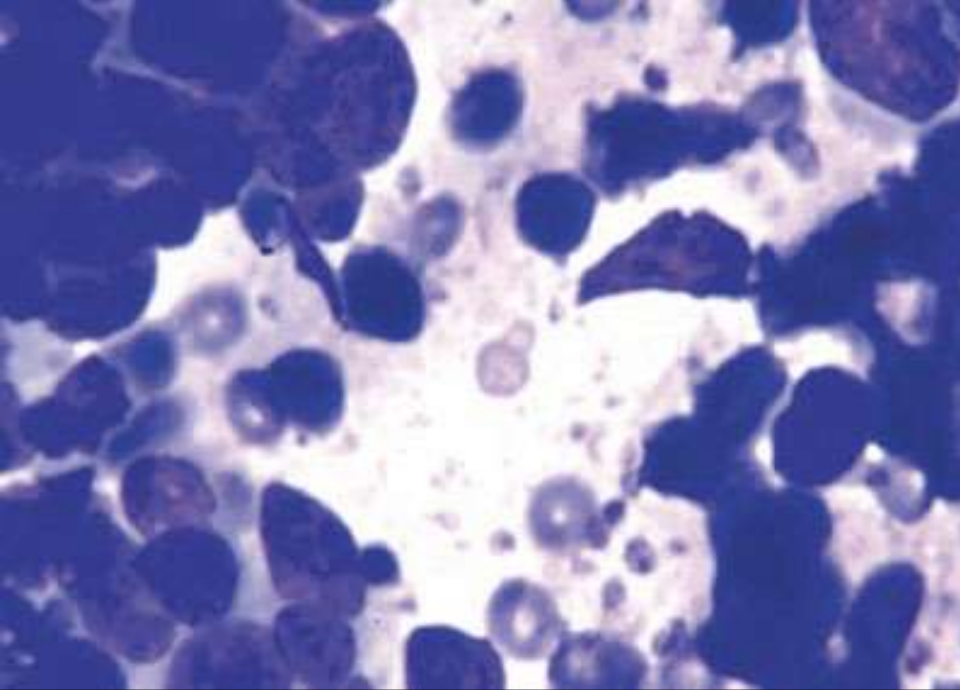
TTF1



# PAAF ganglio linfático. Distinción entre carcinoma de células pequeñas y linfoma no Hodgkin.

## ● Características morfológicas:

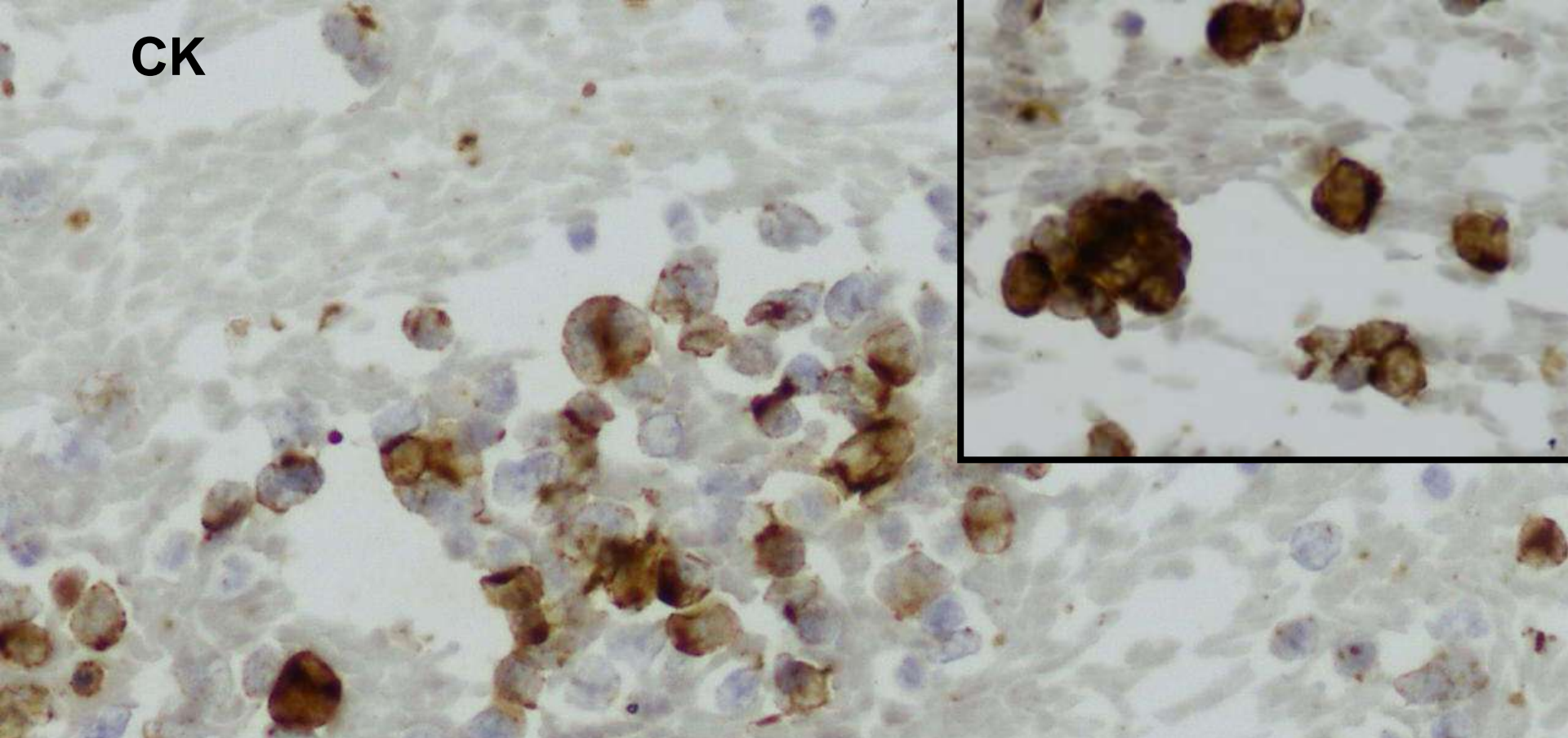
- Células aisladas o grupos.
- Fragmentos nucleares.
- Cuerpos linfoglandulares.
- Moldeamiento nuclear.
- Patrón cromatínico.
- Artefacto de estiramiento.
- Composición de grupos celulares.
- Inclusiones azules paranucleares



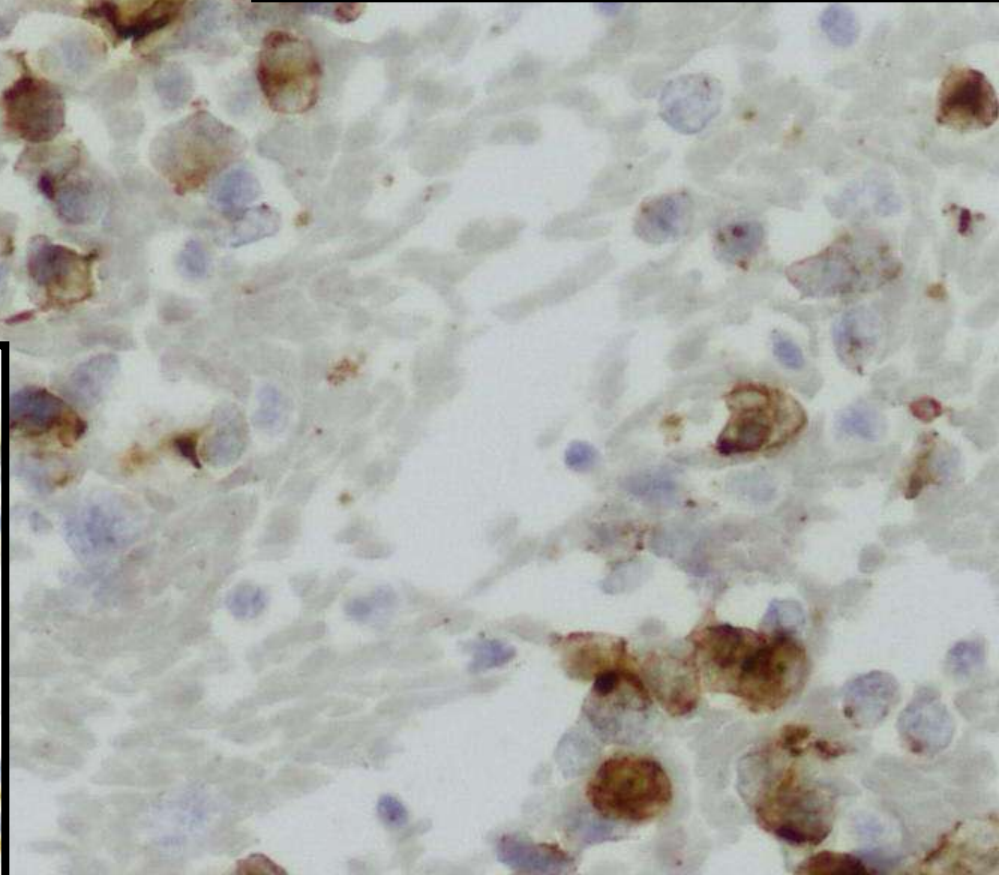
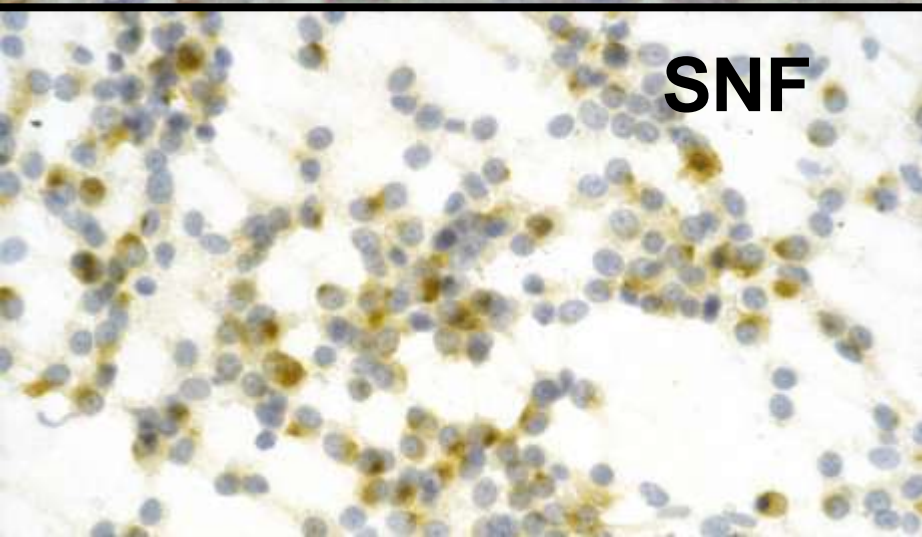
PAAF ganglio linfático.  
Distinción entre carcinoma de células  
pequeñas y linfoma no Hodgkin.

- En ocasiones apariencia morfológica indistinguible.
- Imprescindible inmunocitoquímica con anticuerpos:
  - Citoqueratina.
  - Marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, CD56)

**CK**

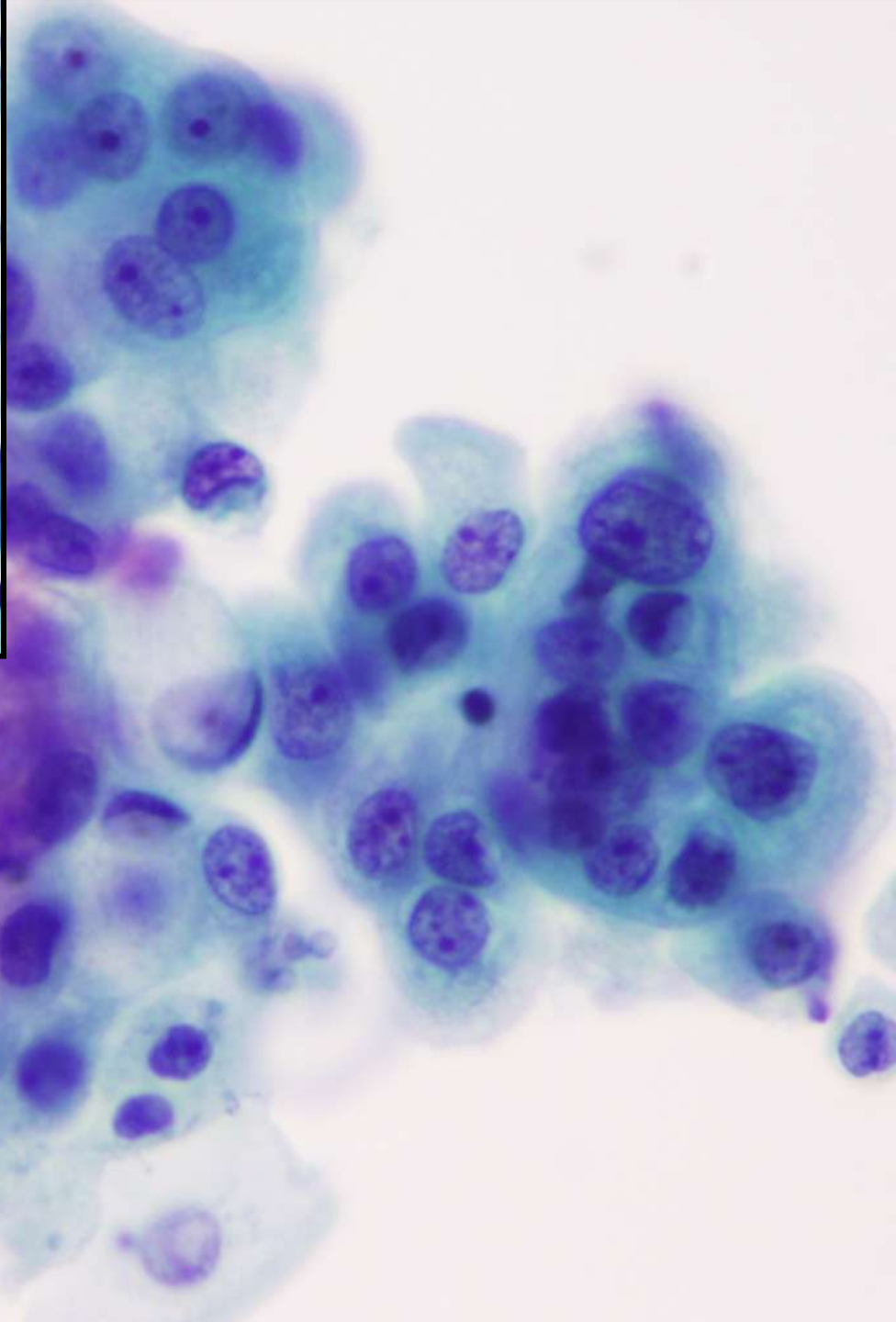
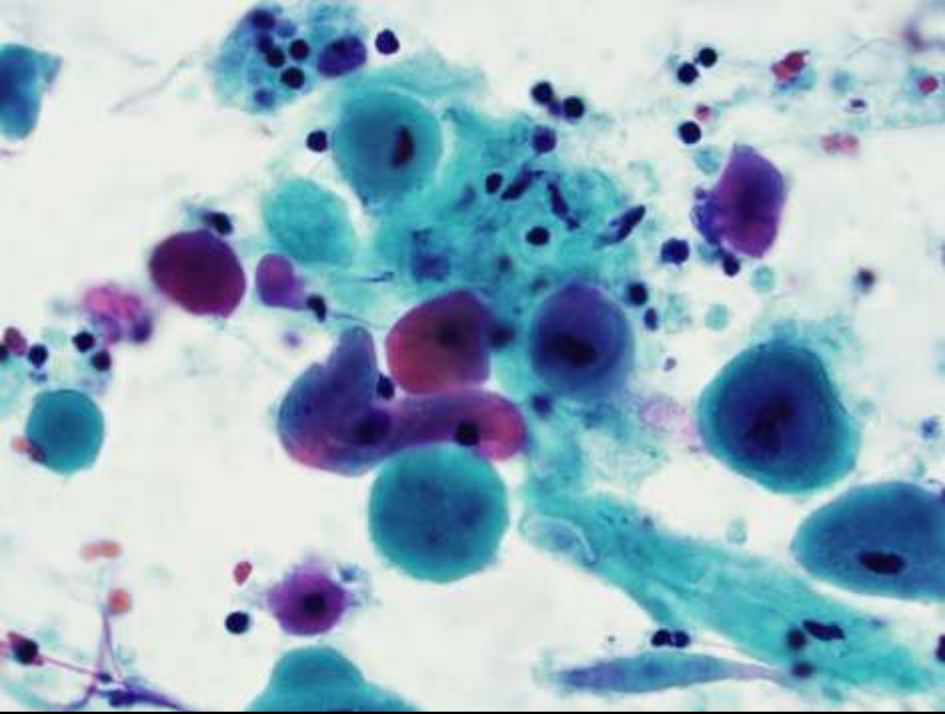


**SNF**



# Cánceres no definitorios de SIDA

- Carcinoma escamoso orofaríngeo relacionado con VPH (6 casos)
  - Paladar, amígdalas linguales y base de lengua. El epitelio que tapiza el anillo de Waldeyer es especialmente susceptible al VPH.
  - HPV 16 se asocia en el 90%
  - Pobremente diferenciado y en ocasiones basaloide.
  - Mejor pronóstico en VPH positivo vs casos VPH negativos .
  - Se afectan hombres y mujeres en proporciones similares.





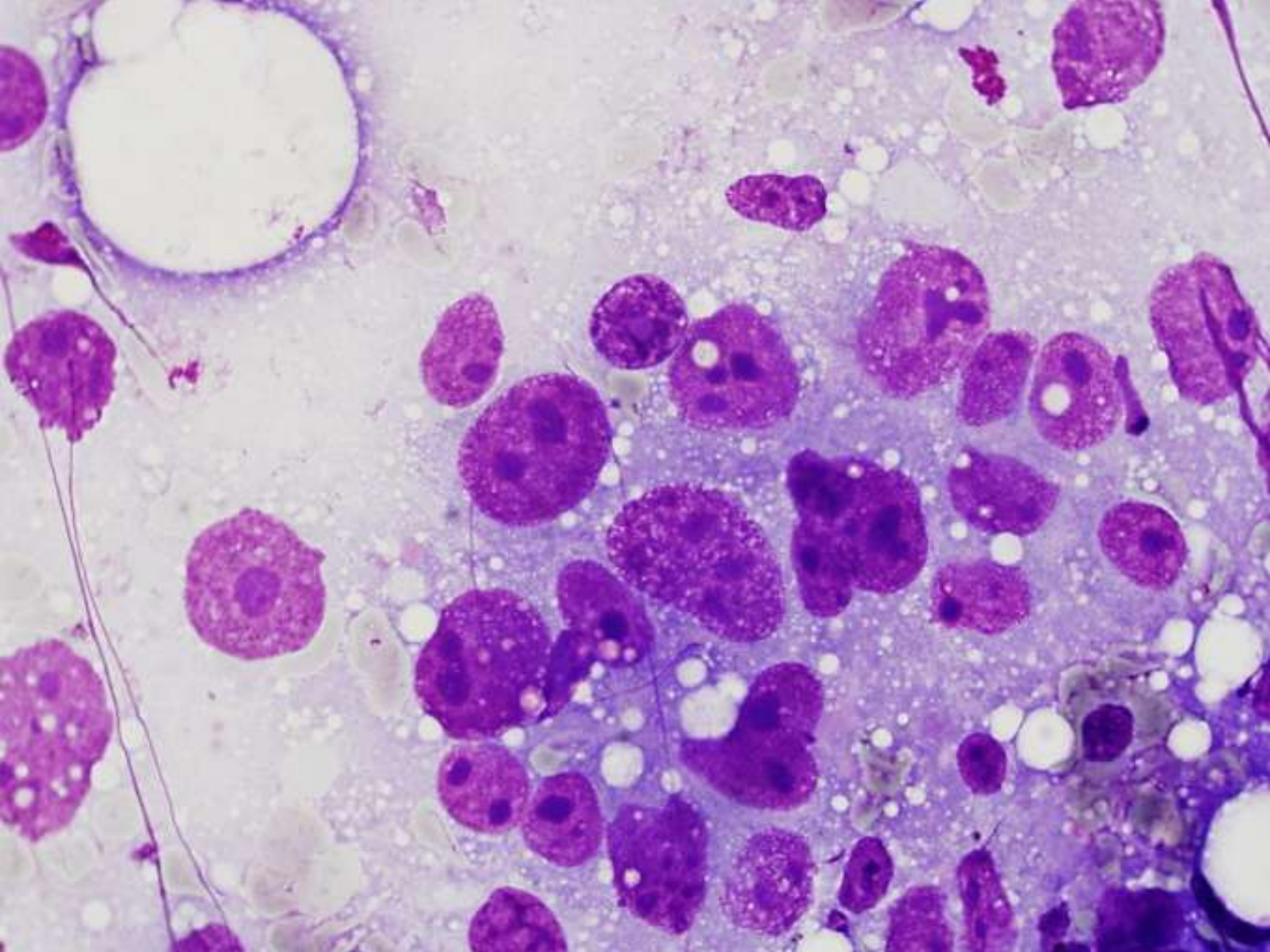
# Cánceres no definitorios de SIDA

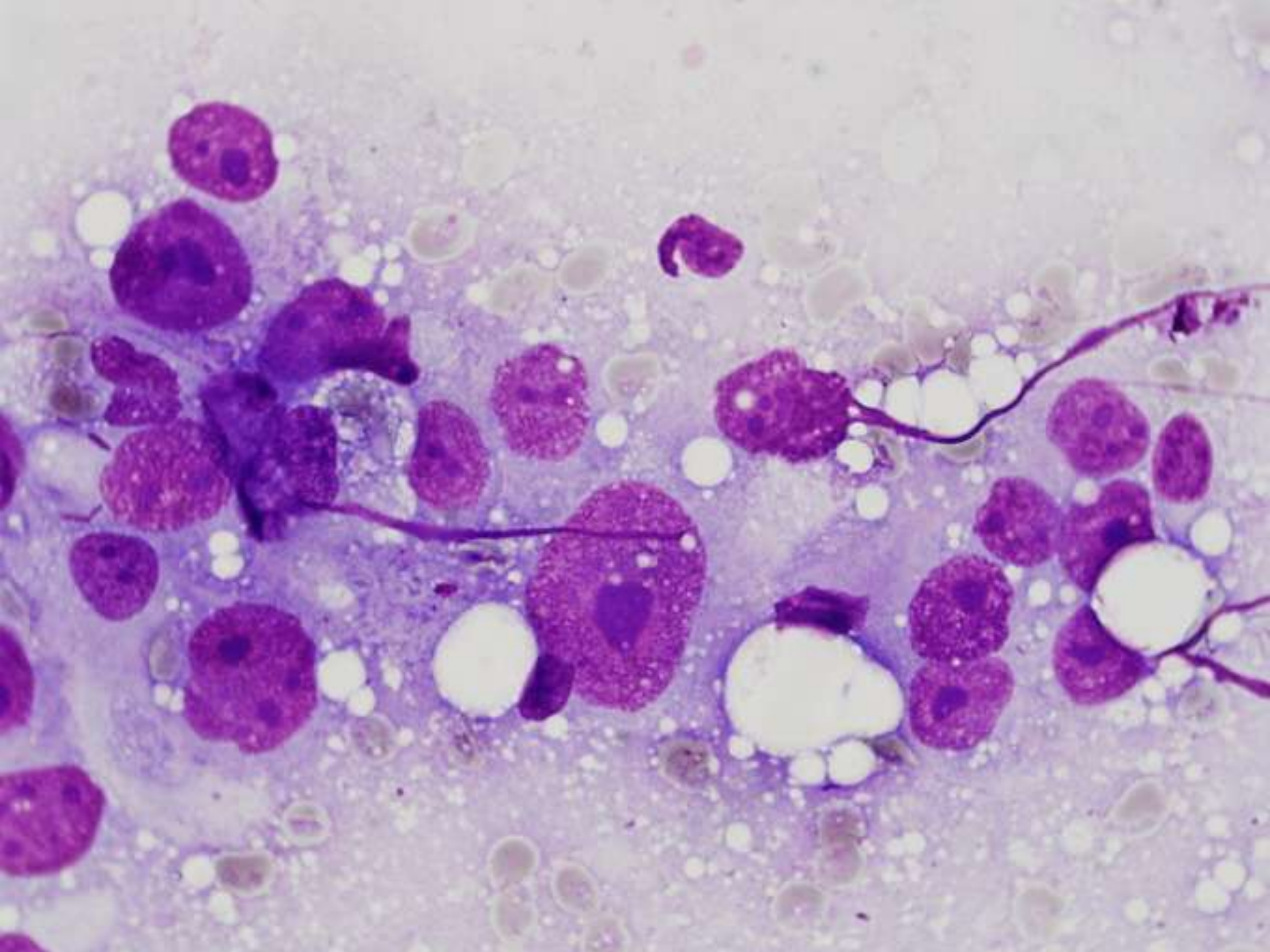
- Cáncer de piel no melanocítico.
  - Exposición crónica a luz solar (ultravioleta).
  - Carcinoma basocelular y escamoso.
- Hepatocarcinoma
  - Atribuible a coinfección con VHC VHB.
  - Cirrosis suele estar presente.

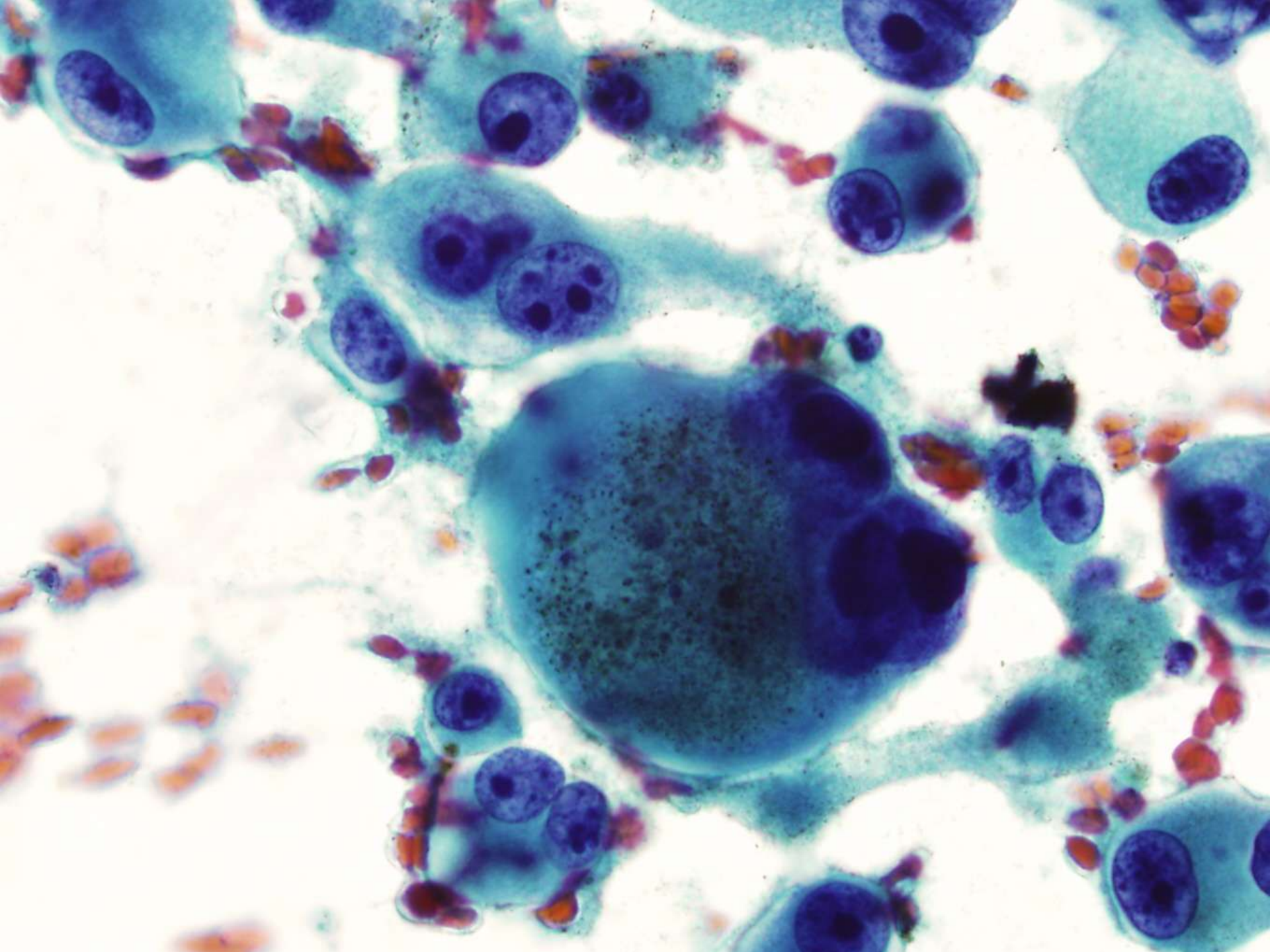
# Cánceres no definitorios de SIDA

## ➤ Hepatocarcinoma

- Atribuible a coinfección con VHC VHB.
- Cirrosis suele estar presente.



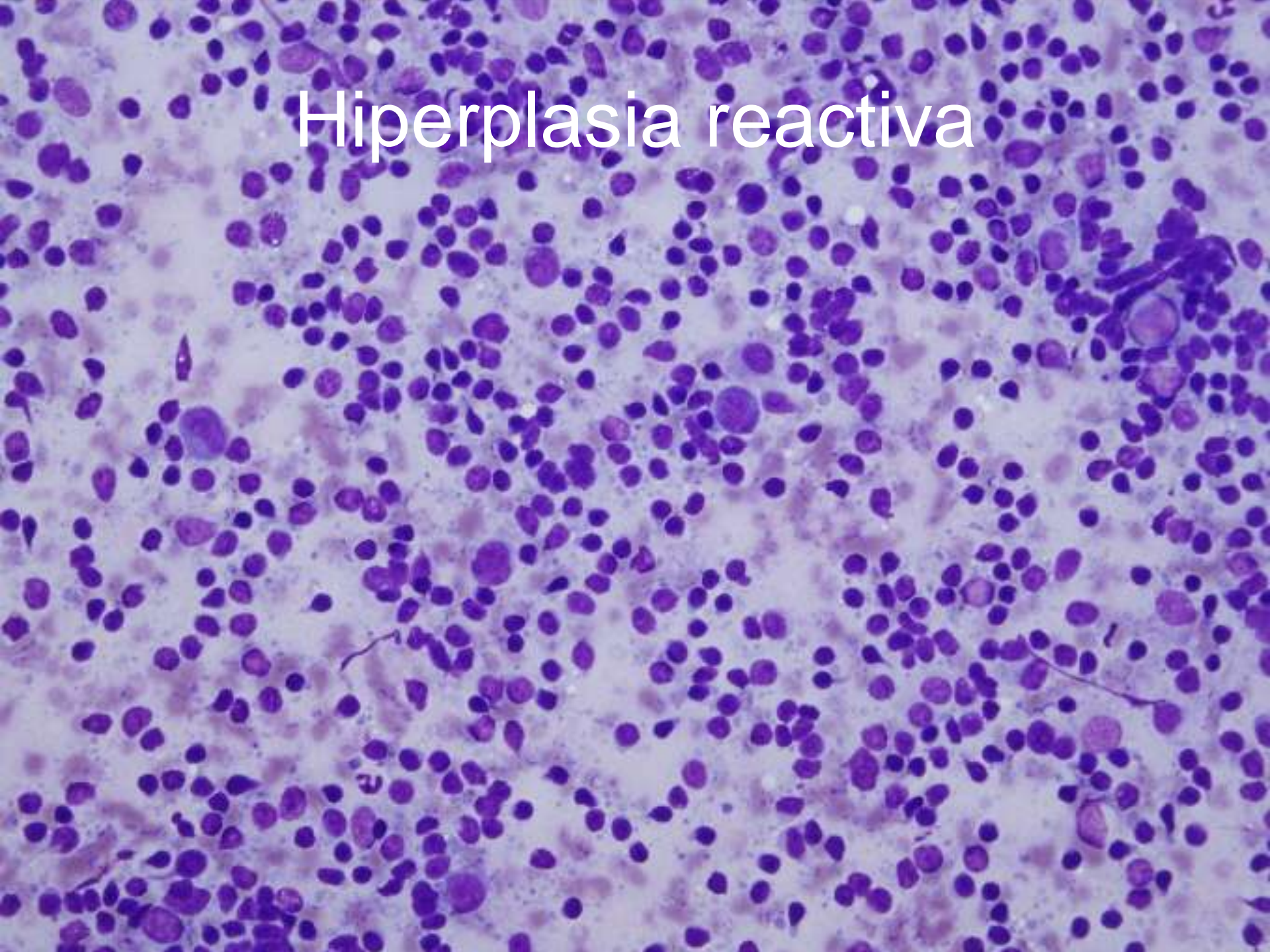




# Linfadenopatias en pacientes VIH

- Hiperplasia reactiva.
- Infecciones oportunistas:
  - Tuberculosis
  - Hongos: Criptococo, histoplasma, ...
  - Protozos: Leishmania,...
- Lesiones Benignas: LLEQB.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma.
- Carcinoma metastásico
- Melanoma metastásico

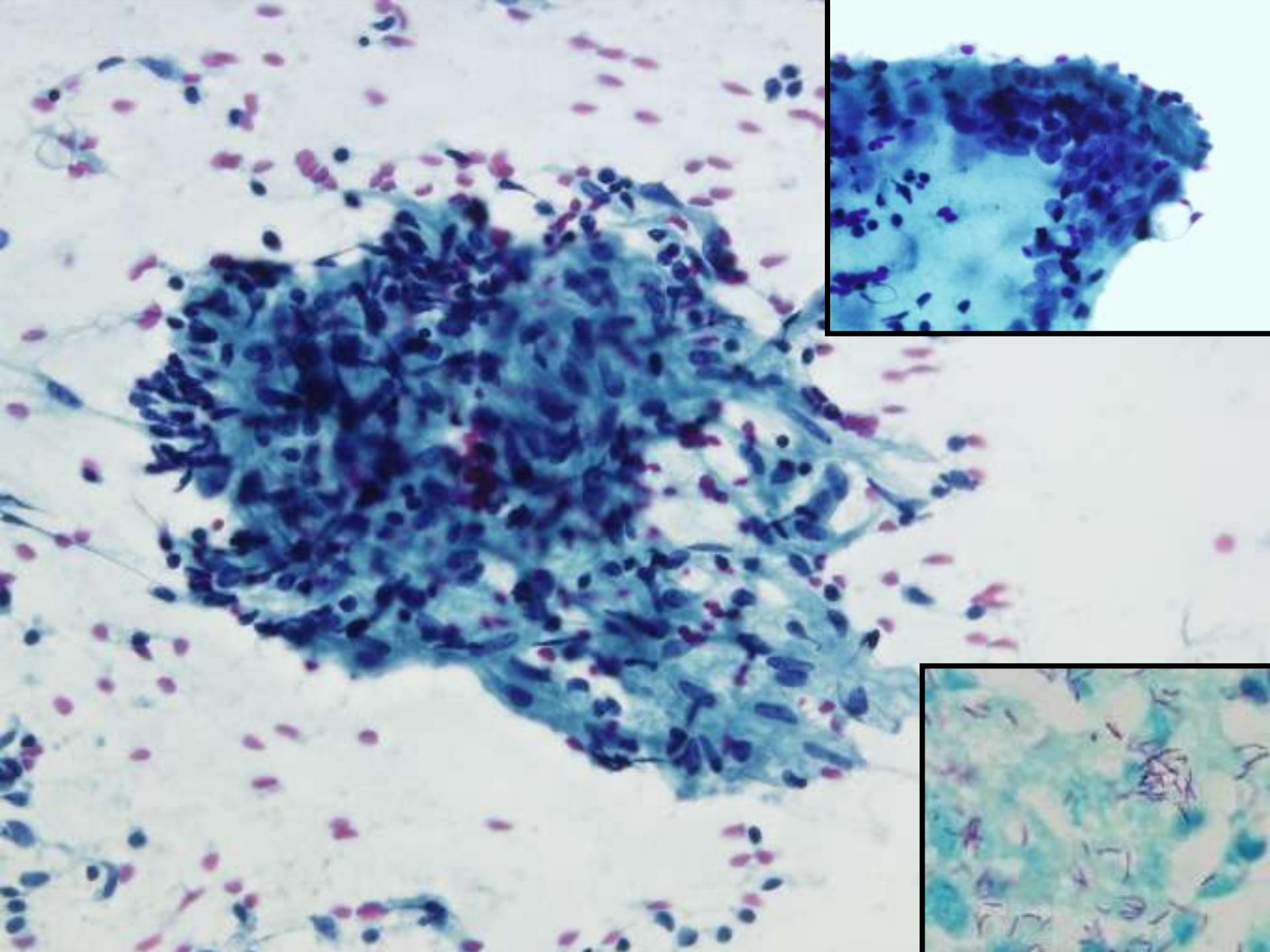
# Hiperplasia reactiva



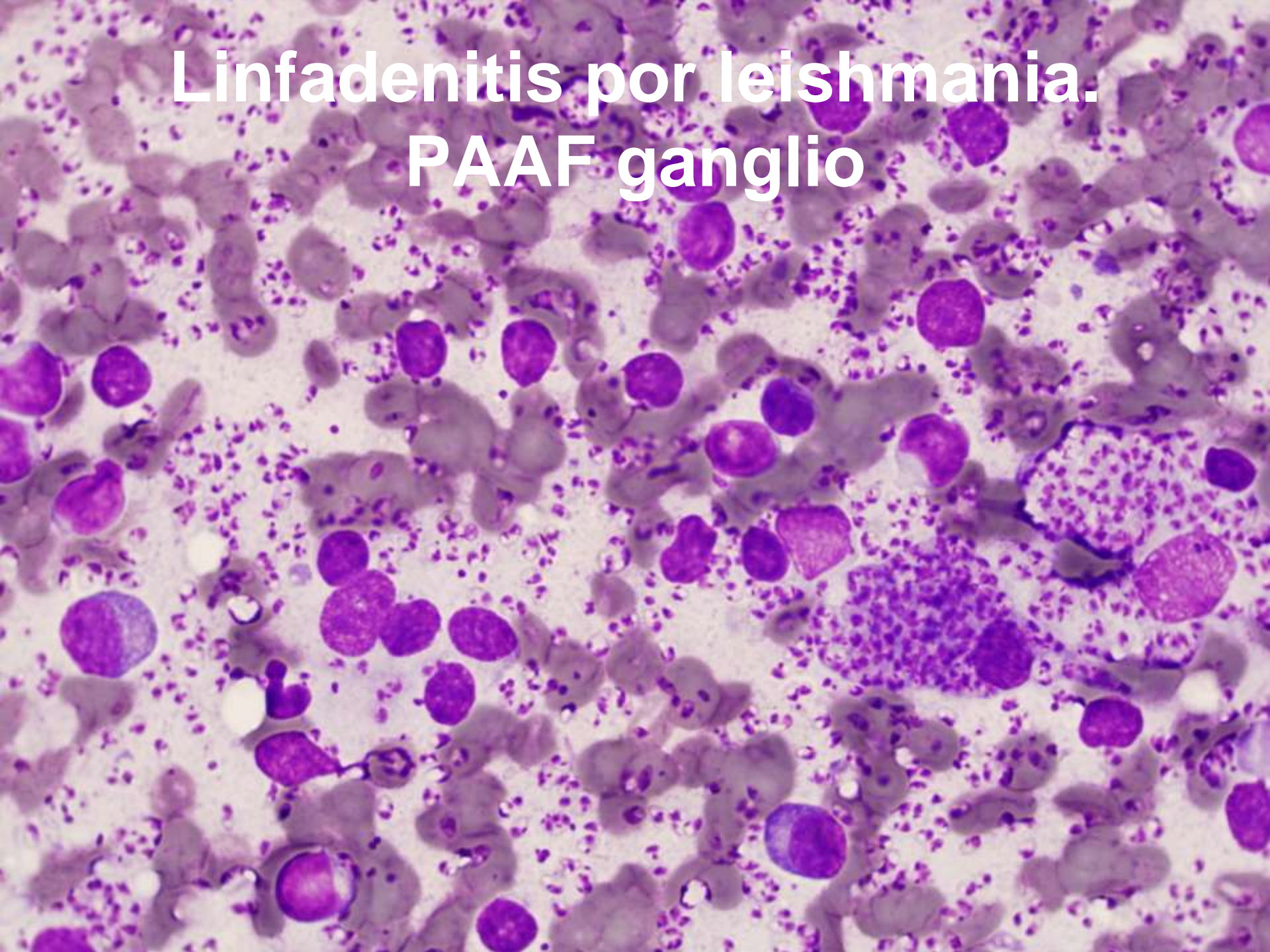
# Linfadenitis tuberculosa. Patrones por PAAF

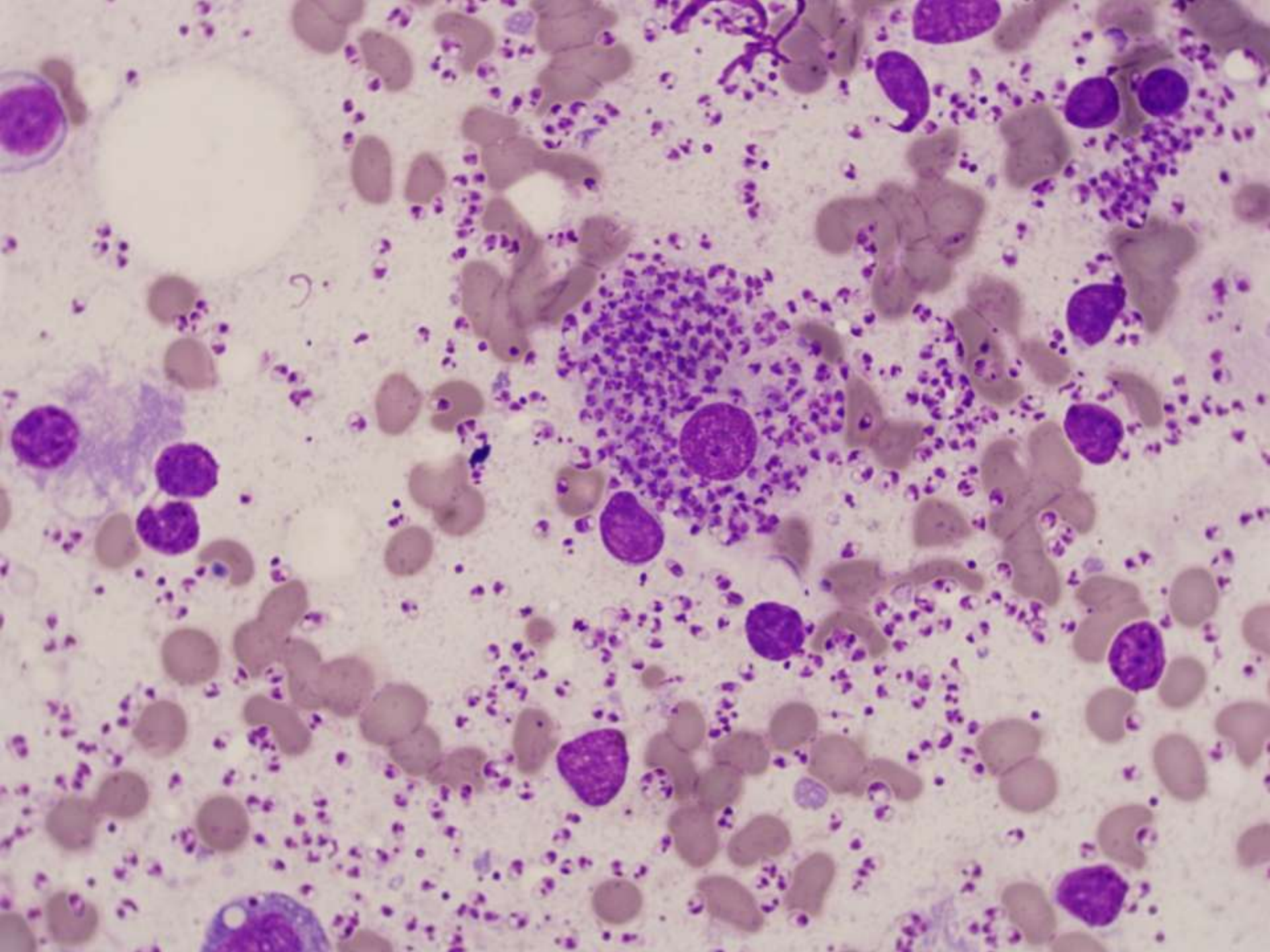
- Granulomas epiteliodes, células gigantes y necrosis caseosa.
- Granulomas epiteliodes sin necrosis.
- Necrosis caseosa sin granulomas.

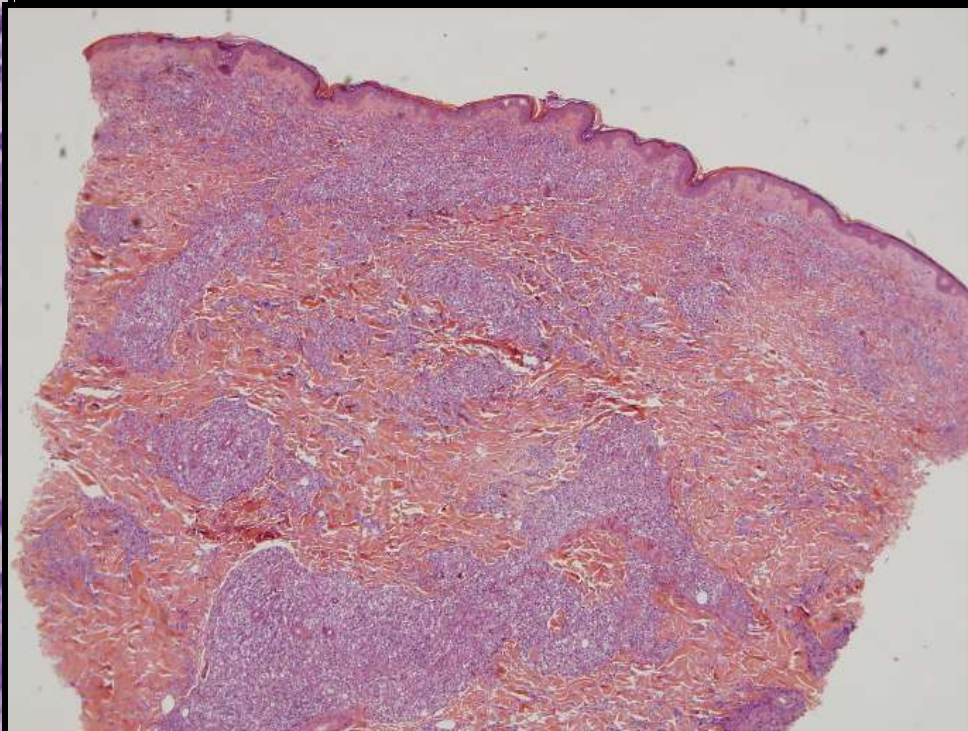
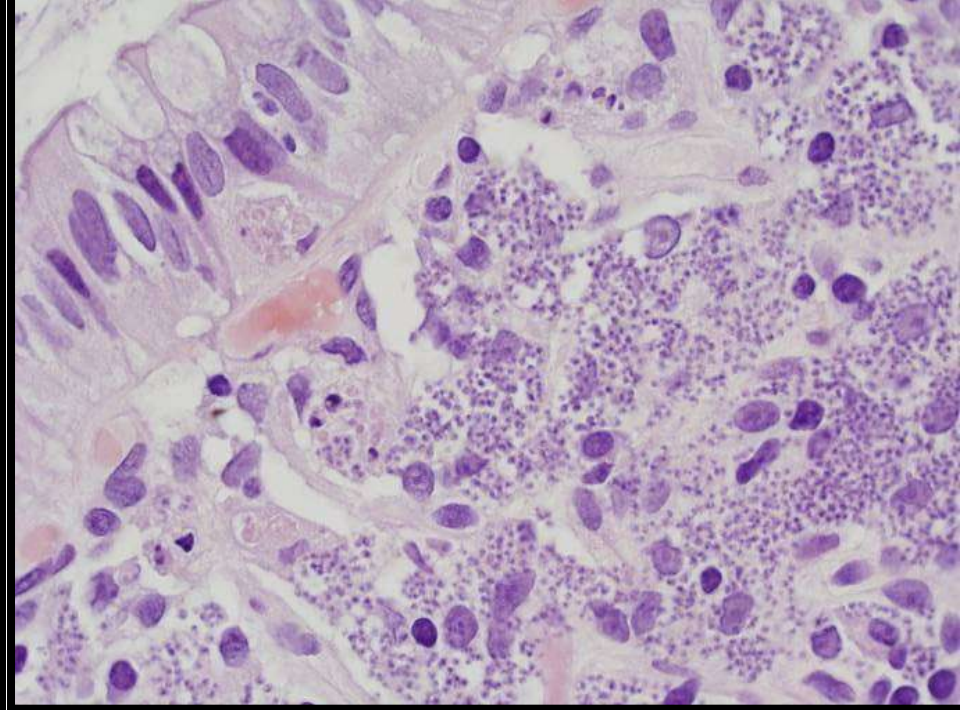
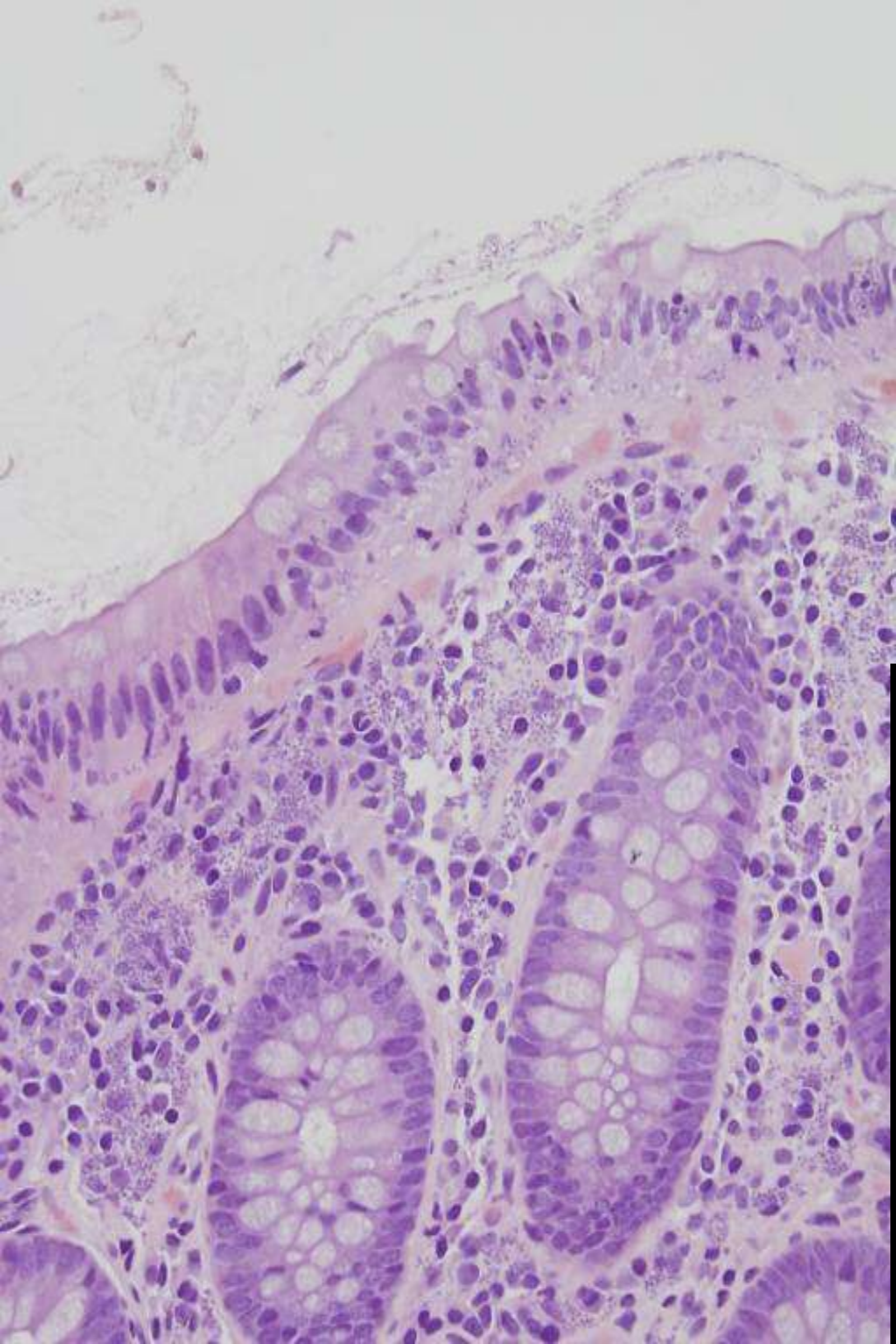


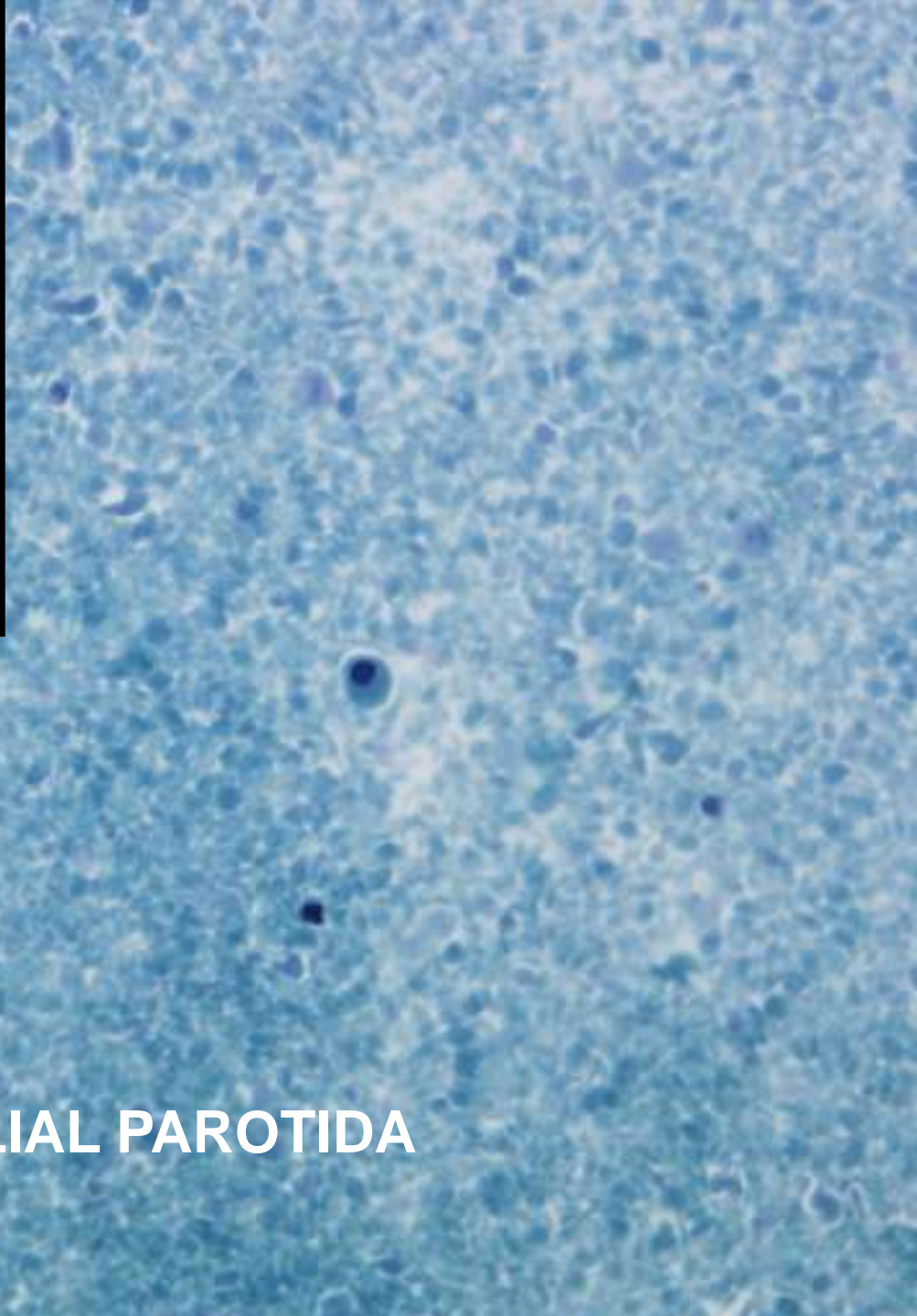
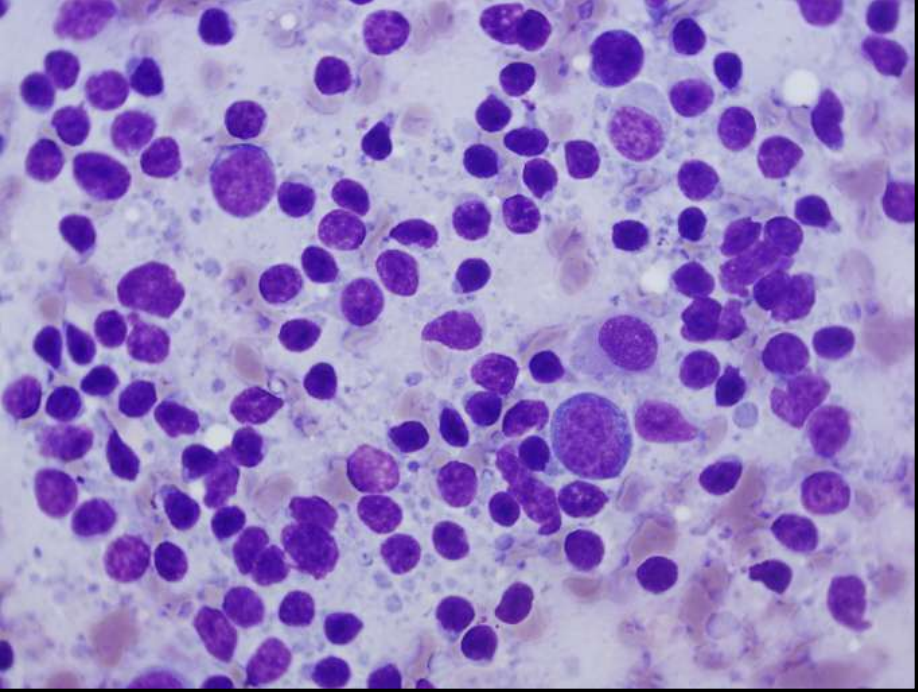


# Linfadenitis por leishmania. PAAF ganglio



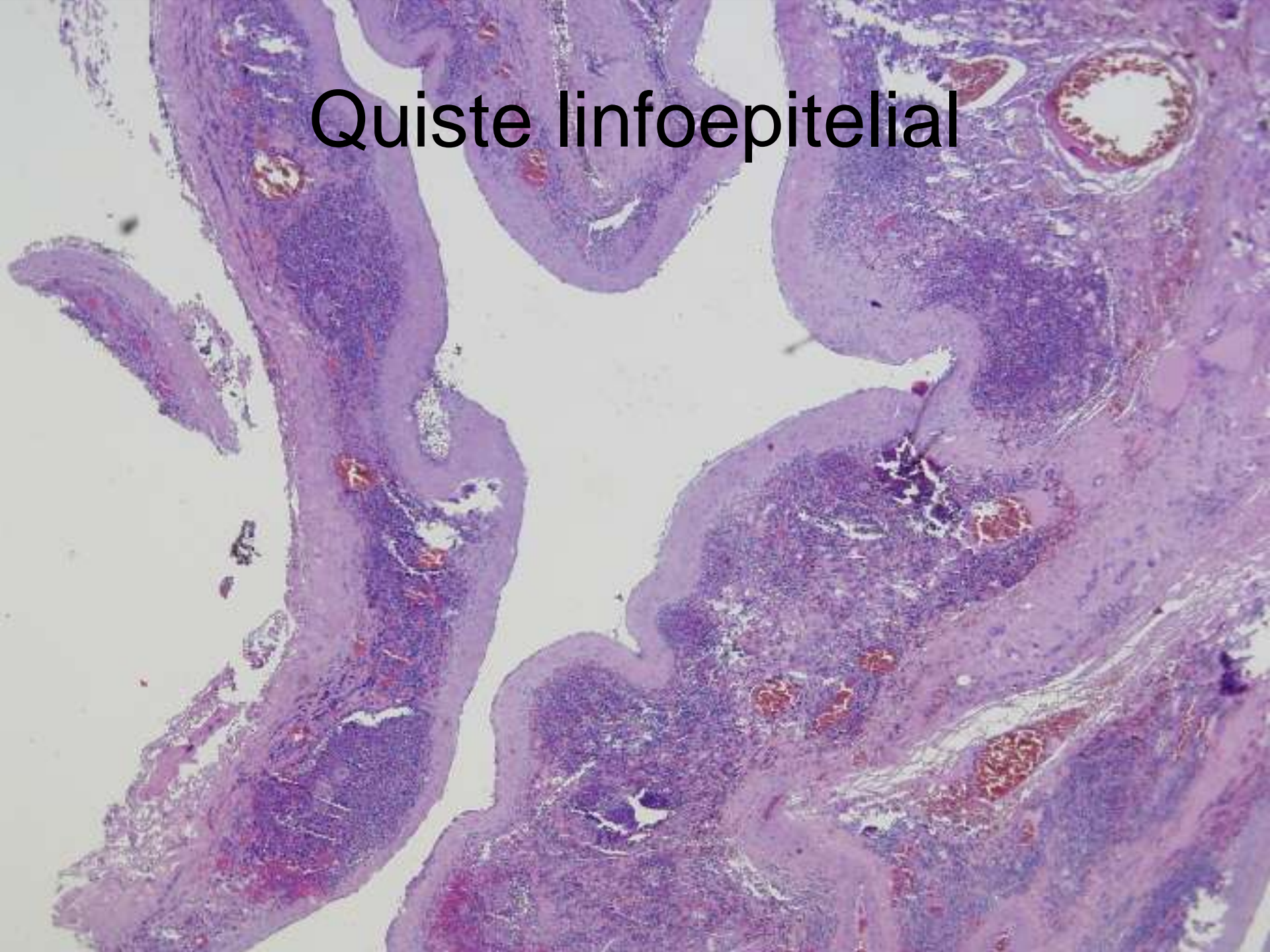






**QUISTE LINFOEPITELIAL PAROTIDA**

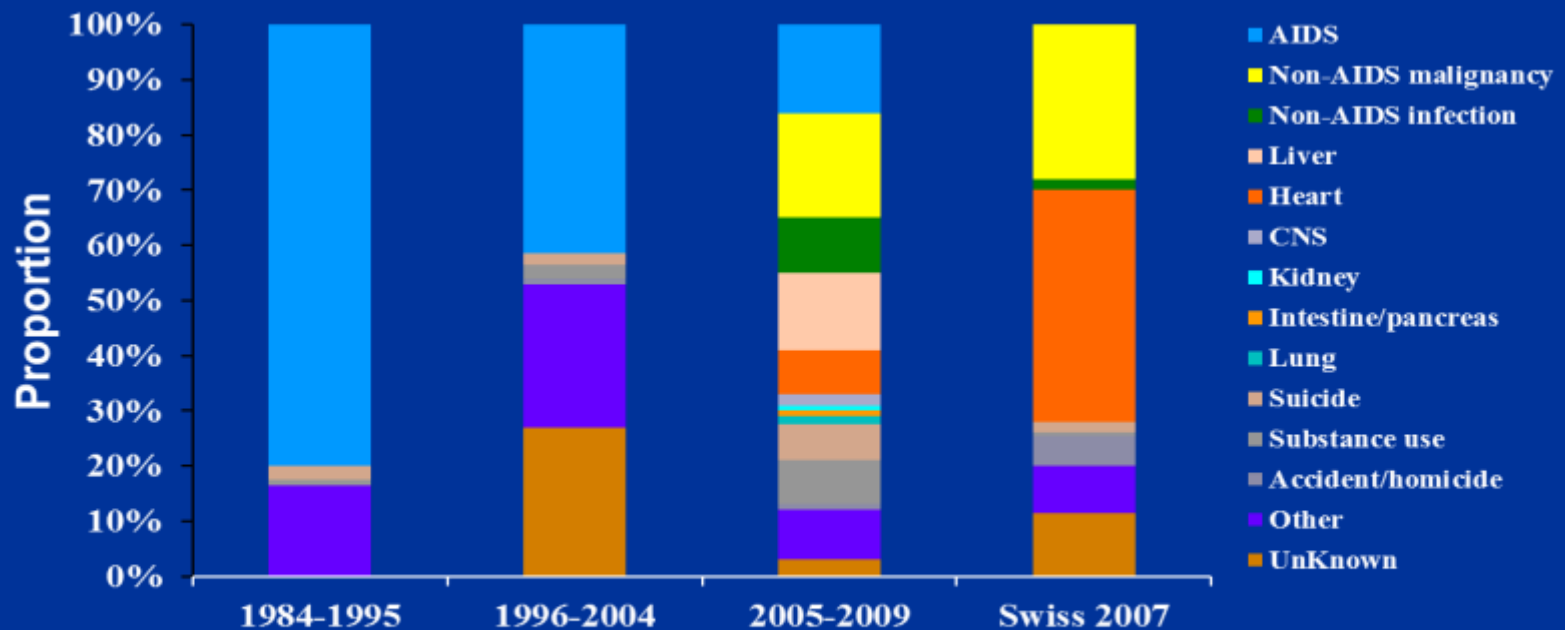
Quiste linfoepitelial



# CAMBIO EN EL PATRÓN DE LAS CAUSAS DE MUERTE EN LA COHORTE SUIZA

- Características de participantes que murieron de 2005-2009
- 459 muertes/9,053 participantes (5.1%)

Causas de muerte de los participantes en la Cohorte Suiza en 3 diferentes periodos de tiempo comparadas con la población Suiza en 2007



Years of Death of HIV+ Persons Versus Swiss Population

# Conclusiones

- La TARGA ha modificado el espectro de los diferentes cánceres en pacientes VIH.
- Las personas infectadas por VIH tienen mayor riesgo de contraer varios CNDS.
- Los pacientes inmunodeprimidos después de un alotrasplante de órganos sólidos tienen también mayor riesgo de presentar la mayor parte de estos tipos de tumores.
- La patogénesis de estos tumores está relacionada a virus oncogénicos y factores ambientales (tabaco, exposición solar).
- La citología (PAAF) en los pacientes con inmunosupresión es de gran utilidad en el diagnóstico de infecciones y de cánceres.