

TUMORES PRIMARIOS DE MEMBRANAS SEROSAS (MUSOTELIOMAS): ACTUALIZACION Y REVISION DE CASOS CLINICOS

Dras. Leonor Moyano Sch.; Claudia Morales H.; Gladys Smok S.; Dr. Juan C. Díaz P., Marcos Gangas V., Sras. Yolanda Merino T.; Florencia Barsby H.; Gabriel Sánchez J.

Servicios de Anatomía Patológica y Radiología Hospital José Joaquín Aguirre.

INTRODUCCION

Los tumores primarios derivados de las membranas serosas han adquirido gran interés en el último siglo por su frecuencia creciente y su asociación a la exposición a asbesto (1). Fueron descritos en 1930 y fue Wagner quien en 1960 reveló que numerosas personas afectadas por mesotelioma en SudAfrica, habían estado expuestas a asbesto (2).

Mesotelioma se define como el tumor derivado de las células de superficie de una cavidad serosa. Pueden ser localizados o difusos y derivar de las células superficiales propiamente tales, o de las células de sostén, de tipo estromal. Las lesiones mesoteliales localizadas, tienden a ser benignas, bien diferenciadas, en tanto que las difusas son multifocales, confluentes, de curso progresivo y agresivo. El tumor más representativo de estas características es el mesotelioma maligno difuso (MDM). La clasificación propuesta por el grupo del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (Washington, 1995), se observa en la tabla N° 1 (3).

Los tumores fibrosos localizados son en general de curso benigno y en aquellos casos que constituyen sarcomas, adquieren las características biológicas de los tumores de partes blandas, al igual que los difusos. Los Mesoteliomas Submesoteliales localizados corresponden a tumores fusocelulares, sin mitosis ni atipias, de curso lento. Son habitualmente resecables, salvo en casos avanzados en que pueden extenderse

al parénquima vecino.

Las fibras de asbesto se han asociado al desarrollo de mesoteliomas pleurales, peritoneales, pericárdicos y de vaginal testicular (4). En los pacientes con mesotelioma maligno difuso, se identifica como agente causante, entre un 70 a 90% de los casos, por métodos anamnésicos o la identificación de las fibras. El período de latencia para el desarrollo de la enfermedad puede variar de 20 a 50 años; en algunos casos la exposición puede ser incidental.

El grupo de mayor riesgo lo forman los obreros que extraen el asbesto de las minas, en quienes la incidencia puede alcanzar a 62 por millón de trabajadores al año, mientras que la población general tiene índices de 2,5 a 15 por millón al año (5); otros grupos de riesgo los constituyen quienes trabajan en la manufactura, en fábricas textiles, construcción, electricistas y plomeros, así como la exposición intrafamiliar por aspiración de partículas al manipular ropas contaminadas.

Existen diferentes tipos de asbesto, con variación en su capacidad carcinogénica y ésta depende básicamente de sus características físicas (5); es así que aquellas fibras de, diámetro menor de 0,25 micrones y de una longitud mayor de 8 micrones son más carcinogénicas. Las características químicas, al parecer, no tienen relación con el poder carcinogénico.

Otros agentes posiblemente asociados en un 10 a un 30% de los casos, lo constituyen otras fibras sintéticas de características físicas similares al asbesto; la radioterapia y la inflamación crónica.

La mayoría de estos tumores se presentan en personas de 50 a 70 años, sin embargo hay casos descritos en

personas menores e incluso niños. El 75% son hombres. La localización pleural es 10 veces más frecuente que la peritoneal. Aproximadamente un 2% se originan en el pericardio.

Los síntomas y signos son insidiosos e inespecíficos: dolor torácico, disnea, tos, baja de peso, astenia. Puede comenzar con neumotórax, derrame pleural, linfadenopatías. La radiología puede revelar lesiones nodulares difusas o irregulares, engrosamiento pleural, masas mediastínicas o hiliares, derrame pleural y ocasionalmente simular tumores pulmonares tales como el tumor de Pancoast.

Los tumores originados en la cavidad abdominal se manifiestan por múltiples nódulos que simulan una carcinomatosis peritoneal, con adherencias y obstrucción intestinal.

El tumor progresa por diseminación linfática con la pared costal, cavidad pleural vecina, infiltración de órganos y mediastino, diafragma, ganglios linfáticos cervicales, extensión a axilares y cavidad peritoneal. También es frecuente que ocurra diseminación hematógena con compromiso visceral, de médula ósea y cerebro.

El diagnóstico se basa en los antecedentes clínicos; toracoscopía o videotoracoscopía con visión directa y un muestreo adecuado de las lesiones; radiología y estudio biopsico, complementado con técnicas de histoquímica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica.

El diagnóstico histológico es aún difícil debido a la gran diversidad de patrones morfológicos posibles. Pueden ser de tipo:

- a. Epitelial: papilares o sólidos que semejan carcinomas.
- b. Sarcomatosos, prácticamente indistinguibles de los sarcomas propiamente tales.
- c. Bifásicos, aquellos que comparten elementos epiteliales y sarcomatosos y que obligan al diagnóstico diferencial con sarcomas sinoviales o carcinomas metaplásicos, y

d. Pobremente diferenciados.

Por lo tanto, se deben aplicar técnicas histoquímicas como el ácido periódico de Schiff (PAS) acompañado de digestión con diastasa para identificar producción de mucinas, características de algunos carcinomas y marcadores inmunohistoquímicos, que deben ser aplicados en un panel, pues por si solos, no permiten afirmar el diagnóstico (tabla N° 2). Los mesoteliomas epiteliales son Citoqueratinas positivos, Vimentina habitualmente positivos, Antígeno Carcinoembrionario negativos (CEA), en tanto que los submesoteliales son Citoqueratinas negativos y Vimentina positivo.

La microscopía electrónica tiene un patrón característico de células con abundantes vellosidades y tonofilamentos; pero su ausencia no descarta el diagnóstico, especialmente en aquellos tumores pobremente diferenciados o sarcomatosos.

Se han utilizado marcadores de proliferación celular y oncogenes que se encuentran positivos en las neoplasias mesoteliales (con mayor intensidad en tumores agresivos) y ausentes en las hiperplasias.

La Citometría de flujo demuestra que los mesoteliomas son en su mayoría diploides a diferencia de los adenocarcinomas pulmonares.

La Citología puede constituir un elemento de ayuda al mostrar células en grupos planos, monótonas, de núcleos pequeños y bordes citoplasmáticos vellosos.

El pronóstico es ominoso, la sobrevida media es de 12 a 15 meses desde el inicio de los síntomas y de 8 a 12 meses desde el momento del diagnóstico, aunque se han descrito algunos casos de sobrevida mayor especialmente en pacientes jóvenes, de sexo femenino y de tipo histológico papilar bien diferenciado.

El tratamiento se basa en el diagnóstico precoz de las lesiones, lo que permite realizar una resección amplia por pleurectomía. En casos más difusos se

plantea una neumonectomía extrapleural, con sobrevida a 3 años de 15 a 36% (6). Se ha utilizado la radioterapia tradicional e intrapleural. La quimioterapia ofrece actualmente el mejor prospecto de tratamiento, con evidencias, de remisiones importantes usando Adriamicina.

A continuación mostramos la experiencia de la Unidad de Anatomía Patológica en el período 1991 - 1996; revisados a la luz de los actuales conocimientos y con las técnicas inmunohistoquímicas con que cuenta nuestro servicio.

MATERIAL Y METODO

De los archivos del Servicio de Anatomía Patológica, se revisaron los casos diagnosticados como posibles tumores derivados del mesotelio en el período 1991 - 1996 y los antecedentes clínicos obtenidos de sus respectivas fichas clínicas.

Se examinaron las láminas histológicas y se complementó el estudio con técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas en el material fijado e incluido en parafina utilizando la técnica de avidina-biotina y rescate de anticuerpos con micro-ondas.

RESULTADOS

Se identificaron 11 casos de tumores derivados del mesotelio, nueve mujeres y dos hombres. La edad fluctuó entre 36 a 65 años, con un promedio de 51 años. La localización de los 5 tumores fue: Pleural 7; Peritoneal 2; Pleural y Peritoneal 2 (Tabla N° 3).

Los dos casos peritoneales correspondieron a pequeños Mesoteliomas Localizados Epiteliales, de 0.3 y 0.7 cms., variantes Multiquística y Papilar respectivamente. Ambos fueron hallazgo de laparotomía por colelitiasis, no tenían antecedentes de exposición a asbesto y su evolución postoperatoria fue asintomática.

Se identificaron 3 casos de Mesotelioma Localizado Submesotelial (mesotelioma fibroso solitario) de localización pleural. Todos ellos en mujeres de 45 y

65 años, sin antecedentes mórbidos. Sus síntomas iniciados 1,3 y 6 meses antes del diagnóstico consistían en tos, disnea y derrame pleural. Una de ellas desarrolló acropaquia. El estudio radiológico fue positivo, con nódulos pleurales unilaterales en 2 casos y opacidad difusa de hemi-tórax en un caso. Punción Citológica Pleural Positiva para Neoplasia mesotelial (Foto N° 1). Se practicó toracotomía y tumorectomía con evolución satisfactoria en dos de ellas, una presentó nódulos residuales a los 3 años. El estudio inmuno-histoquímico en dos casos fue Vimentina (+), S100 (-), Queratina (-), Desmina (-), Enolasa (inespecífica) en un caso.

Un caso fué catalogado como Mesotelioma Difuso Epitelial de tipo Carcinoma Seroso Papilar Primario.

Cinco casos presentaron MDM., tres mujeres y 2 hombres. Su edad osciló entre 36 a 60 años, promedio 50 años. La localización fue pleural en 4 de 5 casos y un caso de ubicación pleural y peritoneal simultáneamente. Antecedentes de exposición a asbesto en 4 de 5 casos; uno por contaminación intrafamiliar, uno laboral, en tres casos se identificaron fibras en el examen histológico. El caso negativo no consignaba antecedentes al respecto y la muestra histológica fue muy pequeña para considerarla satisfactoria para la búsqueda de fibras.

En este grupo de pacientes los síntomas fueron disnea en tres, tos en uno, dolor en uno, baja de peso. Se demostró derrame pleural al inicio en tres casos, fiebre en uno y masa hipogástrica en un caso.

Los síntomas se presentaron entre 10 días y 6 meses previo al diagnóstico. En un caso el diagnóstico tardó en precisarse ya que las biopsias realizadas fueron reiteradamente informadas como hiperplasia mesotelial e inflamación crónica. Este paciente presentaba episodios recurrentes de derrame pleural.

El estudio radiológico evidenció nódulos pleurales en tres casos, engrosamiento pleural en uno (Foto N° 2) y con progresión rápida de nódulos a placas en un caso. Adenopatías al momento del diagnóstico en dos casos y derrame pleural en tres casos. La masa

hipogástrica se confirmó por ecografía, como una estructura independiente de los ovarios.

La histología correspondió a Mesoteliomas Difusos Malignos de tipo Epitelial en 3 de 5 casos, variedades túbulopapilar en uno, papilar con áreas sólidas un caso y sólido, un caso. Los dos restantes fueron Bifásicos (Foto N° 3). En 3 de 5 casos se realizó estudio inmuohistoquímico cuyo resultado fue: Queratina positiva débil en 3 (Foto N° 4). Vimentina positivo en 2 (Foto N° 5), negativo en 1 y CEA negativo en 2 de 2 casos.

Tres pacientes recibieron quimioterapia con esquemas variables de Doxorubicina, Adriamicina y FAC. Uno de ellos falleció a los 9 meses del inicio de los síntomas y 2 suspendieron el tratamiento a los 2 y 14 meses respectivamente por agravación de su enfermedad. El caso más reciente tiene 2 meses de evolución y está fuera del alcance quirúrgico. Un caso no tiene control posterior al diagnóstico.

DISCUSION

En nuestra experiencia llama la atención el predominio de mujeres con neoplasias mesoteliales, lo cual puede responder al reducido número de la muestra.

La edad de presentación y la evolución es similar a lo señalado en la literatura.

La exposición a asbesto se pudo demostrar en los casos de MDM en forma satisfactoria al contar con una muestra de tamaño suficiente, confirmando la experiencia mundial que señala a aquél como el agente más relacionado al desarrollo de estas neoplasias.

El diagnóstico aún es difícil, por lo inespecífico de los síntomas, signos, la gran variedad de patrones histológicos y la ausencia de marcadores específicos. La confirmación en algunos casos no se obtiene sino hasta haber practicado la autopsia descartando un tumor primario de otro origen.

Tabla N° 1
CLASIFICACION DE LOS TUMORES PRIMARIOS DE MEMBRANAS SEROSAS

Localizados:	Mesotelial	Adenomatoide. Mesotelioma quístico benigno. Quiste mesotelial paratesticular. Fibroma submesotelial.
	Submesotelial	Fibrosarcoma Angioma, Angiosarcoma. Otros tumores de partes blandas
Difusos:	Mesotelial	Mesotelioma Maligno. Epitelial túbulopapilar. Sólido. Sarcomatoso. Bifásico. Indiferenciados.
		Carcinoma seroso papilar del peritoneo.
		Carcinoma seroso papilar peritoneal Borderline
		Mesotelioma quístico maligno.
		Angiosarcoma.
	Submesotelial	Hemangioendotelioma epitelióideo.

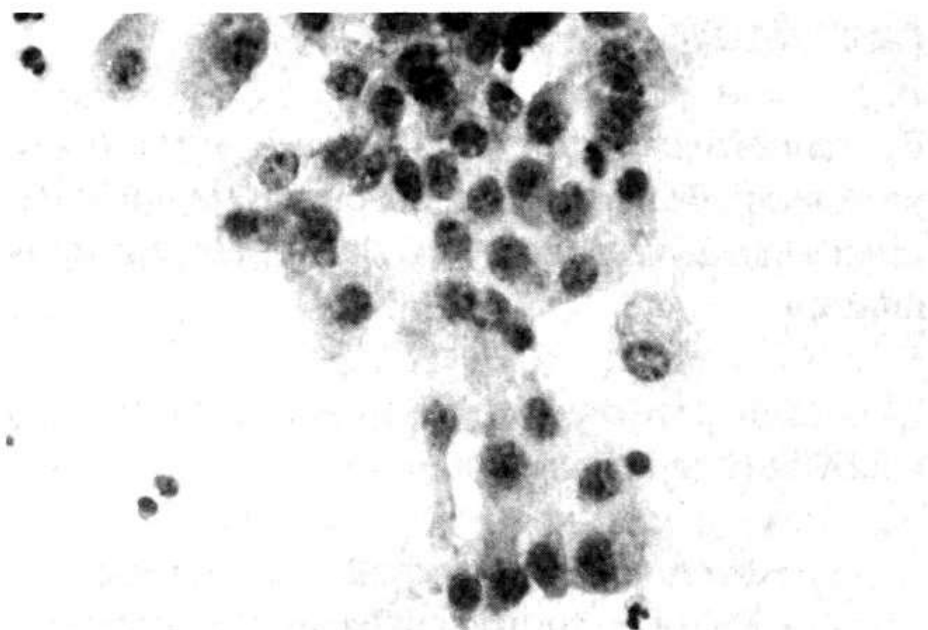


Foto N° 1. Citología de punción pleural positiva para neoplasia mesotelial, grupo cohesivo plano con escasas atipias y proyecciones citoplasmáticas.

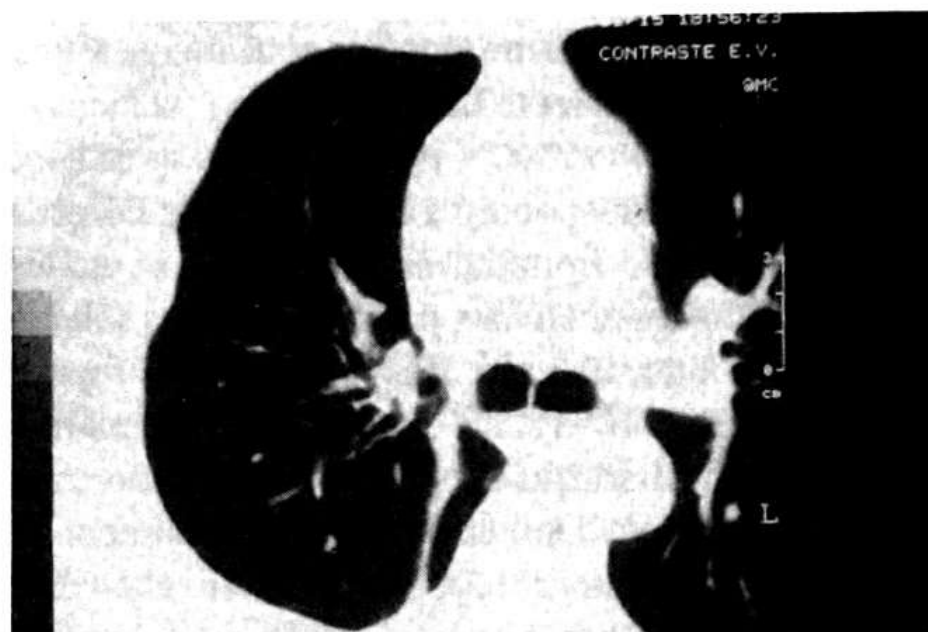


Foto N° 2. Scanner: Engrosamientos pleurales nodulares y en placa.

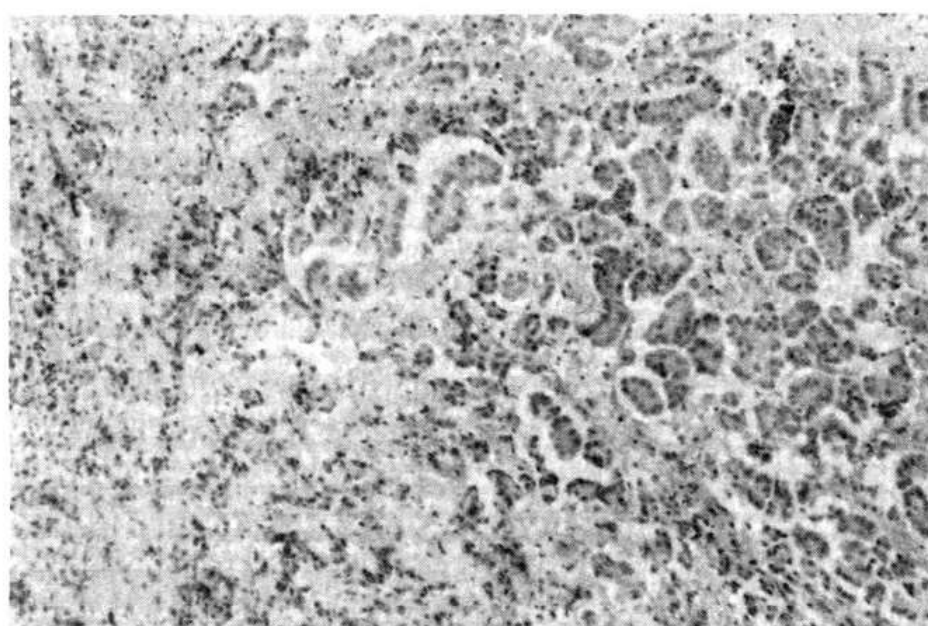


Foto N° 3. Mesotelioma difuso maligno bifásico (100 X)

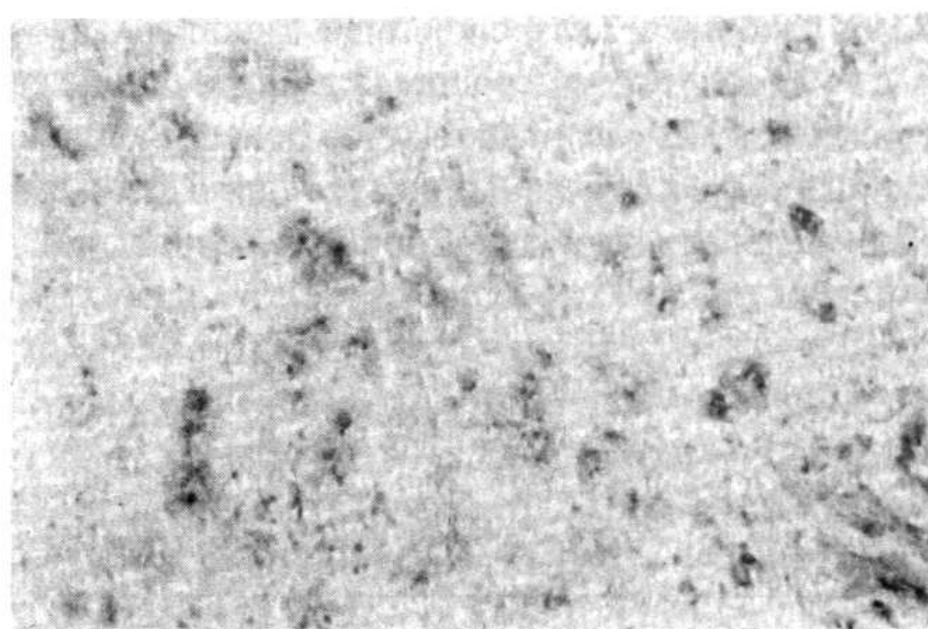


Foto N° 4 Inmunohistoquímica EA1 EA3 citoqueratina, tinción débil citoplasmática (400 X).

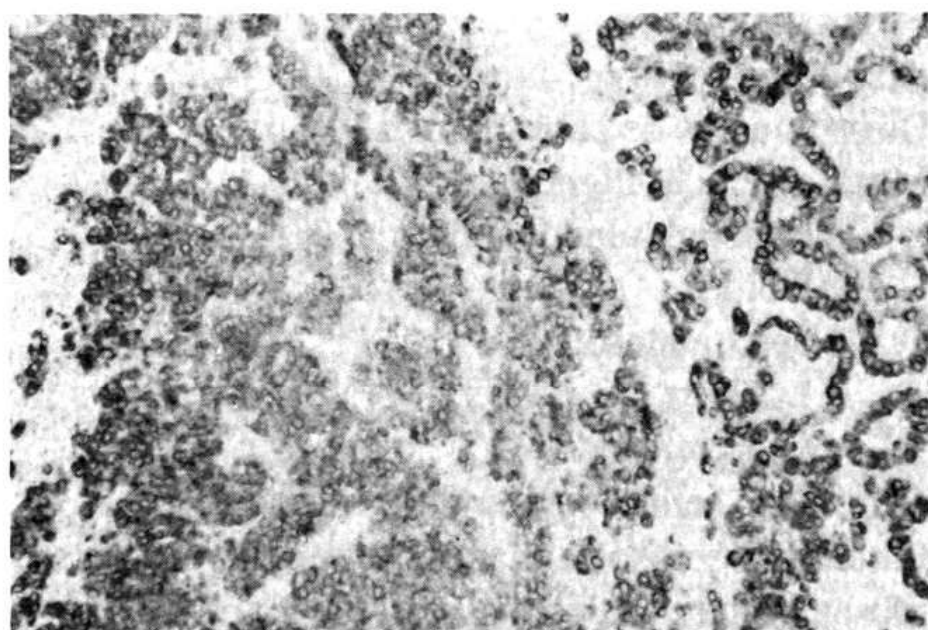


Foto N° 5. Inmunohistoquímica Vimentina tinción positiva, citoplasmática, acentuada (100 X).

RESUMEN

Se hace una breve descripción de las neoplasias derivadas de membranas serosas, señalando algunas de sus características, enfatizando aspectos histopatológicos y su relación a la exposición a asbesto. Por último, se revisa la casuística del Servicio de Anatomía Patológica entre los años 1991 - 1996, con 11 casos que se revisan.

SUMMARY (ABSTRACT)

A brief description of serous membranes derived neoplasias is made, with emphasis on histopathologic

Tabla 2:
INMUNOHISTOQUIMICA DE LOS MESOTELIOMAS PERITONEALES
Y CARCINOMAS SEROSOS

Antígeno	Mesotelioma %(*)	Carcinoma %
Citoqueratina	100	100
EMA	80	100
CA 125	15	90
Amilasa	20	35
Leu M-1	10	75
S -100	10	85
CEA	0	15
Fosfatasa Alcalina	0	65
Placentaria		
B 72.3	0	70
Vimentina	40	30
HMFG-2	60	90

(*) % de positividad

aspects and its relation to asbestos fibers exposure A five year revision of the files of the Pathology Service (1991 - 1996) rendered 11 cases, which are presented,

BIBLIOGRAFIA

1. Godwin M.C. «Diffuse mesotheliomas with comments on their relation to localized fibrous mesotheliomas». Cancer 1957; 10: 298 - 319.
2. Wagner J.C. Sleggs C.A., Merchand P. «Diffuse pleural mesothelioma and asbesto exposure in the North Western Cape province». Brit. J. Industr. Med. 1960, 17: 260-71.
3. Hector Battifora., WT Elliot McCaughey, MD. «Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the serosal membranes». Third series, 1994. Fascicle 15:14-99.
4. Joseph Aisner. "Current approach malignant mesothelioma of the pleura". Chest 1995; 107: 332s-344s.
5. Gaensler EA., Kaplan Al. «Asbestos pleural effusion». 1971 ;74: 178-91.
6. Boutin C., Rey F. «Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma, a prospective study of 188 consecutive patients». Cancer, July 15, 1993.72(2): 389-93.

Tabla N° 3 : RESULTADOS.

SEXO	EDAD	LOCALIZA- CION	ASBESTO	DIAG. HISTOLOGICO	QUERATINA	VIMENTINA	CEA	S100	OTROS
F	56	Pleura	+	MDM Túbulo - papilar	+	+	-	no	no
F	36	Pleura	+	MDM Bifásico	+	+	-	no	no
F	60	Pleura y Peritoneo	-	MDM Ep. Sólido- Papilar	no	no	no	no	no
M	58	Pleura	+	MDM Ep. Sólido	+débil	-	no	no	no
M	41	Pleura	+	MDM Bifásico	no	no	no	no	no
M	65	Pleura	-	M.Loc. sub- mesotelial	-	+	no	-	DESMINA -
F	45	Pleura	-	M. Loc. sub- mesotelial	-	+	no	-	no
F	45	Pleura	-	M. Loc. sub- mesotelial	no	no	no	no	no
F	44	Peritoneo	-	M.Loc. Ep. Multi - quístico	no	no	no	no	no
F	54	Peritoneo	-	M. Loc. Ep. papilar	no	no	no	no	no
F	54	Pleura y Peritoneo	+	Carcinoma peritoneal I°	+	+	-	-	CEA125 + AFP - A1AT +

Mdm: Mesotelioma difuso maligno.

Loc: localizado. Ep : Epitelial

AFP : alfa feto proteína.

A1AT: alfa 1 antitripsina.