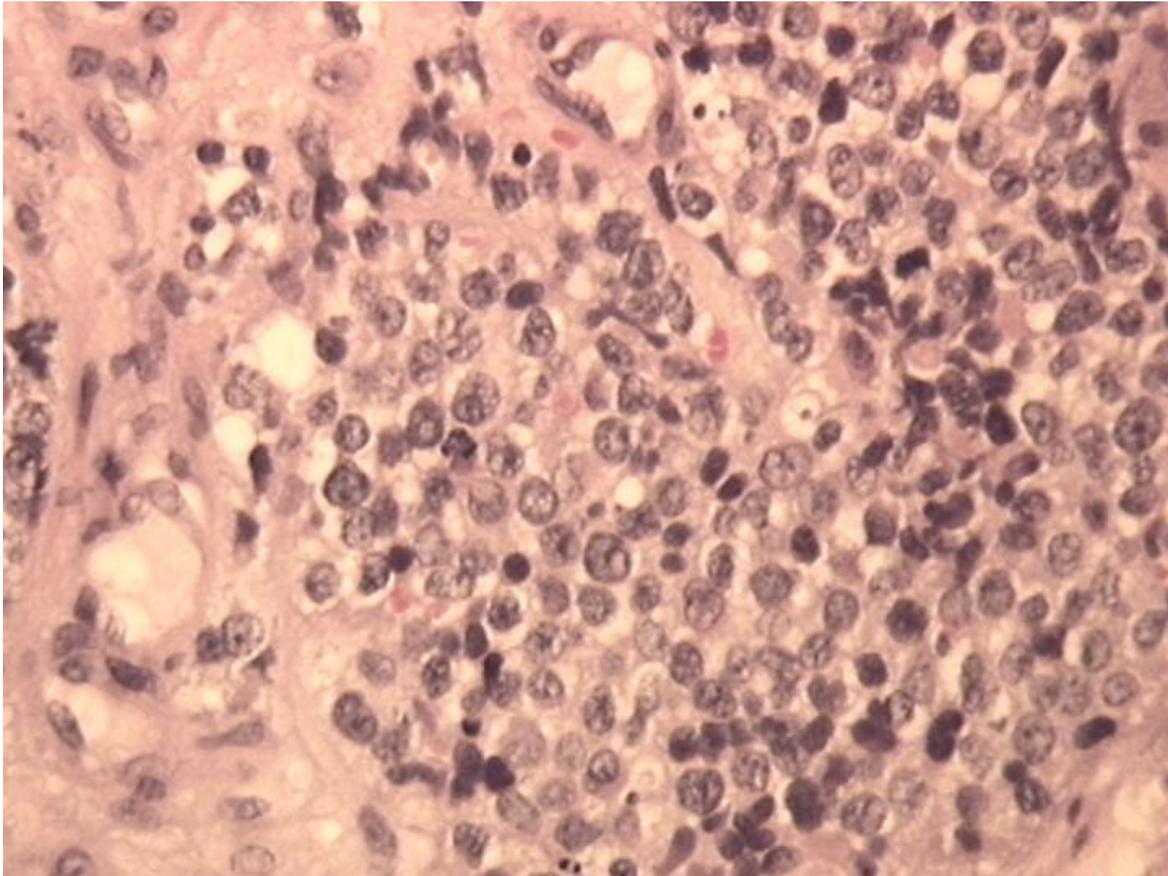
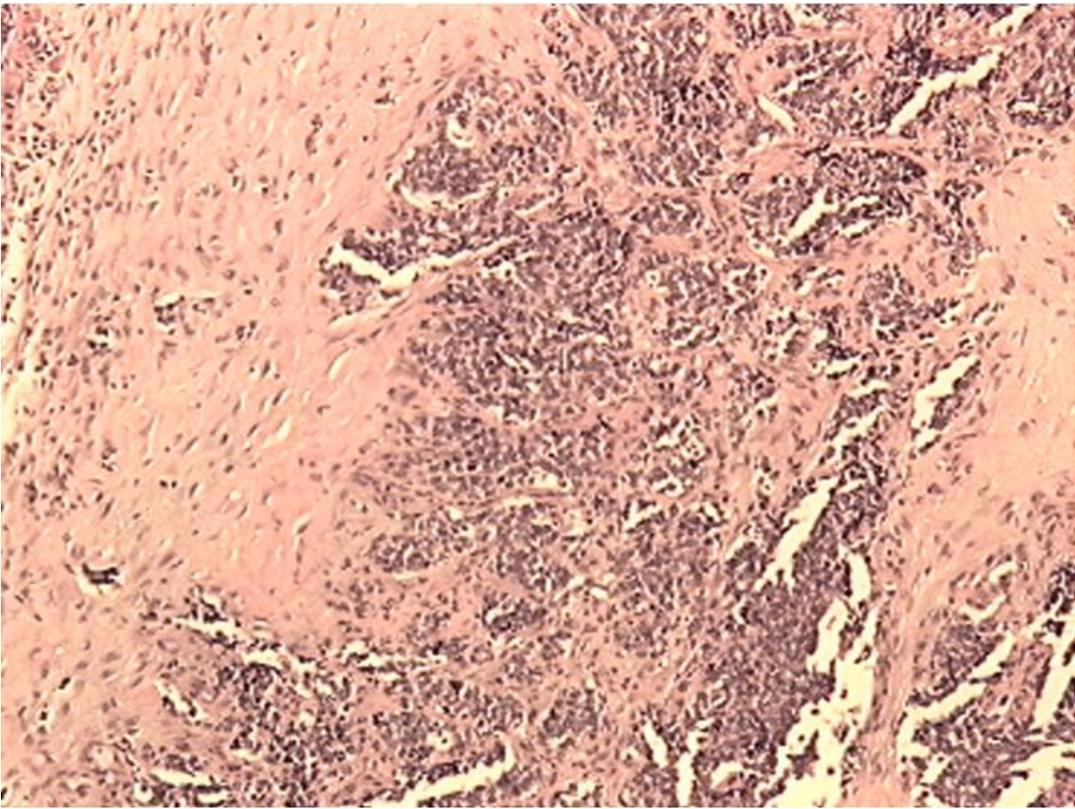
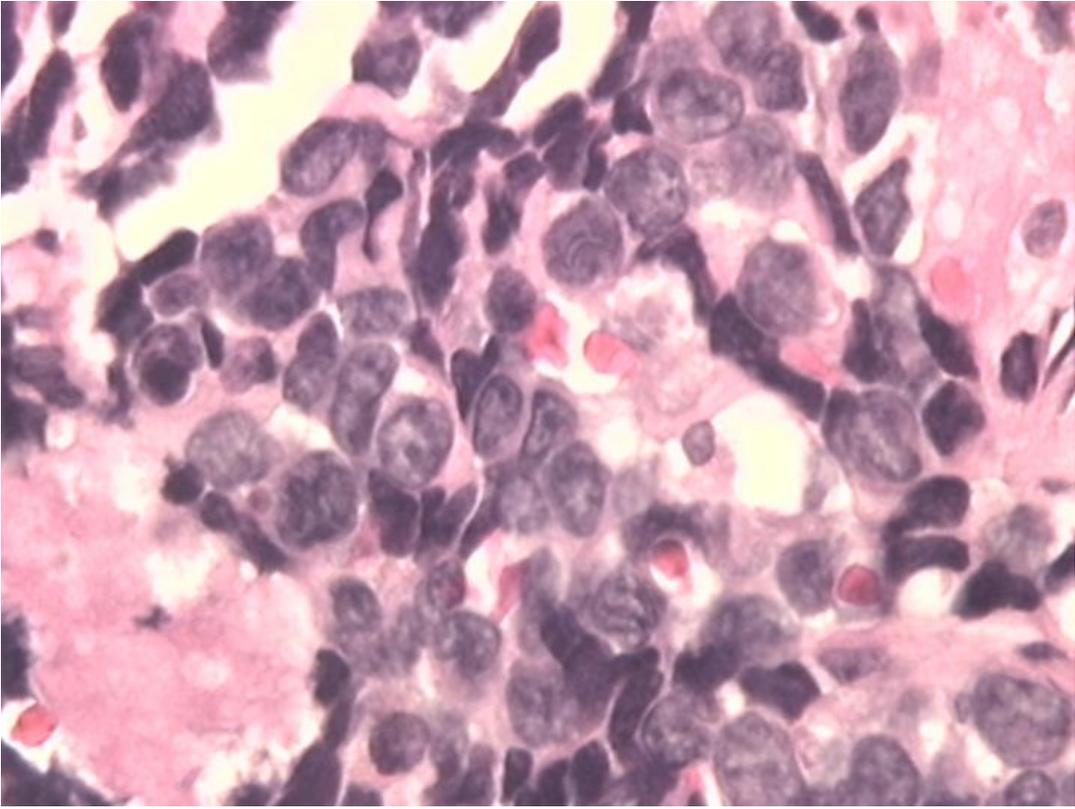


CASO nº 3

Dr Angel García-Dr. Josep Castellví
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

Historia Clínica: Mujer de 30 años de edad que acude por astenia y anorexia de 2 meses de evolución que se acompaña de distensión abdominal. A la exploración se detecta una masa en hemiabdomen inferior. La analítica demuestra una anemia y ligera elevación de transaminasas. Los marcadores tumorales son negativos exceptuando un CA125 de 1184. En el estudio ecográfico se observa una masa anexial derecha de 7 x 6 x 8 cm con ascitis acompañante. La TAC informa de múltiples masas intraperitoneales sólido-quísticas que se acompañan de ascitis y la orientación diagnóstica es de neoplasia de ovario, linfoma, sarcoma o mesotelioma. En la laparoscopia se identificó una masa de probable origen ovárico con diseminación a peritoneo vesical, mesogastrio, hipocondrio derecho y cúpula diafragmática realizándose una biopsia diagnóstica de una de las masas.





Anatomía Patológica: El material recibido estaba constituido por varios fragmentos irregulares, friables, algunos de ellos de aspecto necrótico. Microscópicamente se trataba de tejido fibroso infiltrado por células de pequeño tamaño dispuestas formando cordones y nidos, poco cohesivos, con algunas zonas más sólidas y un estroma marcadamente desmoplásico. Las células presentaban núcleos hipercromáticos, relativamente monomorfos, con escaso citoplasma y marcada actividad mitótica.

Con esta morfología, que sugería un carcinoma indiferenciado, se solicitó un amplio panel inmunohistoquímico. Las citoqueratinas CAM5.2 y AE1 resultaron positivas con patrón en gota paranuclear siendo el resto de citoqueratinas (CK7, CK20, AE3) negativas. Se observó positividad para la vimentina, CD99, bcl2, CD15 y c-kit. El resto de inmunohistoquímica entre la que se incluía el EMA, calretinina, CD45, CD20, CD3, actina, desmina, sinaptofisina, cromogranina, neurofilamentos, S100 y CD56 fueron negativas. La citometría de flujo detectó celularidad CD138 débil y CD56 débil, siendo el CD45 y los marcadores linfoides B negativos.

Se realizó estudio ultraestructural de material parafinado en el que se observaron grupos celulares compactos con uniones de tipo “desmosoma-like” sin evidenciarse signos claros de diferenciación epitelial, mesenquimal, neuroendocrina o melánica. Por la estructura cromatínica sugería en primer lugar un linfoma.

Finalmente, el estudio molecular demostró la translocación t(11;22)(p13;q12) que confirmó el diagnóstico.

Diagnóstico:

Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas

Discusión: Los tumores de células pequeñas intraabdominales incluyen un amplio diagnóstico diferencial dentro del cual se incluyen el desmoplásico de célula pequeña y redonda (DSRCT), los carcinomas indiferenciados, tumores neuroendocrinos, tumores linfoides y mieloides, sarcoma de Ewing/PNET, neuroblastoma, melanoma y algunos sarcomas como el liposarcoma de células redondas o el sarcoma sinovial indiferenciado. La inmunohistoquímica es esencial para hacer el diagnóstico de estos tumores y en ocasiones, como en nuestro caso, en los que el perfil inmunohistoquímico es atípico o equívoco, la biología molecular permite establecer un diagnóstico de seguridad.

El DSRCT es una neoplasia poco frecuente y muy agresiva, que afecta a individuos jóvenes y es de localización predominantemente intraabdominal, si bien se han descrito casos en otras localizaciones como pulmón, zona paratesticular, cerebro y senos nasales. Se han descrito algunos DSRCT primarios de ovario. Se trata de un tumor de extirpe incierta aunque se ha especulado sobre su posible origen mesotelial. La localización preferente en serosas y el hecho de que el mesotelio expresa el gen WT1 y la desmina temporalmente durante el desarrollo fetal, apoyarían este origen si bien la existencia de casos en la zona de cabeza y cuello quedaría inexplicada.

El DSRCT suele presentarse como una masa abdominal dolorosa con múltiples nódulos o implantes peritoneales, ya en el momento del diagnóstico. El patrón inmunohistoquímico característico es de positividad para EMA, citoqueratinas, vimentina y desmina, ésta última con una positividad característica en gota paranuclear. Otros marcadores como la NSE, sinaptofisina, S100, CD57 y CD15 tienen positivities variables. El CD99 es normalmente negativo aunque en ocasiones se pueden observar algunas células con positividad citoplasmática.

De manera característica presenta la translocación t(11;22)(p13;q12) que afecta los genes EWS y el WT1 y de la cual resulta la proteína de fusión EWS/WT1. Ésta conserva el extremo carboxiterminal de WT1 y usualmente puede detectarse mediante inmunohistoquímica en el núcleo de las células tumorales con anticuerpos dirigidos a esta zona de la molécula. Esta proteína quimérica resultante se postula que pierde la capacidad supresora de WT1 y gana la actividad transactivadora del dominio EWS, activándose la transcripción de genes que habitualmente están suprimidos por WT1 como el PDGF-A y TGF-B. El PDGF-A es un potente factor de crecimiento de los fibroblastos, lo que podría explicar la marcada reacción desmoplásica de estos tumores.

La alteración de estos 2 genes, así como la presencia de DSRCT con la translocación EWS/FLI1, puede explicar la existencia de formas de transición con el sarcoma de Ewing/PNET o el tumor de Wilms. En nuestro caso se observan algunas características de PNET como la marcada positividad para CD99 y la negatividad repetida para desmina mediante inmunohistoquímica.

El pronóstico es malo en la mayoría de casos, con bajas supervivencias a pesar de los múltiples tratamientos que se han ensayado. En nuestro caso, la positividad de c-kit abría la posibilidad de tratamiento con mesilato de imatinib aunque no se obtuvieron resultados satisfactorios. Tras las primeras semanas de tratamiento la paciente desarrolló una perforación intestinal con shock séptico y CID, siendo exitus. En la autopsia se evidenciaron múltiples masas intraabdominales sin relación aparente con ningún órgano, con extensos fenómenos de necrosis y hemorragia. El estudio microscópico demostró la persistencia de células tumorales viables.

Bibliografía

- Antonescu CR, Gerald W. Desmoplastic small round cell tumour. En Pathology & genetics of soft tissue and bone. World Health Organization classification of tumours. IARC press, 2002; 216-8
- Slomovitz BM, Girotra M, Aledo A, Saqi A, Soslow RA, Spigland NA, Caputo TA. Desmoplastic small round cell tumor with primary ovarian involvement: case report and review. Gynecol Oncol. 2000 Oct;79(1):124-8.
- Barnoud R, Sabourin JC, Pasquier D, Ranchere D, Bailly C, Terrier-Lacombe MJ, Pasquier B. Immunohistochemical expression of WT1 by desmoplastic small round cell tumor: a comparative study with other small round cell tumors. Am J Surg Pathol. 2000 Jun;24(6):830-6.
- Meis-Kindblom JM, Stenman G, Kindblom LG. Differential diagnosis of small round cell tumors. Semin Diagn Pathol. 1996 Aug;13(3):213-41.