

MESOTELIOMA PAPILAR

BIEN DIFERENCIADO

MARÍA EUGENIA APONTE-RUEDA, MAYBELL NIEVES

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS CÁTEDRA DE CLÍNICA Y TERAPÉUTICA QUIRÚRGICA "B" SERVICIO DE CIRUGÍA II

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El mesotelioma peritoneal es un tumor raro con problemas diagnósticos y terapéuticos, asociado comúnmente a la exposición de asbesto y a menudo rápidamente fatal. El mesotelioma papilar bien diferenciado es una variedad menos agresiva del tumor, caracterizada por un curso indolente y un buen pronóstico.

MÉTODOS: Presentamos el caso de un paciente masculino de 34 años quien consultó por ascitis sin evidencia de hipertensión portal, de enfermedad hepática o de neoplasia intraabdominal. A través de la laparoscopia diagnóstica fueron encontrados nódulos que cubrían el peritoneo parietal y el epiplón mayor, obteniéndose biopsia cuya inmunohistoquímica resultó positiva para el calretina y los citoqueratinas. El paciente fue tratado con terapia de citostáticos primaria. **DISCUSIÓN:** La ascitis progresiva fue el único síntoma clínico en este paciente, mientras que la enfermedad hepática, la hipertensión portal y las neoplasias intraabdominales gastrointestinales fueron descartadas por clínica, laboratorio e imágenes. La biopsia por laparoscopia reveló mesotelioma papilar bien diferenciado como enfermedad subyacente. La inmunohistoquímica es indispensable para establecer el diagnóstico de esta rara neoplasia que es aún más infrecuente en hombres con ausencia de una historia de exposición al asbesto. **CONCLUSIÓN:** El mesotelioma peritoneal, aunque es infrecuente, se debe considerar en los pacientes que consultan por ascitis, particularmente en esos donde el diagnóstico inicial no está claro.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, tumor, peritoneal, ascitis, mesotelioma, inmunohistoquímica.

SUMMARY

INTRODUCTION: The peritoneal mesothelioma is a rare tumour with produce diagnostic and therapeutic problems commonly associated with the asbestos exposure and often considered rapidly fatal. The well differentiated papillary mesothelioma is a less aggressive variety of the tumour, characterized by an indolent course and good prognosis.

METHODS: We report the case of a 34 year old man patient who presented clinic with ascitis but without evidence of a portal hypertension, liver disease or any abdominal malignancy. True the procedure diagnostic laparoscopy a small tumour nodule was found to cover the parietal peritoneum and the greater omentum. The immunohistochemistry biopsies practice him were positive for calretinin and cytokeratins. The patient was treated with primary cytostatic therapy. **DISCUSSION:** The progressive ascitis was the only clinical symptom in this patient, while liver disease, portal hypertension and gastrointestinal malignancies were ruled out by clinical, laboratory and the imaging techniques. Laparoscopic biopsy revealed well differentiated papillary mesothelioma to be the underlying disease. Immunocytochemistry is required to establish the diagnosis of this rare malignant disorder which is even more uncommon in men with the absence of a history of the asbestos exposure. **CONCLUSION:** The peritoneal mesothelioma, although uncommon, should be considered in the people presenting ascitis, in particular in those where the initial diagnosis is not clear.

KEY WORDS: Cancer, tumor, peritoneal, ascitis, mesothelioma, immunohistochemistry.

Recibido: 10/06/2009 Revisado: 29/07/2009

Aceptado para publicación: 31/08/2009

Correspondencia: Dra. María Eugenia Aponte Rueda.
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas.

Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "B".
Servicio de Cirugía II. Ciudad Universitaria de Caracas.
Los Chaguaramos 1040. Caracas, Venezuela.
Tel+58 2122635364. E-mail: maruaponte@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma maligno, fue reportado por primera vez por Miller y Wynn en 1908⁽¹⁾. Su existencia fue ampliamente aceptada en los siguientes años y el tumor fue reconocido por tener un comportamiento y unas características macroscópicas distintivas, acompañado de una estructura microscópica diversa, pero altamente específica. Es un tumor de origen mesodérmico, con capacidad de originar tumores con características epiteliales, mesenquimales o ambas, que se localiza en pleura y en peritoneo y menos frecuentemente en pericardio y túnica vaginal-testicular. Aproximadamente de un quinto a un tercio de todos los mesoteliomas son peritoneales^(2,3).

El mesotelioma peritoneal maligno es la neoplasia primaria más común de la serosa peritoneal, se trata de una afección sumamente infrecuente, con una incidencia de 2,2 por millón de habitantes/año⁽⁴⁾. El pronóstico es muy pobre, con una media de supervivencia de 5 a 12 meses⁽⁵⁾. La enfermedad generalmente queda limitada a la cavidad abdominal durante toda su evolución, presenta un alto grado de agresividad local y es rara su diseminación ganglionar y/o a distancia; la muerte se debe casi siempre por progresión de la enfermedad en el abdomen^(6,7). Su expresión clínica es inespecífica y debido a su naturaleza inusual, no ha sido claramente definida en términos de su historia natural, diagnóstico y terapéutica⁽³⁾. Usualmente es tratada con cirugía paliativa, radioterapia o quimioterapia, para resolver la obstrucción intestinal o la ascitis masiva, pero ninguna terapia ha sido realmente exitosa⁽⁸⁾. Recientes ensayos clínicos han demostrado que la terapia combinada de citoreducción y quimioterapia intraperitoneal, incrementa la supervivencia de los pacientes para algunas variantes⁽⁹⁻¹¹⁾, por lo que más probablemente que la intensidad del

tratamiento sea la biología del tumor lo que determine el pronóstico⁽⁶⁾.

Existe un amplio espectro de tipos histológicos, desde los bien diferenciados o epiteliales a las variantes pobremente diferenciadas o sarcomatosas. Cerca del 50 % de los mesoteliomas malignos son epiteliales, mientras el 25 % y el 15 % son respectivamente mixtos y formas sarcomatosas⁽¹²⁾. Los otros casos son las variantes inespecíficas que están representadas por las desmoplásticas, linfocitoides, de células pequeñas, el mesotelioma papilar bien diferenciado y el mesotelioma decidua⁽¹³⁾. El mesotelioma papilar bien diferenciado es una rara neoplasia⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ caracterizada por un curso indolente y buen pronóstico⁽¹⁸⁻²¹⁾ suele presentarse de manera asintomática, en mujeres en edad reproductora, con o sin historia de exposición de asbestos^(22,23). Su comportamiento biológico es benigno, por lo que esta entidad debe ser reconocida y distinguida de otras neoplasias más comunes y agresivas del peritoneo.

Presentamos un caso de mesotelioma papilar bien diferenciado en un paciente joven, con ascitis persistente sin evidencia de hepatopatías, hipertensión portal ni neoplasias intraabdominales, sin antecedentes de exposición a asbestos.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 34 años de edad, natural y procedente de La Guaira, Estado Vargas, quien refiere inicio de enfermedad actual doce semanas antes de su ingreso, caracterizada por aumento progresivo del perímetro abdominal. Por este motivo acude a facultativo quien indica tratamiento ambulatorio con: furosemida, espironolactona y propanolol, en vista de la persistencia de la sintomatología, y la aparición de dificultad respiratoria, consulta al Hospital Universitario de Caracas. Paciente sin antecedentes personales ni familiares. Hábitos tabáquicos de 14 paquetes/año, sin exposición conocida a asbestos. Al

examen físico paciente obeso (IMC=53,4). Cardiovascular y respiratorio: dentro de límites normales. Abdomen: globoso a expensas de pániculo adiposo, simétrico, sin red venosa colateral, no doloroso a la palpación, maniobras para ascitis positivas, visceromegalias no evaluables. Miembros inferiores eutróficos, sin edema. Neurológico conservado. Los exámenes paraclínicos incluyeron: hematología completa, glicemia, urea, creatinina, perfil hepático, amilasa, proteínas totales y fraccionadas, electrolitos, tiempos de coagulación todas dentro de límites normales, serología para hepatitis, VDRL, HIV y estudios inmunológicos negativos. Ultrasonido y TAC de abdomen y pelvis no demuestran otra patología abdominal significativa a excepción de la ascitis. (Figura 1). Endoscopia digestiva superior: vórices esofágicas grado I. Paracentesis: reporta características de exudado: líquido amarillo, turbio, coágulo ausente, pH8; citoquímico: células 1 180 / mm³, hematíes: 150 /mm³, mononucleares: 96 %, proteínas: 5,3 g/dL, albúmina: 3,1 g/dL, glucosa: 109 mg/dL, LDH: 217 U/L; citomorfológico: células mesoteliales aisladas, células con polimorfia nuclear, citoplasma basófilo y relación núcleo/citoplasma a favor de núcleo; GASA <1,1 g/dL; ADA; ZN y cultivo para micobacterias negativo; cultivo del líquido sin crecimiento bacteriano; bloque celular: inflamatorio con células mesoteliales, histiocitos, PMN neutrófilos. Ecosonograma Doppler portal: sin alteraciones (Figura 2). Ceruloplasmina: 0,3 g/dL; cobre en orina: no detectable. El porcentaje de saturación de hierro: 17 %, hierro sérico: 50 ug/dL, TIBC: 295 mg/dL, capacidad de fijación del hierro: 245. PPD, Prueba serológica de leishmaniasis visceral y *Shistosoma mansoni*: negativas. Depuración de creatinina, sodio y potasio en orina y proteinuria, dentro de límites normales. Ecocardiograma: disfunción sistólica leve 40 %- 45 % FE, hipocinesia generalizada leve, EKG: trazo normal. BNP: 5 pg/mL. Marcadores tumorales: CEA, AFP, Ca125, Ca 19,9, Ca 15,3 y PSA, normales. Se

realiza laparoscopia diagnóstica con hallazgos de abundante líquido ascítico libre, de aspecto cetrino, en cavidad abdominal, lesiones nodulares sobre el epiplón y en el peritoneo. Se toma biopsias de epiplón, peritoneo e hígado, la cual demostró infiltración del epiplón mayor con tumor seroso papilar infiltrante (Figura 3). La inmunohistoquímica revela características compatibles con el diagnóstico de mesotelioma papilar bien diferenciado. (Figura 4 y 5). Luego de discusión multidisciplinaria el paciente fue referido al servicio de oncología médica y se inicia tratamiento con cisplatino en seis ciclos.

DISCUSIÓN

Muchos estudios epidemiológicos han documentado bien la relación entre la exposición a asbestos y el mesotelioma⁽²⁴⁾. El mesotelioma maligno es considerado una neoplasia diana a la exposición de asbestos, pero a pesar de este antecedente, sólo algunas personas desarrollarán la enfermedad o por el contrario como en el presente caso se observa en individuos aparentemente no expuestos⁽²⁵⁾.

La sintomatología es insidiosa y difícil para el diagnóstico. Las personas con mesotelioma peritoneal generalmente cursan con dolor abdominal, usualmente localizado y relacionado a masa tumoral con poca o sin ascitis, y ascitis con distensión abdominal, sin dolor abdominal⁽²⁶⁾. El fluido peritoneal producido a medida que el mesotelioma crece, sirve como solución transportadora de células diseminadas a través de la cavidad peritoneal, a continuación de este proceso de diseminación transcelómica por la siembra tumoral y la producción de fluido peritoneal progresa la enfermedad⁽²⁷⁾. Otras formas de presentación clínica son fiebre de origen desconocido obstrucción intestinal y abdomen agudo quirúrgico⁽²⁸⁻³⁰⁾. El análisis citológico de la ascitis tiene poco potencial diagnóstico, debido a la diversidad citológica y al pequeño número de células malignas en el fluido⁽¹⁾.



Figura 1. Mesotelioma papilar bien diferenciado. Ecosonograma abdominal.

Los marcadores en suero potencialmente útiles para el diagnóstico y seguimiento son la proteína sérica relacionada con la mesotelina (SMRP), el CA-125, Ca15-3, ácido hialurónico y la osteopontina, algunos de estos evaluados en el paciente, siendo negativos⁽⁴⁾.

Los hallazgos ultrasonográficos y de TAC^(1,3) son inespecíficos y no son suficientes para establecer diagnóstico, el mesotelioma peritoneal es generalmente considerado por tener características radiológicas no específicas, pudiendo ser hasta normal y no tiende a mostrar

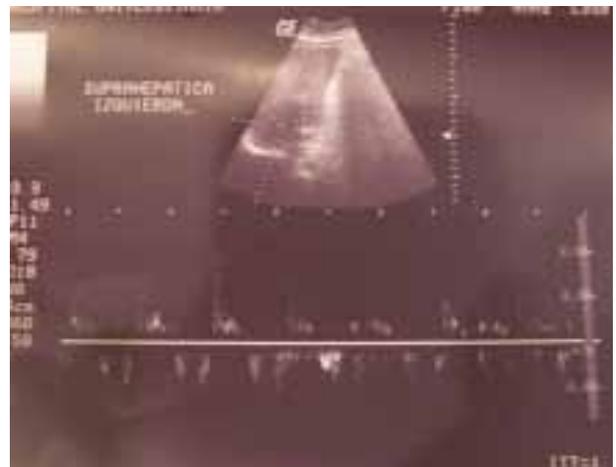
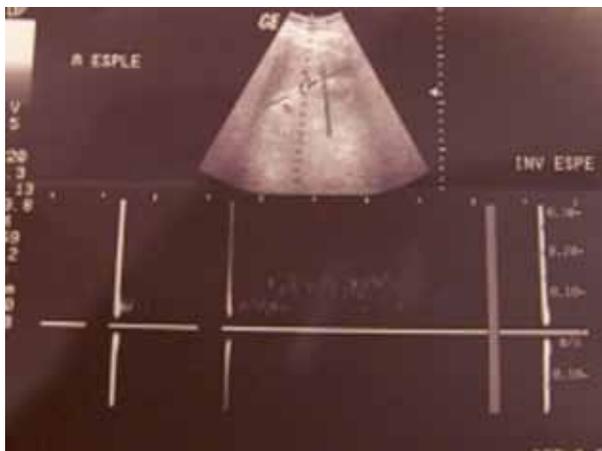


Figura 2. Mesotelioma papilar bien diferenciado. Ecosonograma Doppler portal.

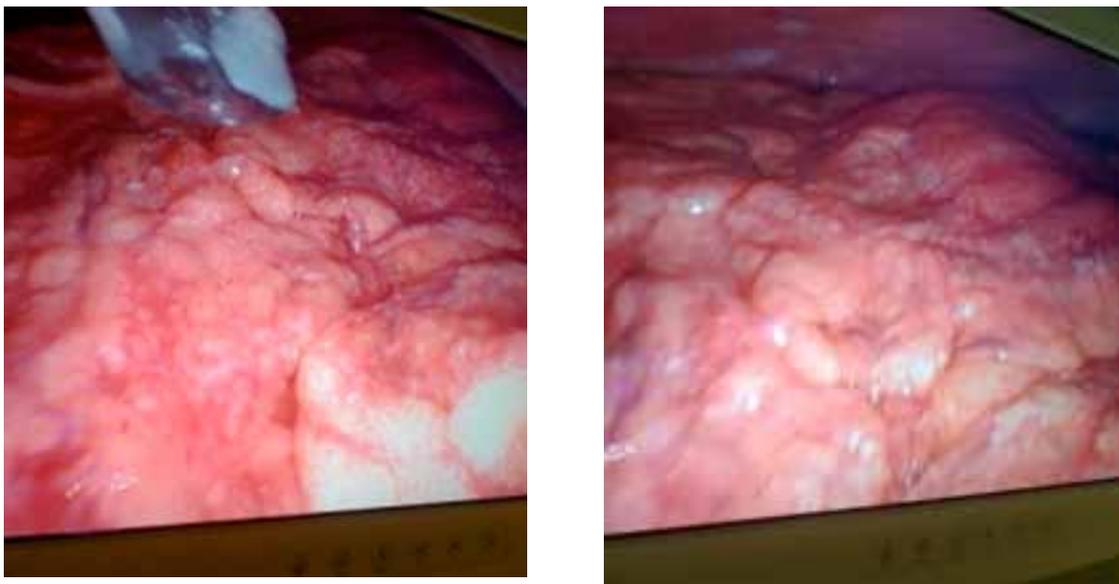


Figura 3. Mesotelioma papilar bien diferenciado. Laparoscopia diagnóstica.

ninguna característica que ayude a diferenciarlo de otra neoplasia serosa. Sin embargo, se considera que la TAC es el método de imagen de elección para los mesoteliomas, con el uso de doble contraste, que revelaría engrosamiento peritoneal, nódulos en peritoneo, mesenterio y epiplón. Otros hallazgos incluirían ascitis, masas que envuelven a la serosa intestinal, extensión a hígado, bazo y pared abdominal, adenopatías y metástasis a distancia. Pero, el diagnóstico definitivo, no puede ser basado en los hallazgos de imágenes, sólo puede ser establecido por examen histológico e inmunohistoquímico, subsecuente a la obtención de biopsia por laparotomía o laparoscopia.

La laparoscopia es una importante herramienta diagnóstica para algunos casos inusuales de ascitis⁽²²⁾, en los que se sospecha de un origen tumoral y el diagnóstico no es obtenido por paracentesis, tal como el mesotelioma primario, porque permite la evaluación de la cavidad peritoneal, aunque los hallazgos macroscópicos son indistinguibles de otras neoplasias peritoneales metastásicas, sin embargo, la presencia de nódulos homogéneos

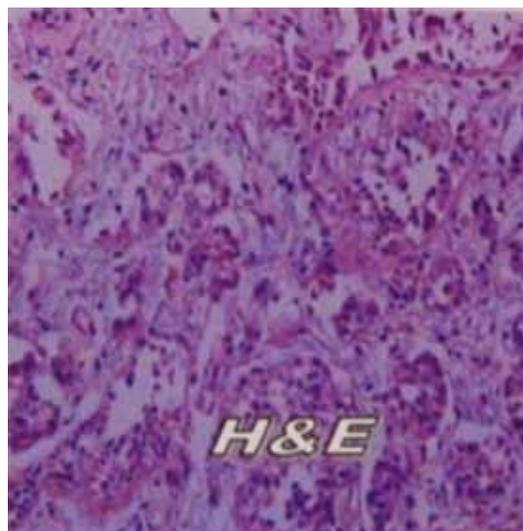


Figura 4. Biopsia de mesotelioma papilar bien diferenciado. Patrón predominantemente papilar, con focos de moderado pleomorfismo.

diseminados, masas o placas tanto en el peritoneo parietal y visceral, la ausencia de signos directos o indirectos de otras neoplasias abdominales y la ausencia de metástasis hepáticas o la

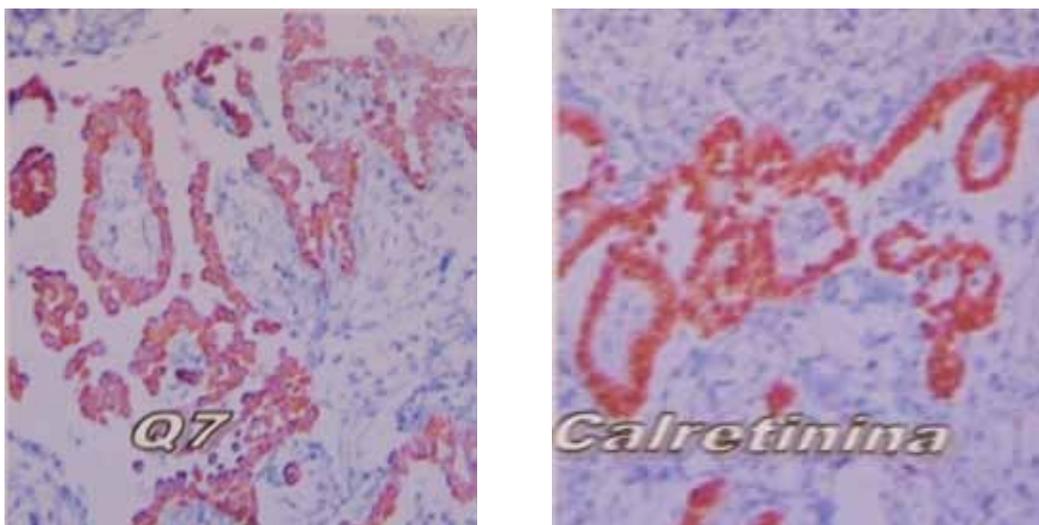


Figura 5. Biopsia de mesotelioma papilar bien diferenciado. Inmunohistoquímica: tinción positiva para calretinina y citoqueratinas.

presencia de nódulos o placas en la cápsula de Glisson, sin involucrar parénquima, cuando se observan permiten sospechar el diagnóstico de mesotelioma⁽²⁾. La laparoscopia con la biopsia de los nódulos peritoneales es un método valioso a través del cual se establece el diagnóstico histológico, sin embargo, se ha reportado la aparición de metástasis de puerto⁽³⁰⁾.

Un largo número de marcadores inmunohistoquímicos han sido sugeridos para el diagnóstico histológico, pero ningún marcador sólo es diagnóstico, sin embargo, es muy útil cuando se usa un panel. El mesotelioma maligno es caracterizado por positividad a la coloración con EMA, calretinina, T1, citoqueratinas, anticuerpo 1 contra células antimesoteliales y la mesotelina. La inmunohistoquímica es útil para distinguir mesoteliomas peritoneales de carcinomas serosos papilar de peritoneo, carcinomas serosos ováricos, adenocarcinomas colorrectales que involucran difusamente el peritoneo y tumores serosos *bordeline*. En particular la calretinina y la citoqueratina son típicamente positivos en pacientes con

mesoteliomas y negativos en aquellos con carcinomas serosos⁽²⁹⁾.

En relación al tratamiento, el mesotelioma papilar diferenciado, por ser una variante de bajo potencial benigno, sumamente rara no existe consenso en su terapéutica, si bien se discute entre el seguimiento sólo del paciente^(15,18) o la aplicación de quimioterapia adyuvante^(17,19). En lo que si hay un concepto uniforme es en el hecho de aplicar la quimioterapia cuando se evidencie enfermedad difusa o progresión de la misma^(15,17-19).

El presente caso clínico denota la importancia de considerar los diagnósticos diferenciales a la hora de dar solución a problemas clínicos presentes en la práctica diaria. El mesotelioma peritoneal, aunque poco común, debe ser considerado en los pacientes que se presentan con ascitis, en particular en aquellos donde el diagnóstico inicial no está claro. Los antecedentes epidemiológicos puede estar no presentes y las imágenes radiológicas y el laboratorio pueden no aportar gran información, por lo que se hace necesario un amplio enfoque clínico.

REFERENCIAS

1. Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: A review. *Med Gen Med*. 2007;9(2):32.
2. Espinoza J, Gonzalez M, García ML. Mesotelioma maligno. *Med Clin*. 1994;102:550-555.
3. Ahmed I, Koulaouzidis A, Iqbul J, Tan W. Malignant peritoneal mesothelioma as a rare cause of ascitis: A case report. *J Med Case Reports*. 2008;2:121.
4. Feldman AL, Libati SK, Pingpank JF, Barlett DL, Beresneu TH, Mauroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:4560-4567.
5. Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg*. 2000;87:1587-1593.
6. Gomez-Portilla A, Cendoya I, Muriel J, Olabarria I, Guede N, Moraza N, et al. Mesotelioma peritoneal maligno. Nuestra experiencia con la triple terapia combinada: citoreducción, quimioterapia intraperitoneal perioperatoria e hipertermia. *Cir Esp*. 2007;81(2):82-86.
7. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, Flowerdew G, Skarin AT, Canellos GP. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based a study of natural history. *Am J Med*. 1980;68:356-362.
8. Tenaglia L, Proietti L, Cali S, Trovato S, Accurso N, Di Stefano C, et al. Peritoneal malignant mesothelioma: Case report. *G Chir*. 2007;28(11/12):435-438.
9. Hassan R, Alexander R, Antman K, Boffetta P, Churg A, Coit D, et al. Current treatment options and biology of peritoneal mesothelioma: Meeting summary of the first NIH peritoneal mesothelioma conference. *Ann Oncol*. 2006;17:1615-1619.
10. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:605-621.
11. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:4560-4567.
12. Kannerstein M, Chung J. Mesothelioma peritoneal. *Hum Pathol*. 1977;8(1):83-94.
13. Aramburu JA, Najera L, Rodríguez JM. Hallazgos citomorfológicos del mesotelioma papilar bien diferenciado. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol*. 2005;38(3).
14. Meister T, Birkfellner T, Poremba C, Berker JC, Menzel J, Domschke W, et al. Papillary mesothelioma of the peritoneum in the absence of asbestos exposure. *Z Gastroenterol*. 2003;41(4):329-332.
15. Gong Y, Ren R, Ordoñez NG, Sun X, Sneige N. Fine needle aspiration cytology of well-differentiated papillary mesothelioma: A case report. *Acta Cytol*. 2005;49(5):537-542.
16. Shukunami K, Hirabuki S, Kaneshima M, Kamitani N, Kotsuji F. Well-differentiated papillary mesothelioma involving the peritoneal and pleural cavities: Successful treatment by local and systemic administration of carboplatin. *Tumori*. 2000;85(5):419-421.
17. Daya D, McCaughey WT. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. A clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer*. 1990;65(2):292-296.
18. Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, Roggli VL. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(10):1304-1309.
19. Hoekman K, Tognon G, Risse EK, Bloemsa CA, Vermorken JB. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: A separate entity. *Eur J Cancer*. 1996;32(2):255-258.
20. Porpora MG, Brancato V, D'Elia C, Natili M, Alo PL, Cosmi EV. Laparoscopic diagnosis and treatment of a well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9(3):384-388.
21. Hoekstra AV, Riben MW, Frumovitz M, Liu J, Ramirez PT. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: A pathological analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005;98(1):161-167.
22. Mossman ST, Gee JBL. Asbestos related diseases. *N Engl J Med*. 1989;320:1721-1730.
23. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Doebe SW, Reehne JR, Stark A, et al. Malignant mesothelioma; attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med*. 1994;00:894-811.
24. Sugarbaker PH, Acherman YI, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Stuart OA, Marchettini P, et al. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma:

- The Washington Cancer Institute Experience. *Semin Oncol.* 2002;29:51-61.
25. Sugarbaker PH, Yan H, Grazi R, Shmookler B. Early localized peritoneal mesothelioma as an incidental finding at laparoscopy. *Cancer.* 2000;89(6):1279-1284.
26. Tejido GR, Anta FM, Hernandez JI, Bravo GJ, Gonzalez MJ. Fever of unknown origin as the clinical presentation of malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Med Intern.* 1997;14:573-575.
27. Sethna K, Sugarbaker PH. Localized visceral invasion of peritoneal mesothelioma causing intestinal obstruction: A new clinical presentation. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:1087-1089.
28. Kerrigan SA, Cagle P, Churg A. Malignant mesothelioma of the peritoneum presenting as an inflammatory lesion: A report of four cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:248-253.
29. Sethna K, Mohamed F, Marchettini P, Elias D, Sugarbaker PH. Peritoneal cystic mesothelioma: A case series. *Tumori.* 2003;89(1):31-35.
30. Butnor KJ, Sporn TA, Ordonez NG. Recommendations for the reporting of pleural mesothelioma. *Hum Pathol.* 2007;(11):1587-1589.