

Tumor mesenquimatoso extraovárico del cordón sexual

Cesáreo B. Costero-Barrios,* María del Refugio López-Briano**

Resumen

Se da a conocer el caso de una mujer de 32 años de edad que presentó una gran masa tumoral en el cuadrante superior izquierdo del abdomen con componentes intraabdominal y retroperitoneal, infiltrante del bazo y adherido a cola de páncreas, colon, riñón izquierdo y estómago, pero que pudo ser resecado en forma completa con esplenectomía.

El inmunoperfil, fue consistente con los hallazgos histopatológicos. Se realizó en el Barnes-Jewish, Hospital de la Washington University Medical Center; mostró áreas de tumor de células de la granulosa, y patrones tecales de células fusiformes y citoplasmas eosinófilos y formaciones tubulares correspondientes a células de Sertoli.

De acuerdo con el desarrollo embriológico, el estroma especializado de la cresta genital es inducido a proliferar después que las células germinales primordiales migran a las crestas, de tal forma que el desarrollo tumoral se puede registrar en cualquier sitio de estas migraciones. La localización predominante de este singular tumor ectópico, coincide con el camino de descenso de los ovarios o de sus componentes.

El caso, incluído entre las formas "no clasificadas" de los tumores estromales del cordón sexual, se estima como un Teratoma monodermal maligno; es el segundo de localización retroperitoneal y el undécimo ectópico, según la literatura internacional a nuestro alcance.

Palabras clave: Tumor estromal del cordón sexual, retroperitoneo, teratoma, vimentina, citoqueratina, inhibina.

Summary

A 32-year-old female presented with a large tumoral mass in the left upper quadrant (ULQ) of the abdomen with abdominal and retroperitoneal components, infiltrating the spleen and adhered to pancreatic tail, colon, left kidney, and stomach that could be completely resected along with the spleen.

Histopathologic study including immunohistochemical profile was coincident with results obtained at Barnes-Jewish Hospital of Washington University Medical Center, USA. This study showed areas of granulosa tumor cells as well as thecal features of fusiform cells with eosinophilic cytoplasm and tubular formations corresponding to Sertoli cells.

According with embryologic development, the specialized stroma of the genital crest is induced to proliferate after primordial germ cells infiltrate the crest; in this way, tumoral growth can occur at any site along this migration. The predominating localization of this unique ectopic tumor coincides with the descending route of the ovaries or its components.

This case, included in unclassified forms of stromal sex cord tumors, is considered a monodermal malignant teratoma. It was the second tumor of retroperitoneal localization and the eleventh ectopic, according to the world literature reviewed.

Key words: Sex cord stromal tumor, retroperitoneum, teratoma, vimentina, cytokeratine, inhibina.

*Profesor titular de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Académico Titular, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, Centro Médico del Potosí

** Patóloga. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico del Potosí

Correspondencia y solicitud de sobretiro: Dr. Cesáreo B. Costero-Barrios, Centro Médico del Potosí, Antonio Aguilar 115, 78200 San Luis Potosí, S.L.P. México. Tel.: (01 444) 813 3797. Correo electrónico: costerob@hotmail.com

Introducción

Los tumores estromales del cordón sexual constituyen un grupo polimorfo de neoplasias que abarca células de la granulosa, de Sertoli y de Leydig, fibrotecomas, tumor del cordón sexual con tubos anulares, ginandroblastomas y formas no clasificadas.¹ Los tipos diferenciados permiten un diagnóstico claro cuando asientan en las gónadas, pero se tornan confusos cuando son polimorfos, mixtos o indiferenciados y más aún si están en sitios aberrantes.

Talerman y cols. en 1982² describieron tumores estromales del cordón sexual con áreas mixtas de fibrotecoma, células de la granulosa y estructuras tubulares y les dieron el nombre de "Androblastomas difusos no lobulares". A su vez, Young y cols. en 1984^{3,4} describieron 36 casos de tumores estromales del cordón sexual "no clasificados" con células de la granulosa y de Sertoli-Leydig. Por su parte, la OMS incluyó en el grupo de tumores no clasificados, a los tipos celulares intermedios entre células estromales, de la granulosa y de Sertoli.

Las formas ectópicas de los tumores estromales del cordón sexual no clasificados son infrecuentes o raras. Keitoku y cols. en 1997⁵ reportaron nueve casos publicados previamente y agregaron uno propio, con las siguientes localizaciones: adrenal 1, retroperitoneo 1, trompa de Falopio 1, hernia umbilical 1 y ligamento ancho 6 con y sin actividad funcional y asociados o no con otras alteraciones del desarrollo. Revisten características estromales tecales y de variedades celulares de la granulosa y de Sertoli por lo cual han sido interpretados como intermedios entre ambos tipos celulares con capacidades para diferenciarse en tales direcciones. La neoplasia ectópica ha provocado que existan teorías histogénicas distintas entre embriólogos que buscan las alteraciones del desarrollo y patólogos que pretenden encontrar las causas precursoras que expliquen esta aparición tumoral aberrante.

Las más destacadas son las siguientes.

Presencia de ovarios supernumerarios o accesorios.

Células germinales y primordiales desplazadas o detenidas en su migración del saco embrionario a las crestas gonadales con capacidades para diferenciarse en células de Sertoli y/o de Leydig. Los folículos primordiales además, inducen al mesotelio para proliferar y formar tejidos ováricos.^{6,7}

Participación del mesonefros en la creación de los cordones sexuales cuyas células segregadas tomarían contacto con la gónada por vía de la rete ovarii; así, células pregranulosas tendrían un origen dual, del epitelio celómico y del mesonefros.⁵

Por otra parte, algunos tumores extraováricos semejantes podrían originarse de células somáticas, particularmente del estroma endometrial,⁸ o bien, del mesénquima gonadal primitivo que haya sufrido diferenciación semejante al cordón sexual.⁹

En cuanto a las células intersticiales de Leydig en particular, se ha postulado un origen del mesénquima primitivo, las cuales poseen transición con los fibroblastos, mientras hay elementos con y sin argentafinidad, por lo cual también se ha sostenido un origen neurogénico.^{10,11}

Por inmunohistoquímica, Benjamín y cols.¹² estudiaron varias formas de tumores estromales del cordón sexual y encontraron que los tumores de la granulosa son positivos para vimentina y citoqueratina, mientras los tecomas y fibromas sólo expresan vimentina. En tumores de Sertoli-Leydig y del cordón sexual con tubos anulares fueron también vimentina y citoqueratina positivos.

A su vez, Kommos y cols.¹³ en un estudio de la inmunorreactividad en tumores testiculares, señalaron que la inhibina, glicoproteína dimérica, tiene capacidad para suprimir la actividad de la hormona estimulante del folículo, y que en el testículo su fuente principal, son las células de Sertoli. De esta forma, obtuvieron positividad en los 27 tumores de células de Leydig que estudiaron y en 6 de 20 tumores de células de Sertoli; también resultó positiva en ambos tipos celulares en 5 hamartomas testiculares, en 1 adenoma de células de Sertoli y en el parénquima testicular extranodular de 2 casos del síndrome de insensibilidad androgénica.

El propósito de este trabajo es dar a conocer el undécimo caso, según la literatura a nuestro alcance, de un Tumor mesenquimatoso extraovárico, del cordón sexual, estudiado en nuestro Hospital y corroborado por estudios de inmunohistoquímica por el doctor J.D. Pfeifer del Laboratorio de Patología Quirúrgica "Lauren V. Ackerman" en el Barnes-Jewish Hospital, Washington University Medical Center.¹⁴

Presentación del caso

Datos clínico patológicos.

Paciente femenina de 32 años de edad sin antecedentes familiares de importancia. Gineco obstétricos: tres cesáreas anteriores con productos a término normales; la última 4 años antes. Menometrorragias. Ingresó el 8-XI-01 y egresó el 14-XI-01.

La enferma acusó en los últimos dos meses distensión abdominal, halitosis, plenitud postprandial, constipación y pérdida aproximada de 10 kg de peso.

Peso 59 kg, T.A. 110/80, R 18 X.

En la exploración física se encontró gran masa tumoral abdominal y ascitis que fue evacuada. El estudio citológico del líquido resultó negativo para células neoplásicas.

GR 4 010 000, plaquetas 280 000, GB 5200, Hb 11.5, Ht 35, CMHbG 32.

Sodio 142, K 4.3, glucemia 84, nitrógeno ureico 14.5, urea 31, creatinina 0.90.

TAC. Gran lesión heterogénea en su densidad, del cuadrante superior izquierdo de abdomen con áreas quísticas y sólidas necróticas, en el área topográfica de cola de páncreas; compresión y desplazamiento del bazo, estómago y asas intestinales, acompañado de ascitis. La lesión ocupa también el espacio para-renal anterior izquierdo en tanto el riñón se encuentra desplazado medianamente. El útero y los ovarios son normales rodeados por el líquido peritoneal. Vesícula y vías biliares normales con sospecha de litiasis vesicular. Se interpretó como compatible con neoplasia de la cola de páncreas. Figura 1.



Figura 1. Tomografía axial computarizada. Masa tumoral en el área de la fosa renal izquierda con porciones sólidas periféricas y pseudoquísticas en el centro, que desplaza al estómago.

Se llevó a cabo laparotomía exploradora encontrando tumor de componente intraabdominal y retroperitoneal infiltrante del bazo y adherido a cola de páncreas, colon, riñón izquierdo y estómago, el cual fue completamente resecado con esplenectomía.

El resto de los órganos de la cavidad abdominal y genitales internos tenían características normales.

Estudio anatómico patológico. D. macroscópica: Masa tumoral de 27 x 12 cm formada por nódulos amarillo rosados, blandos o elásticos que envuelven casi totalmente al bazo, especialmente en las caras internas del órgano, la cara externa está preservada. La masa en conjunto tiene un peso de 1907 g. El tumor invade la cápsula y cortical esplénica, mientras en el resto el parénquima está congestivo. Por su parte el tumor muestra áreas compactas y otras pseudoquísticas, necróticas y hemorrágicas. Existe una porción de cola de páncreas de aspecto normal de 5 x 3 cm. Figuras 2 y 3.



Figura 2. Cara externa del bazo, rodeado sobre todo en el borde posterior por un gran tumor lobular, sólido y quístico, necrótico y hemorrágico. La pieza quirúrgica completa pesó 1907 g.



Figura 3. Superficie de corte del tumor. Patrón nodular con áreas blanquecinas necróticas y otras hemorrágicas, predominantemente sólido. En un extremo se reconoce una parte del bazo normal.

D. microscópica: El tumor tiene diferentes patrones estructurales. En muchas áreas el crecimiento es en nidos de células azules redondeadas malignas. Sin embargo en otras áreas muestra un patrón trabecular bien desarrollado. Existen zonas de conformación microfolicular y otras con pequeñas estructuras acinares con formaciones tubulares rudimentarias. Tales áreas se unen con células fusiformes o con células de citoplasma eosinófilo. Los núcleos frecuentemente tienen surcos o pliegues longitudinales. Figuras 4 y 5.

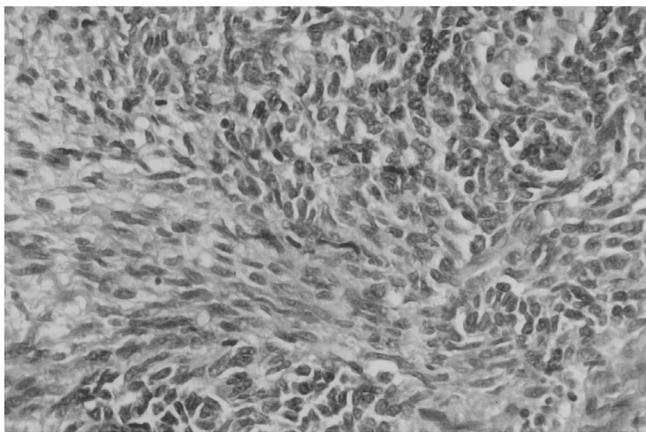


Figura 4. Nidos de células redondas azules asociadas con un patrón tecal fusiforme. H.E. 200 X.

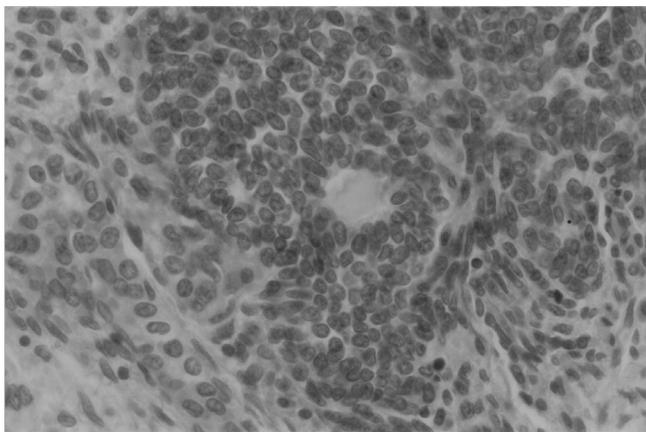


Figura 5. Áreas trabeculares y microfoliculares, correspondientes a tumor de células de la granulosa. H.E. 200 X.

Basados en los hallazgos morfológicos el diagnóstico diferencial abarcó tumor de células redondas malignas incluyendo el tumor neuroectodérmico primitivo, tumor de Wilms y tumor mesenquimatoso del cordón sexual.

Se llevó a cabo un panel extenso de tinciones inmunohistoquímicas para caracterizar mejor al tumor. El inmunoperfil, consistente con los hallazgos histopatológicos mostró las áreas microfoliculares y trabeculares positivas a citoqueratina y vimentina, lo cual representó un tumor de células de la granulosa.

Las células fusiformes y con citoplasma eosinófilo, positivas a vimentina y negativas para queratina representaron a las zonas tecales mientras las estructuras tubulares, positivas a inhibina con queratina negativa correspondieron a áreas de células de Sertoli-Leydig. Figuras 6, 7 y 8.

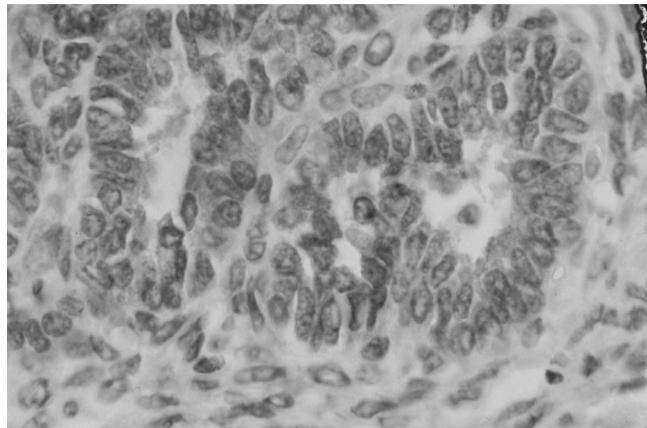


Figura 6. Estructuras tubulares rudimentarias positivas para inhibina correspondientes a formaciones de Sertoli-Leydig. 400 X.

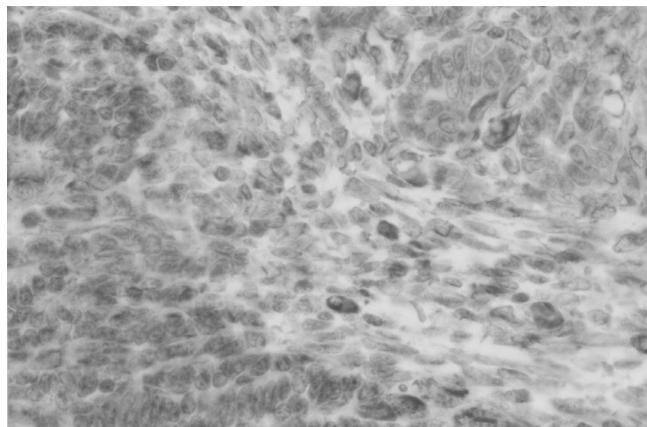


Figura 7. Áreas trabeculares, fusiformes y microfoliculares positivas para vimentina. 200 X.

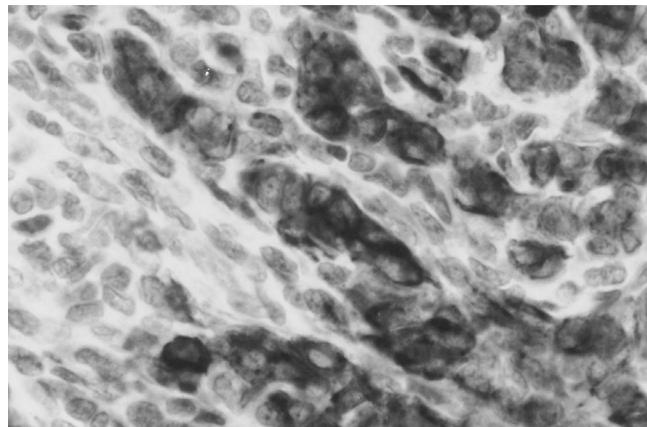


Figura 8. Zona trabecular intensamente positiva para citoqueratina, mientras los fascículos fusocelulares, tecales, son negativos. 400 X.

No hubo tinción específica para WT-1, desmina, de actina músculo liso y antígeno de membrana epitelial, tampoco para proteína S-100 o para CD 99.¹³ Las técnicas argentícas también fueron negativas.

La evolución posterior de la enferma fue satisfactoria, se sometió a tratamiento quimioterápico. A partir del 26-XI-01 recibió seis ciclos de ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina. El 16-IV-02 se le aplicaron seis ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina. Terminó su tratamiento el 19-VIII-02 y sus condiciones generales son excelentes sin recidivas tumorales aparentes; sólo manifiesta amenorrea de ocho meses de duración.

Discusión

El presente caso ejemplifica una neoplasia singular que sorprendió por su localización retroperitoneal extendida a la cavidad abdominal en donde rodeó al bazo y planteó diversos diagnósticos diferenciales. Aparentemente es el segundo caso que se publica en esta ubicación, después del informado por Voigt en 1938.¹⁵ Desde el punto de vista histopatológico planteó la diferenciación con tumores de células redondas azules malignas como el Tumor de Wilms y el Tumor Neuroectodérmico primitivo periférico,¹⁶ así como de las otras variedades de tumores estromales del cordón sexual. El diagnóstico exacto se logró mediante inmunohistoquímica llevada a cabo por el doctor J.D. Pfeifer, del Laboratorio de Patología "Lauren V. Ackerman", Washington University Medical Center.¹⁴

Los datos sobresalientes de la neoplasia quedaron expuestos en el estudio histopatológico y las técnicas especiales, a saber: Tumor macizo, multilobular y bien limitado en muchas áreas, amarillo rosado de consistencia elástica y homogéneo, pero con zonas de infiltración a zonas vecinas.

Ovarios normales

Microscópicamente presentó nidos de células redondeadas azules malignas, así como estructuras trabeculares con formaciones microfoliculares y acinares pequeñas; además zonas rudimentarias tubulares cuyos núcleos celulares mostraron surcos longitudinales, y áreas con células fusiformes, tipo tecales. En otras zonas las células tenían citoplasmas eosinófilos.

El cuadro histopatológico semeja los tumores de la granulosa de ovario y de células de Sertoli así como al ginandroblastoma y al tumor del cordón sexual con tubos anulares. El aspecto mixto e indiferenciado de la neoplasia permitió separarlo de los casos anteriores.

En el amplio "panel" de inmunohistoquímica la positividad para inhibina con reactividad para citoqueratina

dio pruebas para el diagnóstico de tumor del cordón sexual estromal. Las áreas microfoliculares y trabeculares representaron regiones de células de la granulosa apoyada por la presencia de surcos en los núcleos. En tanto, las zonas de células alargadas con citoplasma eosinófilo correspondieron a formaciones tecales mientras el crecimiento tubular intentó simular una diferenciación de células de Sertoli.

La falta de inmunoreactividad para CD99 junto con el cuadro morfológico excluyeron el diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo, por lo cual no se realizaron estudios de genética molecular. Similarmente la falta de WT-1, desmina y citoqueratina excluyeron el diagnóstico de tumor de Wilms.

Los tumores mesenquimatosos del cordón sexual pueden acompañarse eventualmente de producción de estrógenos o de andrógenos y de manifestaciones asociadas, mientras las localizaciones ectópicas casi exclusivas del retroperitoneo y pelvis baja hacen suponer fehacientemente un origen común en el puente urogenital.

Scully destacó la asociación entre el tumor del cordón sexual con tubos anulares y el Síndrome de Peutz-Jeghers.¹⁷ Esta situación no estuvo presente en nuestro caso, en tanto puede haber otros tumores o lesiones semejantes en ovarios o bien, asociarse con endometriosis.⁸

De acuerdo con el desarrollo embriológico el estroma especializado de la cresta genital es inducido a proliferar después que las células germinales primordiales migran a las crestas de tal forma que el desarrollo tumoral se puede registrar en cualquier sitio de estas migraciones lo cual encuentra apoyo en la existencia de ovarios supernumerarios.^{6,7}

La localización de este tumor ectópico coincide con el camino de descenso de los ovarios o de sus componentes.

En consecuencia la neoplasia que presentamos debe ser considerada como un teratoma monodermal maligno por la existencia de componentes mixtos de tipo ecto, endo y mesodérmicos que no necesariamente representan tejidos de dos o tres membranas embrionarias; antes bien, se originan posiblemente de una sola célula aberrante totipotencial que en este caso dependería del epitelio celómico.

Por lo demás, la enferma se encuentra sometida a tratamiento quimioterápico y su evolución es satisfactoria después de 11 meses de la resección quirúrgica.

Agradecimientos

A los doctores J.D. Pfeifer y L. Dehner del Barnes-Jewish Hospital, Washington University Medical Center, St Louis, MO, USA, por las valiosas interpretaciones e importancia que dieron al estudio del caso que permitieron el diagnóstico correcto, y por la diligencia y generoso interés para llevar a cabo las técnicas

especiales. Agradecemos también al doctor Maluf por su mediación en el intercambio de información. Un reconocimiento especial a nuestras histotecnólogas, señoritas Martha Sierra Cornejo y Minerva Guadalupe Linares Sánchez por la elaboración de los materiales y al señor Raúl Romo de ROMOCOLOR de San Luis Potosí, por su profesionalismo y desinterés para la reproducción del material gráfico.

Referencias

1. **Scully RE, Young RH, Clement PhB.** Atlas of tumors of the ovary, Maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C., Third Series, 23, 1998. p. 203.
2. **Talerman A, Hughesdon PE, Anderson MC.** Diffuse nonlobular ovarian androblastoma usually associated with feminization. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:155-71.
3. **Young RH, Dickersin GR, Scully RE.** A distinctive ovarian sex cord-stromal tumor causing sexual precocity in the Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 1983;7:233-43.
4. **Young RR, Dudley AG, Scully RE.** Granulosa cell, Sertoli-Leydig cell and unclassified sex cord stromal tumors associated with pregnancy: a clinicopathological analysis of thirty-six cases. *Gynecol Oncol* 1984;18:181-205.
5. **Keitoku M, Konishi I, Nanbu K, Yamamoto S, Mandai M, Kataoka N, Oishi T, Mori T.** Extraovarian sex cord-stromal tumor: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:180-85.
6. **Cruikshank SH, Van Drie DM.** Supernumerary ovaries: update and review. *Obstet Gynecol* 1982;60:126-29.
7. **Lee B, Gore BZ.** A case of supernumerary ovary. *Obstet Gynecol* 1984;63 :738-39.
8. **Griffith LM, Carcangiu MI.** Sex cord tumor with annular tubules associated with endometriosis of the fallopian tube. *Am J Clin Pathol* 1991;96:259-62.
9. **Astengo-Osuna C.** Ovarian sex-cord tumor with annular tubules. *Cancer* 1984;54 :1070-75.
10. **Costero C.** Histogénesis de las células intersticiales de Leydig. *Arch Fund Roux Océfa Arg* 1969;2:293-302.
11. **Costero C.** Histopatología de las células intersticiales de Leydig sobre bases experimentales. *Acta Med Cordoba Arg* 1969;14:7.
12. **Benjamin E, Law S, Borrow LG.** Intermediate filaments cyokeratin and vimentin in ovarian sex cord-stromal tumours with correlative studies in adult and fetal ovaries. *J Pathol* 1987;152: 253-63.
13. **Kommos F, Oliva E, Bittinger F, Kirkpatrick Ch J, Anún M, Bhan AK, Young RH, Scully RE.** Inhibin-a, CD99, IHEA125, PLAP, and chromogranin immunoreactivity in testicular neoplasms and the androgen insensitivity syndrome. *Hum Pathol* 2000;31:1055-1061.
14. **Pfeifer JD.** Personal communication. St. Louis, MO, USA. 5-II-02.
15. **Voigt WW.** Primary giant granulosa cell tumor of retroperitoneal origin with development into the mesosigmoideum. *Am J Obstet Gynecol* 1938;36:688.
16. **Rodríguez-Ku, RJ, Trejo-Castillo W, Rodríguez-Moguel L.** Tumor neuroectodérmico primitivo espinal. *Gact Med Mex* 1999;135:183-88.
17. **Scully RE,** cited by **Ahn GH, Chi JG, Lee SK.** Ovarian sex cord tumor with annular tubules. *Cancer* 1986;57:1066-73.