

MESOTELIOMA PERITONEAL MALIGNO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Marqués-García P, Martínez-Tormo V, Hontangas-Pla V, Gil-Borrás R, Bixquert-Jiménez M.

Departamento de Medicina Digestiva. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

RESUMEN

El mesotelioma peritoneal maligno (MP) es una enfermedad poco frecuente, con incidencia en aumento progresivo en los últimos años. Se presenta con una sintomatología inespecífica en la mayoría de los casos, siendo las pruebas invasivas las más útiles para el diagnóstico definitivo. En el tratamiento se suele utilizar una combinación de cirugía citorreductora y quimioterapia, en especial quimioterapia intraoperatoria. Presentamos un caso clínico de una paciente con diagnóstico de MP.

PALABRAS CLAVE: mesotelioma, asbesto, calretinina, quimioterapia intraoperatoria, cirugía citorreductora.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 56 años, que acude a Urgencias por dolor abdominal. Sin alergias medicamentosas, fumadora de 20 cigarrillos/día, en tratamiento con antihipertensivos y antidepresivos. Como antecedentes quirúrgicos, fue intervenida de histerectomía por miomas uterinos, herniorrafia inguinal, abdominoplastia estética y túnel carpiano bilateral.

Ingresa en el servicio de Digestivo por dolor en hemiabdomen derecho de 5 días de evolución, junto náuseas y vómitos postprandiales. Asocia en el último mes mayor estreñimiento del habitual con deposiciones de características normales, cada 3-4 días. Refiere pérdida de 5 kg en el último mes, junto con astenia y anorexia. A la exploración, sólo destaca palidez mucocutánea, a nivel abdominal dolor a nivel de presenta hemiabdo-

CORRESPONDENCIA:

Pilar Marqués García Residente de Aparato Digestivo Hospital Arnau de Vilanova C/San Clemente 12, 46015. Valencia. España. Teléfono: 660 531 108 Correo electrónico: marques_pilar@hotmail.com men derecho, sin signos de irritación peritoneal y hepatomegalia de 2 traveses de dedo. El resto de la exploración física fue anodina.

En las pruebas complementarias: analítica con anemia normocítica hipocrómica, ferropénica (Hb:11) y VSG: 90. GOT y GPT normales, GGT: 166 y LDH: 479, FA: 174. CEA, Ca19.9 y Ca 12.5 normales. Ca12.5. Gastroscopia y colonoscopia normales. En la ecografía abdominal: esteatosis hepática e imagen heterogénea de 6 x 4.5cm, que podría corresponder a la colección compleja/masa sólido quística en hipocondrio derecho. Se realiza TC toraco-abdominal que confirma masa heterogénea con áreas hipodensas, probablemente de origen necrótico, de 7 x 6 x 5.5 cm que provoca compresión extrínseca aunque sin descartar dependencia de colon transverso/flexura hepática. Posteriormente, se realiza laparotomía exploradora observándose múltiples implantes peritoneales difusos, más numerosos en hipocondrio derecho, diafragma derecho y ligamento redondo. Se practica hemicolectomía derecha englobando la tumoración voluminosa mas resección de implantes en ligamento redondo y la mayor parte de los de hipocondrio derecho, fulgurándose el resto.

Histológicamente se diagnostica la presencia de mesotelioma maligno de $10 \times 7 \times 5$ cm multifocal, que infiltra serosa y grasa pericólica y muscular propia, junto con múltiples nódulos peritoneales tumorales infiltrados por el mismo.

Con estos datos, remitimos a la paciente a Oncología, dado la persistencia de enfermedad abdomino-peritoneal residual. En la tomografía computarizada postoperatoria se observa progresión de enfermedad, dada la presencia de múltiples masas intraabdominales y nódulo hipocaptante de 1.5 cm, de nueva aparición a nivel de cúpula del segmente VII hepático. Inicia tratamiento con quimioterapia de inducción cisplatino (CDDP)-Pemetrexed. Tras el primer ciclo sufre neutropenia grado IV, obstrucción intestinal y posterior insuficiencia respiratoria aguda. A los pocos días se produce el fallecimiento, con alta sospecha de tromboembolismo pulmonar masivo.

DISCUSIÓN

El mesotelioma maligno es un cáncer originado de las células mesoteliales de las superficies serosas: pleura (65-70%), cavidad peritoneal (30%), pericardio y túnica vaginal (1-2%). La enfermedad fue descrita por primera vez por Miller y Wynn en 1908. Se trata de una enfermedad rara, aunque en las últimas décadas está aumentando su incidencia, incluso se prevé un pico de incidencia en los próximos 5-20 años. Se calcula 1 caso de cada 1.000.000 de habitantes y año, un tercio son de origen peritoneal. ^{2,5}

El diagnóstico ocurre entre la 4º y 6º década de la vida, con una mayor prevalencia en hombres que en mujeres 32 MARQUÉS-GARCÍA P

(probablemente en relación a la exposición ocupacional al asbesto). Jan et al (2006) encontraron diferencias en cuanto al pronóstico según el sexo, obteniendo una supervivencia a los 5 años de 63% en mujeres comparada con el 42% de los hombres.³

El asbesto es el primer carcinógeno implicado en la patogénesis del MP, en especial la variedad cridolita.⁵ El periodo de latencia entre la exposición y la aparición de enfermedad oscila entre 20-30 años, aunque solo el 50% de las personas con MP maligno tienen exposición al asbesto.⁴

También han sido descritos casos tras radioterapia, exposición a mica, peritonitis recurrente y administración de dióxido de torio. Otras etiologías o cofactores que han sido relacionados con el desarrollo de MP son Simian Virus 40 (SV40), predisposición genética, exposición a otras fibras minerales como heroinita. Otros más raros son la fiebre mediterránea familiar o el linfoma linfocitico difuso. 6-7

La clínica suele ser inespecífica en la mayoría de los casos. Según un estudio del Washington Cancer Institute, los pacientes típicamente presentan: dolor abdominal (33%), aumento del perímetro abdominal (31%), herniación (12%), síntomas inespecíficos como anorexia, fiebre, pérdida de peso, disnea, masa abdominal,... En estadios avanzados puede aparecer como obstrucción intestinal, perforación, ascitis, pudiendo requerir cirugía urgente. ^{8,9,12} Algunos de los síndromes paraneoplásicos que podemos encontrar asociados a MP son: trombocitosis, hipoglucemia, trombosis venosa, ascitis, etc.⁸

Debemos hacer diagnóstico diferencial con: linfangioma, teratoma quístico, pseudomixoma peritoneal, neoplasias mucinosas quísticas, endometriosis, miosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, leiomioma, lipoma, fibroma, tumores metastásicos,... 11,12,13

La localización de las metástasis del MP son hígado, pulmón, corazón, cerebro, tiroides, glándulas suprarrenales, riñones, páncreas, hueso, tejidos blandos, piel y nódulos linfáticos. ^{3,14}

Para el diagnóstico se utilizan técnicas tanto invasivas como no invasivas necesarias para llegar al diagnóstico definitivo de la enfermedad, siendo estas últimas definitivas para llegar al diagnóstico de MP. En cuanto a las no invasivas, los test de laboratorio y marcadores tumorales no suelen ser útiles. Algunos marcadores como CA-125 y CA-153 han sido utilizados para el diagnóstico y seguimiento del MP. ^{1,6} El CA125 es el que más frecuente se suele elevar en casos de mesotelioma (en el caso que presentamos presentaba unas cifras de 31.2, dentro del rango de la normalidad). CA19.9 y CEA no tienen utilidad. ⁴ Hay nuevos marcadores, que podrían ser de mayor utilidad en los próximos años, como son el "Serum mesothelin related protein" SMRP y osteopontina

(este último con una sensibilidad y especificidad actual de 84.6 y 88.4%. en estudios recientes. 4.6 En los casos que se debutan con ascitis, se debe hacer estudio citológico del liquido ascítico, aunque su valor diagnóstico es muy limitado, ya que raramente obtenemos resultados concluyentes. Las pruebas de imagen no son especificas, por lo que debemos recurrir, en la mayoría de los casos, a pruebas invasivas como la laparoscopia para llegar al diagnóstico definitivo. La citología y biopsia no están recomendadas por el riesgo de diseminación del tumor a través del peritoneo. 4

En lo referente a la histología, macroscópicamente puede presentarse de forma local o difusa. Típicamente aparece como múltiples nódulos de pequeño tamaño blanquecinos que incluso pueden coalescer formando

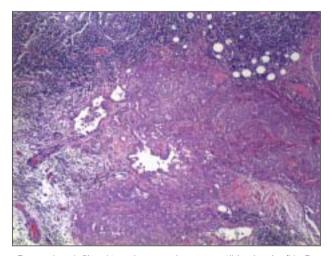


Figura 1.- Infiltración subserosa de patrón sólido alveolar (He-Eo 10x)

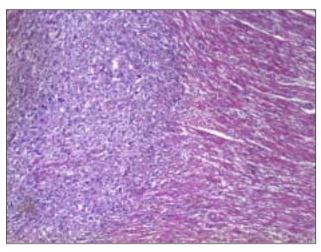


Figura 2.- Área de transición zona sarcomatoide con muscular propia del intestino infiltrada (He-Eo 20x)

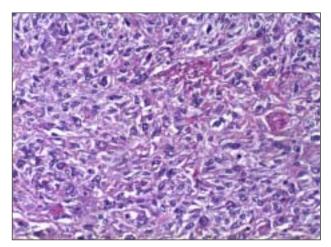


Figura 3.- Patrón sarcomatoide con marcada atipia nuclear (He-Eo 100x)

placas o masas tumorales, pudiendo cubrir todo el peritoneo.¹

Microscópicamente, podemos dividirlos en 3 subgrupos: epitelial (el más frecuente), sarcomatoide o mixto (bifásico). Lo más frecuente es que aparezcan áreas mostrando los 3 tipos, localizados en un mismo tumor.1 Mediante la tinción de hematoxilina-eosina se consigue llegar a gran parte de los diagnósticos (**Figuras 1, 2 y 3**). En el tipo epiteliode se observan cordones de células epiteliales, cuboidales y poligonales junto con una matriz mucinosa. El sarcomatoide está compuesto solo por células mesenquimales con forma de huso. En el bifásico podemos encontrar ambos elementos.

Inmunohistoquímicamente presenta marcadores positivos como "epithelial membrane antigen" EMA, calretinina, "Wilm's tumor-1 protein" WT1, citoqueratina 5/6, mesotelina, trombomodulina. Se caracterizan por la negatividad de: CEA, factor de transcripción tiroideo 1, B72.3, MOC-31, Ver-EP4 y B68; junto con positividad para calretinina, citoqueratina y trombomodulina (**Figura 4**). ¹⁵

El tratamiento ha evolucionado en los últimos años con la introducción de una nueva terapia combinada de cirugía citorreductora junto con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (QIIH), seguida de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (QIPP), que han demostrado una mediana de supervivencia de 40 a 90 meses a los 5 años. 10,15 Los factores pronósticos favorables son: histología no epiteliode, status performance bajo, edad mayor de 75 años, sexo femenino, buen status performance previo, citorreducción completa, bajo índice mitótico del tumor, ausencia de metástasis,... 15,16

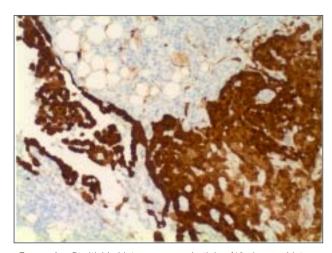


FIGURA 4.- Positividad intensa para calretinina (40x Inmunohistoquímica).

REFERENCIAS

- Munkholm-Larsen S, Cao CQ, Yan TD. Malignant peritoneal mesothelioma. World J Gastrointest Surg 2009; 30;1(1):38-48.
- 2. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. Orphanet Journal of Rare Diseases 2008; 3: 34
- Chen LY, Huang LX, Wang J, Qian Y, Fang LZ. Malignant peritoneal mesothelioma presenting with persistent high fever. J Zhejiang Univ Sci B 2011;12(5):381-4.
- 4. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Surgical biology for the clinician: peritoneal mesothelioma: current understanding and management. Can J Surg 2009;52(1):59-64.
- 5. Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. Med Gen Med 2007;9(2):32.
- Yang XJ, Li Y, Hassan AH, Yang GL, Liu SY, Lu YL et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases. Ann Surg Oncol 2009;16(2):345-51.
- 7. Rivera Z, Strianese O, Bertino P, Yang H, Pass H, Carbone M. The relationship between simian virus 40 and mesothelioma. Curr Opin Pulm Med 2008;14(4):316-21.
- 8. M Clarke J, Helft P. Long-term survival of a woman with well differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2010; 29;4:346.
- Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. Ann Oncol 2010;21(2):348-53.
- Sugarbaker PH, Acherman Y IZ, González Moreno S, Ortega-Perez G, Anthony Stuart O, Marchettini P et al. Diagnosis and Treatment of Peritoneal Mesothelioma: The Washington Cancer Institute Experience. Seminars in Oncology 2002; 29 (1):51-61
- 11. Pitta X, Andreadis E, Ekonomou A, Papachristodoulou A, Tziouvaras C, Papapaulou L et al. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report. J Med Case Rep 2010;29;4:385.
- 12. Shin MK, Lee OJ, Ha CY, Min HJ, Kim TH. Malignant mesothelioma of the greater omentum mimicking omental infarc-

34 ______ MARQUÉS-GARCÍA P

- tion: A case report. World J Gastroenterol 2009;15(38):4856-9.
- 13. Shao ZH, Gao XL, Yi XH, Wang PJ. Malignant mesothelioma presenting as a giant chest, abdominal and pelvic wall mass. Korean J Radiol 2011;12(6):750-3.
- Pappa L, Machera M, Tsanou E, Damala C, Peschos D, Bafa M et al. Subcutaneous metástasis of peritoneal mesothelioma diagnosed by fine-needle aspiration. Pathol Oncol Res 2006;12(4):247-50.
- 15. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesotelioma. Arch Pathol Lab Med 2008;132(3):397-401.
- Torrejón Reyes PN, Frisancho O, Gómez A, Yábar A. Malignant peritoneal mesotelioma. Rev Gastroenterol Peru 2010;30(1):82-7.
- 17. Gomez Portilla A, Cendoya I, Muriel J, Olabarria I, Guede N, Moraza N et al. Malignant peritoneal mesothelioma. Our experienced with triple combined therapy: cytoreduction, intraperitoneal perioperative chemotherapy and hyperthermia. Cir Esp 2007;81(2):82-6.