

Mesotelioma Peritoneal Maligno

Paul N. Torrejón Reyes, Oscar Frisancho, Aldo Gómez y Alejandro Yábar.

RESUMEN

El mesotelioma peritoneal es una patología rara que se presenta con síntomas inespecíficos, por lo que su diagnóstico es dificultoso. Reportamos el caso de un hombre de 58 años con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y tabaquismo; sin antecedente de exposición a asbestos. El paciente refirió que un mes antes del ingreso inició una enfermedad insidiosa y progresiva, caracterizada por aumento progresivo del volumen abdominal y sensación de llenura; tres semanas después se agregaron dificultad respiratoria y anorexia. El paciente estaba en regular estado general; no presentaba: estigmas hepáticos, edema o adenomegalias. El examen de tórax y cardiovascular fue normal. El abdomen distendido por ascitis, no doloroso, hígado y bazo no evaluables. Exámenes auxiliares: Hb 11,9 gr, Leucocitos 6840, Ab 1%, Linfocitos 10%, Plaquetas 620,000, TP 12", TTP 34", glucosa 158, urea 41, creatinina 1,2, proteínas totales: 6,1, albúmina 2,6. Perfil hepático, examen de orina y electrolitos normales. DHL 316, Colesterol 155 mg/dl, Triglicéridos 210 mg/dl. Marcadores virales B y C negativos. Marcadores tumorales Ca 19.9, CEA, AFP y PSA negativos. Hemocultivo negativo, B2 microglobulina 2,2 mg/l (0.83-1.15). Los estudios del líquido ascítico fueron: ADA: 20,3 U/l, gradiente de albumina (GASLA) < 1.1; citoquímico: 2237 cel/mm³, PMN 6%, Linfocitos 90%, células mesoteliales 4% , proteínas 4,6, albúmina 2,34, glucosa 44 y DHL 1918; gram y cultivo negativos; BAAR y cultivo BK negativos; PAP: presencia de células mesoteliales con cambios de tipo reactivo; block cell: negativo para células tumorales. Ecografía abdominal: peritoneo engrosado y abundante ascitis. TEM tóraco-abdominal: ascitis, engrosamiento difuso del peritoneo y epiplón. Endoscopia alta: gastritis moderada. Colonoscopia: dos pólipos en sigmoides. Los hallazgos laparoscópicos fueron interpretados como carcinomatosis versus tuberculosis peritoneal; el informe de la biopsia peritoneal fue informado como sugestivo de carcinoma indiferenciado; la reevaluación con inmunohistoquímica (calretinina +, citoqueratina +, vimentina +) indicó mesotelioma peritoneal maligno, tipo epitelial. La evolución inicialmente fue estacionaria, la ascitis no respondió a los diuréticos, cursó afebril, con pobre tolerancia oral. Fue transferido al Servicio de Oncología donde le iniciaron quimioterapia con Cisplatino (CDDP) y dado de alta. Reingresó por presentar intolerancia oral; se detectó sepsis de foco respiratorio, que no respondió al tratamiento antibiótico, falleció 20 días después. El mesotelioma peritoneal maligno es una entidad poco frecuente, con opciones terapéuticas limitadas y poco efectivas; generalmente es detectado tardíamente, lo que implica que el tratamiento sea solo paliativo.

PALABRAS CLAVE: mesotelioma peritoneal, mesotelioma peritoneal maligno.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-1: 82-87

* Departamento Del Aparato Digestivo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSALUD, Lima – Perú
** Servicio de Anatomía Patológica, HNERM.

ABSTRACT

The peritoneal mesothelioma is a rare pathology with unspecific symptoms reason to be a difficult diagnosis. We report a case of a 58 year old man with diabetes mellitus type 2, arterial hypertension and smoking; without precedent of asbestos exposure. The patient presented a one month history characterized by progressive increase of the abdominal volume and sensation of fullness; three weeks later they added breathlessness and hyporexia. The patient was in regular general condition; he was not presenting hepatic stigmas, edema or adenomegalies. The examination of thorax and cardiovascular it was normal. The abdomen distended by ascites, not painful, liver and spleen not examined. Laboratory: Hemoglobin 11,9 gr/dl, WBC 6840/mm³ Bands 1 %, lymphocytes 10 %, platelets 620000/mm³, PT 12 seconds, PTT 34 seconds, glucose 158 mg/dl, BUN 20,5 mg/dl, creatinine 1,2 mg/dl, proteins 6,1 gr/dl, albumin 2,6 gr/dl. LDH 316 U/l, β 2microglobulin 2,2 mg/l (0.83-1.15 mg/l). HBV and HCV negative. Ca 19.9, CEA, AFP and PSA negative. Hemocultive negative. Ascitic fluid: ADA 20,3 U/l, serum-ascitic albumin gradient (SAAG) <1,1. Leukocytes 2237 cells/mm³, PMN 6 %, lymphocytes 90 %, mesothelial cells 4 %, proteins 4,6 gr/dl, albumin 2,34 gr/dl, glucose 44 mg/dl, LDH 1918 U/l. Gram and cultive: negatives. BAAR and cultive: negative. Cytology: mesothelial cells with changes of type reagent, Block cell for tumour cells: negative. Abdominal US: increased peritoneum and abundant ascitic fluid. Thoracic-abdominal CT: left side pleural effusion, severe ascites with thick epyplon. Upper GI endoscopy: moderate gastritis. Colonoscopy: two small sessile polyps in sigmoid colon. The finds of the laparoscopy were interpreted like carcinomatosis or peritoneal tuberculosis. The report of the peritoneal biopsy was informed as suggestive of undifferentiated carcinoma; the reappraisal with inmunohistochemic (calretinin +, cytokeratin +, vimentin +) indicated malignant peritoneal mesothelioma, type epithelial. The evolution was torpid. The patient was transferred to the Service of Oncology where they initiated chemotherapy with Cysplatin (CDDP) and died 20 days later. The malignant mesothelioma peritoneal is a unfrequent entity, with limited therapeutic options; generally detected late, with a palliative treatment.

KEY WORDS: Peritoneal Mesothelioma; Malignant peritoneal mesothelioma.

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma maligno es un tumor de origen mesodérmico que afecta el mesotelio, predominantemente el pleural (50-60%) y el peritoneal (20-30%); con menor frecuencia son comprometidos el mesotelio del pericardio, testículo y útero.

El mesotelioma maligno es un tumor de escasa frecuencia; la incidencia del mesotelioma peritoneal maligno en naciones industrializadas es 0.5-3 casos por millón de habitantes en hombres y 0.2-2 casos por millón en mujeres.¹ La asociación de la exposición de asbestos con el mesotelioma peritoneal es menor a la que existe con el mesotelioma pleural.

Para su diagnóstico se requiere biopsia de la lesión tumoral y su análisis por inmunohistoquímica. En el momento actual no existe un tratamiento efectivo definido y la mayoría de los pacientes mueren tempranamente luego del diagnóstico.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Paciente RBJ, varón, de 58 años de edad, natural y procedente de Lima, casado, administrador. Con antecedentes

de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, tabaquismo (30 cigarrillos/día) y consumo de alcohol (semanal), sin aparente exposición a asbestos; madre tiene Cirrosis Hepática.

Paciente refirió que un mes antes del ingreso inició una enfermedad insidiosa y progresiva, caracterizada por aumento progresivo del volumen abdominal y llenura precoz; tres semanas después se agregó dificultad respiratoria a moderados esfuerzos; concomitantemente se agregaron anorexia y constipación. Por persistencia de la sintomatología acudió a evaluación, estando en plena consulta presentó vahído que obligó su hospitalización.

En el examen clínico sus funciones vitales eran normales, excepto la frecuencia cardiaca que estaba aumentada (90'). El paciente estaba lúcido, en regular estado general y nutricional, su piel no tenía estigmas hepáticos, no se detectaba edema, no se palpaban adenomegalias. Escleras sucias, mucosas poco húmedas, no ingurgitación yugular. El examen de tórax y cardiovascular normales. El abdomen estaba distendido, sin circulación colateral, depresible, no doloroso a la palpación, hígado y bazo no evaluables, se constató matidez desplazable; la puño-percusión lumbar positiva, no signos de alteración neurológica.

Exámenes auxiliares: Hb 11,9 gr, Leucocitos 6840, Ab 1%, Linfocitos 10%, Plaquetas 620,000, TP 12", TTP 34", glucosa 158, urea 41, creatinina 1,2, proteínas totales: 6,1, albúmina 2,6. Perfil hepático, examen de orina y electrolitos normales. DHL 316, Colesterol 155 mg/dl, Triglicéridos 210 mg/dl. Marcadores virales B y C negativos. Marcadores tumorales Ca 19.9, CEA, AFP y PSA negativos. Hemocultivo negativo, B2 microglobulina 2,2 mg/l (0.83-1.15).

Los estudios del líquido ascítico fueron: ADA: 20,3 U/l, gradiente de albumina (GASLA) < 1.1. Citoquímico: 2237 cel/mm³, PMN 6%, Linfocitos 90%, células mesoteliales 4%, proteínas 4,6, albúmina 2,34, glucosa 44 y DHL 1918. Gram y cultivo negativos. BAAR y cultivo BK negativos. PAP: presencia de células mesoteliales con cambios de tipo reactivo, Block cell: negativo para células tumorales.

Ecografía abdominal: peritoneo engrosado y abundante líquido ascítico. TEM tóraco-abdominal: derrame pleural laminar basal izquierdo, severa ascitis con engrosamiento de epiploon ¿por infiltración o infección?. Endoscopia digestiva alta: Gastritis moderada. Colonoscopia: dos pólipos sésiles pequeños en sigmoides.

Se realizó laparoscopia diagnóstica, los hallazgos fueron interpretados como carcinomatosis versus tuberculosis peritoneal. El informe de la biopsia de peritoneo fue informado como sugestivo -no concluyente- de carcinoma indiferenciado necrosado; la reevaluación de las biopsias de peritoneo mediante el empleo de inmunohistoquímica (calretinina +, citoqueratina +, vimentina +) indicaron mesotelioma maligno peritoneal, tipo epitelial. Un nuevo estudio del líquido ascítico detectó células atípicas de tipo mesotelial.

La evolución inicialmente fue estacionaria, la ascitis no respondió a diuréticos; cursó afebril, con pobre tolerancia oral. Fue transferido al Servicio de Oncología donde le inician quimioterapia con Cisplatino (CDDP); posteriormente se decide su manejo ambulatorio con indicación de FEC (Factor Estimulante de Colonias).

Reingresó por EMG por presentar náusea, vómitos biliosos e intolerancia oral. Se detectó sepsis de foco respiratorio, no respondió al tratamiento antibiótico, la evolución fue desfavorable y falleció 20 días después.

DISCUSIÓN

El mesotelioma peritoneal maligno es una rara neoplasia que se origina en las células mesoteliales del peritoneo. El mesotelioma peritoneal afecta principalmente a varones con una edad media de 65-69 años.¹

En aproximadamente un 50% de pacientes con mesotelioma peritoneal hay un antecedente de exposición a asbesto. Se plantea que las fibras serían transportadas desde los pulmones por vía linfática. El riesgo estaría en relación con la duración e intensidad de la exposición y el tipo de fibra. El tiempo de exposición al asbesto hasta el desarrollo de mesotelioma peritoneal puede alcanzar 20 a 30 años.

El término asbesto engloba a un grupo de fibras ampliamente distribuidas en la naturaleza. Existen dos grupos principales llamados serpentina y anfíbolo; dentro del primero destaca la crisolita, el compuesto de más amplia utilización. Entre los anfíbolos, la crocidolita y la amosita son las formas comercialmente útiles. En estudios con seres humanos, la crocidolita es la forma más peligrosa, la amosita parece menos carcinógena y la crisolita no parece influir en el origen del mesotelioma.

Además de la exposición al asbesto, considerado como el principal factor de riesgo para desarrollar mesotelioma peritoneal, existen también otros factores de riesgo sospechosos, como la exposición a heroína y al contraste radiológico Thorotrast, así como la infección por el virus 40 de los simios.

El diagnóstico de mesotelioma peritoneal es usualmente tardío y dificultoso debido a la sintomatología insidiosa de la enfermedad. Los síntomas son inespecíficos; incluye pérdida de peso, dolor y aumento de volumen abdominal.²

Se describen dos tipos de mesotelioma peritoneal según los hallazgos del estudio tomográfico. El tipo "seco" presenta uno o múltiples nódulos con escasa o nula ascitis; y el tipo "húmedo" con pequeños nódulos esparcidos, con presencia de ascitis.

Cuando la ascitis está presente se debe realizar una paracentesis para el estudio citológico, sin embargo su valor diagnóstico es limitado. El diagnóstico definitivo se logra mediante la biopsia de la lesión intrabdominal.

Existen básicamente tres tipos histológicos definidos: el tipo epitelial, supone el 50 al 70% de los mesoteliomas pleurales y la inmensa mayoría de los peritoneales, puede a su vez adoptar diferentes patrones (tubulopapilar, adenomatoide, sólido, células pequeñas, pleomórfico, etc.); el tipo mesenquimal está compuesto de células que adoptan un patrón sarcomatoso, también puede presentar subtipos; y el tipo mixto que toma una disposición intermedia.

En líneas generales, histológicamente el mesotelioma epitelioide maligno debe diferenciarse de las metástasis de los adenocarcinomas, particularmente los de origen digestivo. El tipo sarcomatoso puede confundirse con fibrosarcoma, osteocondroma, etc.

La inmunohistoquímica ha contribuido de manera importante para lograr un diagnóstico histológico apropiado; sin embargo para la interpretación se requiere conocer la heterogeneidad inmunofenotípica de las diferentes formas histológicas del mesotelioma. Hay diferencias establecidas en la expresión de marcadores entre el mesotelioma de tipo epitelioide y sarcomatoide.

La inmunohistoquímica emplea un amplio panel de diversos marcadores mesoteliales como la calretinina, trombo-modulina, citoqueratina, podoplanina, vimentina y muchos otros más; sin embargo también pueden ser expresados por otros tumores, por lo que se requiere disponer de varios marcadores mesoteliales para llegar a un diagnóstico apro-

piado. También se pueden emplear otros marcadores tumorales (CEA, Ca-125, etc.).

La calretinina parece ser el más útil y muestra una alta sensibilidad para mesoteliomas epitelioides, con una buena expresión en las áreas que presentan un patrón tubulopapilar, adenomatoide, sólido y pleomórfico; además es un marcador que ayuda a discriminar entre mesotelioma y adenocarcinoma con una alta sensibilidad y especificidad.^{3,4}

Para el mesotelioma epitelioide de células pequeñas, la trombomodulina parece conferir la ensibilidad más alta y debería ser considerado como de primera línea para este tipo histológico.⁵ La citoqueratina 5/6 es un marcador mesotelial útil y fácilmente interpretable. La citoqueratina 5 fue considerada como distintivo de mesotelioma epitelioide.⁶

Recientemente la podoplanina ha demostrado ser un marcador sensible y específico no solo para el mesotelioma epitelioide, sino -mejor aún- para el mesotelioma sarcomatoide.⁷

Las opciones terapéuticas son limitadas y poco efectivas, generalmente porque el diagnóstico es tardío. Actualmente el tratamiento de elección es la terapia combinada de cirugía con quimioterapia o radioterapia, esta modalidad lograría una supervivencia media de 50-60 meses.⁸ Son alentadores los reportes iniciales que están usando terapia triple: citorreducción quirúrgica, quimioterapia intraperitoneal e hipertermia.

Las pacientes mujeres tendrían un mejor pronóstico que los hombres⁹. Se ha observado que el pronóstico tam-

bién estaría relacionado con edad, tipo histológico y crecimiento invasivo del tumor.¹⁰

Actualmente existe un medicamento específico para el tratamiento del mesotelioma (aprobado por la FDA), llamado permetrexed, que es un agente antineoplásico que bloquea los procesos dependientes del ácido fólico; su uso conjunto con cisplatino -un agente quimioterápico- es considerado actualmente, como un tratamiento de primera línea en pacientes no operables.¹¹

Recientemente Robinson identificó en la sangre una proteína SMRP (soluble mesothelin-related protein), que puede ser útil como marcador tumoral para el control de la respuesta terapéutica y el tamizaje en individuos de riesgo, por su antecedente de exposición a asbesto.¹²

CONCLUSIONES

Este reporte de caso resalta las estrategias de estudio del mesotelioma peritoneal maligno en un paciente que se presenta con ascitis.

El mesotelioma peritoneal maligno es una enfermedad muy rara, de difícil diagnóstico y tratamiento.

La inmunohistoquímica es fundamental para lograr un acertado diagnóstico histológico.

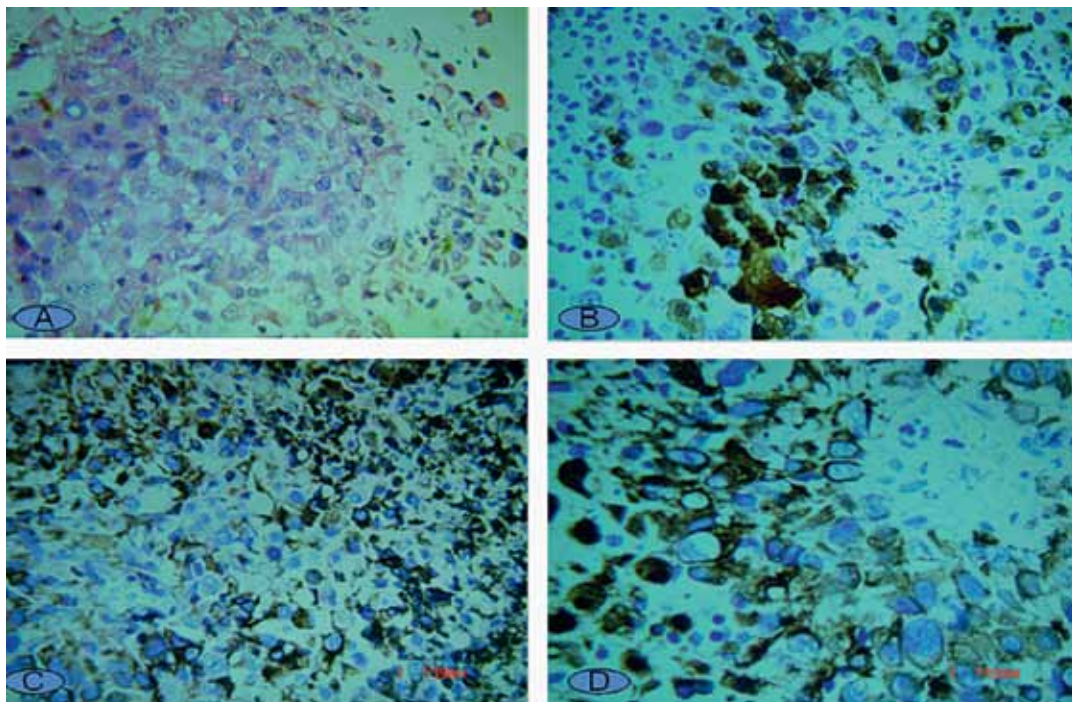
El tratamiento quirúrgico es pocas veces curativo, no es clara la utilidad de la quimioterapia y radioterapia; sin embargo existen algunos reportes alentadores usando terapia triple adyuvante: citorreducción quirúrgica, quimioterapia intraperitoneal e hipertermia.



Figura 1.- En dos cortes axiales del TEM abdominal se muestran la ascitis abundante y el engrosamiento irregular difuso (incremento heterogéneo de la densidad) del peritoneo y el epiplon; las asas intestinales están retraídas por la ascitis y el compromiso del mesenterio.



Figura 2.- La laparoscopia muestra ascitis abundante, la superficie del peritoneo parietal tapizada difusamente por un tejido irregular blanquecino, que se proyecta hacia las asas intestinales a manera de adherencias; la serosa intestinal muestra extensión parcelar.



A: HE, B: Calretinina, C: Vimentina, D: Citoqueratina

Figura 3.- La biopsia peritoneal muestra: a) la coloración por hematoxilina eosina muestra células mesoteliales anormales; b), c) y d) muestran las coloraciones de inmunohistoquímica: calretinina, vimentina y citoqueratina compatibles con mesotelioma peritoneal maligno, tipo epitelial.

Paul Torrejón Reyes, E-Mail: paultr6@hotmail.com

REFERENCIAS

1. BOFFETTA P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Annals of Oncology* 2007; 18(6):985-990.
2. MOHAMED F, SUGARBAKER PH. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 375-386.
3. DOGLIONI C. et al. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1037-1046.
4. LEERS MPG, AARTS MMJ, THEUNISSEN PHMH. E-cadherin and calretinin: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology* 1998; 32:209-216.
5. RLATTANOOS et al. Malignant epithelioid mesothelioma: anti-mesothelial marker expression correlates with histological pattern. *Histopathology* 2001; 39: 584-588
6. MOLL R, DHOUAILLY D, SONT T. Expression of cytokeratin 5 as a distinctive feature of epithelial and biphasic mesotheliomas. *Virckow Arch (A.P)* 1989; 58:129-145.
7. DIANA M. PADGETT et al. Podoplanin is a better immunohistochemical marker for Sarcomatoid Mesothelioma than Calretinin. *Am J Surg Pathol* 2008;32:123-127.
8. STERMAN DH. Advances in management of mesothelioma. *Respirology* 2005; 10:266-283.
9. SUGARBAKER PH, WELCH L, MOHAMMED F, et al. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington cancerinstitute. *SurgOncolClinNAm*.2003;12(3):605-621.
10. FELDMAN A, LIBUTTI S, PINGPANK J, 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(24):4560-4567.
11. R. GARCIA CARBONERO, L. PAZ ARES. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:676-681
12. ROBINSON BW, CREANEY J, LAKE R, et al. Soluble mesothelin-related protein - a blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49(1): s109-s111.