

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **67**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2004**




Artículo:

Carcinoma de células claras de la
vesícula biliar asociado a producción de
alfa feto proteína.




Informe de un caso

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com



Carcinoma de células claras de la vesícula biliar asociado a producción de alfa feto proteína. Informe de un caso

Ma. Isabel Oviedo Ramírez,* Minerva Lazos Ochoa*

RESUMEN

El adenocarcinoma de células claras de la vesícula biliar es una neoplasia rara que muestra células con citoplasma rico en glucógeno y puede asociarse a producción de alfa fetoproteína. Desde su descripción, en 1986, se han informado menos de 20 casos de adenocarcinoma de células claras. La producción de alfa fetoproteína se ha descrito en diversos tumores gastrointestinales y de células germinales, principalmente hepatocarcinoma y tumores del saco vitelino. En la vesícula biliar se ha observado en carcinomas poco diferenciados, papilares y de células claras. Es importante incluir a los carcinomas de la vesícula biliar en el diagnóstico diferencial de los tumores productores de alfa fetoproteína. Se presenta un caso de adenocarcinoma de células claras con producción de alfa fetoproteína que ocurrió en una mujer de 76 años, estudiado en el Hospital General de México.

Palabras clave: Carcinoma de células claras, vesícula biliar, alfa fetoproteína.

ABSTRACT

Clear cell adenocarcinoma (CCC) of the gallbladder, is an unusual type of carcinoma with predominance of cells with glycogen rich cytoplasm that can be associated with α fetal-protein production. Since its original description in 1986 there has been less than 20 cases described. α fetal-protein production has been widely described in various gastrointestinal and germ cell tumors, highlighting hepatocarcinoma and yolk sack tumors. In the gallbladder it has been identified in papillary, clear cell and poorly differentiated carcinomas. It is important to acknowledge that gallbladder carcinomas can be associated with the production of this marker and thus this entity can be considered within the differential diagnosis of other neoplasms. We present a case of CCC, in a 76 year-old female studied at Hospital General de México.

Key words: Clear cell carcinoma, gallbladder, α fetal-protein.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la vesícula biliar (CVB) constituye la neoplasia maligna más frecuente del tracto biliar y ocupa el quinto lugar de las neoplasias del aparato digestivo.¹ Su frecuencia en naciones como Chile, México y Bolivia es elevada² y baja en países con población anglosajona. Según el registro histopatológico de

neoplasias malignas realizado en México en 1998, las neoplasias malignas de vesícula biliar constituyen 0.6% del total de casos de cáncer registrados, las edades de presentación oscilaron entre los 45 y 64 años, principalmente, aunque se reportaron casos en sujetos de mayor edad.

La alfa fetoproteína es un marcador poco específico cuya producción se ha descrito en numerosos tumores. Se asocia principalmente con el hepatocarcinoma y los tumores del saco vitelino y también con algunas lesiones neoplásicas como cirrosis. En el carcinoma de la vesícula biliar es rara la producción de esta substancia.

* Unidad de Patología. Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM.

Se presenta el caso de una mujer de 76 años con una variedad poco frecuente de carcinoma de la vesícula biliar que se asoció a la producción de alfa fetoproteína.

RESUMEN CLÍNICO

Mujer de 76 años sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento final cuatro meses antes de su muerte con astenia y adinamia progresivas que dificultaron la deambulaci3n, anorexia, distensi3n abdominal, fiebre no cuantificada, ictericia progresiva, coluria, prurito en pared abdominal y náuseas. Presentó p3rdida de peso no cuantificada de tres meses de evoluci3n.

Los estudios de laboratorio resultaron como sigue: albúmina 2.28 g/dL, bilirrubina total 37 mg/dL, directa 26.17 mg/dL, indirecta 11.23 mg/dL; transaminasa

glutámico pirúvica y oxaloacética 132 y 144 U/l, respectivamente; antígeno carcinoembrionario (ACE) 3.65 ng/dL, alfa fetoproteína 1,210 ng/mL.

Se le realizó ultrasonido de hígado y vías biliares el que reportó una masa tumoral localizada en la en-crucijada pancreatobiliar.

Durante su estancia hospitalaria, se le realizó pun-ci3n percutánea para drenaje biliar externo. Su evo-luci3n fue t3rpida con fiebre, hipotensi3n, tendencia a la somnolencia, oliguria y deterioro del estado de despierto. Con estos datos presentó paro cardio-respiratorio irreversible.

Resumen de la autopsia

La autopsia se efectuó en el cadáver de una mujer de edad aparente acorde a la cronológica, caquéctica, con ictericia intensa y edema de miembros inferiores. En la cavidad abdominal se observó vesícula biliar con una neoplasia exofítica, sésil, de forma irregular, de 5 x 4 x 4 cm, de color blanco amarillento, consistencia blanda, que invadía el lecho e hilio hepáticos y ocupaba parcialmente la luz del órgano. Contenía un lito de color negro de forma ovoide, de 4.8 x 2.3 x 2.2 cm, de superficie ligeramente irregular y consistencia dura, que ocupaba casi toda su luz (*Figura 1*).

Microscópicamente se observó una neoplasia epitelial maligna caracterizada por células que se disponían en cordones separados por septos finos de tejido conectivo. Algunas áreas presentaban estructuras tubulares de aspecto glandular. Las células neoplásicas eran poligonales, de citoplasma claro, abundante, con núcleos redondos de gran tamaño, y nucléolo prominente (*Figura 2*). Se observaron escasas mitosis y pleomorfismo moderado. Con la tinci3n de ácido peryódico de Schiff (PAS) sin diastasa, se encontraron numerosos gránulos intracito-plásmicos positivos. Las tinciones de azul alciano y hierro coloidal fueron negativas. Todas las reaccio-nes anteriores de histoquímica son empleadas para detectar mucina. Las reacciones de inmunohisto-química para alfa fetoproteína y citoqueratina (CK) fueron positivas en el citoplasma de las células neoplásicas (*Figura 3*).

La mucosa de la vesícula biliar adyacente a la neoplasia principal presentaba carcinoma intraepite-lial, así como áreas focales de adenocarcinoma con-ven-cional con formaci3n de estructuras glandulares.

En otras zonas de la vesícula biliar se encontró una lesi3n inflamatoria caracterizada por cúmulos de macrófagos espumosos, tejido de granulaci3n, esca-



Figura 1. Lesi3n exo y endofítica en la vesícula biliar, acompa-ñada de un cálculo de gran tamaño.

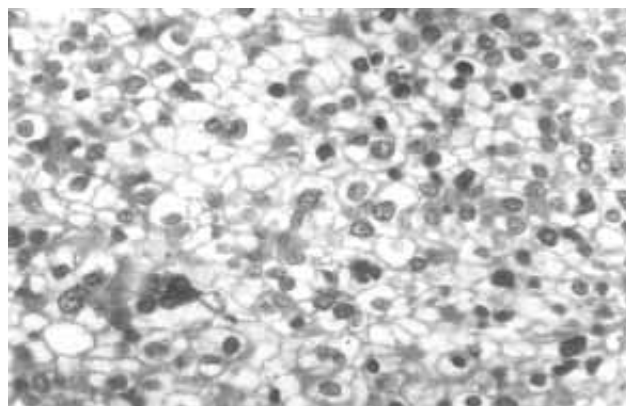


Figura 2. Neoplasia epitelial maligna caracterizada por células poligonales con citoplasma claro (HE, 400 X).

sas células gigantes multinucleadas y linfocitos, cambios que correspondieron a colecistitis xantogranulomatosa.

El hígado era verde oscuro, presentaba dilatación intensa de las vías biliares intrahepáticas, con dos abscesos de 3 cm de eje mayor cada uno, localizados en la región del hilio y lóbulo hepático izquierdo, que contenían material necrótico (*Figura 4*).

Microscópicamente presentó colestasis, numerosos lagos biliares y fibrosis periportal, que son datos de obstrucción de vías biliares extrahepáticas, así como abscesos colangíticos múltiples.

Los riñones eran verde oscuro y de superficie lisa; microscópicamente se encontró pigmento biliar intraluminal en numerosos túbulos. En el resto de los órganos no se observaron alteraciones.

Con estos hallazgos se efectuaron los siguientes diagnósticos anatomopatológicos: adenocarcinoma de células claras de la vesícula biliar asociado a litiasis y a colecistitis xantogranulomatosa. Abscesos colangíticos múltiples y nefrosis colémica.

DISCUSIÓN

El carcinoma de células claras (CCC) es una variedad rara de adenocarcinoma de la vesícula biliar⁴ que puede asociarse a la producción de alfa fetoproteína.⁵ Fue descrito por Albores Saavedra y Henson en 1986⁶ y, a partir de entonces, se han publicado menos de 20 casos.⁶

Los adenocarcinomas de células claras se han descrito en diversos órganos, por lo que plantean dificultades diagnósticas, ya que se pueden confundir con carcinoma de células renales.⁵

Las características clínicas de esta neoplasia son similares a las del carcinoma convencional de vesícula biliar.^{5,8,9} Existe un marcado predominio en el sexo femenino con edades comprendidas entre los 56 y los 79 años. Los síntomas principales fueron muy similares a los producidos por colecistitis crónica.⁵ Todos los casos se relacionaron con coledolitiasis.⁷

En la literatura se ha reportado la producción de alfa fetoproteína únicamente en un caso de adenocarcinoma de células claras.⁷

El adenocarcinoma de células claras microscópicamente se caracteriza por un predominio de células con el citoplasma claro, que se disponen formando glándulas, cordones, trabéculas, papilas o patrón sólido en proporciones variables. Con frecuencia se encuentran áreas focales con adenocarcinoma convencional, usualmente con secreción de mucina. Pueden presentar extensa diferenciación hepatoide.⁷

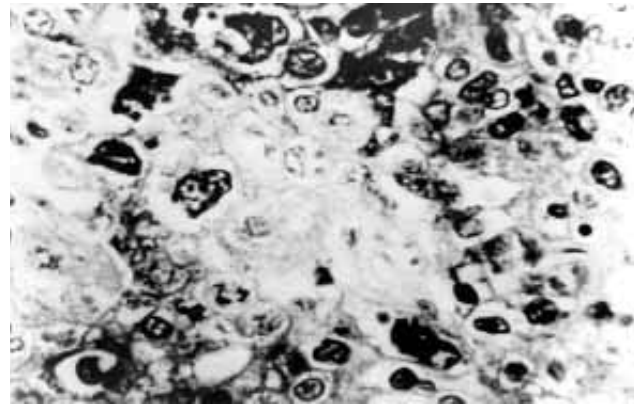


Figura 3. Reacción de inmunohistoquímica para alfa fetoproteína que muestra inmunorreactividad en el citoplasma de las células neoplásicas (400 X)



Figura 4. Hígado con múltiples abscesos en el parénquima y dilatación de las vías biliares intrahepáticas.

Las células son poligonales o columnares con núcleo central hiper cromático y membrana citoplásmica bien definidas, pueden encontrarse células con vacuolas subnucleares y supranucleares que recuerdan el endometrio secretor.

El citoplasma de las células es rico en glucógeno y muestra gránulos positivos con la tinción de PAS. Usualmente el azul alciano, mucicarmín y hierro coloidal son negativos, como en nuestro caso.⁵

Las células neoplásicas en áreas de adenocarcinoma convencional son inmunorreactivas a antígeno carcinoembrionario, antígeno de membrana epitelial y citoqueratina. El componente de células claras muestra inmunorreactividad a citoqueratina, antígeno de membrana epitelial, antígeno relacionado con la eritropoyesis y la alfa fetoproteína es positiva en los focos de diferenciación hepatoide.⁵

Ultraestructuralmente, las células neoplásicas muestran microvellosidades apicales y retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, así como partícu-

las de glucógeno intracitoplásmicas en algunas de las células.

Los adenocarcinomas de células claras de la vesícula biliar constituyen un problema diagnóstico debido a su gran semejanza morfológica con el carcinoma de células renales. Las metástasis de carcinoma renal en la vesícula biliar son poco frecuentes;⁷ pero ante la duda, es útil el hallazgo de displasia o carcinoma intraepitelial en la mucosa de la vesícula biliar, lo que indica un origen a partir de la vesícula biliar. El uso de citoqueratina 7 y antígeno carcinoembrionario puede ser útil para establecer la diferencia entre un primario de la vesícula biliar y una metástasis de carcinoma renal. Estos marcadores son positivos en los focos de adenocarcinoma convencional de la vesícula biliar; sin embargo, ante la presencia únicamente de áreas de células claras, no son eficaces.⁸

La alfa fetoproteína es un marcador poco específico cuya producción se ha descrito en diversos tumores. Con los que más frecuentemente se asocia son el hepatocarcinoma y los tumores germinales del saco vitelino. Además, se ha reportado en casos de adenocarcinoma de esófago, estómago, vesícula biliar, colon, páncreas, ovario, pulmón y riñón, e incluso en lesiones no neoplásicas.⁹⁻¹⁵

Es poco habitual la elevación de alfa fetoproteína en carcinomas convencionales de la vesícula biliar,¹⁵⁻¹⁷ pero es importante conocer una variedad específica: el adenocarcinoma de células claras que puede asociarse con su producción. Esta entidad debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial en sujetos con incrementos séricos de esta sustancia.

4. WHO. *Tumors of the digestive system*. Geneve: World Health Organization, 2002; 208.
5. Vardaman C, Albores SJ. Clear cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 91-99.
6. Albores SJ, Molberg K, Henson DE. Unusual malignant epithelial tumors of the gallbladder. *Semin Diag Pathol* 1996; 13: 326-338.
7. Albores SJ, Henson DE. *Atlas tumor pathology*. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts and ampulla de Vater. USA: Armed Forces Institute of Pathology, 1998; 80-83.
8. Bittinger A, Altekruiger I. Clear cell carcinoma of the gallbladder. A histological and immunohistochemical study. *PATH Res Pract* 1995; 191: 1259-1265.
9. Sawada H, Watanabe A, Yamada Y et al. Alpha-fetoprotein-producing esophageal adenocarcinoma: Report of a case. *Surg Today* 1993; 23: 1103-1107.
10. Aoi A, Nakanishi I, Sakamoto N et al. Alpha feto protein producing gastric carcinoma. Is it hepatoid differentiation? *Cancer* 1990; 65: 1741-1747.
11. Matsunon H, Koinshi F, Roswelly AE et al Alpha fetoprotein producing gastric carcinoma with enteroblastic differentiation. *Cancer* 1994; 73: 534-540.
12. Kurihara K, Konishi F, Kanazawa K et al. Alpha fetoprotein producing carcinoma of the colon: Report of a case. *Surg Today* 1997; 27: 453-456.
13. Nojima T, Kojima T, Kato T et al. Alpha fetoprotein producing acinar cell carcinoma of the pancreas. *Hum Pathol* 1992; 23: 828-830.
14. Ishikura H, Scully R. Hepatoid carcinoma of the ovary. A newly described tumor. *Cancer* 1987; 60: 2775-2784.
15. Laurent M, Esteri RM. Gallbladder carcinoma producing alpha fetoprotein. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 155-158.
16. Sugaya Y, Sugaya H. A case of gallbladder carcinoma producing both alpha fetoprotein and carcinoembryonic antigen. *Gastroenterol Jpn* 1989; 24: 325-331.
17. Ng WK, Ng WF. Elevated serum alpha fetoprotein in a patient with undifferentiated carcinoma of the gallbladder. *J Clin Pathol* 1995; 48: 1061-1063.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stenberg S. *Diagnostic surgical pathology*. Vol 1. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams-Wilkins, 1999; 1629-1661.
2. Lazcano Ponce E, Miguel JF. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *Ca J Clin* 2001; 51: 349-364.
3. Cotran R. *Patología estructural y funcional*. 6a ed. México: Mc Graw Hill-Interamericana, 2000; 937-939.

Dirección para correspondencia:

Dra. Minerva Lazos Ochoa
Hospital General de México
Departamento de Patología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
E-mail: minervalao@yahoo.com.mx

