

Tumor adenomatoide del aparato genital. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de 9 casos

Ana Marcela Canedo-Patzi,^a Beatriz de León-Bojorge^a y Carlos Ortiz-Hidalgo^{a,b*}

^aDepartamento de Patología Quirúrgica, Centro Médico ABC, México D.F.

^bDepartamento de Histología, Universidad Panamericana, México D.F.

Recibido en su versión modificada: 09 de diciembre del 2004

aceptado: 04 de marzo del 2005

RESUMEN

Objetivo: Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de tumores adenomatoides del aparato genital.

Material y métodos: Se describen las características histológicas e inmunohistoquímicas de nueve tumores adenomatoides del Centro Médico ABC diagnosticados entre enero del 2000 a mayo del 2004.

Resultados: Ocho mujeres y un hombre. Las edades variaron entre 28 y 54 años de edad. Los tumores se localizaron en útero (siete), salpinge (uno) y epidídimo (uno). El tamaño de los tumores varió entre 0.4 y 5.8 cm. Se encontraron tres patrones histológicos: adenoide, angiomatoide y sólido. Características histológicas peculiares fueron la disposición de los túbulos neoplásicos alrededor de los fascículos de músculo liso y la localización periférica del patrón angiomatoide y central de los patrones sólido y adenoide en el tumor. Inmunohistoquímicamente todos los tumores mostraron positividad intensa y difusa para calretinina y AE1/AE3. La trombomodulina fue positiva en todos los tumores (focal y débil en el patrón angiomatoide y difusa e intensa en los patrones adenoide y sólido). La CK5/6 fue positiva en siete tumores (difusa en tres y focal en cuatro). Dos tumores fueron negativos para este marcador. Todos los tumores fueron negativos para CD31.

Conclusiones: El inmunofenotipo expresado en nuestros casos confirma el origen mesotelial de los tumores adenomatoides.

Palabras clave:

Tumor adenomatoide, inmunohistoquímica, histogénesis mesotelial

SUMMARY

Objective: Describe the histological and immunohistochemical features of nine genital tract adenomatoid tumors.

Material and methods: Nine cases of adenomatoid tumors were collected from the files of the Pathology department at a private hospital (ABC Hospital). Tumors were studied from a histological and immunohistochemical perspective.

Results: Eight women and one man were studied. Age range was 28-54 yrs. Tumors were located in the uterus (seven), fallopian tube (one) and epididymis (one). Tumor size ranged from 0.4 to 5.8 cm. We observed three histological patterns: adenoid, angiomatoid and solid. Arrangement of the neoplastic tubules around fascicles of smooth muscle; angiomatoid pattern with a peripheral location, and solid and adenoid patterns with a central location in the tumor were some of the observed histological features. Immunohistochemically all tumors exhibited strong and diffuse positivity for calretinin and AE1/AE3. Thrombomodulin was positive in all tumors (focal and weak in angiomatoid pattern and diffuse and strong in adenoid and solid patterns). The CK5/6 antibody was positive in seven tumors (diffuse in three and focal in four). Two tumors were negative for this marker. All tumors were negative for CD31.

Conclusions: The immunophenotype of the adenomatoid tumors in our series confirms their mesothelial origin.

Key words:

Adenomatoid tumor, mesothelial histogenesis, immunohistochemistry

Introducción

El término tumor adenomatoide fue propuesto por primera vez en 1945 por Golden y Ash¹ para describir un grupo de neoplasias benignas con características morfológicas adenomatosas, de histogénesis incierta, que frecuentemente se origina en el aparato genital femenino y masculino. Sin embargo han sido informados tumores adenomatoides en órganos extragenitales como: glándula adrenal,²⁻⁵ ganglio linfático,⁶ mediastino,⁷ corazón,⁸ páncreas,⁹ y pleura.¹⁰

Antes de la década de los noventa el estudio de este tumor estuvo enfocado a las características ultraestructurales de las

células neoplásicas, las cuales permitieron afirmar el origen mesotelial de las mismas.¹¹ Posteriormente con el advenimiento de la inmunohistoquímica, mediante el uso de anticuerpos dirigidos contra determinantes celulares, se pudo confirmar este origen.¹²

Se han publicado diversos estudios sobre tumores adenomatoides, en los que se describe el entorno clínico del paciente,^{2,13} estudios radiológicos,¹⁴ características patológicas¹⁵⁻¹⁹ o localizaciones poco usuales del tumor.²⁻¹⁰ Estos y otros trabajos^{12,20} han utilizado marcadores de inmunohistoquímica y han, una vez más, confirmado el origen mesotelial de estos tumores.

En este trabajo se analizaron el aspecto macroscópico, las características histológicas, el diagnóstico diferencial y

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Ortiz Hidalgo, Departamento de Patología Quirúrgica, Centro Médico ABC, Sur 136 #116 Colonia Las Américas, México D.F. 01120 México. Tel. 52308000. Ext 8870. Correo electrónico: cortiz@abchospital.com

principalmente el inmunofenotipo con diversos marcadores de inmunohistoquímica, de nueve tumores adenomatoides del aparato genital.

Material y métodos

Se seleccionaron todos los casos de tumor adenomatoide de los archivos del Departamento de Patología del Centro Médico American British Cowdray, desde enero del 2000 a mayo del 2004. Se obtuvieron datos clínicos como edad, género y diagnóstico clínico presuntivo. Se determinó el tamaño, localización y aspecto macroscópico del tumor. Se revisaron las laminillas teñidas en H&E para seleccionar el bloque más

representativo, en el cual se realizó inmunomarcación para: calretinina (DAKO/ dilución 1:300/ recuperación con Trilogy/ tiempo de incubación: 2 horas), trombomodulina (DAKO/ dilución 1:50/ tiempo de incubación 120 minutos), AE1/AE3 (Bio Genex/ dilución 1:100/ recuperación con Declere/ tiempo de incubación: 30 minutos), CK5/6 (DAKO/dilución 1:50/ recuperación con Trilogy/ tiempo de incubación 120 minutos) y CD31 (DAKO/ dilución 1:400/ recuperación con Trilogy/ tiempo de incubación: 30 minutos).

Se valoró la positividad de los marcadores de inmunohistoquímica tomando en cuenta el patrón de marcación (difuso o focal) y la intensidad (leve, moderada, intensa) valorada como 1+, 2+ y 3+.

Cuadro I. Características macroscópicas de los tumores adenomatoides

Caso	Órgano	Localización	Tamaño	Aspecto	Bordes	Color
1	Útero (185g)	Intramural	4 cm	Nodular	Bien definidos	Blanco
2	Útero (176g)	Subseroso	1.3 cm	Nodular	Bien definidos	Blanco
3	Útero (114g)	Intramural	1.6 cm	Trabecular	Mal definidos	Rosa
4	Útero (119g)	Subseroso	1.5 cm	Nodular	Bien definidos	Blanco
5	Útero (148.7g)	Subseroso	4.7 cm	Nodular	Bien definidos	Blanco
6	Nódulo uterino	*	2.5 cm	Nodular	*	Blanquecino
7	Nódulo uterino	*	5.8 cm	Nodular	*	Blanco rosa
8	Salpínges	-	-	No evidente	-	-
9	Epidídimo	-	0.8 cm	Nodular	Bien definidos	Blanco

* por solo contar con tumor no se consignó localización ni bordes

Cuadro II. Características microscópicas de los tumores adenomatoides

Caso	Órgano	Patrones (%)	Bordes	Otros
1	Útero (185g)	Angiomatoide 70%	Bien definidos	Infiltrado inflamatorio linfocítico
		Adenoide 30%		Abundantes células vacuoladas
2	Útero (176g)	Sólido 50%	Mal definidos	Infiltrado inflamatorio linfocítico
		Adenoide 30%		Abundantes células vacuoladas
		Angiomatoide 20%		
3	Útero (114g)	Angiomatoide 50%	Mal definidos	Abundantes células vacuoladas
		Sólido 30%		
		Adenoide 20%		
4	Útero (119g)	Adenoide 50%	Bien definidos	Abundantes células vacuoladas
		Angiomatoide 30%		
		Sólido 20%		
5	Útero (148.7g)	Angiomatoide 80%	Mal definidos	-
		Adenoide 20%		
6	Nódulo uterino	Sólido 50%	*	Infiltrado inflamatorio linfocítico
		Adenoide 30%		Abundantes células vacuoladas
		Angiomatoide 20%		
7	Nódulo uterino	Adenoide 60%	*	Abundantes células vacuoladas
		Angiomatoide 30%		
		Sólido 10%		
8	Salpínges	Sólido 90%	Mal definidos	Abundantes células vacuoladas
		Adenoide 10%		
9	Epidídimo	Adenoide 60%	Mal definidos	Infiltrado inflamatorio linfocítico
		Sólido 40%		Abundantes células vacuoladas

* Por solo contar con tumor no se consignaron los bordes

Resultados

Se colectó un total de 9 tumores adenomatoideos. La edad de presentación de los pacientes varió entre 28 y 54 años con promedio de 41 años. De los nueve tumores adenomatoideos siete (77.7%) estuvieron localizados en útero, uno (11.1%) en epidídimo y uno (11.1%) en salpíngex.

Todos los tumores uterinos fueron enviados con diagnóstico clínico de leiomiomatosis; el de epidídimo como probable granuloma y el de salpíngex fue un hallazgo incidental durante el estudio de la trompa uterina por salpingoclasia.

Los bordes macroscópicos fueron valorables en seis tumores, de los cuales cinco tuvieron bordes bien definidos (cuatro uterinos y uno epididimario) y uno tuvo bordes poco definidos (uterino). El tumor de salpíngex no fue evidenciado macroscópicamente. El tamaño de los tumores varió entre 0.4 y 5.8cm, con promedio de 2.5cm. Los de mayor tamaño fueron los uterinos y el más pequeño el de salpíngex (0.4cm). El tumor epididimario midió 0.8cm.

La consistencia de los tumores fue firme, el aspecto arremolinado y el color varió entre blanco y rosa, (Cuadro I).

Los úteros pesaron entre 114g y 185g. De los siete tumores uterinos dos fueron intramurales, tres subserosos, y los dos casos enviados como "miomectomías" (sin especificar localización), sólo mostraron tumor sin conexión con endometrio o serosa.

Histológicamente cinco tumores (tres uterinos, uno de epidídimo y uno de salpíngex) tuvieron bordes mal definidos, con estructuras tubulares o cordones celulares infiltrando aisladamente el miometrio y otros dos tumores uterinos presentaron bordes bien definidos. En los dos tumores enviados como "leiomiomas uterinos" (miomectomías) no se valoraron los bordes ya que sólo mostraron tumor sin relación con tejidos adyacentes.

En todos los tumores se observó la combinación de dos o tres patrones histológicos que fueron angiomatoide, adenoide y sólido. (Cuadro II) El patrón angiomatoide formado por espacios pseudovasculares revestidos por células planas, predominó en tres tumores (Figura 1); el patrón adenoide caracterizado por espacios de aspecto "glandular", revestidos por células cúbicas, fue el predominante en tres (Figura 2) y el patrón sólido formado por cordones celulares epiteloides, predominó en tres casos (Figura 3).

En los tumores en los que predominó el patrón angiomatoide, las estructuras pseudovasculares contenían en la luz un material basófilo mucoso. Sólo en uno de los casos se realizó tinción de Azul Alciano, la cual fue positiva en dicho material. En dos tumores, el patrón angiomatoide estuvo localizado fundamentalmente en la periferia del tumor, y los patrones sólido y adenoide en la porción central del mismo. En siete de los nueve tumores se observaron las estructuras tubulares neoplásicas envolviendo los fascículos de músculo liso del miometrio.

Se identificaron, en proporciones variables, dos tipos de células. Unas de aspecto epitelioide, presentes en los patrones adenoide y sólido, con abundante citoplasma claro o eosinófilo, núcleos ovales o redondos, de bordes lisos, con cromatina finamente granular y nucléolo evidente. El otro tipo de células, que se encontraron revistiendo las estructuras angiomatoideas, fueron planas, con citoplasma escaso, nú-

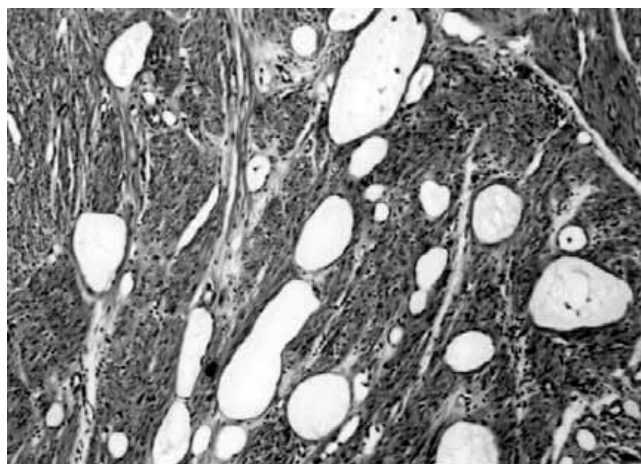


Figura 1. Patrón angiomatoide formado por espacios pseudovasculares revestidos por células planas. (h&e, 10x).

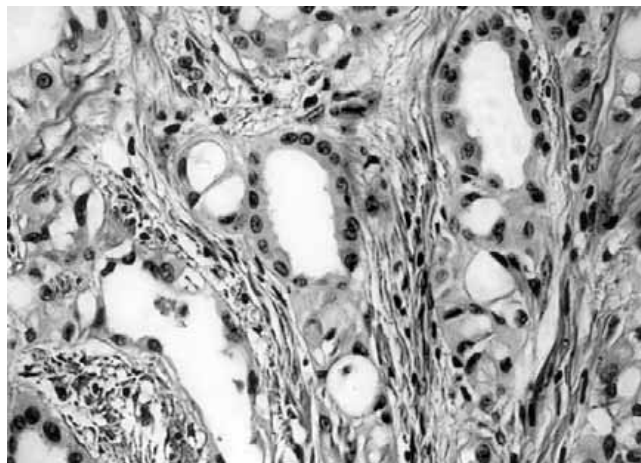


Figura 2. Patrón adenoide formado por espacios pseudoglandulares revestidos por células cúbicas. (h&e, 40x).

cleos ovoides o alargados con cromatina fina y nucléolo pequeño. No se identificaron mitosis, nucléolos prominentes ni pleomorfismo nuclear. Células con citoplasma vacuolado y núcleo excéntrico (en anillo de sello) se observaron en ocho tumores y focos de infiltrado inflamatorio linfocítico estuvieron presentes en cuatro.

Por inmunohistoquímica, hubo expresión de calretinina en el citoplasma de las células neoplásicas de todos los tumores adenomatoideos (100%). El patrón de marcación fue difuso en todos los tumores resaltando los patrones histológicos predominantes y secundarios. (Figura 4.A) La intensidad de la marcación fue de 2+ en seis casos y de 3+ en tres (Cuadro III).

La trombomodulina fue positiva en todos los casos. La marcación fue focal en el patrón angiomatoide, y difusa en los patrones adenoide y sólido. (Figura 4.B) La intensidad de marcación fue de 1+ en el patrón angiomatoide y de 2 o 3+ en los patrones adenoide y sólido. (Cuadro III). Este anticuerpo además de marcar las células neoplásicas, resultó positivo en las células endoteliales de los vasos inmersos en el estroma del tumor, con una intensidad de 1 a 2+. La citoqueratina AE1/

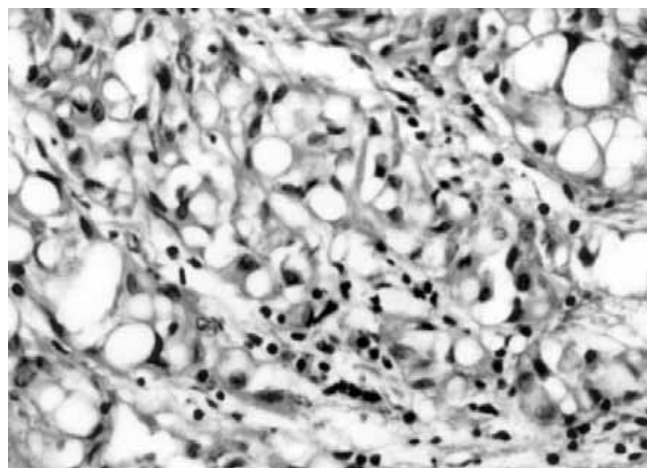


Figura 3. Patrón sólido formado por cordones y columnas de células con citoplasma vacuolado. (h&e, 40x).

AE3 fue positiva en 100% de los tumores adenomatoides en forma difusa y con intensidad de 3+ en todos los casos, (Figura 4.C y Cuadro III).

La citoqueratina 5/6 fue positiva en forma difusa en tres tumores, con 2 a 3+ de intensidad de tinción. De manera focal se observó positividad en cuatro tumores, con intensidad de tinción que varió entre 1 y 3+. Y finalmente dos tumores no expresaron este marcador, (Cuadro III).

Todos los tumores fueron negativos al marcador endotelial CD31, teniendo como control interno positivo los vasos sanguíneos intratumorales, (Cuadro III).

Discusión

El tumor adenomatoide es una neoplasia casi siempre relacionada al aparato genital, con una relación de 5:3.5 para hombres y mujeres respectivamente.¹⁶ En nuestro estudio 88.88% de los tumores se presentaron en mujeres. No tenemos explicación para la diferencia que existe entre nuestro estudio y el citado en la bibliografía, ya que el centro médico ABC es un hospital de atención general. La edad de presentación de los pacientes, según la literatura, varía entre 28 y 66 años de edad, lo cual concuerda con las edades de nuestros pacientes que estuvieron comprendidas entre 28 y 54 años de edad.

Estos tumores generalmente son asintomáticos, aunque pueden producir síntomas de acuerdo a la localización. Los tumores uterinos generalmente causan dolor⁽¹³⁾ o infertilidad;¹⁴ los mediastinales producen disfagia, dolor torácico o regurgitación;⁶ los testiculares y epididimarios masa palpable y dolor.¹⁵ Sin embargo la gran mayoría de los tumores son hallazgos incidentales en procedimientos quirúrgicos, radiológicos o en autopsias.^{2,3,10} Nuestros siete casos uterinos clínicamente sugirieron leiomiomas, el único caso de epidídimo fue referido como probable granuloma, y el de la salpinge fue asintomático, escindido por salpingoclasia en una paciente con paridad satisfecha.

En las mujeres las localizaciones más frecuentes del tumor adenomatoide son en útero y salpinges, lo cual concuerda con nuestro estudio, en el que 77.7% de los tumores estuvieron localizados en útero y 11.1% en salpinge. En los hombres el órgano más afectado es el epidídimo, aunque hay casos informados en cordón espermático, túnica albugínea, túnica vaginalis, conducto eyaculatorio y en parénquima testicular.²¹

Cuadro III. Inmunofenotipo de los tumores adenomatoides

Caso	Órgano	Calretinina	Trombomodulina	AE1/AE3	CK5/6	CD31
1	Útero (185g)	Patrón/intensidad *Difuso/3+	Patrón/intensidad Focal/1+ (angiomatoide) Difuso/2+ (adenoide y sólido)	Patrón/Intensidad *Difuso/3+	Patrón/Intensidad *Focal/1+	Negativo
2	Útero (176g)	*Difuso/3+	Focal/1+ (angiomatoide) Difuso/2+ (adenoide y sólido)	*Difuso/3+	Negativo	Negativo
3	Útero (114g)	*Difuso/2+	*Focal/1+	*Difuso/3+	Negativo	Negativo
4	Útero (119g)	*Difuso/2+	*Difuso/1+	*Difuso/3+		Negativo
5	Útero (148.7g)	*Difuso/2+	*Difuso/2+	*Difuso/3+	*Focal/2+	Negativo
6	Nódulo uterino	*Difuso/2+	Focal/1+ (angiomatoide) Difuso/2+ (adenoide y sólido)	*Difuso/3+	Difuso/3+ (adenoide y sólido) Difuso/2+ (angiomatoide)	Negativo
7	Nódulo uterino	*Difuso/2+	*Focal/1+	*Difuso/3+	*Difuso/1+	Negativo
8	Salpinge	*Difuso/2+	*Difuso/3+	*Difuso/3+	*Focal/3+	Negativo
9	Epidídimo	*Difuso/3+	*Difuso/3+	*Difuso/3+	*Difuso/2+	Negativo

* En todos los patrones

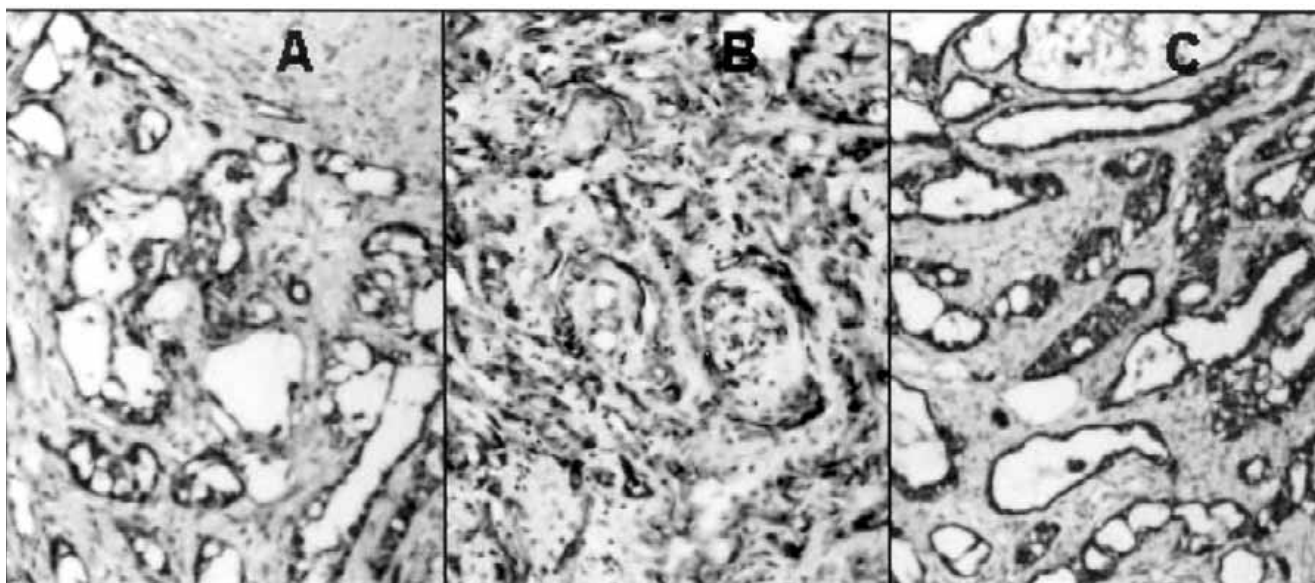


Figura 4. Inmunohistoquímica de los tumores adenomatoides: a. calretinina, b. trombomodulina y c. citoqueratina AE1/AE3 (10x).

Macroscópicamente la mayoría de estos tumores son sólidos, de bordes bien definidos y pequeños (entre 0.2 a 5.5 cm).^{2,3,8,9,15,18,19} El tamaño de los tumores que estudiamos concuerdan con la bibliografía, ya que variaron entre 0.4cm (salpíngue) y 5.8cm (útero). Sin embargo otros tumores pueden ser grandes y quísticos como el publicado por Hanada y col. que midió 15cm de diámetro máximo y que afectaba útero, ovario y apéndice.²²

Al corte, la mayoría de los tumores son de aspecto nodular, bordes bien definidos, superficie arremolinada y color que puede variar entre blanco, gris, rosa o amarillo; características macroscópicas que hacen fácil su confusión con leiomiomas.^{13,20} De los nueve tumores que estudiamos, macroscópicamente cinco tuvieron aspecto nodular y bordes bien definidos. Otros tumores, en cambio, tienen bordes mal definidos y aspecto infiltrativo o difuso, lo que no permite distinguirlos macroscópicamente en la pared uterina.^{13,17} Esto ocurrió en uno de nuestros tumores uterinos que tuvo aspecto trabecular sin bordes definidos. En pacientes inmunosuprimidos, este patrón infiltrativo o difuso ha sido atribuido a la baja capacidad del huésped para delimitar los procesos neoplásicos por el estado de inmunosupresión.¹³

Tiltman fue el primero en describir cuatro variantes histológicas de tumor adenomatoide, que son: plexiforme, tubular, canalicular y mixto.²³ Posteriormente Quigley y Hart²⁴ describieron otros cuatro patrones histológicos que se equiparaban a los descritos por Tiltman:

- Adenoide (o tubular de Tiltman) caracterizado por estructuras de tipo glandular anastomosantes y delineados por células cuboidales o de forma irregular; algunas de las cuales pueden tener vacuolas intracitoplásmicas y simular células en anillo de sello.
- Angiomatoide (o canalicular de Tiltman) que consiste en espacios pseudovasculares grandes delineados por células planas, con escaso citoplasma que recuerdan células endoteliales.

- Sólido (o plexiforme de Tiltman) que está formado por láminas, columnas y cordones de células con abundante citoplasma eosinofílico, que recuerdan células epiteliales.
- Quístico que es el menos frecuente,^{7,13} caracterizado por cavidades quísticas grandes separadas por septos fibrosos delgados y delineados por células planas o cuboidales. Tumores con éste último patrón pueden confundirse con mesotelioma multiquístico.¹⁹

Generalmente uno de los patrones descritos por Tiltman predomina en el tumor aunque puede observarse una combinación de los mismos, siendo los más frecuentes el adenoide y el angiomatoide.^{7,13} En los tumores que estudiamos también se observó la combinación de estos patrones, resultando el adenoide el que se presentó con mayor frecuencia. Por el contrario el patrón quístico no se observó en ninguno de los tumores.

Encontramos dos características peculiares que no han sido descritas en otras series y son:

- La localización preferente del patrón angiomatoide en la periferia del tumor y de los patrones sólido y adenoide en la porción central del mismo, característica observada en dos tumores. (Figura 5.A y B)
- La disposición de las estructuras tubulares o pseudoglandulares, alrededor de cada fascículo de músculo liso, delimitando muy bien cada uno de ellos, característica observada en siete tumores. (Figura 5.C y D)

Además identificamos otras características ya citadas en la literatura. Una de ellas es la presencia de material basófilo amorfo en la luz de las estructuras angiomatoides, que se tiñen con Azul Alciano, lo cual sugiere que las células neoplásicas producen algún tipo de secreción. Y la otra se refiere a la presencia de abundantes células vacuoladas en los tumores con patrones adenoide y sólido, característica que dificulta el diagnóstico diferencial con adenocarcinomas de células en anillo de sello.

En cuanto a las células neoplásicas, encontramos en nuestros tumores, los dos tipos celulares descritos en la literatura; unas de aspecto epitelioide, que predominaron en los patrones adenoide y sólido, y otras células planas, que se observaron revistiendo las estructuras angiomatoides. Otras células descritas en el tumor adenomatoide con citoplasma vacuolado y núcleo excéntrico (aspecto de célula en "anillo de sello"); fueron observadas en ocho de nuestros nueve tumores, sobre todo en los patrones sólido y adenoide.

En concordancia con la literatura no identificamos mitosis, pleomorfismo ni nucléolos prominentes y solamente cuatro de los nueve tumores (44.4%) mostraron focos de infiltrado inflamatorio linfocítico, porcentaje menor al informado en la literatura que varía entre 50 y 80% de los tumores.^{9,25}

Se han descrito algunos tumores con áreas de infarto, con proliferación fibroblástica y miofibroblástica prominente, e incluso con presencia de mitosis, que pueden dificultar el diagnóstico de estos tumores.¹⁵ Estas características no fueron observadas en ninguno de los tumores que estudiamos.

El diagnóstico diferencial del tumor adenomatoide debe hacerse con diversas neoplasias como: hemangioma, angiosarcoma, linfangioma, mesotelioma maligno, tumor de senos endodérmicos, adenocarcinoma metastásico y adenocarcinoma de células en anillo de sello. Sin embargo teniendo en cuenta la localización del tumor y las características celulares, entran al diagnóstico diferencial algunas otras entidades más, (Cuadros IV y V).

Cuadro IV. Diagnóstico diferencial por localización del tumor

Órgano	Diagnóstico diferencial
Pleura	Metástasis de carcinoma de células en anillo de sello ¹⁰
Mediastino	Linfangioma, carcinoma metastásico y hemangioendotelioma epitelioide ⁷
Ganglio linfático	Adenocarcinoma metastásico ⁶
Corazón	Hemangioma epitelioide o hemangioendotelioma, adenocarcinoma, mesotelioma maligno ⁶
Glándula adrenal	Adenocarcinoma metastásico, adenocarcinoma cortical, feocromocitoma y linfangioma ^{3,5}
Útero	Leiomioma

Cuadro V. Diagnóstico diferencial por características celulares del tumor*

Característica celular	Diagnóstico diferencial
Células en anillo de sello	Adenocarcinoma metastásico
Células vacuoladas	Liposarcoma
	Neoplasia vascular
Células vacuoladas y de tipo glandular	Tumor de senos endodérmicos
Túbulos	Adenocarcinoma metastásico
	Tumor de células de Sertoli
Patrón sólido o en nidos	Tumor de células de Leydig con células eosinofílicas
	Tumor de células de Sertoli de células grandes calcificantes
Patrón sólido con proliferación de células fusiformes y necrosis	Mesotelioma
Componente de músculo liso prominente	Leiomioma
Infiltración del parénquima testicular	Mesotelioma
Infarto con atipia	Mesotelioma

* De acuerdo a MB Amin.³⁶

Desde su descripción original, la histogénesis del tumor adenomatoide fue discutida por muchos años. Leighton y Morehead propusieron origen endotelial, Golden y Ash origen epitelial, Efskind propuso origen del sistema Müllerian, Teilum origen mesonéfrico y Masson origen mesotelial.²⁶ El estudio ultraestructural demostró características mesoteliales en las células neoplásicas, como la presencia de microvellosidades intraluminales, un complejo sistema de espacios intercelulares, membrana basal que separa las células del estroma circundante y estructuras fibrilares intracitoplásmicas que recuerdan tonofilamentos ocasionalmente asociados con desmosomas,¹¹ por lo cual son considerados como una forma benigna de mesotelioma, diferenciación apoyada además por el inmunofenotipo de las células neoplásicas.¹²

En órganos que no están revestidos por mesotelio, como las glándulas adrenales, es difícil atribuir el origen mesotelial a estos tumores,^{1,2,4,5} sin embargo algunos autores aseveran que pueden originarse a partir de inclusiones mesoteliales en la glándula, lo que está apoyado por la existencia de verdaderos quistes mesoteliales en este órgano.²⁷

Por otro lado, existe la hipótesis de que estos tumores pueden originarse de células mesenquimatosas pluripotenciales que se diferencian hacia células submesoteliales y mesoteliales.^{3,28,29}

En el afán de determinar el origen del tumor adenomatoide la inmunohistoquímica ha tenido un papel muy importante, porque mediante el uso de marcadores de diferentes estirpes celulares se ha podido definir la diferenciación de las células neoplásicas. Se han utilizado marcadores epiteliales, de los cuales AE1/AE3,^{2,3,6-9,12,13,18} CAM5.2,^{3,5,6,9,15,30} CK 5/6^{6,7,9} y CK7,^{3,6} han resultado positivos, apoyando así la histogénesis mesotelial de los tumores adenomatoideos. En cambio otros marcadores epiteliales que apoyan el diagnóstico de carcinoma como MOC31^{3,6-7} y Antígeno Carcino Embrionario policlonal^{5-10,31} han resultado negativos descartando esta posibilidad. En nuestro estudio, todos los tumores expresaron la queratina AE1/AE3 en forma difusa e intensa, lo cual es congruente con las publicaciones de otros autores.^{2,3,6-9,12,13,18} En cuanto a la CK5/6, a pesar de que algunos autores sugieren que la expresión de CK5 es selectiva para células mesoteliales y que la sensibilidad de la CK5/6 para identificar mesotelio es igual a la de la calretinina,³² sólo tres de nuestros nueve tumores mostraron positividad difusa, cuatro positividad focal y dos fueron negativos.

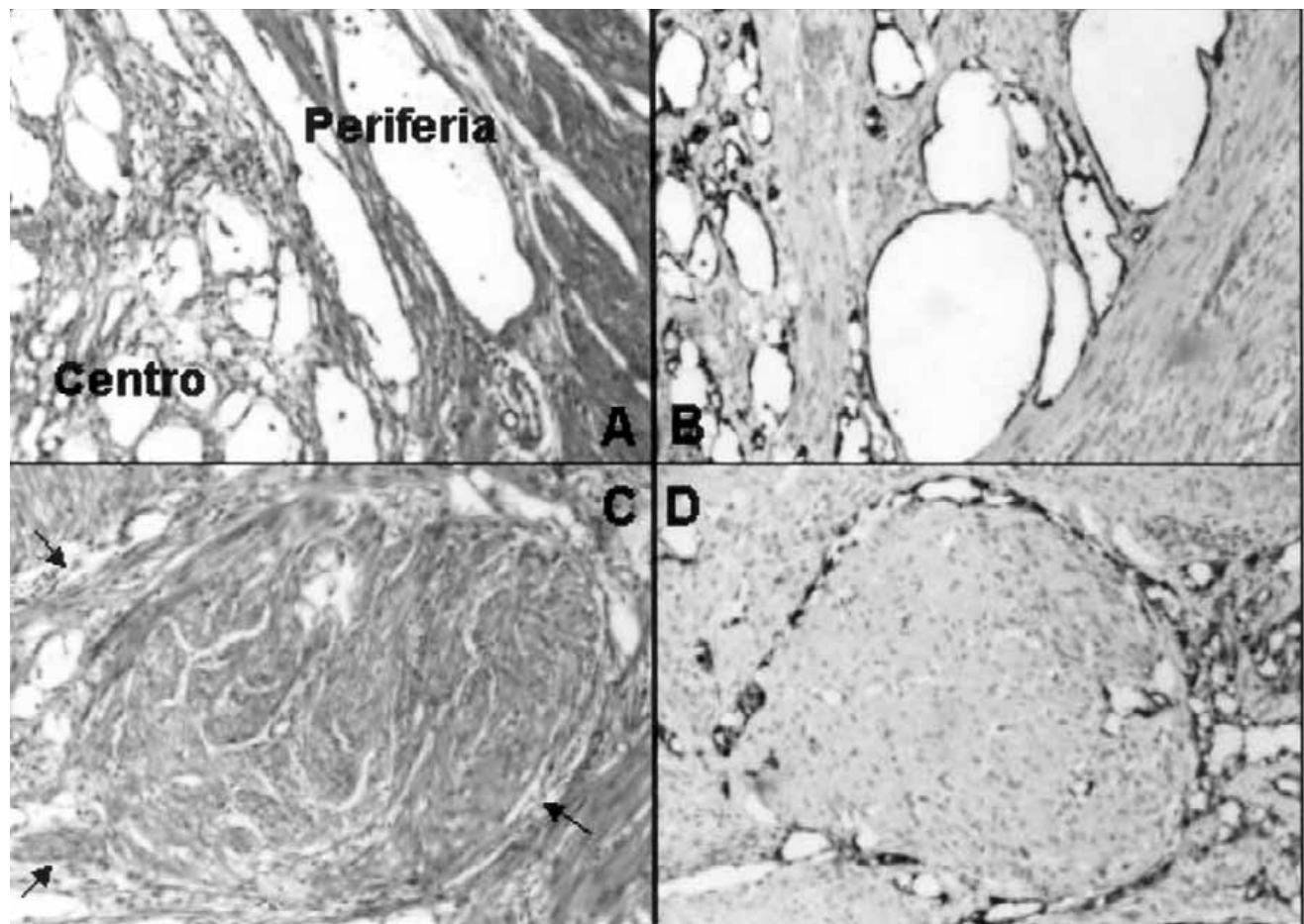


Figura 5. Características peculiares en los tumores adenomatoideos: a y b. ubicación del patrón angiomatoide en la periferia del tumor, y de los patrones adenoide y sólido en el centro del mismo. c y d. Disposición de las estructuras neoplásicas alrededor de los fascículos de músculo liso del miometrio (flechas). (hematoxilina izquierda y eosina, AE1/AE3 derecha, 10).

Por otro lado, debido a que en el patrón quístico y angiomatoide las células neoplásicas sugieren diferenciación vascular, se han estudiado marcadores endoteliales, principalmente el CD31 y el CD34,^{2,3,5-10,22} así como el antígeno relacionado al factor VIII^{2,8,10,18,30,31} resultando todos ellos negativos. Lo mismo ocurrió en todos nuestros tumores que fueron negativos al marcador endotelial CD31. Otros anticuerpos como la vimentina^{3,6,9,13,18,31} y la proteína S-100.^{9,18,30} han dado resultados variables que no contribuyeron a esclarecer la histogénesis del tumor. La cromogranina,^{7,9} actina,⁹ el CD117,⁹ alfa fetoproteína,⁷ el bcl-2,⁹ el EMA³¹ y los receptores de estrógenos y progesterona;^{13,25} han resultado constantemente negativos.

Para confirmar el origen mesotelial del tumor adenomatoide, se han utilizado los llamados marcadores "mesoteliales" como la trombomodulina y la calretinina, así como otros anticuerpos entre los cuales están el HBME-1, MOC31, BER-EP4, B72.3 y CD15.

La trombomodulina es una glicoproteína transmembrana de 75kD de peso molecular, localizada en el endotelio vascular, en células mesoteliales, en el revestimiento sinovial y en el sincitiotrofoblasto, y puede ser detectada mediante un anticuerpo de inmunohistoquímica. Este anticuerpo fue estudiado inicialmente para diferenciar mesoteliomas de adenocarcinomas y posteriormente fue aplicado a los tumores

adenomatoideos, encontrando positividad citoplásmica en los mismos. Shintaku y col, fueron algunos de los autores que estudiaron este anticuerpo en trece tumores adenomatoideos, demostrando marcación luminal y abluminal en el patrón adenoide, lineal en el patrón angiomatoide y positividad que delinea las vacuolas intracitoplásmicas en las células vacuolazas.³³

En nuestro trabajo la inmunoreacción con la trombomodulina fue muy variable. Encontramos positividad citoplásmica marcada en los patrones adenoide y sólido, con intensidad de marcación de 1+ a 2+; y positividad focal de 1+ de intensidad en el patrón angiomatoide. Como era de esperarse, este anticuerpo contra trombomodulina fue positivo también en las células endoteliales de vasos intratumorales, lo cual limita su utilidad en el diagnóstico diferencial con neoplasias vasculares como el hemangioendotelioma epiteloide.

La calretinina es una proteína intracelular fijadora de calcio con peso molecular de 31.5 kD, que pertenece a la superfamilia de troponina C. Se encuentra en el sistema nervioso, en el timo, en las células de Purkinje, en células "canasta" del cerebelo y en neuronas del núcleo dentado.³⁴ Se ha comprobado mediante inmunohistoquímica que anticuerpos policlonales dirigidos contra la calretinina, consistentemente resul-

tan positivos en células mesoteliales normales y neoplásicas, con una sensibilidad de 100% en los mesoteliomas, aunque 9.52% de los adenocarcinomas pulmonares también pueden ser positivos.³⁵ Este marcador ha resultado positivo en todos los tumores adenomatoides publicados,^{3,5,7,9,13,18} lo que es confirmado en nuestro estudio, porque todos los tumores adenomatoides que presentamos expresaron en forma difusa este anticuerpo. La intensidad de marcación fue de 2+ en la mayoría de los tumores y de 3+ en otros. Este marcador al ser positivo sólo en células neoplásicas y negativo en el resto del tejido, resulta muy útil para hacer el diagnóstico diferencial con otro tipo de neoplasia (Cuadros IV y V).

El nivel de proliferación celular también ha sido estudiado en los tumores adenomatoides, mediante el uso de marcadores como PCNA y MIB-1 (Ki-67). Este último marcador demostró en cinco tumores de suprarrenal un nivel de proliferación celular bajo (desde 0.2% a 2.7%);³ lo que se correlaciona con el estudio de Delahunt y col. en el que 12 tumores adenomatoides de región paratesticular tuvieron índices de proliferación desde 0.9% a 5.1%.¹²

El p53 es un regulador del ciclo celular que también ha sido investigado en un tumor adenomatoide uterino publicado por Cheng y col, resultando positivo en 40% de las células neoplásicas¹³ pero fue negativo en otros 12 tumores adenomatoides de región paratesticular estudiados por Delahunt y col.¹²

En conclusión, se estudiaron 9 tumores adenomatoides diagnosticados en el Centro Médico American British Cowdray desde enero del 2000 a mayo del 2004, localizados en el aparato genital femenino y masculino, con características histológicas que concuerdan con las descritas en la literatura. Además se describen algunas particularidades histológicas de estos tumores como lo es la disposición periférica del patrón angiomatoide y central de los patrones sólido y adenoide y la forma que tienen las estructuras glandulares o tubulares de la neoplasia para envolver a los fascículos de músculo liso del miometrio. Todos los tumores fueron positivos para los marcadores mesoteliales calretinina, y trombomodulina. En cambio la CK 5/6, en nuestro estudio, demostró que puede o no ser positiva en estos tumores. Finalmente el marcador endotelial CD31 resultó negativo en todos los tumores. Los anteriores resultados apoyan firmemente la histogénesis mesotelial del tumor adenomatoide.

Es importante añadir que la inmunohistoquímica en estos tumores no sólo permite corroborar el origen mesotelial de los mismos, sino que también resulta de gran utilidad para hacer el diagnóstico diferencial con otro tipo de neoplasias, que comparten características histológicas por H&E con el tumor adenomatoide.

Referencias

- Golden A, Ash J. Adenomatoid tumors of genital tract. *Am J Pathol* 1945;21:63-80.
- Angeles A, Reyes E, Munoz L, Angritt P. Adenomatoid Tumor of the Right Adrenal Gland in a Patient with AIDS. *Endocr Pathol*. 1997;8:59-64.
- Isotalo PA, Keeney GL, Sebo TJ, Riehle DL. Adenomatoid Tumor of the Adrenal Gland. A clinicopathologic Study of Five Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol* 2003;27:969-977.
- Chung-Park M, Yang JT, Mc Henry CR, Khiyami A. Adenomatoid tumor of the adrenal gland with micronodular adrenal cortical hyperplasia. *Hum Pathol* 2003;34:818-821.
- Glatz K, Wegmann W. Papillary adenomatoid tumour of the adrenal gland. *Histopathology* 2000;37:376-377.

- Isotalo PA, Nascimento AG, Trastek VF, Wold LE, Cheville JC. Extragenital adenomatoid tumor of a mediastinal lymph node. *Mayo Clinic Proc* 2003;78:350-354.
- Plaza JA, Domínguez F, Suster S. Cystic adenomatoid tumor of the mediastinum. *Am J Surg Pathol* 2004;28:132-138.
- Natarajan S, Luthringer DJ, Fishbein MC. Adenomatoid Tumor of the Heart: Report of a Case. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1378-1380.
- Overstreet K, Wixom C, Shabak A, Bouvet M, Herndier B. Adenomatoid tumor of the pancreas: a case report with comparison of histology and aspiration cytology. *Mod Pathol* 2003;16:613-617.
- Kaplan MA, Tazelaar HD, Hayashi T. Adenomatoid tumors of the pleura. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1219-1223.
- Taxy JB, Battifora H, Oyasu R. Adenomatoid tumors: a light microscopic, histochemical, and ultrastructural study. *Cancer* 1974;34:306-316.
- Delahunt B, Eble JN, King D, Bethwaite PB, Nacey JN, Thornton A. Immunohistochemical evidence for mesothelial origin of paratesticular adenomatoid tumor. *Histopathology* 2000;36:109-115.
- Cheng CL, Wee A. Diffuse Uterine Adenomatoid Tumor in an Immunosuppressed Renal Transplant Recipient. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:198-201.
- Mitsumori A, Morimoto M, Matsubara S, Yamamoto M, Akamatsu N, Hiraki Y. MR Appearance of Adenomatoid Tumor of the Uterus. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:610-613.
- Skinider BF, Young RH. Infarcted Adenomatoid Tumor. A Report of Five Cases of a Facet of a Benign Neoplasm That May Cause Diagnostic Difficulty. *Am J Surg Pathol* 2004;28:77-83.
- Hes O, Perez M, Alvarado C, Zamecnik M, Podhola M, Sulc M, et al. Thread-like bridging strands: A morphologic feature present in all adenomatoid tumors. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:273-277.
- Di Stefano D, Faticanti SL, Covello R, Martinazzoli A, Meli C, Bosman C. Uterine diffuse adenomatoid tumor. Does it represent a different biological entity. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;46:68-72.
- Zhu L, Li B. Clinical pathological analysis of adenomatoid tumor in uterus and ovaries. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2001;30:43-45.
- Chan JK, Fong MH. Composite multicystic mesothelioma and adenomatoid tumour of the uterus: different morphological manifestations of the same process. *Histopathology* 1996;29:375-377.
- Irikoma M, Takahashi K, Kurioka H, Miyazaki K, Kamei T. Uterine adenomatoid tumors confirmed by immunohistochemical staining. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:151-154.
- Battifora H, McCaughey E. Tumors of the Serosal Membranes. *Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C.* 1995:94-96.
- Hanada S, Okumura Y, Kaida K. Multicentric adenomatoid tumors involving uterus, ovary and appendix. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;29:234-238.
- Tiltman AJ. Adenomatoid tumours of the uterus. *Histopathology* 1980;4:437-443.
- Quigley JC, Hart WR. Adenomatoid tumor of the uterus. *Am J Clin Pathol* 1981;76:627-635.
- Nogales FF, Isaac MA, Hardisson D, Bosincu L, Palacios J, Ordi J, et al. Adenomatoid tumors of the uterus: an analysis of 60 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:34-40.
- Bell DA, Flotte TJ. Factor VIII Related Antigen in Adenomatoid Tumors. Implications for Histogenesis. *Cancer* 1982;50:932-938.
- Fukushima N, Oonishi T, Yamaguchi K, Fukayama M. Mesothelial cyst of the adrenal gland. *Pathol Int* 1995;45:156-159.
- Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, Isotalo PA. Adenomatoid tumor of the epididymis: ultrastructural evidence of its biphasic nature. *Ultrastruct Pathol* 1980;1:39-47.
- Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, Isotalo PA. Adenomatoid tumor of the genital tract: evidence of mesenchymal cell origin. *Pathol Res Pract* 1999;195:605-610.
- Goddard MJ, Grant JW. Adenomatoid tumours: a mucin histochemical and immunohistochemical study. *Histopathology* 1992;20:57-61.
- Kawamura K, Sekiguchi K, Shibata S, Fukuda J, Kodama H, Tanaka T. Immunohistochemical analysis of adenomatoid tumor of the uterus utilizing of monoclonal antibody HBME-1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:798-799.
- Cury PM, Butcher DN, Fisher C, Corrin B, Nicholson AG. Value of the mesothelium-associated antibodies thrombomodulin, cytokeratin 5/6, calretinin, and CD44H in distinguishing epithelioid pleural mesothelioma from adenocarcinoma metastatic to the pleura. *Mod Pathol* 2000;13:107-112.
- Shintaku M, Sasaki M, Honda T. Thrombomodulin immunoreactivity in adenomatoid tumour of the uterus. *Histopathology* 1996;28:375-377.
- Lugli A, Forster Y, Haas P, Nocito A, Bucher C, Bissig H, et al. Calretinin expression in human normal and neoplastic tissues: a tissue microarray analysis on 5233 tissue samples. *Hum Pathol* 2003;34:994-1000.
- Doglionti C, Tos AP, Laurino L, Luzzolino P, Chiarelli C, Celio MR, Viale G. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1037-1046.
- Amin MB. Selected other problematic testicular and paratesticular lesions: rete testis neoplasms and pseudotumors, mesothelial lesions and secondary tumors. *Pathology of the gonads. 2004 Long Course. International Academy of Pathology.* Pág. 208.