

María Luisa Ruiz-Tirado, Arturo Olvera-Rodríguez,
Irma Díaz-Barranco, Agueda Ruiz-Romano,
Natalia Castillo-Ruiz, Silvia Eurydice Olvera-Quiroz

Hospital General de Zona 1,
Instituto Mexicano del Seguro Social,
Tlaxcala, Tlaxcala

Mesotelioma peritoneal maligno.

Informe de un caso y revisión de la literatura

Comunicación con: María Luisa Ruiz-Tirado.
Tel: (24) 6462 1227.
Correo electrónico: ruiztormenta@hotmail.com

Resumen

Mujer de 88 años de edad, cuyo esposo había trabajado en la industria automotriz por más de 30 años (especialista en frenos), hipertensa. Inició cuadro clínico ocho días antes de su ingreso con astenia, adinamia, hiporexia, aumento del perímetro abdominal, dolor abdominal y estreñimiento. En la radiografía torácica se observaron cambios por edad y en ultrasonograma abdominal, hígado metastásico de tumor primario desconocido. En el frotis de líquido de ascitis se apreciaron células malignas compatibles con mesotelioma maligno peritoneal. La paciente falleció a los 30 días del diagnóstico. El mesotelioma peritoneal es un tumor raro, puede ser benigno o maligno. La incidencia aumenta con la edad, es más frecuente en hombres y después de los 60 años, la supervivencia es de cinco a 12 meses. El factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad es la exposición crónica al asbesto, que incluye el contacto indirecto. Constituye una neoplasia de difícil diagnóstico, incluso para patólogos expertos. Inicia con datos de enfermedad avanzada: dolor, ascitis, pérdida de peso o masa abdominal. Afecta el intestino; puede aparecer en su variedad epitelial, mesenquimal o mixta. Puede diagnosticarse a través del Papanicolaou. Las células mesoteliales contienen dos o más núcleos centrales, redondos u ovales, evidentes nucléolos y citoplasma denso.

Palabras clave

mesotelioma
neoplasias peritoneales
paracentesis

Summary

A woman 88 years old with a clinical picture initiated eight days before characterized by asthenia, adynamia, hyporexia, increase of the abdominal perimeter, pain and constipation. Her husband worked at the automotive industry for more than 30 years (brakes specialist). She had a history of hypertension; abdominal ultrasound showed a metastatic liver of unknown origin and ascites. An ascites sample was gotten. Malignant cells matching with malignant peritoneal mesothelioma were observed. The patient died 30 days after the diagnosis. The peritoneal mesothelioma is a rare form of cancer that can be benign or malignant. Incidence rate increases with age. It is more frequent in men and over 60 years with a survival from five to twelve months after diagnosis. The most important risk factor is the chronic laboral exposition to asbestos that includes the family. The diagnosis is difficult even for experts. Additionally, it is presented a brief review of the literature.

Key words

mesothelioma
peritoneal neoplasm
paracentesis

Caso clínico

Paciente senil de 88 años de edad con antecedentes de importancia: originaria del estado de Puebla, residente en Apizaco, Tlaxcala; viuda, ama de casa, tabaquismo y alcoholismo negados, su esposo trabajó durante más de 30 años como mecánico especialista en frenos automotrices. En su casa consumía agua que se almacenaba en tinaco de asbesto.

Con antecedentes de hipertensión de larga evolución en control con captopril, síndrome de colon irritable y enfermedad de Alzheimer diagnosticada un año antes; el familiar negó antecedentes traumáticos, alérgicos y quirúrgicos.

El cuadro clínico se inició con astenia, adinamia, hiporexia, dolor abdominal y aumento del perímetro abdominal, disnea y estreñimiento. Al ingreso hospitalario se corroboró aumento del perímetro abdominal y fiebre de 39 °C.

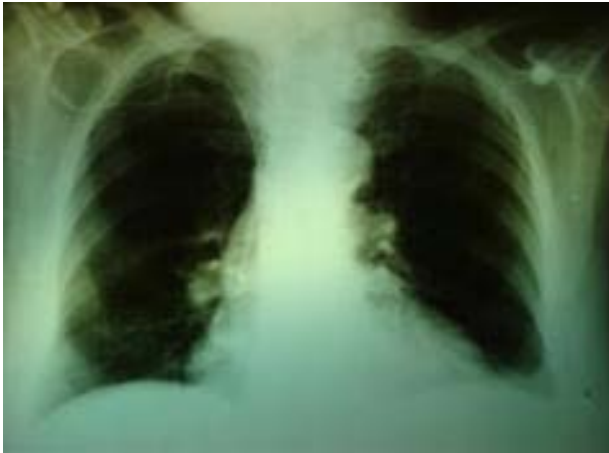


Figura 1 Radiografía de tórax con disminución de densidad ósea, aortoesclerosis, cardiomegalia I, datos de enfisema senil, sin evidencia de neoplasia primaria ni metastásica



Figura 2 Colon por enema con colon espástico, sin evidencias de lesiones neoplásicas primarias o metastásicas, pared pélvica ósea sin alteraciones

A través de estudios de laboratorio se obtuvieron marcadores tumorales positivos para Ca 125 5112.47, CA 19/9 38476.1, DHL 471 UI/L, GGT 819, hemoglobina de 9.46, hematócrito de 27.9, plaquetas de 184 000, leucocitos de 14 100, tiempo de protrombina de 24.9 segundos, tiempo de tromboplastina parcial de 34.2 segundos. En la radiografía torácica se observaron cambios por edad (figura 1). El ultrasonido abdominal reveló hígado con lesión metastásica de tumor primario desconocido, con múltiples imágenes hipoeoicas, redondas, relacionadas con metástasis múltiples. El colon por enema no

reveló lesiones (figura 2). Se obtuvo muestra de líquido de ascitis para frotis, en el cual se encontraron abundantes células compatibles con mesotelioma maligno (figuras 3 a 7). El tratamiento fue exclusivamente paliativo con control del dolor y paracentesis evacuadora. La paciente falleció un mes después del diagnóstico.

Discusión

El mesotelio es un saco protector que cubre y protege la mayoría de los órganos internos del cuerpo. Está compuesto de dos capas, una cubre el órgano y otra forma un saco alrededor de él y entre ambas un espacio que contiene líquido lubricante que permite a los órganos moverse más fácilmente. El tejido mesotelial se encuentra recubriendo los órganos de la cavidad abdominal, los pulmones, los testículos y el corazón.

Frecuentemente los pacientes cuya enfermedad se diagnostica como mesotelioma peritoneal presentan un cuadro clínico caracterizado por dolor, disnea, derrame difuso ascítico con crecimiento abdominal, de donde se pueden obtener células tumorales exfoliadas, lo que con frecuencia representa la primera fuente del tejido atípico para su examinación. Este fluido aumenta la diseminación del mesotelioma, inicialmente hacia los sitios irrigados por el fluido peritoneal, continuando posteriormente por vía transcelómica la siembra tumoral en todo el peritoneo y la progresión del padecimiento, que invade las cadenas ganglionares y órganos como el hígado. La ascitis sugiere mesoteliomas de evolución rápida. Los mesoteliomas tienen mal pronóstico según su grado de diseminación y la oportunidad de diagnóstico.¹⁻⁵

El mesotelioma peritoneal es un tumor raro que puede ser benigno o maligno, producido cuando los componentes

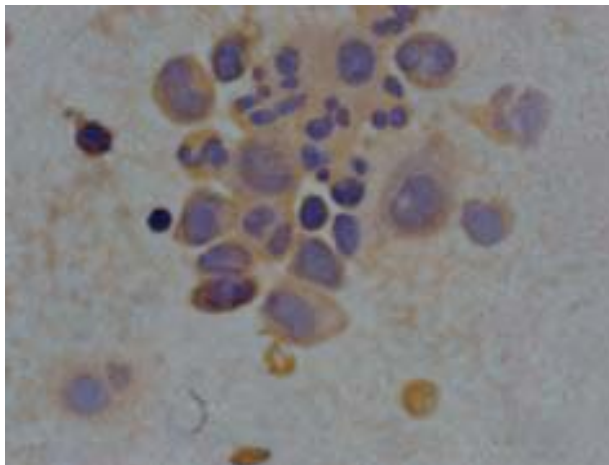


Figura 3 Células mesoteliales malignas, con alteraciones nucleares, como distintos tamaños y formas, hiper-cromía y formas bizarras, bordes citoplasmáticos con prolongaciones largas, características de esta lesión, espacios intercelulares o ventanas (40x).

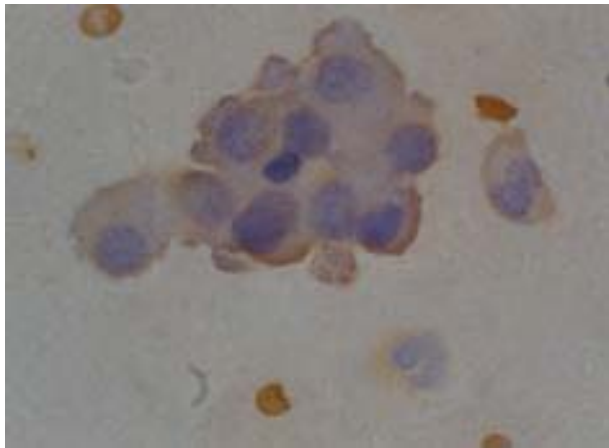


Figura 4 | Células mesoteliales malignas, agrupadas en pseudopapila, con alteraciones nucleares como distintos tamaños y formas, hiperchromía y formas bizarras. Cromatina agrupada en gruesos grumos, bordes citoplasmáticos con prolongaciones largas, características de esta lesión (40x)

celulares del mesotelio crecen sin control, aumentando a la vez la producción de líquido lubricante, lo que provoca que los órganos queden secuestrados dentro de una capa gruesa de tejido tumoral y acumulación excesiva de líquido, lo que causa los síntomas. Es un tumor difuso que en su evolución infiltra y puede dar metástasis.⁶⁻⁸

La incidencia del mesotelioma maligno aumenta con la edad y es mucho más frecuente en los hombres que en las mujeres, con mayor aparición después de los 60 años. Se ha informado un caso por cada millón de habitantes entre la población que no tiene contacto con asbesto; el factor de riesgo más grande para desarrollar la enfermedad es la exposición al asbesto, el cual de manera crónica puede inducir mesotelioma maligno. Los familiares de las personas que trabajan con asbesto también están en riesgo de desarrollar mesotelioma al quedar expuestos crónicamente cuando es acarreado a las casas entre la ropa y el pelo. Los asbestos se empezaron a utilizar en la década de 1950 y para la década de 1970 su uso se había extendido de manera muy importante.⁹⁻¹² Hay casos registrados de ingestión crónica de agua que se contenía en depósitos de asbesto.¹³⁻²⁰

Aunque este tipo de enfermedad es rara, en 90 % tiene un periodo de latencia de 25 a 50 años.^{4,14,15} La supervivencia va de cinco a 12 meses en pacientes con este diagnóstico.¹⁶ En Estados Unidos más de ocho millones de personas han estado expuestas al asbesto por motivos profesionales: en la minería y en la fabricación del asbesto y en los procesos que utilizan asbesto o sus derivados, como la manufactura de pisos, de recubrimientos para frenos, de láminas para techos y de material aislante.

Los asbestos constituyen una familia de silicatos hidratados cristalinos que forman fibras y que se conocen como amianto; la exposición al amianto se asocia con mesotelioma y otras patologías intra y extrapulmonares. El factor principal en la actividad carcinogénica estriba en la geometría de la fibra más que en su composición: el asbesto puede ser crisolita, es decir, en serpentin rizado y flexible; y anfíboles, en forma de barra (crocidolita), amosita, antofilita, tremolita y actinofilita, estos últimos presentes como contaminantes; los anfíboles comerciales son responsables de la mayoría de los casos de mesotelioma maligno.^{4,17,18} Las fibras de 8 μm de longitud por 0.5 μm de grosor se alojan cerca de las capas mesoteliales, produciendo radicales libres reactivos. Los macrófagos intersticiales intentan fagocitar y eliminar las fibras y se activan liberando factores quimiotácticos y fibrogénicos, lo que en forma crónica provoca daño inflamatorio generalizado y fibrosis difusa.

El mesotelioma es una neoplasia que puede ser difícil de diagnosticar incluso por patólogos expertos con presentaciones clínicas no típicas. Estos tumores pueden encontrarse, además de la pleura visceral, en el pericardio y en la túnica vaginal.^{8,19-21}

Los pacientes con mesotelioma maligno inician frecuentemente con datos de enfermedad avanzada: dolor, ascitis, pérdida de peso o presencia de una masa abdominal, ya que en la mayoría de los casos el tumor permanece limitado al abdomen hasta que la enfermedad está muy avanzada; incluso también se ha documentado ascitis hemorrágica de causa desconocida como único signo de mesotelioma maligno.

En presentaciones aún más atípicas se ha informado peritonitis recurrente secundaria a mesotelioma maligno.²³ Se puede extender por diseminación hematogénica; el asbesto produce un proceso inflamatorio y fibrótico crónico mediado por citocinas, además, puede transferirse al ADN de las células. Entre

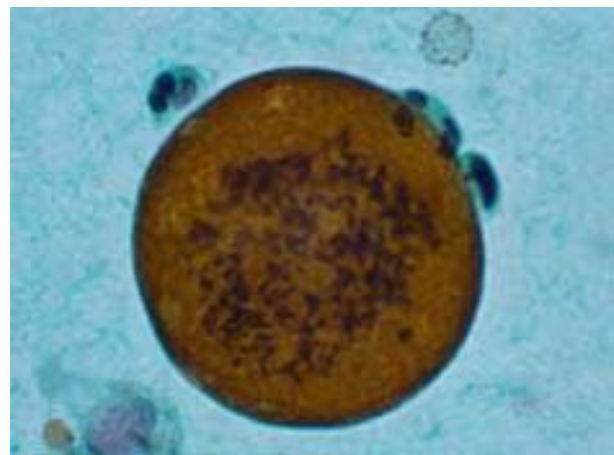


Figura 5 | Célula mesotelial maligna con mitosis atípica en prometafase. Se observa un incremento del número de cromosomas (100x)

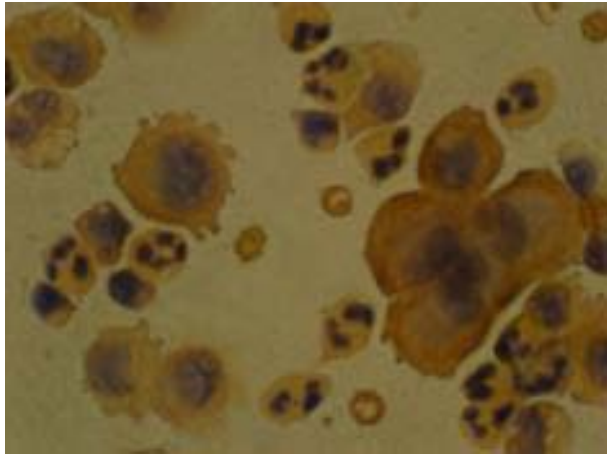


Figura 6 | Células de mesotelioma maligno con núcleos dismórficos, cromatina hiper cromática, de borde citoplasmático que contiene grandes microvellosidades que semejan pseudopodos (40x)

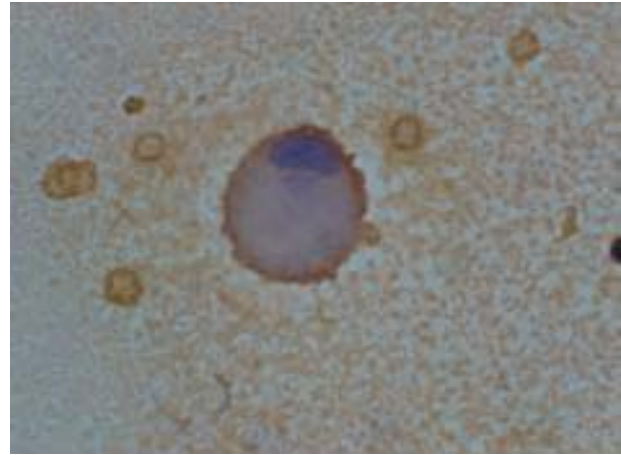


Figura 7 | Célula de mesotelioma maligno con núcleo excéntrico, nucléolos hipertróficos con grandes microvellosidades que semejan pseudopodos, características de las células de este origen (40x)

los tumores malignos peritoneales primarios, raros y pobremente entendidos está el mesotelioma primario peritoneal, que típicamente progresa a muerte. La mayoría de los pacientes presenta sintomatología cuando la enfermedad ha progresado de manera importante y puede ser por ascitis como primer dato, manifestada por distensión abdominal, desórdenes para evacuar el intestino y dolor abdominal.^{24,25} Estudios del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos muestran que es una enfermedad rara y agresiva, con sintomatología insidiosa y con muchas dificultades para su diagnóstico.²⁶

El tratamiento incluye una combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia, con una mortalidad muy alta a los pocos meses del diagnóstico; el pronóstico es desfavorable, si bien hay informes ocasionales de supervivencia mayor; hasta el momento no hay un tratamiento curativo para esta enfermedad.^{5,27,28} Un diagnóstico diferencial es con carcinomatosis peritoneal y puede ser difícil, aunque es posible utilizar ultrasonido, tomografía y biopsia.^{10,29} En el estudio microscópico se observa lo siguiente:

- Las células de la capa superficial tienen características morfológicas de epitelio y las células subyacentes son semejantes a las conectivas; las células mesoteliales suelen presentar desmosomas de gran longitud, las cuales muestran en su contorno abundantes y grandes microvellosidades de 50 nm de longitud y 4 nm de ancho.⁷
- El mesotelioma en su variedad epitelioide consiste en células cuboideas, columnares o aplanadas, que forman estructuras tubulares o papilares que simulan adenocarcinoma, mientras que en su tipo mesenquimal las células son parecidas a las del sarcoma fusocelular.⁴

El mesotelioma maligno puede confundirse con otros tumores como el adenocarcinoma diseminado productor de mucina, aunque se trata de una entidad diferente de origen mesotelial, con características celulares específicas tales como finas microvellosidades en la superficie de las células y uniones desmosomales.²

La enfermedad por mesotelioma puede ser diagnosticada por Papanicolaou, en el que se observan células mesoteliales que contienen dos o más núcleos centrales, pálidos, con frecuentes inclusiones, de forma redonda u oval (a veces dentados), evidentes nucléolos vesiculares y citoplasma denso. Se observan espacios intercelulares que semejan ventanas, de tamaños y formas variadas, citoplasma con numerosos monofilamentos distribuidos en forma difusa. Las microvellosidades de la membrana celular son largas y finas. Cada célula posee desmosomas que semejan interdigitaciones. Las células de adenocarcinoma presentan un borde celular claro, la membrana nuclear es irregular y ondulada, mientras que las células mesoteliales reactivas se parecen a las células del mesotelioma, aunque relativamente de menor tamaño y formando agrupaciones de características similares. Las microvellosidades cortas y anchas son observadas exclusivamente en adenocarcinomas, con filamentos en la base de las microvellosidades semejando raíces. Las microvellosidades cortas y finas fueron escasas en la superficie de la célula mesotelial reactiva, con abundantes filamentos intracitoplasmáticos. Las células del mesotelioma y las mesoteliales reactivas presentaron filamentos menos abundantes en comparación con las células del adenocarcinoma. Existe un cociente de la longitud/diámetro de las microvellosidades útil en la diferenciación de estas lesiones; en las células del mesotelioma fue de 19.1 ± 7.0 , en las células del

adenocarcinoma, de 9.2 ± 2.2 ; y en las células mesoteliales reactivas, de 9.2 ± 2.4 .

No existe un método de confianza para el diagnóstico de mesotelioma maligno por lo que es recomendable realizar frotis citológicos finos, donde se puedan observar las características morfológicas de cada célula del mesotelioma, como sus largas y finas microvellosidades en su superficie, además de los filamentos intermedios abundantes en el citoplasma, desmosomas gigantes mayores de un $1 \mu\text{m}$ de longitud, características del mesotelioma pero no del adenocarcinoma. Estos detalles morfológicos son útiles para diferenciar el mesotelioma del adenocarcinoma y el mesotelio reactivo, y el adenocarcinoma de la proliferación mesotelial reactiva. La falta epitelial de mucina ayuda a excluir la posibilidad de una carcinomatosis peritoneal. El mesotelioma peritoneal evoluciona como una lesión impredecible con gran agresividad biológica.¹

Conclusiones

Existe evidencia de un mayor riesgo para los mesoteliomas peritoneales entre las personas que inhalan, degluten y transportan a través de la ropa las fibras de asbesto, que se piensa pasan de los pulmones a la vía linfática. El mesotelioma peritoneal suele manifestarse a través de dolor abdominal, masa, aumento del perímetro abdominal o alteraciones gastrointestinales; la ascitis es muy frecuente, así como la pérdida de peso.

Aunque por un lado Sakuma y Espinosa concluyen que la citología del líquido de ascitis no suele ser de utilidad por tener una sensibilidad diagnóstica de 26 a 76 % y que es más eficaz el examen histológico de la toracoscopia, con una sensibilidad de 92 a 98 %, por otro establecen que los especímenes citológicos del derrame pleural son fáciles de obtener y es posible realizar el diagnóstico a través de la observación de los microvillis largos, lo que permitirá un correcto tratamiento.^{3,18}

Referencias

1. Sugarbaker PH, Yang H, Grazi RV, Schmookler BM. Early localized peritoneal mesothelioma as an incidental finding at laparoscopy. Report of the case and implications regarding natural history of the disease. *Cancer* 2000;89(6):1279-1284.
2. Saelzar WE, Vela CH, Cortés MF, Alarcón OT. Mesotelioma quístico peritoneal. *Rev Chil Pediatr* 1987; 58(2):157-160.
3. Sakuma N, Kamei T, Ishihara T. Ultrastructure of pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma in malignant effusions as compared with reactive mesothelial cells. *Acta Cytol* 1999;43(5):777-785.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional. Séptima edición. Madrid, España: Elsevier; 2006. p. 739-41, 772-74, 877.
5. Vayre P, Guntz M, Jost JL, Koulibaly M, Chomette G. Peritoneal mesothelioma. *Chirurgie* 1990;116(10):866-872.
6. Lewin M, Arrivé L, Wendum D, Monnier-Cholley L, Bouttier E, Tubiana JM, et al. Imaging of peritoneal mesotheliomas. *J. Radiol* 1996;77(9):649-656.
7. Fariña-González J, Rodríguez-Costa J. Citopatología respiratoria y pleural. Tomo 1. Madrid, España: Médica Panamericana 1996; p. 153-157, 173.
8. Poqqi A, Longo F, Mansueto G, Scirocchi R, De Petris L, Gemma D, et al. A case of mesothelioma of the tunica vaginalis testis with involvement of the pleura and peritoneum. *Tumori* 2000;86(3):256-257.
9. Pentimone F, Moruzzo D, Siuti E, del Corso L. Malignant peritoneal mesothelioma: its relation to asbestos. *Minerva Med* 1995;86(10):439-443.
10. Naka H, Naka A. Clinicopathological study on 100 Japanese patients with peritoneal mesothelioma in Japan. *Gan no Rinsho* 1984;30(1):1-10.
11. Melero M, Lloveras J, Waisman H, Elsner B, Baldessari E. Malignant peritoneal mesothelioma. An infrequent cause of prolonged fever syndrome and leucocytosis in young adult. *Medicina* 1995;55(1):48-50.
12. Stamat JC, Chekan EG, Ali A, Ko A, Sporn TA, Eubanks WS. Laparoscopy and mesothelioma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1999;9(5):433-437.
13. Van Kesteren P, Bulten J, Schijf, Boonstra H, Massuger L. Malignant peritoneal mesothelioma in a 76-year-old woman with a history of asbestos fiber ingestion. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(1):162-165.
14. Dunleavey R. Malignant mesothelioma: risk factors and current management. *Nurs times* 2004;100(16):40-43.
15. Neumann V, Müller KM, Fisher M. Peritoneal mesothelioma. Incidence and etiology. *Pathologie* 1999;20(3):169-176.
16. Scripcariu V, Dajbog E, Radu I, Ferariu D, Pricop A, Grigoras M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma tumours. Evolution, treatment, prognosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007;111(3):673-677.
17. Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, Sporn T, Vollmer RT. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol* 2002;26(2):55-65.
18. Espinosa-Arranz J, González-Barón M, García de Paredes ML. Mesotelioma maligno. *Rev Med Clin* 1994;192(14): 550-555.
19. D'Albuquerque, Luis Augusto C, Padilla, Jorge M, Rodrigues, André Luiz S, et al. Diffuse primary malignant mesothelioma in abdominal cavity. *Arq Gastroenterol* 1997;34(3):163-168.
20. Ponce-Lorenzo J, Giménez-Ortiz A, Aparisi-Aparisi F, Fleitas-Kanonnikoft F, Montalar-Salcedo J. Peritoneal mesothelioma an unusual clinical presentation in a patient without exposure to asbestos. *An Med Intern* 2007; 24(2):81-83.

21. De Pangher-Manzini V. Malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2005;91(1):1-5.
22. Barth Z, Thiele H, Frenzel H, Kohler B. A rare cause of malignant ascites peritoneal mesothelioma. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126(27):779-782.
23. Fayemendy L, Tulliez M, Uzzan E, Abelanet R, Chaussade S, Couturier D. Peritoneal mesothelioma revealed by episodes of recurrent spontaneous peritonitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20(1):99-102.
24. Sugarbaker PH, Yan H, Grazi RV, Schmookler BM. Early localized peritoneal mesothelioma as an incidental finding at laparoscopy. *Cancer* 2000;89(6):1279-1284.
25. Carrión A, Jover R, Carnicer F, García MF, Aranda FI, Martínez JF, et al. Peritoneal mesothelioma with elevated amy-lase in the ascitic fluid. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18(3):129-131.
26. Scripcariu V, Dajbog E, Lefter L, Ferariu D, Pricop A, Grigoras M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma. *Chirurgia* 2006;101(6):641-646.
27. Tamir G, Sandbank J, Rubin M, Antebi E. Malignant peritoneal mesothelioma. *Harefuah* 1993;124(10):613-616.
28. Watteuw G, D'hondt A, Tannouri F, Recloux P, Hubert C. Malignant peritoneal mesothelioma. Case report and review of literature. *Acta Clin Belg* 1995;50(4):222-226.
29. Reuter K, Raptopoulos V, Reale F, Krolkowski FJ, D'Orsi CJ, Graham S, ET al. Diagnosis of peritoneal mesothelioma: computed tomography, sonography and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140(6):1189-1194.