

Revista científica evaluado por pares

ISSN: 2697-3391

# Anatomía Digital



Vol. 5 Núm. 1

2022

Medicina Molecular

**AD** Anatomía  
Digita

[www.anatomiadigital.org](http://www.anatomiadigital.org)

[www.cienciadigitaleditorial.com](http://www.cienciadigitaleditorial.com)

ENERO - MARZO 2022

Anatomía Digital, es editada por la editorial de prestigio Ciencia Digital, Ecuador tiene una periodicidad trimestral, acepta el envío de trabajos originales, en castellano, portugués e inglés para la aceptación y publicación de artículos científicos relacionados con las Ciencias de la Salud.

**ISSN:** 2697-3391 Versión Electrónica

Los aportes para la publicación están orientados a la transferencia de los resultados de investigación, innovación y desarrollo, con especial interés en:

- Artículos originales: incluye trabajos inéditos que puedan ser de interés para los lectores de la revista 2.
- Casos Clínicos: informe excepcional, raro, infrecuente que irá acompañado de una revisión del estado del arte 3.
- Comunicaciones Especiales: manuscritos de formato libre (documentos de consenso, formación continuada, informes técnicos o revisiones en profundidad de un tema) que se publicarán habitualmente por invitación
- Análisis y opiniones de expertos de reconocido prestigio nacional e internacional sobre educación médica.
- Abarcará todos los niveles de la educación médica y de los profesionales de las ciencias de la salud, desde el pregrado y posgrado hasta la formación continua, con el fin de analizar las experiencias y estimular nuevas corrientes de pensamiento en el campo de la educación médica. Servirá como un foro de innovación en la disciplina de educación médica, con el mayor rigor académico posible.



## EDITORIAL CIENCIA DIGITAL



**Contacto:** Anatomía Digital, Jardín Ambateño,  
Ambato- Ecuador

**Teléfono:** 0998235485 – (032)-511262

### **Publicación:**

**w:** [www.anatomiadigital.org](http://www.anatomiadigital.org)

**w:** [www.cienciadigitaleditorial.com](http://www.cienciadigitaleditorial.com)

**e:** [luisefrainvelastegui@cienciadigital.org](mailto:luisefrainvelastegui@cienciadigital.org)

**e:** [luisefrainvelastegui@hotmail.com](mailto:luisefrainvelastegui@hotmail.com)

### **Director General**

DrC. Efraín Velastegui López. PhD. <sup>1</sup>

*"Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y pensar lo que nadie más ha pensado".*

**Albert Szent-Györgyi**

<sup>1</sup> Magister en Tecnología de la Información y Multimedia Educativa, Magister en Docencia y Currículo para la Educación Superior, Doctor (PhD) en Conciencia Pedagógicas por la Universidad de Matanza Camilo Cien Fuegos Cuba, cuenta con más de 60 publicaciones en revista indexadas en Latindex y Scopus, 21 ponencias a nivel nacional e internacional, 13 libros con ISBN, en multimedia educativa registrada en la cámara ecuatoriano del libro, una patente de la marca Ciencia Digital, Acreditación en la categorización de investigadores nacionales y extranjeros Registro REG-INV- 18-02074, Director, editor de las revistas indexadas en Latindex Catalogo Ciencia digital, Conciencia digital, Visionario digital, Explorador digital, Anatomía digital y editorial Ciencia Digital registro editorial No 663. Cámara ecuatoriana del libro, Director de la Red de Investigación Ciencia Digital, emitido mediante Acuerdo Nro. SENESCYT-2018-040, con número de registro REG-RED-18-0063.

## PRÓLOGO

El desciframiento del genoma humano es el símbolo de esta nueva etapa, que mezcla las utopías de la ciencia con la realidad médica.

La práctica de una Medicina científica técnicamente rigurosa y, al mismo tiempo, humana, me trae la imagen de innumerables doctores a través de los años. La integridad moral del insigne médico, científico y humanista es el mejor ejemplo a seguir. “no hay enfermedades sino enfermos”, si bien esta sentencia de genial clarividencia parece haber sido emitida con anterioridad por el eminente fisiólogo Claude Bernard. Su interés por todo lo que rodea al ser humano con espíritu renacentista, su capacidad de llevar a la práctica sus conocimientos y su buena disposición comunicativa lo han convertido en paradigma del galeno completo. Marañón es una de las mentes más brillantes del siglo XX, un espíritu humanístico singular, una referencia indiscutible e inalcanzable. No es fácil en estos tiempos desmemoriados y frívolos continuar por la luminosa senda que dejó abierta. Sirva de faro orientador esta figura clave de la historia de la Medicina y del Humanismo Médico, especialmente a quienes ignoran o desdeñan el pasado y se pierden en las complejidades del presente. Anatomía Digital, es editada por la editorial de prestigio Ciencia Digital, Ecuador tiene una periodicidad trimestral, acepta el envío de trabajos originales, en castellano, portugués e inglés para la aceptación y publicación de artículos científicos relacionados con las Ciencias de la Salud, orientada a la transferencia de los resultados de investigación, innovación y desarrollo, Abarcará todos los niveles de la educación médica y de los profesionales de las ciencias de la salud, desde el pregrado y posgrado hasta la formación continua, con el fin de analizar las experiencias y estimular nuevas corrientes de pensamiento en el campo de la educación médica. Servirá como un foro de innovación en la disciplina de educación médica, con el mayor rigor académico posible.

# Índice

1. Impacto de PH del fijador, tiempo de fijación, tiempo previo sin fijación en la expresividad de marcadores moleculares de inmunohistoquímica

(Milton David Tapia Medina)

06-25

---

2. Carcinoma de células claras de ovario, a propósito de un caso

(Ihosvannys Enrique Carreño Rolando, Mildrey García Hernández, Luís Enrique Curbelo Gutiérrez, Giannina de los Dolores Arroba Ríos)

26-36

---

3. Carcinoma de células pequeñas de cérvix, presentación de caso

(Mildrey García Hernández, Ihosvannys Enrique Carreño Rolando, Luís Enrique Curbelo Gutiérrez)

37-48

---

4. Carcinoma hepatoide del páncreas, presentación de caso

(Yohan Amador García, Evelyn Rangel Lorenzo, Luís Enrique Curbelo Gutiérrez)

49-60

---

5. Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de pulmón

(Kirenia Camacho Sosa, Ihosvanny Enrique Carreño Rolando, Luís Enrique Curbelo Gutiérrez)

61-74

---

6. Tumor oncocítico hipersecretor de corteza suprarrenal, presentación de un caso

(Mildrey García Hernández, Anairis Herrera Suárez, Luís Enrique Curbelo Gutiérrez)

75-85

---

7. Síndrome colestásico en una paciente con esferocitosis hereditaria

(Yessenia Cruz Castillo, Juan Fernando Orozco Herrera , Viviana Lizbeth Naranjo Aldas , Johnny Steven Valdez Benalcazar)

86-97

---

## Impacto de PH del fijador, tiempo de fijación, tiempo previo sin fijación en la expresividad de marcadores moleculares de inmunohistoquímica

*Impact of fixer PH, fixation time, previous time without fixation on the expressivity of molecular markers of immunohistochemistry*

- <sup>1</sup> Milton David Tapia Medina  <https://orcid.org/0000-0002-1223-4176>  
Médico y cursando la Especialidad en Anatomía Patológica en la Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador  
[mdtapiam@uce.edu.ec](mailto:mdtapiam@uce.edu.ec)



### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 10/10/2021

Revisado: 25/10/2021

Aceptado: 08/11/2021

Publicado: 05/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1966>

Cítese:

Tapia Medina, M. D. (2022). Impacto de PH del fijador, tiempo de fijación, tiempo previo sin fijación en la expresividad de marcadores moleculares de inmunohistoquímica. Anatomía Digital, 5(1), 6-25.  
<https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1966>



**ANATOMÍA DIGITAL**, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras claves:** fase preanalítica, procesamiento histotecnológico, inmunohistoquímica, fijación, fijador, pH.

**Keywords:** preanalytical phase, immunohistochemical histotechnology processing, fixation, fixer, ph.

---

#### Resumen

El desarrollo exponencial de la inmunohistoquímica la ha convertido en una pieza fundamental para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de distintas patologías, por esto el conocimiento del procesamiento histotecnológico permitirá la detección oportuna de aquellas variables en las fases del proceso que influyen en la expresión de los inmuno marcadores que generarían errores diagnósticos, pérdida de recursos económicos y biológicos. **OBJETIVO:** establecer las condiciones de manejo preanalítico: pH del Fijador, tiempo de fijación, tiempo previo sin fijación, en la expresividad de marcadores de inmunohistoquímica. **MÉTODO:** se realizó una revisión documental actualizada de publicaciones en la base de datos de revistas indexadas PUBMED y otras con relación al proceso pre analítico, procesamiento de tejidos en el laboratorio de Anatomía Patológica , técnica de inmunohistoquímica , relación existente entre el resultado de marcadores de inmunohistoquímica y las variaciones de pH de fijador, tiempos de fijación y tiempos previos a fijación, desde el año 2011, obteniéndose 57 publicaciones , las cuales se consolidaron y se presentaron en este estudio. **CONCLUSIÓN:** se demuestra la importancia del proceso pre analítico en sus diferentes fases, y su efecto para obtención de laminillas adecuadas para un correcto análisis. Tiempos de fijación y fijadores en pH óptimos son vitales en la fase pre analítica.

---

#### Abstract

The exponential development of immunohistochemistry has become a fundamental piece for the diagnosis, prognosis and treatment of different pathologies, for this reason, the knowledge of histotechnology processing will allow the timely detection of those variables in the phases of the process that influence the expression of immunomarkers that would generate diagnostic errors, loss of economic and biological resources. **OBJECTIVE:** to establish the preanalytical handling conditions: fixative pH, fixation time, previous time without fixation, in the expression of immunohistochemical markers. **METHODS:** an updated documentary review of publications in the database of indexed journals PUBMED and others was carried out in relation to the pre-analytical process, tissue processing in the

---

---

Pathological Anatomy laboratory, immunohistochemical technique, relationship between the result of markers of Immunohistochemistry and variations in fixative pH, fixation times and times prior to fixation since 2011, obtaining 57 publications which were consolidated and presented in this study. CONCLUSION: the importance of the pre-analytical process in its different phases is demonstrated, and its effect to obtain adequate lamellae for a correct analysis. Optimum fixation and fixation times at pH are vital in the pre-analytical phase.

---

### Introducción

La inmunohistoquímica, es un estudio complementario en la rama de la patología que tiene como objetivo la detección de un antígeno específico y de su localización en la arquitectura celular, esto se logra a través de una reacción antígeno anticuerpo específica (Alarcón & Plaza, 2015; Ter & Verani, 2017).

Los inicios de la inmunohistoquímica datan de la década de los 40, no es hasta finales de los 70s cuando existe un crecimiento exponencial de su uso , a la par del desarrollo de marcadores moleculares (Vaquero, 2012; Teruya-Feldstein, 2011; Moorchung & Consultant, 2019), de igual manera la estandarización de normas internacionales que intentan reducir al mínimo factores que alterarían el correcto resultado (Teruya-Feldstein, 2011). En Estados Unidos los laboratorios están bajo estricta regulación de la FDA quien verifica el desempeño, eficacia y precisión de las pruebas diagnósticas y la implementación de protocolos de procesos (Fitzgibbons et al., 2014; Dagher et al., 2019; Maximilian, 2021). En la actualidad los estudios histopatológicos cuyo diagnóstico sea de un tumor maligno o un tumor benigno con sospecha de posible malignidad bajo el criterio del especialista con pruebas de inmuno histoquímica pueden ser confirmados (Fitzgibbons et al., 2014). Al momento se investigan nuevas sustancias que son producidas por células tumorales y su presencia pueden ser demostradas por pruebas de inmunohistoquímica (Atkins et al., 2004), por lo que esta técnica ha tenido un gran impacto en todas las áreas de la patología, a pesar del auge de otras técnicas como citometría de flujo o técnicas moleculares que han aportado grandes contribuciones al área de la patología quirúrgica no han podido desplazar a la inmunohistoquímica en el uso cotidiano (Miller, 2011; Donovan & Cordon, 2016).

La aplicación de inmunohistoquímica , es indispensable para el estudio de diferentes tejidos y sus resultados son fundamentales para el diagnóstico, pronóstico y posterior

tratamiento de los pacientes, por este motivo es importante antes de emitir un diagnóstico (Parra-Medina & Polo, 2017), demostrar la eficacia y precisión de las pruebas (Hammond et al., 2010). Recientes estudios demuestran que existe variabilidad en la interpretación de resultados entre diferentes laboratorios, producto de fallos en el seguimiento de protocolos preanalíticos y analíticos (Fitzgibbons et al., 2014). Un factor fundamental que induce a resultados erróneos obedecen a fallas en el proceso pre analítico (Fitzgibbons et al., 2014), tales factores son capaces de introducir artefactos o interferir en un resultado exitoso generando de esta manera pérdida de material, recursos económicos y errores diagnósticos (Vaquero, 2012). El diagnóstico anatomo patológico tiene como objetivo la categorización de los tumores , especialmente en metástasis en busca del tumor primario, así como en tumores indiferenciados (Bellizzi, 2020; Shivani & Lin, 2017). Por lo que las pruebas de inmunohistoquímica son herramientas de gran utilidad en la práctica diaria para la búsqueda del linaje tumoral , objetivo que con solo la morfología sería imposible alcanzar (Bellizzi, 2020). El impacto de las condiciones del manejo pre analítico es determinante, factores como el pH del fijador, el tiempo de fijación y el tiempo previo sin fijación inciden notablemente sobre la expresividad de los marcadores de inmunohistoquímica.

### Metodología

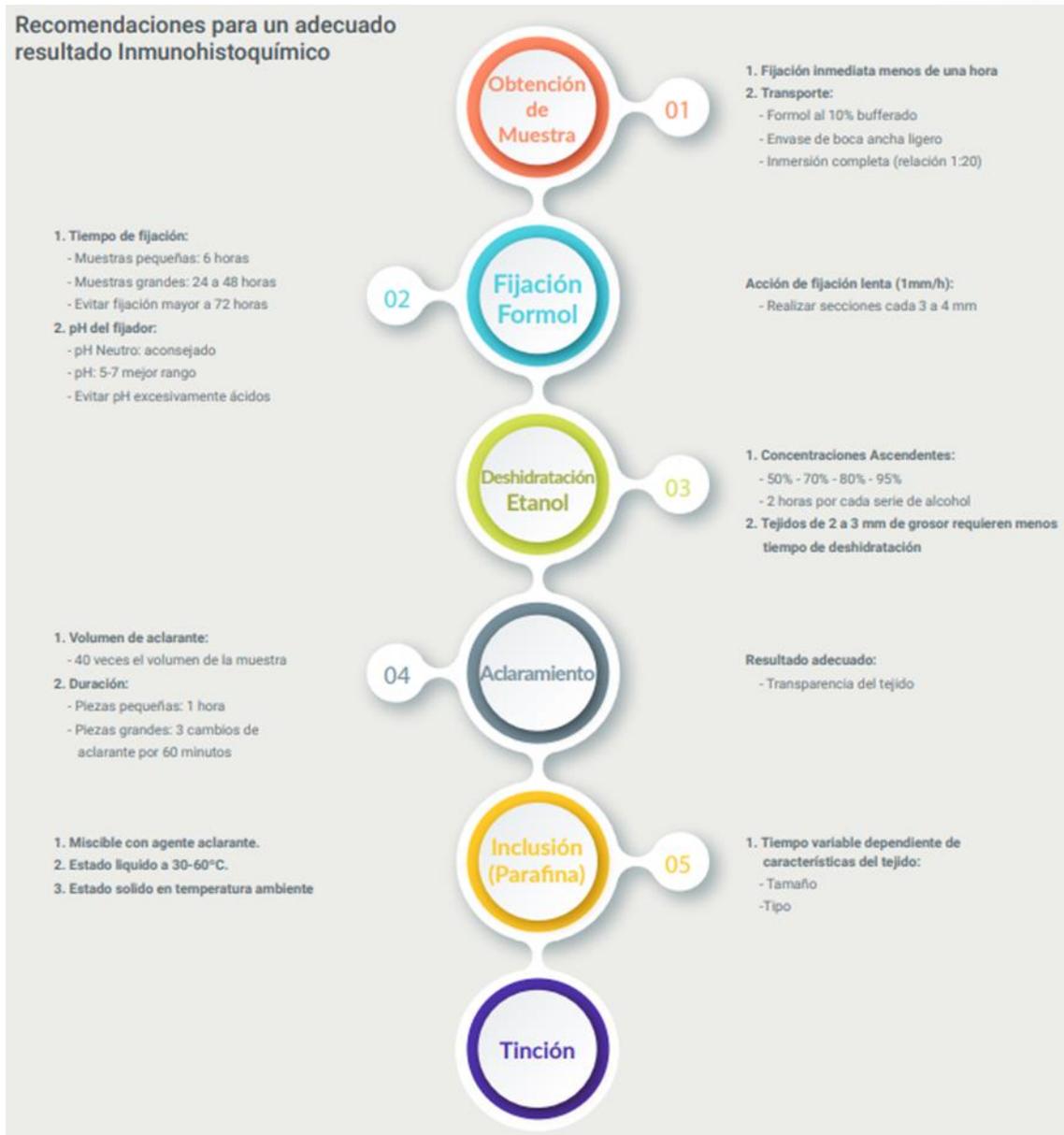
Se realizó una revisión documental actualizada de publicaciones en la base de datos de revistas indexadas PUBMED y otras con relación al proceso pre analítico, procesamiento de tejidos en el laboratorio de Anatomía Patológica , técnica de inmunohistoquímica , relación existente entre el resultado de marcadores de inmunohistoquímica y las variaciones de pH de fijador, tiempos de fijación y tiempos previos a fijación, desde el año 2011, obteniéndose 57 publicaciones , las cuales se consolidaron y se presentaron en este estudio.

### Resultados

Luego de la búsqueda inicial, se seleccionaron 57 artículos científico que se ajustaban a los criterios de selección, considerando las variables y objetivos del tema de estudio. La figura 1 resume el proceso preanalítico con recomendaciones para una adecuada expresividad de marcadores de inmunohistoquímica en sus distintas fases.

**Figura 1**

*Procesamiento preanalítico*



**Desarrollo**

*Concepto de Proceso pre analítico*, el desarrollo, perfeccionamiento y estandarización de las técnicas histológicas han supuesto en el mundo de la patología, la piedra angular en el diagnóstico preciso de las distintas entidades nosológicas ,que debido a sus características, algunas de ellas tan sutiles ,se convierten en verdaderos retos diagnósticos, que sin la ayuda de una laminilla con un adecuado y minucioso proceso pre analítico sería imposible alcanzar (Alarcón & Plaza, 2015).

El preanálisis a pesar de su importancia todavía sigue siendo un enigma para muchos patólogos, lo que genera dificultades para la identificación de los problemas durante el proceso (Chung et al., 2018).

Se entiende como proceso pre analítico, a la secuencia de pasos que inician desde el momento en que el espécimen es extraído hasta el momento que la laminilla es evaluada por el especialista (Lester, 2014). Durante este lapso tenemos etapas muy bien caracterizadas que va desde la extracción del espécimen hasta su procesamiento, este proceso es crucial tanto para una buena evaluación en cortes par hematoxilina eosina, como para pruebas complementarias como la inmuno histoquímica o el estudio molecular (Stradleigh & Ishida, 2015; Bloom et al., 2019; Biobank, 2018).

*Transporte del espécimen: Del centro quirúrgico al laboratorio de patología, el primer punto crucial en el proceso pre analítico es el transporte de los especímenes, tema poco conocido por parte del cirujano, es de vital importancia la socialización de protocolos de estandarización para un adecuado manejo de las muestras (Gaffney et al., 2018).*

Todas las salas de operación deben poseer en sus quirófanos, envases adecuados con formol bufferado al 10%, lo cual va a garantizar la preservación de la muestra y su correcta fijación, dichos envases deben ser de materiales ligeros, de boca grande y que permitan la inmersión completa del espécimen, caso contrario el proceso de fijación será heterogéneo (Lester, 2014).

El inicio del proceso de autólisis y degeneración de las proteínas tanto como ADN y ARN comienza inmediatamente tras la extracción de la muestra, lo cual se conoce como tiempo de isquemia, para fines didácticos se la puede clasificar en isquemia caliente, definida como el tiempo en el que el órgano extraído mantiene la temperatura corporal después de la supresión del flujo sanguíneo, dicha fase en varias investigaciones no compromete el estudio posterior (Bass et al, 2014; Bonin & Stanta, 2020; Neumeister & Juhl, 2018). Una segunda fase denominada isquemia fría catalogada como el tiempo entre la extracción de la pieza quirúrgica y su fijación representa un obstáculo para el diagnóstico, tanto para el análisis morfológico como para la aplicación de pruebas complementarias como inmunohistoquímica y biología molecular ( Bass et al, 2014; Mathieson et al., 2019) motivo por el cual deben ser sumergidos lo más pronto posible en formol al 10% bufferado para detener este proceso.

Lamentablemente no existe un protocolo universal de manejo pre analítico de muestras, algunas investigaciones recomiendan, la implementación de instalaciones de laboratorios de patología dentro de los centros quirúrgicos, lo cual facilitaría el transporte, su valoración macroscópica en fresco y si es necesario toma de tejidos para estudios moleculares (Comanescu et al., 2012; Socias et al., 2019). Uno de los criterios que si se encuentran estandarizados es la sección del espécimen para una correcta penetración del fijador,

cortes cada 3 a 4 mm en muestras mayores de 2 cm, son adecuados para este propósito. (Lester, 2014; Comanescu et al., 2012).

*Procesamiento histotecnológico*, se denomina procesamiento histotecnológico al conjunto de procesos establecidos que permiten la correcta valoración de los tejidos, manteniendo las facultades naturales del espécimen estudiado (Lester, 2014), este proceso no es rígido y más bien se amolda y modifica de acuerdo a las necesidades de los laboratorio de anatomía patológica (Megías & Molist, 2016). En líneas generales este proceso se encuentra compuesto por las siguientes etapas: Fijación, Deshidratación, Aclaramiento, Inclusión y Tinción. Cada una de ellas tiene un papel fundamental ya que un procesamiento defectuoso en cualquier punto incidirá de manera dramática en el producto final (Dey, 2018) El presente artículo de revisión tiene como objetivo analizar detalladamente las distintas etapas del procesamiento con énfasis en la fijación de los tejidos.

*Fijación*, el componente principal de las estructuras de los seres vivos vertebrados son las proteínas y ácidos nucleicos que componen la materia prima de las macro moléculas y tejidos, estas proteínas están conformados por cantidades variables de carbohidratos, que gracias a su conformación molecular hidrofílica captan el agua (Lester, 2014).

Existen distintos fijadores para especímenes biológicos, clasificados por las siguientes características: naturaleza de la fijación, sus propiedades químicas, componentes que los conforman y su acción sobre las pretinas del tejido (Dey, 2018; Anvari & Gharib, 2021).

El principal objetivo de las sustancias de fijación es evitar la disolución por el agua y otros líquidos, provocando resistencia a los tejidos, para impedir su descomposición, gracias a la inactivación de enzimas lisosomales y la estabilización de las estructuras dentro de las células y entre ellas (Lester, 2014), por lo tanto el proceso de fijación permite mantener las características del tejido en estudio lo más cercanas a su estado de un órgano funcionando (Dey, 2018).

Por definición las soluciones de fijación producen un cambio físico y químico de las estructuras generando alteración de la permeabilidad de la membrana celular a macromoléculas, como la parafina.

En el mercado existe una amplia variedad de fijadores, unos más populares que otros, cada uno de ellos con ventajas y desventajas. El fijador ideal para varias guías y estudios debe ser barato, de fácil uso, que no represente un peligro para la salud del operario, sea rápido y sobre todo que preserve las características de los tejidos (Dey, 2018).

El proceso de fijación va a generar ciertos cambios específicos en el tejido los cuales son de vital importancia conocer. Uno de ellos es la alteración del volumen. Algunos fijadores producen edema, otros como el formol o el glutaraldehído generan un estado de

contracción de volumen del 33% del tejido (Dey, 2018). Bahr y colaboradores publicaron en 1955 un estudio en el cual demostraron que la contracción del volumen es inversamente proporcional al grado de concentración de formol (Dey, 2018). Otros fijadores interfieren con la tinción por ejemplo el tetroxido de osmium que inhibe la captación de hematoxilina y eosina (Lester, 2014; Dey, 2018). Incluso se han reportado cambios morfológicos en la valoración óptica de los tejidos sobre todo en la densidad de los núcleos celulares (Dey, 2018).

Existen ciertos lineamientos establecidos para obtener una fijación adecuada. Por ejemplo el volumen necesario de fijador indispensable para lograr una preservación óptima del tejido que debe superar de 15 a 20 veces el volumen del tejido (Lester, 2014). Conocer la velocidad de penetración del fijador es de gran utilidad, esta tiende a ser lenta, 0,1 cm por hora, por lo que el espécimen debe ser seccionado en cortes de 3 a 5 mm de grosor para lograr una fijación uniforme (Dey, 2018).

*Tipos de fijadores*, existe una amplia variedad de soluciones fijadoras disponibles en el mercado, algunas de ellas con actividad coagulante por ejemplo el sulfato de zinc que facilita la exposición de sitios antigénicos por la formación de macro poros, otros sin actividad coagulantes como el formaldehído que tiene la capacidad de modificar los sitios antigénicos por lo que puede suprimir la inmunotinción, se han creado otras sustancias de fijación con características coagulantes y no coagulantes (Cards, 2018). La elección del fijador debe ser cautelosa porque puede influir en la aplicación posterior de exámenes complementarios.

El uso de formaldehído bufferado al 10% es recomendada para estudios rutinarios y valoraciones por inmunohistoquímica (Rourke & Padula, 2016). El uso de fijadores como glutaraldehído o tetroxido de osmium se recomiendan para tejidos que serán valorados en microscopía electrónica (Dey, 2018).

Por ser el formaldehído el fijador más utilizado en los laboratorios de patología la revisión bibliográfica expondrá sus características más importantes.

*Formaldehído*, su uso se ha generalizado y estandarizado a nivel mundial para el manejo de las muestras, se comercializa como formaldehído al 40% contiene también metanol al 10% cuya función es la de retardar la formación de polímeros pesados (Lester, 2014; Donczo & Guttman, 2018).

El formaldehído actúa en distintos puntos de las cadenas proteicas, generando grupos hidroximetil, que desencadena una reacción de enlaces cruzados con formación posterior de puentes de metileno transformando al tejido en insoluble, esta reacción es estable y prolongada (Dey, 2018; Thway et al., 2017).

Ha sido usada por más de 50 años, normalmente en concentraciones al 10% bufferado, para mantener un pH neutro y una presión osmótica similar al medio externo de las células, evitando una contracción y endurecimiento excesivos (Lester, 2014; Dey, 2018). Es el fijador de elección en la mayoría de establecimientos médicos para el procesamiento, es económico y la preparación es sencilla (Dey, 2018; Schmeller et al., 2019).

Las desventajas de este fijador son entre otras su actividad lenta de penetración, de 12 a 24 h para piezas pequeñas, la incapacidad de preservar los mucopolisacáridos ácidos, la generación de artefactos morfológicamente visibles en tejidos altamente vascularizados. ser muy irritante de mucosas y potencialmente carcinogénico (Dey, 2018; Mastracci et al., 2019; Metovic et al., 2018).

Para poder preservar la ultraestructura de la muestra, en varios estudios de investigación recomiendan mantener un rango de pH entre 7.2 - 7.4 para evitar el daño celular (Uguen & Guibourg, 2016).

No hay lineamientos claros en relación con el tiempo, se recomienda individualizar dependiendo del tejido. Se considera que una óptima fijación requiere un mínimo de 6 a 8 horas y un máximo de 72 horas, se debe tener especial cuidado con la sobre fijación (Ammerlaan et al., 2018).

*Deshidratación*, luego de la fijación del tejido se procede a la deshidratación, cuyo objetivo fundamental es la eliminación del agua proveniente del espécimen, este proceso se realiza mediante el uso de alcoholes u otras sustancias capaces de preservar la estructura celular y no interferir con los pasos siguientes del procesamiento de los tejidos (Dey, 2018; Montuenga & Calvo, 2014).

Comúnmente se utiliza Alcohol etílico en concentraciones ascendentes (50,70,80,95 %), para evitar el daño, debido a que cambios bruscos en la deshidratación ocasionan retracción (Lester, 2014). No existen protocolos estrictos en el número y porcentajes, de alcoholes a utilizar, varias guías dejan estos parámetros al criterio del tecnólogo (Montuenga & Calvo, 2014).

El tiempo que deben permanecer los tejidos en los alcoholes es fundamental, va a depender del volumen de fragmentos que están en proceso y de su contenido de agua. Debemos recordar que muestras con grosores de entre 2 a 3 mm requieren menos tiempo de deshidratación en comparación con tejidos con grosor mayor a 5 mm (Dey, 2018). La exposición excesiva puede ocasionar un endurecimiento de los tejidos (Atkins et al., 2004), Sería deseable que en el proceso se individualicen los especímenes de acuerdo con su volumen y características para evitar los efectos indeseables que ocasiona una exposición prolongada a los alcoholes (Dey, 2018).

*Agentes deshidrantes*, el etanol es el agente deshidrante más utilizado en los laboratorios de patología por ser un agente de rápido y eficaz efecto. Se recomienda la individualización de las concentraciones ascendentes del deshidratante , ya que tejidos delicados pueden necesitar concentraciones iniciales de 30% (Dey, 2018).

Existen otros tipos de agentes deshidratantes en el mercado tales como el Metanol, Dioxane , Etilen Glycol o el Alcohol isopropil que pueden ser utilizados pero debido a sus desventajas comparadas con el Etanol , como el alto costo , rápida evaporación o alto riesgo para el personal de laboratorio han pasado a segundo plano (Dey, 2018).

*Aclaramient*, el objetivo de este proceso es la sustitución de la sustancia deshidratante por una sustancia miscible en el cual se pueda disolver el medio de inclusión (Montuenga & Calvo, 2014). Todos los agentes aclarantes tienen un índice de refracción que le permite dar al tejido, desprovisto de agua una apariencia clara, la apariencia opaca en la visualización del tejido se traduce como un proceso de deshidratación incompleto (Dey, 2018).

Existen ciertas variables que pueden alterar el efecto adecuado del aclarante, como son tejidos grandes, tipo de procesador que se utiliza, tiempos de deshidratación inadecuados o temperatura subóptima entre otros (Dey, 2018).

Uno de los aclarantes más utilizados es el Xileno, el cual es un agente rápido, requiere alrededor de una hora por cada 5 mm para completar el proceso sin endurecer en exceso los tejidos, lastimosamente es altamente toxico y controlado (Dey, 2018; Montuenga & Calvo, 2014). Debido a esto existe en la actualidad un uso creciente de los sustitutos del Xileno en la fase de aclaramiento entre los cuales tenemos a Neo-Celar de la empresa Alemana Merck , Otitix plus de origen italiano , Master clear de Master Tech, entre las más utilizadas que han demostrado encontrarse a la par con el Xileno en las prestaciones de su uso histotecnológico (Moya-Salazar & Rojas-Zumaran, 2018).

*Inclusión*, su objetivo principal es el de rellenar los espacios dejados por el agua, es necesario eliminar completamente la sustancia aclarante, para darle a la pieza una estructura homogénea y dureza óptima para realizar buenos cortes (Lester, 2014; Montuenga & Calvo, 2014; Sy & Lee-Cyn, 2019).

El medio de impregnación ideal es aquel que sea miscible con el agente aclarante, de consistencia estable y homogénea a los cambios de temperatura, transparente para una adecuada valoración, barato y no toxico durante la manipulación (Dey, 2018).

Existen varias sustancias utilizadas para este proceso. En la actualidad la parafina es la más utilizada, es mezclada con polímeros plásticos que mejoran las características de la misma (Montuenga & Calvo, 2014). El proceso de inclusión se realiza mediante varios baños en parafina fundida a temperaturas entre 40 y 70 grados centígrados, es importante

el cambio constante para evitar la disminución de la efectividad y pérdida de las características (Montuenga & Calvo, 2014; Sadeghipour & Babaheidarian, 2019).

Se ha establecido un tiempo de entre 3 a 4 horas en parafina para lograr un efecto de impregnación óptimo en el tejido en estudio (Dey, 2018).

*Técnica de inmunohistoquímica*, la aparición, desarrollo y perfeccionamiento de la técnica de inmunohistoquímica, desde sus primeros pasos en la década de los cuarenta del siglo pasado por Coons y colaboradores con el uso de fluorescencia en anticuerpos, la caracterización de la estructura molecular de los anticuerpos por los ganadores del premio nobel Porter y Edelman, hasta el desarrollo y producción de anticuerpos monoclonales por el también ganador del premio nobel en Medicina, Cesar Milstein en 1984, han contribuido como uno de los hitos más notables en la historia de la Medicina. La inmunohistoquímica se ha convertido en la piedra angular junto al estudio morfológico en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de diversas entidades patológicas (Buys & Hidalgo, 2007; Grillo et al., 2017).

En la actualidad se ha difundido, popularizado y estandarizado en los laboratorios de patología de todo el mundo y su uso se ha vuelto rutinario. Dada su importancia en el diagnóstico el anatómopatólogo está en la obligación de conocer su procedimiento y los múltiples factores que pueden alterar su correcta expresión (Bogen, 2020).

*Inmunohistoquímica y el proceso pre analítico*, el éxito de un buen resultado en la técnica de inmunohistoquímica, radica en el cuidado de los diferentes pasos en el proceso pre analítico. En esta revisión bibliográfica se analizarán los efectos que provoca en esta técnica el tiempo sin fijación, el tiempo de fijación y el pH del fijador.

*Tiempo previo sin fijación*, como se había expuesto anteriormente uno de los principales obstáculos para una correcta valoración es el tiempo de isquemia sobre todo de isquemia fría que afecta la preservación del ARNm, acelera la activación de enzimas que degradan tejidos y por consiguiente la pérdida en la expresividad de los marcadores inmunohistoquímicos (Bass et al, 2014; Buffart et al., 2021). La literatura aconseja un tiempo máximo de una hora sin fijar para una correcta conservación estructural y expresión de inmuno marcadores (Tresserra et al., 2016; Kanai et al., 2018; Ascierio et al., 2019).

Se ha determinado que los cambios moleculares aparecen desde 15 minutos después de la resección del tejido, la respuesta a la isquemia por la activación de cascadas de fosforilación y desfosforilación de diferentes proteínas desencadenan la pérdida de fosfoepítomos necesarios para la reacción antígeno anticuerpo (Neumeister & Juhl, 2018). No siempre esto es una constante y está determinada por factores como el tipo de tejido de estudio y las condiciones específicas de cada paciente (Khan et al., 2016). Esto

explicaría la resistencia de ciertos marcadores a los procesos isquémicos (Neumeister & Juhl, 2018), como son los utilizados en cáncer de mama : KI67 Progesterona, Estrógenos y HER2 que no se ven afectados por la isquemia sin fijación durante la primera hora (Neumeister & Juhl, 2018).

*Tiempo de Fijación*, en la mayoría de las guías y protocolos de laboratorio se ha establecido un tiempo de fijación en un rango de 6 a 48 horas (Tresserra et al., 2016; Engel & Moore, 2011). Se ha demostrado que tiempos cortos de fijación alteran la reacción antígeno anticuerpo debido a que, en la fase de deshidratación del proceso, se genera una fijación alcohólica por un mecanismo de coagulación (Tresserra et al., 2016; Werner et al., 2000). Tiempos prolongados de fijación generan pérdida de los puntos antigénicos debido a las características químicas del fijador (Tresserra et al., 2016; Engel & Moore, 2011). Estos puntos antigénicos disminuyen a los 8 días y se pierden en su totalidad a los 16 días de fijación (Tresserra et al., 2016).

Para muestras grandes son aceptados tiempos de fijación mínimo de 24 a 48 horas con un máximo de 72 horas .En muestras pequeñas el tiempo para lograr una fijación óptima es mínimo de 6 horas pero en ningún caso superar las 72 horas (Dey, 2018; Tresserra et al., 2016).

*PH del Fijador*, se ha establecido que el medio de fijación influye drásticamente sobre la expresividad de los marcadores de inmunohistoquímica ya que generan enmascaramiento de los puntos antigénicos, este efecto se ve influenciado por el pH del fijador (Neumeister & Juhl, 2018; Tresserra et al., 2016).

No existe un consenso sobre un pH adecuado que modifique las propiedades de los tejidos , algunos autores recomiendan mantener pH neutro (Bass et al., 2014), otros sostienen que pH en rangos entre ácido y neutro ( pH 5 a 7) mantienen de mejor manera los puntos antigénicos del tejido en estudio (True, 2014; Engel & Moore, 2011).

Pollard y Lunny (1987), realizaron un estudio del efecto de la fijación en la expresividad de inmunomarcadores de Linfocitos T, compararon fijadores bufferados con pH neutro (pH 7,5) versus fijadores no bufferados con pH ácidos (pH 4), demostraron que el pH ácido enmascara los puntos antigénicos que se tradujeron en una inmunotinción débil en el tejido.

Por otra parte se ha encontrado beneficioso el uso de pH alcalinos de los fijadores, logrando una recuperación antigénica en tejidos con fijación excesiva con resultados adecuados para la valoración y sin artefactos de inmunotinción (Marsch et al., 2015).

### Conclusiones

- La presente revisión demuestra la importancia del proceso pre analítico en sus diferentes fases, y su efecto para obtención de laminillas adecuadas para un correcto análisis. Una adecuada fijación es vital en la fase preanalítica. Muestras sin fijación superiores a 1 hora, muestras con fijación menor a 6 horas o superiores a 72 horas afectan de manera notable la expresividad de marcadores de inmunohistoquímica
- Rangos muy ácidos del fijador generan un efecto negativo con afectación notable en la inmuoexpresividad.
- El Colegio Americano de Patólogos (CAP) establece en sus guías el manejo preanalítico para el procesamiento de muestras de tejido mamario, pero para el resto de los especímenes, no existen protocolos o guías estandarizadas sobre las distintas variables y sus efectos en el proceso pre-analítico, lo que impide una detección oportuna de errores y la corrección de los mismos, generando retrasos en el diagnóstico, pérdida de recursos económicos y material biológico.
- En nuestro país muchos de los procedimientos médicos de manejo, tratamiento y seguimiento de las patologías prevalentes están debidamente regulados por protocolos establecidos y dispuestos por la autoridad sanitaria. Lamentablemente no se cuenta con protocolos propios para el manejo de las muestras histopatológicas por lo que es deseable que las autoridades dispongan la elaboración de normas de manejo del material para estudio anatómico patológico, evitando de esta manera diagnósticos incorrectos, por mal uso de fijadores, tiempos inadecuados o mal transporte de los especímenes
- El conocimiento del proceso pre analítico no solo es una obligación del Anatómico Patólogo como líder del laboratorio sino también del Médico clínico, del cirujano y del personal de apoyo, por lo que se torna importante la socialización de protocolos de manejo de especímenes para lograr un correcto diagnóstico.

### Referencias bibliográficas

- Alarcón, M., & Plaza, L. (2015). Fundamentos Biológicos de Inmunohistoquímica. In *Anatomía Patológica y Citológica*. (Vol. 5, pp. 17–44). Madrid: Formación Alcala.
- Ammerlaan, W., Trouet, J., Sachs, M. C., Guan, P., Carithers, L., Lambert, P., ... Betsou, F. (2018). Small Nucleolar RNA Score : An Assay to Detect Formalin-Overfixed Tissue. *Biopreservation and Biobanking*, 16(6), 467–476. <https://doi.org/10.1089/bio.2018.0042>
- Anvari, M., & Gharib, A. (2021). Pre-analytical Practices in the Molecular Diagnostic Tests , A Concise Review. *Iranian Journal Of Pathology*, 16(1), 1–19.

- Ascierto, P., Bifulco, C., Palmieri, G., Peters, S., Sidiropoulos, N., & Tumori, I. (2019). Preanalytic Variables and Tissue Stewardship for Reliable Next-Generation Sequencing ( NGS ) Clinical Analysis. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 21(5), 756–767. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.05.004>
- Atkins, D., Reiffen, K., Tegtmeier, C. L., Winther, H., Bonato, M. S., & Störkel, S. (2004). Immunohistochemical Detection of EGFR in Paraffin-embedded Tumor Tissues : Variation in Staining Intensity Due to Choice of Fixative and Storage Time of Tissue Sections. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 52(7), 893–901. <https://doi.org/10.1369/jhc.3A6195.2004>
- Bass, B., Engel, K., Greytak, S., & Moore, M. (2014). A Review of Preanalytical Factors Affecting Molecular, Protein, and Morphological Analysis of Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded (FFPE) Tissue. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 138(11), 1520–1530. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0691-RA>
- Bellizzi, A. (2020a). An Algorithmic Immunohistochemical Approach to Define Tumor Type and Assign Site of Origin. *Adv Anat Pathol.*, 27(3), 114–163. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000256.An>
- Bellizzi, A. (2020b). Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol.*, 96, 8–33. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.002.Immunohistochemistry>
- Biobank, G. (2018). Quality Control System in an Obstetrics. *Kings College London Journal*, 17(1), 27–38. <https://doi.org/10.1089/bio.2018.0056>
- Bloom, K., Branton, P., Crothers, J., Cushman-Vokoun, A., Hicks, D., Nowak, J., ... Vance, G. (2019). Preanalytics and Precision Pathology for Precision Medicine. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 143(11), 1346–1363. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0009-SA>
- Bogen, S. (2020). A Root Cause Analysis Into The High Error Rate In Clinical Immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.*, 27(5), 617–636. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000750.A>
- Bonin, S., & Stanta, G. (2020). Pre-analytics and tumor heterogeneity. *New Biotechnology*, 55(1), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.09.007>
- Buffart, T., Van den Oord, Van Den Berg, A., Hilhorst, R., Bastiaensen, N., Pruijt, H., ... Verheul, H. (2021). Time dependent effect of cold ischemia on the phosphoproteome and protein kinase activity in fresh - frozen colorectal cancer tissue obtained from patients. *Clinical Proteomics*, 18(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12014-020-09306-6>

- Buys, D., & Hidalgo, C. (2007). Interpretación básica de inmunohistoquímica. Características generales de diversos anticuerpos y su localización celular y subcelular. *Patología Revista Latinoamericana*, 45(3), 126–140.
- Cards, F., Acids, N., & Assays, M. (2018). FTA Cards for Preservation of Nucleic Acids for Molecular Assays. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 142(3), 308–312. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0303-RA>
- Chung, J., Song, J., Ylaya, K., Sears, J., Choi, L., Cho, H., ... Hewitt, S. (2018). Histomorphological and Molecular Assessments of the Fixation Times Comparing Formalin and Ethanol-Based Fixatives. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 66(2), 121–135. <https://doi.org/10.1369/0022155417741467>
- Comanescu, M., Annaratone, L., Armento, G. D., Cardos, G., Sapino, A., & Bussolati, G. (2012). Critical Steps in Tissue Processing in Histopathology. *Bentham Science*, 6(1), 22–32.
- Dagher, G., Becker, K., Bonin, S., Foy, C., Gelmini, S., Kubista, M., ... Zatloukal, K. (2019). Pre-analytical processes in medical diagnostics: New regulatory requirements and standards. *New Biotechnology*, 52(1), 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.05.002>
- Dey, P. (2018). *Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology*. Singapore: Springer Heidelberg Dordrecht London New York.
- Donczo, B., & Guttman, A. (2018). Biomedical analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue samples: The Holy Grail for molecular diagnostics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 115(1), 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.03.065>
- Donovan, M., & Cordon, C. (2016). Implementation of a Precision Pathology Program Focused on Oncology-Based Prognostic and Predictive Outcomes. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 21(2), 115–123. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0249-5>
- Engel, K., & Moore, H. (2011). Effects of Preanalytical Variables on the Detection of Proteins by Immunohistochemistry in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 135(5), 1–11.
- Fitzgibbons, P. L., Linda, A. B., Lisa, A. F., Alsabeh, R., Regan, S. F., Jeffrey, D. G., ... Swanson, P. E. (2014). Principles of analytic validation of immunohistochemical assays: Guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 138(11), 1432–1443. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0610-CP>

- Gaffney, E., Riegman, P., Grizzle, W., & Watson, P. (2018). Factors that drive the increasing use of FFPE tissue in basic and translational cancer research Factors that drive the increasing use of FFPE tissue in basic and translational cancer research. *Biotechnic & Histochemistry*, 93(5), 373–386. <https://doi.org/10.1080/10520295.2018.1446101>
- Grillo, F., Bruzzone, M., Pigozzi, S., Prosapio, S., Migliora, P., Fiocca, R., & Mastracci, L. (2017). Immunohistochemistry on old archival paraffin blocks : is there an expiry date? *J Clin. Pathol.*, 70(11), 988–993. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204387>
- Hammond, M., Hayes, D., Dowsett, M., Allred, D., Hagerty, K., Badve, S., ... Wolff, A. (2010). American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version ). *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 134(6), 1–14.
- Kanai, Y., Nishihara, H., Miyagi, Y., Tsuruyama, T., Taguchi, K., Katoh, H., ... Shibuya, A. (2018). The Japanese Society of Pathology Guidelines on the handling of pathological tissue samples for genomic research: Standard operating procedures based on empirical analyses. *Pathology International*, 68(1), 63–90. <https://doi.org/10.1111/pin.12631>
- Khan, J., Lieberman, J., & Lockwood, C. (2016). Variability in , variability out : best practice recommendations to standardize pre-analytical variables in the detection of circulating and tissue microRNAs. *Clin Chem Lab Med*, 55(5), 608–621. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0471>
- Lester, S. (2014). *Manual of Surgical Pathology*. (B. Schmitt, Ed.) (Tercera ed). Philadelphia: Elsevier Inc.
- Marsch, A., Truong, J., Mcpherson, M., Junkins-Hopkins, J., & Elston, D. (2015). A Dermatopathologist's Guide to Troubleshooting Immunohistochemistry — Part 2 : Troubleshooting Immunohistochemical Tests in the Laboratory. *AMJ Dermatopathology*, 37(9), 665–679.
- Mastracci, L., Gambella, A., Bragoni, A., Pigozzi, S., Pastorino, L., Vanni, I., ... Grillo, F. (2019). Coping with formalin banning in pathology : under vacuum long-term tissue storage with no added formalin. *Histochemistry and Cell Biology*, 151(1), 501–511. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1765-7>
- Mathieson, W., Mommaerts, K., Trouet, J. M., Mathay, C., Guan, P., Carithers, L. J., ... Betsou, F. (2019). Cold Ischemia Score : An mRNA Assay for the Detection of

Extended Cold Ischemia in Formalin-Fixed , Paraffin- Embedded Tissue. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 67(3), 159–168. <https://doi.org/10.1369/0022155418819967>

Maximilian, B. (2021). The Texas Society of Pathologists: molded by the legacy of pathology and focused on excellence in medicine for 100 years and beyond. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 34(1), 199–214. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1812366>

Megías, M. & Molist, P. (2016). *Atlas de Histología Vegetal y Animal , Técnicas histológicas*. Vigo: Universidad de Vigo.

Metovic, J., Bertero, L., Musuraca, C., Veneziano, F., Annaratone, L., Mariani, S., ... Bussolati, G. (2018). Safe transportation of formalin-fixed liquid-free pathology specimens. *Virchows Archiv*, 473(1), 105–113.

Miller, R. (2011). Technical Immunohistochemistry: Achieving Reliability and Reproducibility of Immunostains. *Society for Applied Immunohistochemistry*, 1(1), 1–56.

Montuenga, L. & Calvo, A. (2014). *Técnicas en Histología y Biología Celular* (Segunda Ed). Barcelona: Elsevier Inc.

Moorchung, N., & Consultant, S. (2019). Rapid ‘ technological lock in ’ and pathology – Is technology moving too fast ? *Malaysian J Pathol*, 41(1), 1–5.

Moya-Salazar, J., & Rojas-Zumaran, V. (2018). Análisis de la problemática del xileno en los laboratorios Sudamericanos de citología. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 65(3), 150–158.

Neumeister, V., & Juhl, H. (2018). Tumor Pre-Analytics in Molecular Pathology: Impact on Protein Expression and Analysis. *Current Pathobiology Reports*, 1(6), 265–274.

Parra-Medina, R., & Polo, J. (2017). Inmunofluorescencia en tejidos fijados y preservados en parafina (IF-P). Una mirada desde la patología quirúrgica. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 26(4), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.reper.2017.08.009>

Pollard, K., & Lunny, D. (1987). Fixation , Processing , and Immunochemical on Preservation Antigens in Paraffin-embedded Tissue Reagent Membrane Effects. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 35(11), 1329–1338.

Rourke, M., & Padula, M. (2016). Analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue via proteomic techniques and misconceptions of antigen retrieval. *Bio Techniques*, 1998(3), 229–238. <https://doi.org/10.2144/000114414>

- Sadeghipour, A., & Babaheidarian, P. (2019). Making Formalin-Fixed, Paraffin Embedded Blocks. In *Biobanking: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, 1897, 253–268.
- Schmeller, J., Wessolly, M., Mairinger, E., Borchert, S., Hager, T., Mairinger, T., ... Mairinger, F. (2019). Setting out the frame conditions for feasible use of FFPE derived RNA. *Pathology - Research and Practice*, 215(2), 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.027>
- Shivani, R., & Lin, F. (2017). Application of Immunohistochemistry in. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 141(8), 1014–1032. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0518-RA>
- Socias, E., Med, J., Socias, M., Artiga, M., Bahamonde, O., Belar, O., ... Campo, V. (2019). In search of an evidence - based strategy for quality assessment of human tissue samples : report of the tissue Biospecimen Research Working Group of the Spanish Biobank Network. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2124-8>
- Stradleigh, T., & Ishida, A. (2015). Progress in Retinal and Eye Research Fixation strategies for retinal immunohistochemistry. *Prog Retin Eye Res*, 48, 1–22.
- Sy, J., & Lee-Cyn, A. (2019). Microtomy: Cutting Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Sections. In *Biobanking: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, 897, 269–278.
- Ter, M., Bojan, Š., & Verani, P. (2017). How to obtain good morphology and antigen detection in the same tissue section? *Protoplasma*, 254(5), 1931–1939. <https://doi.org/10.1007/s00709-017-1085-0>
- Teruya-Feldstein, J. (2011). The Immunohistochemistry Laboratory. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 134(2), 1659–1665. <https://doi.org/10.1043/2009-0582-RAR1.1>
- Thway, K., Wren, D., Lee, J., Thompson, L., Fisher, C., & Gonzalez, D. (2017). Evaluation of the optimal provision of formalin- fi xed , paraf fi n-embedded material for reverse transcription-PCR in soft-tissue tumour diagnosis. *J Clin. Pathol*, 70(1), 20–24. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203691>
- Tresserra, F., Angeles, M., Lanao, M., & Soler, M. T. (2016). Manejo de las muestras para test inmunohistoquímicos , moleculares y genéticos en el cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 29(1), 26–31.
- True, L. (2014). Methodological requirements for valid tissue-based biomarker studies

that can be used in clinical practice. *Virchows Arch*, 464(3), 257–263.  
<https://doi.org/10.1007/s00428-013-1531-0>

Uguen, A., & Guibourg, B. (2016). Standardized fixation process is crucial to permit molecular analyses in formalin-fixed and paraffin-embedded melanoma samples. *Clin Chem Lab Med*, 54(11), 2. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0397>

Vaquero, M. (2012). *Manual de Calidad de Inmunohistoquímica en Anatomía Patológica*. (H. U. Donostia, Ed.). San Sebastian, España: Hospital Universitario Donostia.

Werner, M., Chott, A., Fabiano, A., & Battifora, H. (2000). Effect of Formalin Tissue Fixation and Processing on Immunohistochemistry, *Am J Surg Pathol*, 24(7), 1016–1019.

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones



## Carcinoma de células claras de ovario, a propósito de un caso

*Clear cell carcinoma of the ovary, about a case*

- <sup>1</sup> Ihosvannys Enrique Carreño Rolando  <http://orcid.org/0000-0003-1259-3491>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas  
[ihosvanny.mtz@infomed.sld.cu](mailto:ihosvanny.mtz@infomed.sld.cu)
- <sup>2</sup> Mildrey García Hernández  <http://orcid.org/0000-0002-7247-1384>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas  
[mildreyg.mtz@infomed.sld.cu](mailto:mildreyg.mtz@infomed.sld.cu)
- <sup>3</sup> Luís Enrique Curbelo Gutiérrez  <http://orcid.org/0000-0002-7761-9595>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas  
[luis.curbelo@icloud.com](mailto:luis.curbelo@icloud.com)
- <sup>4</sup> Giannina de los Dolores Arroba Rios  <http://orcid.org/0000-0002-8701-6296>  
Hospital Santa Inés Ambato, Ecuador  
[garrobar@hotmail.com](mailto:garrobar@hotmail.com)



### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 07/11/2021

Revisado: 22/11/2021

Aceptado: 03/12/2021

Publicado: 05/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1967>

### Cítese:

Carreño Rolando, I. E., García Hernández, M., Curbelo Gutiérrez, L. E., & Arroba Rios, G. de los D. (2022). Carcinoma de células claras de ovario, a propósito de un caso. *Anatomía Digital*, 5(1), 26-36. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1967>



*ANATOMÍA DIGITAL*, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras**

**claves:** :  
tumores de  
ovario,  
carcinoma de  
células claras,  
mutación  
ARID1A.

**Keywords:**

ovarian tumors,  
clear cell  
carcinoma,  
ARID1A  
mutation.

**Resumen**

**Introducción:** La clasificación histológica de los tumores ováricos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en principios histogenéticos, y esta divide los tumores ováricos de acuerdo a su derivación de células epiteliales, células germinales y mesenquimales (el estroma y el cordón sexual). **Objetivo:** describir las características clínico-epidemiológicas del carcinoma de células claras de ovario. **Metodología:** hicimos una revisión de la bibliografía sobre el tema y presentamos los resultados. **Resultados:** Se ha notificado que el carcinoma de células claras (CCC) del ovario tiene un pronóstico peor que el resto de las neoplasias de este grupo. Teniendo en cuenta esto, se ha llevado a cabo esta presentación de un caso atendido en nuestra institución, con un tratamiento efectivo, válido por la sobrevida de la paciente y una buena calidad de vida. **Conclusiones:** se trata de un tumor de ovario epitelial frecuentemente resistente a la quimioterapia convencional

**Abstract**

**Introduction:** The histological classification of surgery tumors by the World Health Organization (WHO) is based on histogenetic principles, and it divides surgery tumors according to their derivation of epithelial cells, germ cells and mesenchymal cells (stroma and sex cord). **Objective:** to describe the clinical-epidemiological characteristics of clear cell ovarian carcinoma. **Methodology:** we made a review of the bibliography on the subject and presented the results. **Results:** Clear cell carcinoma (CCC) of the ovary has been reported to have a worse prognosis than all other neoplasms in this group. Taking this into account, this presentation of a case attended in our institution has been carried out, with an effective treatment, valid for the survival of the patient and a good quality of life. **Conclusions:** it is an epithelial ovarian tumor frequently resistant to conventional chemotherapy.

## Introducción

La clasificación histológica de los tumores ováricos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en principios histogenéticos, y esta divide los tumores ováricos de acuerdo a su derivación de células epiteliales, células germinales y mesenquimales (el estroma y el cordón sexual). Los tumores ováricos epiteliales, que son la mayoría de los tumores ováricos malignos, se agrupan además en tipos histológicos de la siguiente manera: seroso, mucinoso, endometrioides, células claras, tumores de células de transición (tumores de Brenner), carcinosarcoma, tumor epitelial mixto, carcinoma indiferenciado y otros. <sup>(1)</sup>

El carcinoma epitelial ovárico (CEO) es una enfermedad heterogénea con subtipos histológicos que muestran características citogenéticas, firmas moleculares, vías de señalización oncogénica y comportamiento clínico-biológico diferentes. Los recientes avances en histopatología y citogenética han proporcionado información sobre las características fisiopatológicas y la historia natural de este grupo. Varios estudios han demostrado que los carcinomas serosos, endometrioides y de células claras de alto o bajo grado se caracterizan por mutaciones que involucran los genes TP53, K-ras/BRAF, CTNNB1 y PIK3CA, respectivamente. Los carcinomas serosos de alto grado, el subtipo más común, a menudo se manifiestan con la propagación trancelómica temprana de la enfermedad más allá de los ovarios. Sobre la base de mecanismos patógenos, los hallazgos recientes sugieren un modelo dualista de carcinogénesis ovárica que consiste en los tipos I y II. Los cánceres de tipo I (serosos, mucinosos y endometrioides de bajo grado) comúnmente surgen de lesiones precursoras bien descritas y genéticamente estables; se manifiestan como grandes masas anexiales con enfermedad en estadio temprano; y tienen un curso clínico relativamente indolente, con un buen pronóstico general. Por el contrario, los carcinomas de tipo II (variantes serosas, endometrioides, mixtas e indiferenciadas de alto grado) a menudo demuestran inestabilidad cromosómica y tienen un comportamiento biológico agresivo. Un mejor conocimiento de los síndromes hereditarios del cáncer de ovario y las anomalías citogenéticas asociadas ha llevado a un mayor interés en nuevos biomarcadores y terapias moleculares. <sup>(2)</sup>

El CEO es la principal causa de muerte en mujeres con neoplasias malignas ginecológicas. Entre sus diferentes subtipos el carcinoma de células claras (CCC) difiere de los otros tipos histológicos con respecto a sus características clínicas. Los cambios moleculares en el CCC siguen siendo en gran medida desconocidos. En el contexto de la biología del CCC se han analizado varios estudios recientes sobre la pérdida de la heterocigosidad (LOH), la pérdida alélica, la hibridación genómica comparativa, la mutación, el estado de metilación, el perfil de expresión génica de microarrays y la proteómica. El daño del ADN causado por el estrés oxidativo es un factor crítico en el

proceso cancerígeno. Los estudios han implicado la participación de regiones cromosómicas específicas (5q, 6q, 9p, 10q, 11q, 17q y 22q). Además, los genes PTEN y APC (evento temprano), p53, quinasas similares a polos, Emi1 y K-RAS (evento tardío) pueden estar involucrados en su carcinogénesis. <sup>(3)</sup>

Diferentes tipos histológicos de cáncer de ovario epitelial pueden representar diferentes enfermedades con características clínicas y moleculares únicas. Se ha notificado que el carcinoma de células claras (CCC) del ovario tiene un pronóstico peor que el cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado. En un artículo publicado por del Carmen MG, et al. se revisa críticamente la literatura pertinente a la patología, patogénesis, diagnóstico, manejo y resultado de pacientes con CCC ovárico. Como resultado de este estudio podemos plantear que los tumores de CCC ováricos representan entre el 5 y el 25% de los cánceres de ovario. Su diagnóstico histológico puede ser difícil, resultando a menudo en la clasificación errónea de estos tumores. El CCC ovárico tiende a presentarse en etapas tempranas y se ha asociado con mutaciones de endometriosis, ARID1A y PIK3CA. En comparación con los controles de estadio, los pacientes con CCC de ovario en estadio temprano pueden tener un mejor pronóstico que los pacientes con tumores serosos de alto grado. Para aquellos con enfermedad en estadio avanzado, la histología serosa de alto grado confiere un mejor pronóstico que el CCC ovárico. Finalmente concluyen el artículo expresando que el CCC ovárico es una entidad biológicamente distinta y los estudios futuros deben explorar el papel de las terapias dirigidas en su manejo. <sup>(4)</sup>

El contenido de quistes endometrióticos y altas concentraciones de hierro libre, son posibles causas de la carcinogénesis a través del estrés oxidativo persistente inducido por hierro. Varios estudios indican que el microambiente tumoral induce perfiles específicos de expresión génica que contribuyen al desarrollo de subtipos de cáncer distintos. <sup>(5)</sup>

La mejora de la especificidad de la definición histológica de este tipo de tumor está ayudando a estos esfuerzos, pero, debido a la rareza del carcinoma de células claras, la colaboración internacional será esencial para diseñar ensayos clínicos adecuados y a gran escala, teniendo esto en cuenta, decidimos presentar un caso atendido en nuestra institución, con el objetivo de describir las características clínicas y las principales opciones de manejo en este tipo de tumores.

### Metodología

Varias bases de datos de PubMed y la Biblioteca Nacional de Medicina fueron buscadas de 2015 a 2020 para estudios en todo el mundo que fueron publicados en inglés y traducidas al español. Después de examinar todos los resúmenes de las publicaciones identificadas por la búsqueda inicial, se incluyeron en el análisis estudios e informes de

casos sobre mujeres con CCC de ovario. La idoneidad de los estudios se definió a los efectos de esta revisión como la notificación de las características clínicas o biológicas, el tratamiento o los resultados clínicos de los pacientes con este diagnóstico.

### Resultados

Se trata de una paciente de 81 años de edad, con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 que se controla solamente con tratamiento dietético, con fórmula ginecológica Gestaciones 10, Partos 10, Abortos 0, Número de parejas sexuales: 1, Menarquia a los 11 años, tuvo su primera relación sexual a los 17 años, su primer embarazo a los 17 años y Menopausia a los 50 años. Refiere que hace tres meses comenzó con dolor abdominal bajo lateralizado a la izquierda por lo que acudió a consulta.

#### Examen Físico

Abdomen: suave, depresible, no doloroso a la palpación, no visceromegalia y ruidos hidroaéreos presentes y normales, con maniobras de Tarral y Moneda de Pitres positivas.

Tacto vaginal: anejo izquierdo irregular a la palpación, con aumento de la consistencia, poco doloroso al tacto y de tamaño normal

Examen con espéculo: negativo

Tacto rectal: negativo

Teniendo en cuenta los hallazgos al examen físico, se realizó Ultrasonido que en abdomen informó la presencia de líquido libre en cavidad abdominal y ginecológico que informa útero de ecoestructura heterogénea con imagen ocupativa de espacio en anejo izquierdo (aproximadamente 5 cm) y TAC pélvico abdominal que describió la misma imagen sin alteraciones a otros niveles. Con estos datos al examen físico y complementario se llevó a cabo la cirugía ginecológica, con biopsia de la lesión que informó: Carcinoma de células claras de ovario con marcada desmoplasia tumoral, diagnosticándose cáncer de ovario.

La paciente acudió a consulta central de ginecología donde se estadia etapa IIIC y se decidió tratamiento oncoespecífico con quimioterapia convencional esquema Carboplatino (5 AUC) + Paclitaxel (175 mg<sup>2</sup>) día 1 en perfusión intravenosa de 3 horas en frecuencias de 6 ciclos cada 21 días sin obtener la respuesta adecuada, por lo que se decidió tratamiento de segunda línea con Gemcitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup>) en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo cada 21 días durante 6 ciclos, obteniéndose una adecuada respuesta tumoral. La paciente se mantiene en seguimiento y presenta buena calidad de vida.

## Discusión

Clínicamente, se ha sugerido que los CCC se desarrollan a partir de la endometriosis, pero ha habido poca evidencia molecular que respalde esta especulación. El análisis de microarrays reveló recientemente que el factor nuclear de hepatocito-1beta (HNF-1beta) fue significativamente alto en el carcinoma de células claras del ovario. En estudio realizado por Kato, et al. se examinaron 30 tumores de células claras (26 malignos, tres límites y uno benignos) y 40 quistes endometrióticos para aclarar si la diferenciación en el linaje celular claro ya comienza en la endometriosis ovárica. Todos los 30 tumores de células claras, incluidos los límites y benignos, mostraron expresión inmunohistoquímica de HNF-1beta en el núcleo, mientras que otros tipos de tumores epiteliales ováricos (endometrioides, serosos, mucinosos y tumores de Brenner) rara vez lo expresaron. La expresión de HNF-1beta se observó en endometriosis atípica (cuatro casos), o en endometriosis de naturaleza reactiva (cinco casos). Estos resultados indican que el HNF-1beta es un excelente marcador molecular para tumores de células claras ováricas, incluyendo lesiones benignas, límites y malignas. <sup>(6)</sup>

Existen diferencias geográficas y raciales significativas en la incidencia de carcinoma de células claras en comparación con otros tumores ováricos epiteliales. Los pacientes con carcinoma de células claras son más jóvenes, tienden a presentarse en una etapa temprana, y sus tumores se asocian comúnmente con la endometriosis, que es ampliamente aceptada como un precursor directo del carcinoma de células claras y se ha identificado patológicamente en aproximadamente el 50% de los casos de carcinoma de células claras. Las alteraciones genéticas específicas más frecuentes e importantes en el carcinoma de células claras son las mutaciones del dominio de interacción rico en AT 1A (ARID1A) (50% de los casos) y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa subunidad catalítica alfa (PIK3CA). En términos más generales, se han identificado subgrupos de carcinoma de células claras basados en C-APOBEC (enzima de edición de ARNm B de apolipoproteína B, polipéptido catalítico similar) y firmas mutacionales C-AGE (relacionadas con la edad). Los pacientes con enfermedad en estadio temprano tienen un resultado clínico favorable, pero el pronóstico de los pacientes con enfermedades de estadio avanzado o recurrente es pobre. Se requieren estrategias de tratamiento alternativo para mejorar el resultado del paciente y el desarrollo de terapias dirigidas basadas en características moleculares es un enfoque prometedor. <sup>(7)</sup>

En un estudio llevado a cabo por Lee Y- Y, et al. con el objetivo de comparar el resultado de supervivencia entre el carcinoma de células claras (CCC) y otros subtipos histológicos de carcinoma ovárico epitelial, realizado en el período de enero de 1974 a febrero de 2011, se identificaron un total de 31.800 pacientes (CCC; 2152, no CCC; 29648) de 12 estudios que cumplían los criterios de inclusión. Como conclusión este análisis sugiere que los pacientes con CCC ovárico tenían un pronóstico más pobre que

aquellos con otros subtipos histológicos, especialmente en etapas avanzadas. Además, son necesarias diferentes estrategias de tratamiento para los pacientes con CCC ovárico.<sup>(8)</sup>

Otro estudio llevado a cabo por Ku, et all. con el objetivo de comparar los resultados clínicos de los pacientes taiwaneses con carcinomas de células claras ováricas (CCCC) y carcinomas serosos (CC) se llegó a la conclusión de que los resultados clínicos del CCC son generalmente más pobres.<sup>(9)</sup>

No se ha implementado una selección terapéutica clara basada en el perfil molecular para esta enfermedad. La mutación oncogénica de PIK3CA, que activa la vía de señalización PIK3CA/AKT/mTOR, es una alteración farmacológica prometedora. Estudios recientes han identificado la mutación ARID1A como otra alteración vinculada a la selección terapéutica basada en la letalidad sintética: mutaciones arID1A hacen que las células claras sean sensibles a los fármacos dirigidos a polimerasa (ADP-ribosa) y EZH2, así como a inhibidores de la glutatión. Además, recientemente obtuvimos evidencia de que el CCC deficiente de ARID1A podría beneficiarse del tratamiento con gemcitabina. La medicina de precisión basada en el perfilado por alteración genética podría mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>(10)</sup>

En este sentido podemos plantear que CCC de ovario es a menudo resistente a la quimioterapia convencional y estándar mediante medicamentos citotóxicos. Sin embargo, alberga una característica genómica única de frecuencia aproximada de un 50% que es la deficiencia de ARID1A. Se llevó a cabo un estudio por Kuroda, et all. para investigar opciones quimioterapéuticas estándar adecuadas para pacientes con carcinoma de células pequeñas de ovario con deficiencia de ARID1A. Para ello se identificaron fármacos con toxicidad selectiva para células CCC deficientes por ARID1A entre seis fármacos citotóxicos utilizados en quimioterapia estándar para CCC. Los efectos antitumorales del tratamiento farmacológico se evaluaron utilizando un modelo de xenoinjerto. Se analizaron muestras y casos de pacientes para la asociación entre la respuesta terapéutica y la deficiencia de ARID1A. Como resultados las células CCC con deficiencia de ARID1A tenían sensibilidad selectiva a la gemcitabina. Los valores de IC50 para gemcitabina de células con deficiencia de ARID1A fueron significativamente más bajos que los de las células con dominio de ARID1A (p a 0.0001). El crecimiento de xenoinjertos OCCC con deficiencia de ARID1A se inhibió mediante la administración de gemcitabina, y el tratamiento con gemcitabina indujo efectivamente apoptosis en células CCC deficientes en ARID1A. Un caso deficiente de ARID1A que era resistente a múltiples fármacos citotóxicos, incluyendo paclitaxel más carboplatino en el adyuvante y etopósido más irinotecán en el tratamiento de primera línea, exhibió una respuesta dramática a gemcitabina en el tratamiento de segunda línea.

Como principal conclusión: Los pacientes con CCC con deficiencia de ARID1A podrían beneficiarse del tratamiento con gemcitabina en entornos clínicos. <sup>(11)</sup>

A pesar de estos avances, se necesitan nuevos enfoques específicos para los carcinomas de células claras ováricas (OCCC), dadas las opciones de tratamiento limitadas en esta enfermedad y la respuesta deficiente a la quimioterapia estándar. La sensibilidad de las células con deficiencia de ARID1A a dasatinib se asoció con el arresto del ciclo celular G1-S y dependía de p21 y Rb. Esto sugiere que dasatinib merece una investigación para el tratamiento de pacientes con CCC ARID1A-mutante. <sup>(12)</sup>

El carcinoma de células claras ováricas, como hemos plantado hasta ahora, se diferencia de otros tipos histológicos de cáncer de ovario epitelial, con alteraciones genéticas/epigenéticas, un perfil molecular específico relacionado con el sistema inmunitario y asociaciones epidemiológicas con etnia y endometriosis. Sin embargo, dos genes mutados principales son PIK3CA y ARID1A, que con frecuencia coexisten entre sí. Las alteraciones de otros genes también contribuyen a la activación del PI3K (por ejemplo, PIK3R1 y PTEN) y a la desregulación del complejo de remodelación de la cromatina (por ejemplo, ARID1B y SMARCA4). Aunque el número de variaciones del número de copia focal es pequeño en CCCO, la amplificación se detecta recurrentemente en el cromosoma 20q13.2 (incluyendo ZNF217), 8q y 17q. Tanto el perfilado de expresión como el de metilación destacan la importancia de los ajustes al estrés oxidativo y a la inflamación. En particular, la regulación de los  $\beta$  HNF-1 resultantes de la hipometilación contribuye al cambio del metabolismo anaeróbico a el metabolismo aeróbico de la glucosa. Además, la regulación de HNF-1 $\beta$  activa la señalización STAT3 y NF- $\kappa$ B, y conduce a la supresión inmune a través de la producción de IL-6 e IL-8. La supresión inmune también puede ser inducida por el aumento de la expresión de PD-1, Tim-3 y LAG3. Los tumores deficientes (microsatélites inestables) que se encuentran en el síndrome de Lynch también inducen la supresión inmunitaria en algunos casos. En un ensayo clínico reciente de fase II en cáncer de ovario resistente al platino fuertemente tratado, dos de cada veinte casos con una respuesta completa al anticuerpo anti-PD-1, nivolumab, fueron subtipos de CCC. Por lo tanto, el estado inmunosupresor resultante de las alteraciones genéticas y el microambiente tumoral único pueden estar asociados con la sensibilidad a los inhibidores del punto de control en esta entidad. <sup>(13)</sup>

Con respecto a la radioterapia Westhoff, et all. llevó a cabo un estudio en el que se tuvo en cuenta la naturaleza quimiorresistente de los tumores ginecológicos de células claras, investigando la utilidad de la radioterapia (RT) para tratar el carcinoma recurrente de células claras (CCC) del ovario. Para ello se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los pacientes con CCC recurrente gestionados entre 1994 y 2012 en 2 centros médicos académicos. Como principales resultados de los 53 pacientes que tuvieron CCC

recurrente, 24 (45,3%) de estos pacientes recibieron RT. La supervivencia a los cinco años después de la recurrencia fue significativamente mayor en el grupo que recibió RT, 62,9% frente al 18,8% que no la recibió (P a 0,002). Como conclusión del estudio la enfermedad sensible al platino y la RT se asocian con una mejor supervivencia. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes se sometieron a cirugía junto con RT, y puede ser que el beneficio de la RT se limita a aquellos que se someten a citorreducción secundaria.<sup>(14,15)</sup>

### Conclusiones

- El carcinoma de células claras de ovario es un tipo histológico de cáncer de ovario epitelial cuya incidencia es muy baja.
- Las características clínicas son similares a los carcinomas de ovario más frecuentes a pesar de las diferencias en su perfil molecular.
- Frecuentemente resistente a la quimioterapia convencional por lo que su tratamiento requiere nuevos enfoques específicos.

### Referencias bibliográficas

- Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med electron Microsc Off J Clin Electron Microsc Soc Japan*. marzo de 2003;36(1):9-17.
- Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2011;31(3):625-46.
- Kobayashi H, Kajiwara H, Kanayama S, Yamada Y, Furukawa N, Noguchi T, et al. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). *Oncol Rep*. agosto de 2009;22(2):233-40.
- del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol*. septiembre de 2012;126(3):481-90.
- Yamaguchi K, Mandai M, Oura T, Matsumura N, Hamanishi J, Baba T, et al. Identification of an ovarian clear cell carcinoma gene signature that reflects inherent disease biology and the carcinogenic processes. *Oncogene*. marzo de 2010;29(12):1741-52.

- Kato N, Sasou S, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* enero de 2006;19(1):83-9.
- Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, Gourley C, Herrington CS. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* septiembre de 2020;
- Lee Y-Y, Kim T-J, Kim M-J, Kim H-J, Song T, Kim MK, et al. Prognosis of ovarian clear cell carcinoma compared to other histological subtypes: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* septiembre de 2011;122(3):541-7.
- Ku F-C, Wu R-C, Yang L-Y, Tang Y-H, Chang W-Y, Yang J-E, et al. Clear cell carcinomas of the ovary have poorer outcomes compared with serous carcinomas: Results from a single-center Taiwanese study. *J Formos Med Assoc.* febrero de 2018;117(2):117-25.
- Kuroda T, Kohno T. Precision medicine for ovarian clear cell carcinoma based on gene alterations. *Int J Clin Oncol.* marzo de 2020;25(3):419-24.
- Kuroda T, Ogiwara H, Sasaki M, Takahashi K, Yoshida H, Kiyokawa T, et al. Therapeutic preferability of gemcitabine for ARID1A-deficient ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* diciembre de 2019;155(3):489-98.
- Miller RE, Brough R, Bajrami I, Williamson CT, McDade S, Campbell J, et al. Synthetic Lethal Targeting of ARID1A-Mutant Ovarian Clear Cell Tumors with Dasatinib. *Mol Cancer Ther.* julio de 2016;15(7):1472-84.
- Oda K, Hamanishi J, Matsuo K, Hasegawa K. Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: Unique opportunities for management. *Gynecol Oncol.* noviembre de 2018;151(2):381-9.
- Westhoff GL, Fuh KC, Longacre TA, McNally JL, Hsu I-C, Kapp DS, et al. Radiation Therapy for Recurrent Clear-Cell Cancer of the Ovary. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* noviembre de 2016;26(9):1608-14.
- Hsu YH, Wang PH, Chang CM. Functional gene clusters in global pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary discovered by integrated analysis of transcriptomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jun 1;17(11).

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones



## Carcinoma de células pequeñas de cérvix, presentación de caso

*Small Cell Carcinoma of the uterine cervix, about a case*

- <sup>1</sup> Mildrey García Hernández  <http://orcid.org/0000-0002-7247-1384>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[mildreyg.mtz@infomed.sld.cu](mailto:mildreyg.mtz@infomed.sld.cu)
- <sup>2</sup> Ihosvannys Enrique Carreño Rolando  <http://orcid.org/0000-0003-1259-3491>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[ihosvanny.mtz@infomed.sld.cu](mailto:ihosvanny.mtz@infomed.sld.cu)
- <sup>3</sup> Luís Enrique Curbelo Gutiérrez  <http://orcid.org/0000-0002-7761-9595>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[luis.curbelo@icloud.com](mailto:luis.curbelo@icloud.com)



---

### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 08/11/2021

Revisado: 23/11/2021

Aceptado: 04/12/2021

Publicado: 05/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1968>

---

### Cítese:

García Hernández, M., Carreño Rolando, I. E., & Curbelo Gutiérrez, L. E. (2022). Carcinoma de células pequeñas de cérvix, presentación de caso. *Anatomía Digital*, 5(1), 37-48. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1968>



*ANATOMÍA DIGITAL*, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

---

**Palabras**

**claves:** Cáncer de cuello uterino, tumor neuroendocrino, carcinoma de células pequeñas cervicales.

**Keywords:**

Cervical cancer, neuroendocrine tumor, cervical small cell carcinoma

**Resumen**

**Introducción:** El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres. Los tumores neuroendocrinos son agresivos y se desarrollan a partir de células endocrinas en varios órganos, incluido el tracto genital femenino, y específicamente el cuello uterino. **Objetivo:** describir las características clínico- epidemiológicas del carcinoma de células pequeñas. **Metodología:** hicimos una revisión de la bibliografía sobre el tema y presentamos los resultados. **Resultados:** Representan entre el 0,9% y el 1,5% de todos los tumores del cuello uterino y generalmente afectan a las mujeres en edad reproductiva. Dada la rareza de la enfermedad, actualmente se dispone de datos limitados sobre la biología, el comportamiento clínico y el manejo de estos tumores agresivos. La asociación etiopatogénica entre el carcinoma de células pequeñas de cérvix (SCCC) y las infecciones por VPH de alto riesgo ha sido documentada en algunos estudios y tiene un pronóstico mucho peor en comparación con otros tipos histológicos de carcinoma cervical. Las modalidades de tratamiento del SCCC y del cáncer de pulmón de células pequeñas son similares debido a un comportamiento biológico similar. La quimioterapia es un componente importante de la terapia multimodal. Hicimos una presentación de caso de un paciente con diagnóstico de SCCC con una supervivencia global de seis años, muy por encima de la supervivencia internacional promedio. **Conclusiones:** deben continuar las investigaciones para llegar a un consenso sobre el tratamiento adecuado.

**Abstract**

**Introduction:** Cervical cancer is one of the leading causes of cancer death among women. Neuroendocrine tumors are aggressive and develop from endocrine cells in various organs, including the female genital tract, and specifically the uterine cervix. **Objective:** to describe the clinical- epidemiological characteristics of small cell carcinoma. **Methodology:** we made a review of the bibliography on the subject and presented the results. **Results:** They account for 0.9%–1.5% of all tumors of the uterine cervix and generally affect women of reproductive age. Given the rarity of the disease, limited data are currently available regarding

---

the biology, clinical behavior, and management of such aggressive tumors. The etiopathogenetic association between cervical small cell carcinoma (SCCC) and high- risk HPV infections has been well documented in some studies and has a much worse prognosis compared with other histological types of cervical carcinoma. The treatment modalities of SCCC and small-cell lung cancer are similar due to similar biological behavior. Chemotherapy is an important component of multimodal therapy. We made a case presentation of a patient with diagnosis of SCCC with an overall survival of six years, well above the average international survival. **Conclusions:** research should continue to reach consensus on the appropriate treatment.

---

### Introducción.

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres. En todo el mundo, el cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia maligna que ocurre con más frecuencia en las mujeres, y se estima que se presenten 530.000 nuevos casos anuales con 270.000 muertes. Aproximadamente el 85% de las muertes mundiales por cáncer de cuello uterino se producen en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, y la tasa de mortalidad es 18 veces mayor en los países de ingresos bajos y medianos en comparación con los países más ricos. Las tasas de incidencia más altas se producen en América Central y del Sur, el Caribe, África subsahariana y el sur de Asia. En los Estados Unidos en 2016, se estima que hubo 12.990 casos y 4120 muertes por cáncer de cuello uterino, y la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 47 años. <sup>(1)</sup>

La identificación de factores de riesgo desempeña un papel fundamental en la prevención del cáncer de cuello uterino. Numerosos estudios han demostrado la asociación entre varios factores de riesgo y el cáncer. <sup>(2,3)</sup> Se ha notificado una asociación entre la tasa de supervivencia al cáncer de cuello uterino y la situación socioeconómica de las mujeres. <sup>(4)</sup> Además, también se han identificado como factores de riesgo enfermedades venéreas, factores reproductivos, anticonceptivos orales a largo plazo y cuestiones de comportamiento como el tabaquismo y la obesidad. <sup>(5)</sup> Las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo se han establecido como el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de cuello uterino y se ha

declarado que el VPH 16 y 18 son la causa del 71% de los casos de cáncer de cuello uterino en el continente africano. <sup>(6)</sup>

El tratamiento del cáncer de cuello uterino se determina tradicionalmente por el estadio y la extensión de la enfermedad. Hay esencialmente tres tipos de tratamientos estándar contra el cáncer de cuello uterino, incluyendo cirugía, radiación y quimioterapia. El tratamiento quirúrgico consiste una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. <sup>(7,8)</sup>

La radioterapia intenta destruir las células cancerosas y se administra en las fases avanzadas del cáncer de cuello uterino con intención curativa o radical, puede administrarse de forma externa (teleterapia) o interna (braquiterapia) y pueden emplearse diferentes energías ya sea cobalto o electrones. La invasión estromal cervical profunda, la enfermedad metastásica en los ganglios regionales, la extensión a parametrios y los márgenes quirúrgicos positivos sirven como factores de riesgo para la reaparición de tumores cervicales. La radioterapia postoperatoria adyuvante destinada a reducir la reaparición del cáncer de cuello uterino se administra a tumores de más de 4 cm con metástasis de ganglios linfáticos. <sup>(9-12)</sup>

La radioterapia debe administrarse de forma concurrente con la quimioterapia, utilizando fundamentalmente cisplatino por su efecto radiosensibilizante. Este es el método preferido de tratamiento, pues la quimioterapia inhibe el crecimiento de las células del cáncer de cuello uterino al prevenir su división activa y crecimiento. También pueden ser utilizados otros agentes como carboplatino, metotrexato, paclitaxel y topotecan. <sup>(13)</sup> Aunque es capaz de tratar el cáncer de cuello uterino avanzado que se ha diseminado a otros órganos, esta forma de terapia está limitada por sus efectos secundarios perjudiciales. <sup>(14)</sup> Varios estudios han ilustrado una mayor tasa de supervivencia en mujeres tratadas con quimioterapia seguida de radiación, como resultado de la selección de células tumorales resistentes cruzadas que retrasan el inicio de la terapia curativa. La principal limitación de los medicamentos quimioterápicos es su incapacidad para distinguir las células cancerosas de sus contrapartes no cancerosas; por lo que estos también inhiben el funcionamiento de las células sanas. <sup>(15)</sup>

Los tumores neuroendocrinos son agresivos y se desarrollan a partir de células endocrinas en varios órganos, incluido el tracto genital femenino, y específicamente el cuello uterino. Representan entre el 0,9% y el 1,5% de todos los tumores del cuello uterino y generalmente afectan a las mujeres en edad reproductiva. Dada la rareza de la enfermedad, actualmente se dispone de datos limitados sobre la biología, el comportamiento clínico y el manejo de estos tumores agresivos. Como resultado, no hay pautas de tratamiento, basadas en ensayos clínicos prospectivos y bien diseñados actualmente disponibles, y los diferentes enfoques multimodales se derivan principalmente de tumores neuroendocrinos del pulmón. Por estas razones, los tumores

neuroendocrinos representan un desafío terapéutico considerable para los oncólogos ginecológicos en todo el mundo. Los esfuerzos en la recolección y análisis sistemática de series relevantes de pacientes con tumores neuroendocrinos pueden constituir un verdadero paso hacia una mejor comprensión y tratamiento de estos tumores agresivos. Compartir estos esfuerzos y conocimientos puede ayudar a los ginecólogos oncólogos de todo el mundo a afrontar mejor esta "batalla desafiante". <sup>(16)</sup>

### Metodología.

Varias bases de datos de PubMed y la Biblioteca Nacional de Medicina fueron buscadas de 2015 a 2020 para estudios en todo el mundo que fueron publicados en inglés y traducidas al español. Después de examinar todos los resúmenes de las publicaciones identificadas por la búsqueda inicial, se incluyeron en el análisis estudios e informes de casos sobre mujeres con SCCC. La idoneidad de los estudios se definió a los efectos de esta revisión como la notificación de las características clínicas o biológicas, el tratamiento o los resultados clínicos de los pacientes con SCCC.

### Resultados.

Paciente mestiza, femenina, de 58 años que en el 2014 se diagnosticó con carcinoma infiltrante no queratinizante de células pequeñas de cérvix, clasificada etapa **IB2** y se trató con quimioterapia neoadyuvante esquema Cisplatino/Etopósido por 6 ciclos. Operada el 17/7/2014 cuya metodología fue histerectomía total con doble anisectomía y disección ganglionar inguinal bilateral; la biopsia informó: endometrio, miometrio, trompas, ovarios dentro de límites normales y 7 ganglios no metastásicos. Recibió tratamiento adyuvante con Radioterapia (modalidades teleterapia y braquiterapia) que terminó el 4-12-2014. Se mantuvo controlada en seguimiento durante 2 años y en junio del 2016 asistió a consulta con deposiciones diarreicas sanguinolentas en número de 4-5 al día con flemas, restos de tejido mucoso, tenesmo y pujos, acompañado de palidez cutáneo- mucosa, frialdad, sudoración, astenia y disuria. En región perianal se constató piel con cambios de coloración y textura indurada. Los complementarios mostraron resultados consistentes en 5 g/l de hemoglobina y sangre oculta en heces fecales positiva. Se realizó otros estudios como:

US abdomen y ginecológico (9-5-16): normal.

Colonoscopia (30-6-16) proctitis actínica severa, colitis transversa actínica ligera, divertículo colon descendente y pólipo orificio anal interno.

Cistoscopia con biopsia (1-10-16): cistitis hemorrágica con cambios epiteliales y estromales inducidos por la radiación.

Mantuvo igual sintomatología y se añadió dolor inguinal izquierdo mantenido de moderada a severa intensidad a pesar de tratamiento sintomático.

US partes blandas región glútea (24-1-17): cerca de pliegue Interglúteo izquierdo área de baja ecogenicidad de 62x28 mm a 6 mm de piel.

TAC (20-2-17): engrosamiento de 13 mm de la pared anterior del recto, lesión osteoblástica de aspecto secundario en articulación sacroilíaca izquierda.

Gammagrafía ósea (3-4-17): captación de radiofármaco a nivel de L5, articulación sacroilíaca y coxofemoral izquierda.

CAAF glúteo izquierdo (7-3-17): negativo de células neoplásicas.

Dada la severidad y persistencia de las manifestaciones clínicas y los hallazgos encontrados se decidió realizar tratamiento con quimioterapia esquema ciclofosfamida/ adriamicina/ vincristina por 6 ciclos y ácido zoledrónico. Además de tratamiento de soporte con epocim, ácido tranexámico y azulfidina.

Evolucionó satisfactoriamente con recuperación clínica importante, se mantiene con ECOG 0, buena ganancia de peso, coloración de piel y mucosa normal, sin dolor. En enero del 2018 se constató lesión vegetante periuretral de la cual se tomó biopsia que informó epitelio escamoso con displasia leve y metaplasia escamosa queratinizante. Actualmente viva, y presenta calidad de vida.

### Discusión

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) son neoplasias malignas agresivas derivadas de células neuroendocrinas. El término neuroendocrino se refiere al hecho de que las células tumorales se originan en el neuroectodermo embrionario y muestran un perfil inmunohistoquímico consistente con las células glandulares endocrinas.<sup>(17)</sup> Pueden o no secretar hormonas peptídicas. En los seres humanos, las NEN se encuentran típicamente en el tracto gastrointestinal, el páncreas y los pulmones y se subdividen en NEN bien diferenciadas y NEN mal diferenciadas.<sup>(18)</sup> Las NEN bien diferenciadas incluyen tumores neuroendocrinos (NET) G1 (también conocidos como carcinoides típicos), NET G2 (también conocido como carcinoides atípicos) y NET G3. Las NEN mal diferenciadas incluyen NEN de células pequeñas y NEN de células grandes. En raras ocasiones, las NEN también pueden ocurrir en otros órganos como el tracto genital femenino tal y como se presentó en este caso.<sup>(19)</sup>

Debido a la rareza de esta neoplasia maligna, el manejo del SCCC es difícil y asociado con la incertidumbre. Es necesario un enfoque interdisciplinario, ya que la mayoría de los estudios que investigan el tratamiento de tumores neuroendocrinos se han realizado

en pacientes con tumores en órganos distintos del cuello uterino, principalmente el pulmón y el páncreas. <sup>(20)</sup>

Aunque los carcinomas de células pequeñas pueden surgir en casi cualquier órgano, aproximadamente el 95% surgen en el pulmón; por lo tanto, las raras excepciones, que incluyen el carcinoma de células pequeñas del cuello uterino, se conocen como carcinomas extrapulmonares de células pequeñas. <sup>(21)</sup> Estas neoplasias muestran un perfil inmunohistoquímico consistente con la diferenciación neuroendocrina y pueden expresar cromogranina A, sinaptofisina, CD56 (N-CAM), PGP9.5 y NSE. Estos inmunomarcadores, en la actualidad son obligatorios para el diagnóstico. <sup>(22)</sup>

Los carcinomas de células pequeñas del cuello uterino se observan principalmente en mujeres más jóvenes en edad reproductiva. La asociación etiopatogénica entre el carcinoma de células pequeñas cervicales y las infecciones por VPH de alto riesgo ha sido bien documentada en algunos estudios. <sup>(23)</sup> Un meta-análisis que incluye más de 30.000 cánceres cervicales invasivos reveló que el VPH 16 (59%), 18 (13%), 58 (5%), 33 (5%) y 45 (4%) fueron los subtipos más frecuentes en los carcinomas de células escamosas cervicales. VPH 18 (37%), 16 (36%), 45 (5%), 31 (2%) y 33 (2%) fueron los más frecuentes en adenocarcinomas cervicales. Muchos estudios han establecido que la prevalencia de diferentes tipos de VPH de alto riesgo en el carcinoma de células pequeñas cervicales osciló entre el 50 y el 100%, y que el VPH 18 puede ser el tipo más frecuente. <sup>(24)</sup>

El carcinoma de células pequeñas del cuello uterino tiene un pronóstico mucho peor en comparación con otros tipos histológicos de carcinoma cervical, como el carcinoma de células escamosas del cuello uterino (CCS), el adenocarcinoma o el carcinoma de células adenoescamoso; se informó que la supervivencia en la etapa I- IIA, IIB- IVA y IVB a 5 años de enfermedad era del 36,8%, 9,8% y 0%, respectivamente. <sup>(25)</sup>

No se disponía de datos prospectivos para comparar la cirugía con la radioterapia primaria para el SCCC reseccable. Chen y otros informaron previamente una menor tasa de fracaso locorregional en pacientes que recibieron radioterapia primaria que aquellos que se sometieron a cirugía primaria en la etapa I-II SCCC (6% vs. 27%, P a 0.009). Cohen y otros encontraron que la supervivencia global mejoró en pacientes que recibieron histerectomía radical (38,2%) frente a aquellos que recibieron radioterapia (23,8%). <sup>(26,27)</sup>

Las modalidades de tratamiento del SCCC y del cáncer de pulmón de células pequeñas son similares debido a un comportamiento biológico similar, incluyendo la afectación de los ganglios linfáticos, la invasión vascular y la recurrencia temprana. La quimioterapia es un componente importante de la terapia multimodal. Algunos estudios identifican la quimioterapia como parte integral del tratamiento para todas las etapas de

la enfermedad. Mientras que otros han encontrado que la quimioterapia simultánea o la quimioterapia adyuvante mejoraron la supervivencia en el SCCC. <sup>(28)</sup>

En la actualidad, todavía no hay consenso sobre qué modalidad debe ser el tratamiento de primera línea. <sup>(29)</sup> Con frecuencia se han utilizado regímenes de EP (etopósido y cisplatino) o CAV (ciclofosfamida, adriamicina y vincristina). Como resultado de los estudios, el SCCC siempre ha sido tratado con una combinación de cirugía, quimioterapia y/o RT. Sin embargo, no hay consenso sobre la eficacia de los protocolos de tratamiento. La Sociedad de Oncología Ginecológica (OSI) recomienda que para los tumores neuroendocrinos cervicales de menos de 4 cm, se debe realizar histerectomía radical con linfadenectomía, con la opción de quimioterapia adyuvante. <sup>(30)</sup>

Los factores patológicos, como el margen de cirugía, la invasión linfovascular y la invasión parametrial, son los factores de pronóstico del cáncer de cuello uterino. El valor pronóstico de los factores patológicos anteriores en el SCCC sigue siendo controvertido. Un estudio de Wang y otros mostraron que los márgenes quirúrgicos positivos eran un factor pronóstico adverso para la supervivencia libre de recaída ( $P < 0,001$ ), pero no en la supervivencia específica del cáncer ( $P = 0,593$ ), la invasión linfovascular y la extensión parametrial no tuvieron ningún efecto de supervivencia en los análisis multivariados. Se ha informado que el tabaquismo y la etapa avanzada son factores de mal pronóstico para la supervivencia en pacientes con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cuello uterino.

### Conclusiones.

- Se trata de una entidad poco frecuente en esta localización (0,9- 1,5%) y son más frecuentes en mujeres jóvenes.
- Los elementos clínicos son similares a el carcinoma de cérvix de histología convencional por lo que siempre se requiere de estudio inmunohistoquímico.
- Como resultado de los estudios, el SCCC siempre ha sido tratado con una combinación de cirugía, quimioterapia y/o RT.

### Referencias bibliográficas.

Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis [Internet]. Vol. 123, Cancer. John Wiley and Sons Inc.; 2017 [citado 11 de noviembre de 2020]. p. 2404-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464289/>

- Bray F, Ferlay J, and Soerjomataram I, et al (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA Cancer J Clin* 68 394–424 <https://doi.org/10.3322/caac.21492> PMID: 30207593 3.
- Koh WJ, Abu-Rustum NR, and Bean S, et al (2019) Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology *J Natl Compr Canc Netw* 17 64–84 <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0001> PMID: 30659131 4.
- Akinyemiju T, Ogunsina K, and Sakhuja S, et al (2016) Lifecourse socioeconomic status and breast and cervical cancer screening: analysis of the WHO Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE) *BMJ Open* 11 1275–1281 10.
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, and Taheri S, et al (2019) Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors *Int J Women's Health* 11 287–294 <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604> 11.
- Ginindza TG, Dlamini X, and Almonte M, et al (2017) Prevalence of and Associated Risk Factors for High Risk Human Papillomavirus among Sexually Active Women, Swaziland *PLoS One* 12 1371–1389 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170189>.
- Derks M, van Lonkhuijzen LR, and Bakker RM, et al (2017) Long-term morbidity and quality of life in cervical cancer survivors: a multi-center comparison between surgery and radiotherapy as primary treatment *Int J Gynecol Cancer* 27 350–356 <https://doi.org/>
- Fader AN (2018) Surgery in cervical cancer *N Engl J Med* 379 1955–1957 <https://doi.org/10.1056/NEJMe1814034> PMID: 30379600 PMID: 6989030 67.
- Hofsjo A, Bohm-Starke N, and Blomgren B, et al (2017) Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors *Acta Oncol* 56 661–666 <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1275778> PMID: 28084859.
- Liontos M, Kyriazoglo A, and Dimitriadis I, et al (2019) Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review *Crit Rev Oncol Hematol* 137 9–17 <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.02.009> PMID: 31014518.
- Vordermark D (2016) Radiotherapy of cervical cancer *Oncol Res Treat* 39 516–520 <https://doi.org/10.1159/000448902> PMID: 27614991.
- Murtono M, Ndi MZ, and Sugiyanto S (2019) Mathematical model of cervical cancer treatment using chemotherapy drug *Biol Med Nat Prod Chem* 8 11–15 <https://doi.org/10.14421/biomedich.2019.81.11-15> 72.

- Ilancheran A (2016). Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 33 102–107 <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.10.008>.
- Kong SY, Huang K, and Zeng C, et al (2018) The association between short-term response and long-term survival for cervical cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: a system review and meta-analysis Sci Rep 8 1–8 <https://doi.org/10.1038/s41598->.
- Aletti G, Laffi A. Neuroendocrine tumors of the cervix: An urgent call for joining forces. Vol. 29, International Journal of Gynecological Cancer. BMJ Publishing Group; 2019. p. 985.
- Gadducci A, Carinelli S, Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: a therapeutic challenge for gynecologic oncologists. Gynecol Oncol. 2017;144:637–46. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.003>.
- Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. Ann Diagn Pathol. 2017;29:11–6. 3.
- Guadagno E, de RG, de Del Basso Caro M. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics-a rare and ubiquitous histotype. J Clin Pathol. 2016;69:563–74. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203551>.
- Grande E, Capdevila J, Castellano D, Teulé A, Durán I, Fuster J, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish task force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). Ann Oncol. 2015;26:1987–93. [htt](http://).
- Zheng X, Liu D, Fallon JT, et al. Distinct genetic alterations in small cell carcinoma from different anatomic sites. Exp Hematol Oncol. 2015;4:2.
- Bellizzi, A.M. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: What can Brown do for you? Hum. Pathol. 2020, 96, 8–33. [CrossRef] [PubMed].
- Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, Jhingran A, Kitchener HC, Mileskin LR, Viswanathan AN, Gaffney DK. Cervical cancer: a global health crisis. Cancer. 2017;123: 2404–12.
- Li P, Ma J, Zhang X, Guo Y, Liu Y, Li X, et al. Cervical small cell carcinoma frequently presented in multiple high risk HPV infection and often associated with other type of epithelial tumors. Diagn Pathol [Internet]. 22 de mayo de

2018 [citado 11 de noviembre de 2020];13(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788963/>

Egawa-Takata T, Yoshino K, Hiramatsu K, Nakagawa S, Serada S, Nakajima A, et al. Small Cell Carcinomas of the Uterine Cervix and Lung: Proteomics Reveals Similar Protein Expression Profiles. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 11 de noviembre de 2020];28(9):1751-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358701/>

Gibbs J, Mei S, Economos K, Lee YC, Kanis MJ. Clinicopathologic features, incidence, and survival trends of gynecologic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de julio de 2019;221(1):53.e1-53.e6.

Wharton D, Kim E, Pagan J, Small W, Jaboin J, Ayala-Peacock D. Patterns of Care and Outcomes for Small Cell Carcinoma of the Cervix: A National Retrospective Analysis of 542 Cases. *Adv Radiat Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 11 de noviembre de 2020];5(3):412-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32529135>

Chen TC, Huang HJ, Wang TY, Yang LY, Chen CH, Cheng YM, Liou WH, Hsu ST, Wen KC, Ou YC, Hung YC, Lai HC, Ho CM, Chang TC. Primary surgery versus primary radiation therapy for FIGO stages I-II small cell carcinoma of the uterine cervix: A retrospective Tai.

Zhou J, Yang HY, Wu SG, He ZY, Lin HX, Sun JY, Li Q, Guo ZW: The local treatment modalities in FIGO stage I-II small-cell carcinoma of the cervix are determined by disease stage and lymph node status. *Cancer Med* 2016;5:1108-1115.

Pei X, Xiang L, Ye S, He T, Cheng Y, Yang W, Wu X, Yang H: Cycles of cisplatin and etoposide affect treatment outcomes in patients with FIGO stage I-II small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2017;147:589-596.

Xu F, Ma J, Yi H, Hu H, Fan L, Wu P, et al. Clinicopathological Aspects of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: A Multicenter Retrospective Study and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 11 de noviembre de 2020];50(3):1123-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355937/>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones



## Carcinoma hepatoide del páncreas, presentación de caso

### *Hepatoid carcinoma of the pancreas, case presentation*

- <sup>1</sup> Yohan Amador García  <http://orcid.org/0000-0002-5938-1931>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[yohanamador@gmail.com](mailto:yohanamador@gmail.com)
- <sup>2</sup> Evelyn Rangel Lorenzo  <http://orcid.org/0000-0003-4904-8323>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[evelinr.mtz@infomed.sld.cu](mailto:evelinr.mtz@infomed.sld.cu)
- <sup>3</sup> Luís Enrique Curbelo Gutiérrez  <http://orcid.org/0000-0002-7761-9595>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[luis.curbelo@icloud.com](mailto:luis.curbelo@icloud.com)



---

#### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 09/11/2021

Revisado: 24/11/2021

Aceptado: 05/12/2021

Publicado: 05/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1969>

---

#### Cítese:

Amador García, Y., Rangel Lorenzo, E., & Curbelo Gutiérrez, L. E. (2022). Carcinoma hepatoide del páncreas, presentación de caso. *Anatomía Digital*, 5(1), 49-60.  
<https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1969>



*ANATOMÍA DIGITAL*, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>  
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras****claves:**

carcinoma  
hepatoide,  
páncreas,  
extrahepática.

**Keywords:**

hepatoid  
carcinoma,  
pancreas,  
extrahepatic.

**Resumen**

**Introducción:** El carcinoma hepatoide del páncreas (CHP) es extremadamente raro. Es una neoplasia extrahepática primaria que se asemeja al carcinoma hepatocelular en términos de morfología e inmunohistoquímica. En el páncreas, el carcinoma hepatoide podría ser de forma pura o mezclarse con otros componentes histológicos como el tumor neuroendocrino o el adenocarcinoma ductal pancreático. **Objetivo:** describir las características clínico-epidemiológicas del carcinoma hepatoide del páncreas. **Metodología:** hicimos una revisión de la bibliografía sobre el tema y presentamos los resultados. **Resultados:** La inducción de hepatocitos en el páncreas se ha realizado en varios modelos animales. Se presenta un caso atendido en nuestra institución estadiado T3 N0 M1, Etapa clínica IV, que recibió tratamiento oncoespecífico con quimioterapia, esquema GEMOX (12 ciclos), con buena respuesta tumoral, que a los 6 meses se reevalúa con TAC que evidencia ascitis de moderada cuantía, se decide tratamiento de segunda línea con esquema Gramont (6 ciclos) según respuesta. **Conclusiones:** se trata de una entidad rara cuyo manejo se basa fundamentalmente en quimioterapia.

**Abstract**

**Introduction:** Hepatoid carcinoma of the pancreas (CHP) is extremely rare. It is a primary extrahepatic neoplasm that resembles hepatocellular carcinoma in terms of morphology and immunohistochemistry. In the pancreas, hepatoid carcinoma could be pure or mixed with other histological components such as neuroendocrine tumor or pancreatic ductal adenocarcinoma. **Objective:** to describe the clinical- epidemiological characteristics of hepatoid carcinoma of the pancreas. **Methodology:** we made a review of the bibliography on the subject and presented the results. **Results:** Induction of hepatocytes in the pancreas has been performed in several animal models. A case is presented at our stately institution T3 N0 M1, Clinical Stage IV, which received oncospecific treatment with chemotherapy, GEMOX scheme (12 cycles), with good tumor response, which at 6 months is revalued with CT that shows moderate ascites, second-line treatment with Gramont scheme (6 cycles) is decided according to response. **Conclusions:** it is a rare entity whose management is based on chemotherapy.

### Introducción.

El carcinoma hepatoide del páncreas (CHP) es extremadamente raro. <sup>(1)</sup> Es una neoplasia extrahepática primaria que se asemeja al carcinoma hepatocelular en términos de morfología e inmunohistoquímica y a menudo produce alfafetoproteína (AFP). <sup>(2)</sup> La terminología "hepatoide" se refiere a un tumor ectópico "similar al hígado" que tiene características morfológicas similares a las del carcinoma hepatocelular (HCC). <sup>(3)</sup> El primer caso notificado fue por Ishikura et al. en 1985 y descrito en el estómago, <sup>(4)</sup> mientras que Hruban et al. informaron del primer caso en páncreas en 1987. <sup>(5)</sup> Posteriormente, la documentación de esta característica histopatológica única se ha hecho en otros sitios extrahepáticos incluyendo el esófago, papila de Vater, colon, pulmón, vesícula biliar, glándula suprarrenal, riñón, vejiga urinaria, ovario, útero, vagina, testículo e incluso con estroma linfoide. <sup>(6)</sup> La ubicación más común fue el estómago, seguido de ovario. <sup>(7)</sup> Sin embargo, el carcinoma hepatoide del páncreas es claramente poco frecuente, y todavía se desconoce la verdadera incidencia. <sup>(8)</sup>

En el páncreas, el carcinoma hepatoide podría ser de forma pura o mezclarse con otros componentes histológicos como el tumor neuroendocrino o el adenocarcinoma ductal pancreático. En cuanto a las características hepatocelulares puras, se han designado de manera diversa como carcinoma hepatoide, adenocarcinoma hepatoide, carcinoma hepatocelular ectópico, variante hepatoide del cáncer de páncreas, carcinoma hepatocelular primario del páncreas, o tumor pancreático con diferenciación hepatoide. Microscópicamente se compone de láminas poligonales de células con abundante citoplasma y núcleos ubicados en el centro. Ocasionalmente, se visualizan los canalículos biliares y la formación de bilis real. Las células tumorales se organizan en patrones glandulares, medulares o trabeculares. <sup>(9)</sup>

Existe controversia sobre la etiología y la patogénesis del CHP. La "transdiferenciación" de páncreas a hígado se ha evaluado en modelos animales desde 1991, y muchos autores se han centrado en el mecanismo de diferenciación de hepatocitos en el páncreas tras la reposición luego del agotamiento del cobre. Otro mecanismo patógeno se basa en el origen común del tejido pancreático y hepático de las células endodérmicas posteriores. Las células multipotentes pancreáticas normalmente suprimen los genes de diferenciación hepatocítica, que podrían activarse durante la génesis tumoral en condiciones ambientales particulares. En este sentido, el CHP pueden ser visto como una posibilidad en el amplio espectro de la diferenciación plurifenotípica pancreática. <sup>(10)</sup>

La inducción de hepatocitos en el páncreas se ha realizado en varios modelos animales. Rao et al. indujeron hepatocitos del páncreas en ratas manteniendo una dieta deficiente de cobre con su reposición posterior. Por lo tanto, puede existir una célula progenitora común en el páncreas de la que podrían devenir hepatocitos y células pancreáticas. <sup>(11)</sup>

Scarpelli et al. sugirió que los hepatocitos en el páncreas de hámster se derivaban de células acinares, ya que la transformación había sido aparentemente desencadenada por la nitrosamina (oxopropyl) administrada en el pico de la regeneración pancreática cuando la mayoría de las células acinares estaban en fase S. <sup>(12)</sup> Paner et al. revisó 5 casos de carcinoma hepatoide del páncreas. Tres mostraron carcinoma de células ductales, 1 mostró carcinoma de células acinar y 1 glucagonoma maligno. Por lo tanto, la diferenciación hepática podría surgir de cualquiera de las 3 células pancreáticas principales (acinar, ductal y células de los islotes). <sup>(13,14)</sup>

Dado su rareza y experiencia limitada en informes de casos esporádicos en la literatura, las características clínicas y los comportamientos del carcinoma hepatoide del páncreas no se han aclarado hasta ahora. Los propósitos de este artículo son presentar nuestra experiencia clínica sobre carcinoma hepatoide del páncreas a partir de un caso tratado en nuestra institución. Por lo tanto, se intenta aclarar las características, presentaciones clínicas, manejos y resultados de supervivencia de este tumor raro.

### **Metodología.**

Varias bases de datos de PubMed y la Biblioteca Nacional de Medicina fueron buscadas para estudios en todo el mundo que fueron publicados en inglés y traducidos al español entre los años 2015 y 2020. Después de examinar todos los resúmenes de las publicaciones identificadas por la búsqueda inicial, se incluyeron en el análisis estudios e informes de casos sobre pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatoide del páncreas. La idoneidad de los estudios se definió a los efectos de esta revisión como la notificación de las características clínicas o biológicas, el tratamiento o los resultados clínicos de los pacientes con este diagnóstico.

### **Resultados.**

Se trata de un paciente B/M de 69 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial hace más menos 10 años con tratamiento estable y de gastritis crónica sin agudizaciones en seguimiento estable. Antecedentes Patológicos Familiares: Madre cardiopatía isquémica y neoplasia de colon. Padre fallecido de neoplasia de próstata. Historia de la enfermedad actual: Hace aproximadamente 1 año y medio comenzó a presentar dolor abdominal difuso, acompañado de palidez cutánea mucosa y pérdida de peso de más menos 10 libras, asociado a decaimiento marcado y en una ocasión presentó heces fecales oscuras con sangre, motivo por lo cual es ingresado en el servicio de cirugía del hospital Faustino Pérez para mejor estudio y tratamiento.

Examen Físico:

Mucosas: húmedas e hipocoloreadas.

Respiratorio: murmullo vesicular audible no estertores, frecuencia respiratoria 18.

Cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos de buen tono e intensidad, no soplos, pulsos periféricos presentes y sincrónicos frecuencia cardíaca 78, tensión arterial 120/80.

Abdomen: globuloso, suave, depresible, no doloroso, se palpa hepatomegalia de aproximadamente 2 centímetros por debajo del reborde costal derecho, ruidos hidroaéreos presentes y normales.

Tejido celular subcutáneo no infiltrado

Sistema nervioso central sin alteraciones

En dicho centro se le realizan estudios:

Analítica sanguínea:

Hematocrito: 0.32%      plaquetas:290 x109/L      Eritrosedimentación:40mmol/l

Leucograma: 5.2 x109/L

Segmentados: 56.4% linfocitos: 31.2% monocitos: 12.4%

TGP: 56.6 mmol/L      TGO: 41.8 mmol/L      Glicemia: 6 mmol/L

Ultrasonido: se realiza ultrasonido de hígado en modo 2D con técnica doppler observándose múltiples imágenes nodulares hipoecogénicas, algunas de ellas con patrón de circulación periférica e intralesional. (Figs. 1 y 2)

Endoscopia: gastritis eritematosa antral moderada, acalasia esofágica, lesión gástrica ulcerada en fundus.

Colonoscopia: se visualiza la mucosa del fondo del ciego, la válvula ileocecal y el orificio apendicular donde se observa mucosa irregular eritematosa y congestiva; se toma muestra para biopsia que es no concluyente.

**Figura 1:** Ultrasonido de Hígado

Doppler



**Fuente:** Historia Clínica

**Figura 2:** Ultrasonido de Hígado



**Fuente:** Historia Clínica

TAC de tórax y abdomen: a cortes de 5mm observándose en abdomen hígado aumentado de tamaño ocupado en su totalidad por lesiones nodulares múltiples de aspecto metastásico, con atrofia de la cabeza pancreática, y cola aumentada de tamaño aproximadamente 4,5 cm, de aspecto tumoral con comportamiento isodensoy pequeñas adenopatías peripancreáticas. (Fig. 3)

**Figura 3:** TAC de abdomen



**Fuente:** Historia Clínica

Biopsia: tru-cut hepático: metástasis hepática de carcinoma hepatoide bien diferenciado de origen pancreático.

Se valoró posteriormente en consulta central de vías digestivas en el Hospital Faustino Pérez y se diagnosticó carcinoma hepatoide de páncreas con metástasis hepática, en estadio T3 N0 M1, Etapa clínica IV, se decidió tratamiento oncoespecífico con quimioterapia, esquema GEMOX (12 ciclos), al cabo de dos meses de tratamiento se evaluó respuesta tumoral con TAC que informó desaparición de la lesión pancreática y disminución del tamaño de las lesiones hepáticas. Continuó en seguimiento y a los 6 meses se revaluó con TAC que informó las mismas características descritas anteriormente, pero en esta ocasión con presencia de ascitis de moderada cuantía, se decidió tratamiento de segunda línea con esquema Gramont (6 ciclos) según respuesta completando 3 ciclos de este esquema, luego de lo cual abandonó el tratamiento por trastornos psiquiátricos y 3 meses después falleció.

### Discusión

En un estudio realizado por Kuo PC, et al. se analizaron 23 casos de carcinoma hepatoide del páncreas. Este tumor se produjo con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (69,6 frente a 30,4 %).<sup>(15)</sup> Los tamaños de los tumores oscilan entre 0,5 y 11,0 cm con una mediana de 6,0 cm. El síntoma más común fue dolor epigástrico (36,4 %). Cuando el tumor se encuentra en la cabeza pancreática, náuseas/vómitos (62,5 %) son más frecuentes, seguidos de ictericia y dolor epigástrico (50,0 %). Para los que se encuentran en la cola pancreática, el 42,9 % de los pacientes no presentaron ningún

síntoma. La alfafetoproteína (AFP) fue anormalmente elevada en el 60 % de los casos. Su histología podría ser pura o mixta con otros neoplasias malignas (40,9 %), más frecuentemente combinado con patrón neuroendocrino (22,7 %). La metástasis se produjo en el 36,4 % de los casos en el diagnóstico de este tumor, incluida la metástasis hepática en el 31,8 % y la metástasis a ganglios linfáticos en el 21,1 %. La tasa global de supervivencia a 1 año fue del 71,1 % y del 50,4 % a 5 años, con una mediana de 13,0 meses. Las metástasis hepáticas y de los ganglios linfáticos se asocian con un impacto negativo en el resultado de supervivencia.

En la literatura, se notificaron 10 casos de CHP "puro" y 11 de CHP asociados a otro componente. El componente mixto fue el siguiente: 4 casos con carcinoma neuroendocrino, 1 caso asociado con glucagonoma maligno, 1 con insulinoma maligno, 1 caso con acinar y 4 con adenocarcinoma ductal. Cuilliere et al. documentaron el único caso reportado de una neoplasia hepatocelular benigna que surgió en el páncreas, que era un adenoma sólido encapsulado en el páncreas que mostraba exclusivamente diferenciación hepatocelular. El tumor se consideró benigno debido a la ausencia de mitosis, atipia nuclear e invasión vascular. <sup>(16)</sup>

Petrelli, et all. informaron de 3 casos y llevaron a cabo la revisión de otros 31 casos en la literatura. Los 3 pacientes estudiados fueron varones (83, 72 y 54 años, respectivamente). La AFP se elevó en 1 paciente (caso 3, 8338 ng/ml) y no se midió en los otros dos. El CHP en el paciente 1 (etapa patológica pT2N0M0) y el paciente 2 (pT3N0M0) mostró morfología pura del carcinoma hepatocelular (HCC), mientras que en el caso 3 era un CHP con verdadera diferenciación glandular (pT4N0M0). El diagnóstico se confirmó con tinción inmunohistoquímica. El paciente 1 no recibió tratamiento adicional después de la resección y estaba vivo sin evidencia de enfermedad a los 107 meses. El paciente 2 murió de complicaciones postoperatorias, mientras que el paciente 3 recibió quimiorradiación posquirúrgica y murió de enfermedad a los 29 meses. <sup>(17)</sup>

El diagnóstico diferencial histológico depende principalmente del grado de diferenciación de los hepatoides y de la cantidad del componente no hepatoide, si existe. Al diagnosticar el CHP primario, es importante excluir el carcinoma hepatocelular metastásico y el carcinoma hepatocelular ectópico mediante un examen clínico y patológico. No se han establecido criterios estandarizados para el diagnóstico de CHP, pero se requiere similitud morfológica e inmunohistoquímica con el carcinoma hepatocelular. Las características morfológicas pueden sugerir diferenciación hepatocelular, y la producción de bilis es confirmatoria, pero por lo general sólo se observa en tumores bien diferenciados. La incidencia de carcinoma hepatocelular que se disemina al páncreas es de sólo 2,7–5,6%, y la metástasis suele ser un hallazgo tardío; sin embargo, se debe considerar. Se necesita un seguimiento a largo plazo para

excluir la posibilidad de que el tumor pancreático represente una metástasis del hígado. Carcinoma hepatoide del páncreas y carcinoma hepatocelular comparten numerosas características clínicas, como morfología, AFP sérica elevada y tinción positiva AFP en histología, CEA de patrón canalicular y  $\alpha 1$  -antitripsina. Esto hace que el diagnóstico diferencial sea particularmente difícil con un tumor primario desconocido. La diferenciación entre los dos se puede hacer esencialmente por inmunohistoquímica, con un perfil expresado de CK. Si la producción de bilis no se puede identificar histológicamente, entonces el diagnóstico diferencial también incluiría otros tumores pancreáticos que tienen grandes células tumorales eosinofílicas, como neoplasias papilares intraductales, pancreatoblastoma y carcinoma de células acinares. <sup>(18)</sup>

El tratamiento asociado con la mejor supervivencia libre de enfermedad sigue siendo la resección quirúrgica radical. De los 22 casos notificados en la literatura, 10 (46%) tenía metástasis distantes al momento de presentación, 16 (87%) se sometieron a cirugía y 9 (41%) murieron por la enfermedad. La tasa media de supervivencia de los pacientes que murieron de enfermedad fue de 18 meses. <sup>(19)</sup>

El papel de la terapia adyuvante después de la resección de la cirugía aún no está claro y se basa en pocas experiencias. Aunque algunos autores han abogado por la quimioterapia adyuvante debido al potencial metastásico del tumor, otros no han indicado eventos discernibles. Se notificó un cierto grado de respuesta a la quimioterapia con supervivencia a largo plazo en enfermedades localmente no resecables, metastásicas o recurrentes. Por lo tanto, el tratamiento agresivo parece justificado incluso en el caso de enfermedades localmente avanzadas, y la resección de metástasis también puede ser considerada. Debido a su rareza, la historia natural y el pronóstico de la enfermedad no se pueden predecir con precisión. El período más largo logrado sin ningún tratamiento adyuvante fue de 48 meses. El intervalo libre de enfermedad más largo después de la resección notificada en la literatura es de 102 meses con quimioterapia adyuvante. Esto sugiere que la quimioterapia puede tener un papel en la enfermedad recurrente, residual no resecable y metastásica, pero los datos son limitados. <sup>(20)</sup>

Con respecto a los agentes quimioterapéuticos, el fluoro- uracilo se puede utilizar para proporcionar cierto control de los síntomas, y la gemcitabina ha demostrado ser útil como agente paliativo en pacientes con estadios avanzado. Los regímenes basados en doxorubicina tienen la mayor eficacia, pero poco impacto en la supervivencia global. Del mismo modo, como los agentes quimioterapéuticos tienen una eficacia limitada contra los tumores del páncreas o del hígado, no existe ninguna terapia estándar para el tratamiento de tumores hepatoideos. <sup>(21)</sup>

Hasta ahora, los datos limitados sugieren que alrededor del 50% de los pacientes adultos morirán de esta enfermedad dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico inicial.

Debido a su rareza, el enfoque de manejo está lejos de ser estandarizado. Se sugiere por lo tanto que la resección quirúrgica sea el tratamiento de elección siempre que sea posible, y la resección completa del tumor parece ser la mejor opción; sin embargo, el seguimiento a largo plazo está justificado ya que la recurrencia parece común.

### Conclusiones.

- El carcinoma hepatoide del páncreas (CHP) es una entidad rara, más frecuente en hombres.
- Los síntomas más comunes son náuseas/vómitos, seguidos de ictericia y dolor epigástrico.
- El pronóstico no es bueno y empeora cuando se diagnostica en etapas avanzadas y su manejo se basa en el uso de quimioterapia.
- 

### Referencias bibliográficas.

- Dogeeas E, Peng L, Choti MA. Hepatoid Adenocarcinoma of Unknown Primary Masquerading as a Pancreatic Tumor. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 14 de diciembre de 2020];21(12):2132-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681213/>
- Kelly PJ, Spence R, Dasari BV, Burt AD, Taylor M, Loughrey MB. Primaryhepatocellular carcinoma of the pancreas: a case report and review of theheterogeneous group of pancreatic hepatoid carcinomas. *Histopathology*.2012;60:1012-5.
- Kuo PC, Chen SC, Shyr YM, et al. Hepatoid carcinoma of the pancreas.*World J Surg Oncol*. 2015;13:185.
- Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. AnAFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer*. 1985;56:840-8.
- Hruban RH, Molina JM, Reddy MN, Boitnott JK. A neoplasm with pancreaticand hepatocellular differentiation presenting with subcutaneous fatnecrosis. *Am J Clin Pathol*. 1987;88:639-45.
- Vanoli A, Argenti F, Vinci A, La Rosa S, Viglio A, Riboni R, et al. Hepatoid carcinoma of the pancreas with lymphoid stroma: first description of the clinical, morphological, immunohistochemical, and molecular characteristics of an unusual pancreatic carcinoma. *Virchows Arch* [Internet]. 10 de agosto de 2015

- [citado 14 de diciembre de 2020];467(2):237-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25989715/>
- Tong L, Pan H, He J, Weng M, Zheng L. Hepatoid adenocarcinoma arising from heterotopic pancreas of the ileum. *Med (United States)* [Internet]. 1 de agosto de 2016 [citado 14 de diciembre de 2020];95(33). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27537551/>
- Kuo PC, Chen SC, Shyr YM, Kuo YJ, Lee RC, Wang SE. Hepatoid carcinoma of the pancreas. *World J Surg Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2015 [citado 14 de diciembre de 2020];13(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25986692/>
- Williams NL, Palmer JD, Bar-Ad V, Anné PR, Sama AR, Weinstein JC, et al. Hepatoid Carcinoma of the Pancreas: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports Pancreat Cancer* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 14 de diciembre de 2020];1(1):3-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631801/>
- Tanno S, Obara T, Fujii T, Izawa T, Mizukami Y, Saitoh Y, et al: Alpha-fetoprotein-producing adenocarcinoma of the pancreas presenting focal hepatoid differentiation. *Int J Pan-creatol* 1999; 26: 43–47.
- Rao MS, Subbarao V, Reddy JK. Induction of hepatocytes in the pancreas of copper-depleted rats following copper repletion. *Cell Differ* 1986;18:109-117.
- Scarpelli DG, Rao MS. Differentiation of regenerating pancreatic cells into hepatocyte-like cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:2577-2581.
- Paner GP, Thompson KS, Reyes CV: Hepatoid carcinoma of the pancreas. *Cancer* 2000; 88: 1582–1589.
- Jung JY, Kim YJ, Kim HM, Kim HJ, Park SW, Song SY, et al. Hepatoid carcinoma of the pancreas combined with neuroendocrine carcinoma. *Gut Liver* [Internet]. marzo de 2010 [citado 14 de diciembre de 2020];4(1):98-102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20479919/>
- Hameed O, Xu H, Saddeghi S, Maluf H: Hepatoid carcinoma of the pancreas: a case report and literature review of a heterogeneous group of tumors. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 146–152.
- Cuilliere P, Lazure T, Bui M, Fabre M, Buffet C, Gayral F, et al: Solid adenoma with exclusive hepatocellular differentiation: a new variant among pancreatic benign neoplasms? *Virchows Arch* 2002; 441: 519–522.

- Yang C, Sun L, Lai JZ, Zhou L, Liu Z, Xi Y, et al. Primary Hepatoid Carcinoma of the Pancreas: A Clinicopathological Study of 3 Cases With Review of Additional 31 Cases in the Literature. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 14 de diciembre de 2020];27(1):28-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961402/>
- Marchegiani G, Gareer H, Parisi A, Capelli P, Bassi C, Salvia R. Pancreatic hepatoid carcinoma: A review of the literature [Internet]. Vol. 30, *Digestive Surgery*. S. Karger AG; 2014 [citado 14 de diciembre de 2020]. p. 425-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281319/>
- Kai K, Nakamura J, Ide T, Masuda M, Kitahara K, Miyoshi A, et al: Hepatoid carcinoma of the pancreas penetrating into the gastric cavity: a case report and literature review. *Pathol Int* 2012; 62: 485–490.
- Shih NN, Tsung JS, Yang AH, Tsou MH, Cheng TY: A unique pancreatic tumor with exclusive hepatocytic differentiation. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 216–221.
- Petrelli, F, Ghilardi M, Colombo S, Stringhi E, Barbara C, Cabiddu, M, et al: A rare case of metastatic pancreatic hepatoid carcinoma treated with sorafenib. *J Gastrointest Cancer* 2011; 43: 97–102.

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones



# Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de pulmón

*Venous thromboembolic disease in patients with lung cancer*

- <sup>1</sup> Kirenia Camacho Sosa  <http://orcid.org/0000-0003-0497-7647>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[kireniac.mtz@infomed.sld.cu](mailto:kireniac.mtz@infomed.sld.cu)
- <sup>2</sup> Ihosvanny Enrique Carreño Rolando  <http://orcid.org/0000-0003-1259-3491>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[ihosvanny.mtz@infomed.sld.cu](mailto:ihosvanny.mtz@infomed.sld.cu)
- <sup>3</sup> Luís Enrique Curbelo Gutiérrez  <http://orcid.org/0000-0002-7761-9595>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[luis.curbelo@icloud.com](mailto:luis.curbelo@icloud.com)



---

## Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 10/11/2021

Revisado: 25/11/2021

Aceptado: 06/12/2021

Publicado: 05/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1970>

---

### Cítese:

Camacho Sosa, K., Carreño Rolando, I. E., & Curbelo Gutiérrez, L. E. (2022). Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de pulmón. *Anatomía Digital*, 5(1), 61-74. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1970>



*ANATOMÍA DIGITAL*, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>  
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

---

**Palabras claves:** enfermedad venosa tromboembólica, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, cáncer de pulmón.

**Keywords:** venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis, lung thromboembolism, lung cancer

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad tromboembólica engloba dos grandes entidades que son la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, en conjunto constituyen la segunda causa de mortalidad en los pacientes con cáncer y en ocasiones la primera manifestación de una neoplasia oculta subyacente. Se presenta más frecuentemente en tumores de estómago, páncreas, ginecológicos, vejiga, testículo y pulmón, localización en la cual aparece hasta en el 14% de los casos y que puede aumentar aún más con el tratamiento. Para su manejo se recomienda evaluar el riesgo y posteriormente el uso de las heparinas de bajo peso molecular, aunque otras opciones pueden ser empleadas. **Objetivo:** explicar los elementos epidemiológicos, fisiopatológicos y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer de pulmón. **Metodología:** Se realizó una revisión y análisis de la bibliografía, detallando incidencia, etiología en pacientes oncológicos y principales opciones de manejo. **Conclusiones:** Su adecuado diagnóstico y oportuno manejo garantizarán para los pacientes una mejor calidad de vida y mayor supervivencia global, y para las instituciones hospitalarias una reducción de gastos significativos.

### Abstract

**Introduction:** Thromboembolic disease encompasses two major entities that are deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism together constitute the second leading cause of death in cancer patients and sometimes the first manifestation of underlying hidden neoplasm. It occurs most frequently in stomach, pancreas, gynecological, bladder, testicle and lung tumors, where it appears in up to 14% of cases and can increase further with treatment. For its management it is recommended to evaluate the risk and subsequently the use of low molecular weight heparins, although other options can be used. **Objective:** to explain the epidemiological and pathophysiological elements and the treatment of thromboembolic disease in patients with lung cancer. **Methodology:** A review and analysis of the bibliography was carried out, detailing incidence, etiology in

---

cancer patients and main management options. **Conclusions:** Its proper diagnosis and timely management will ensure for patients a better quality of life and greater overall survival, and for hospital institutions a reduction in significant expenditures.

---

### Introducción.

La trombosis asociada al cáncer se define como la formación de un coágulo de sangre en el interior de un vaso sanguíneo, que surge en un paciente con cáncer y bajo la definición de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba dos entidades que son la trombosis venosa profunda (TVP): formación de un coágulo de sangre en las venas profundas de una extremidad, normalmente la pierna; y la embolia pulmonar (EP): bloqueo de una arteria del pulmón debido a un coágulo de sangre que llega desde las venas de los miembros inferiores o superiores. <sup>(1)</sup>

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) constituye una de las complicaciones más antiguas de los pacientes con cáncer. Esta asociación fue descrita por vez primera por Jean-Baptiste Bouillaud en el año 1823. <sup>(2)</sup> Ya en 1865, Armand Trousseau hizo dos grandes observaciones: la existencia de trombosis venosas extensas que afectan con más frecuencia a pacientes afectados de algún proceso neoplásico y la existencia de trombosis venosa como síndrome paraneoplásico. Sin embargo, hoy en día carecemos de estudios amplios experimentales que analicen la incidencia de la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. Se trata de una patología que constituye por sí misma una urgencia en pacientes oncológicos. <sup>(3)</sup>

Constituye una complicación común en los pacientes con cáncer, siendo la segunda causa de mortalidad en estos y en ocasiones, la primera manifestación de una neoplasia oculta subyacente. <sup>(4,5)</sup> El 20% de los casos ocurren en pacientes oncológicos y el riesgo de aparición en este subgrupo está incrementado de cuatro a siete veces en comparación con la población general, así como la aparición de recurrencias que se ha estimado tres veces superior respecto a la ETV no asociada al cáncer. Aunque las manifestaciones más frecuentes son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), también es posible la afectación de otros territorios venosos como el esplácnico o el de los miembros superiores. <sup>(6)</sup>

Si bien la prevalencia precisa de la ETV se desconoce, sabemos que la incidencia de TVP va desde 1 caso/10,000 adultos jóvenes a 1 caso/100 adultos mayores. En personas de 65 a 69 años la incidencia es de 1.8 casos/1,000 habitantes/año y aumenta a 3.1 casos/ 1,000 habitantes/año entre 85 y 89 años. En los Estados Unidos de Norteamérica se estima que la TVP sintomática se presenta en casi 145 casos/100,000 habitantes y se

registran casi 500,000 casos/año de TEP con una mortalidad de 2 a 10%. De los decesos, 75% tienen lugar en las primeras horas posteriores a la TEP mientras que la causa de muerte en los demás quizá se deba a TEP recurrente en las dos semanas que siguen al episodio inicial. <sup>(7)</sup>

El cáncer es un estado protrombótico adquirido asociado con un riesgo mayor de trombosis, los estudios afirman que aproximadamente el 15% de los pacientes con cáncer la presentarán en algún momento teniendo en cuenta que estos pacientes manifiestan cambios en el mecanismo hemostático e interacciones de la célula tumoral con células sanguíneas y endoteliales. La presencia de trombosis empeora el pronóstico del cáncer, lo que determina la importancia de su rápido diagnóstico y adecuado manejo, además constituye un gasto económico importante por los altos costos del manejo. <sup>(8-10)</sup>

La etiología de la ETV en los pacientes con cáncer tiene un origen multifactorial. De manera tradicional, la clasificación de los factores de riesgo para su aparición se divide en función de los siguientes tres criterios: Factores de riesgo dependientes del paciente, como la edad avanzada, que da lugar a una reducción de la actividad física y a un incremento de la inmovilidad, el sexo femenino, la obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC)  $>35$  kg/m<sup>2</sup>, la raza negra, la presencia de comorbilidades (infección, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca o renal), así como los antecedentes de ETEV y/o trombofilia conocidas. Factores de riesgo dependientes del tumor, como son la localización del mismo, el estadio avanzado, el tiempo desde el diagnóstico (el riesgo de ETV es mayor dentro de los tres primeros meses tras el diagnóstico), el subtipo histológico y la existencia de metástasis. Factores de riesgo dependientes del tratamiento, como el empleo de regímenes de quimioterapia que, de manera global, ocasionan un incremento del riesgo de ETV entre seis y siete veces superior respecto a la población general. Además, el uso de ciertos citostáticos conlleva un riesgo trombótico mayor, este es el caso del cisplatino, la L-asparaginasa, la talidomida, la lenalidomida y el tamoxifeno, entre otros. Por otro lado, las intervenciones quirúrgicas, la inmovilidad que comportan los períodos de hospitalización, así como la inserción de catéteres centrales y el uso de agentes eritropoyéticos y/o antiangiogénicos. <sup>(11,12)</sup>

Un factor fundamental para el desarrollo de ETV es el tipo de neoplasia que presente el paciente. Las que se asocian con mayor frecuencia a trombosis son las del páncreas (tumor productor de mucina), de pulmón, ginecológicos y colorrectal. En todas ellas, se detectan anomalías de la pared vascular, del flujo sanguíneo y de los componentes de la sangre, estos elementos constituyen la tríada de Virchow. <sup>(13)</sup> El estado procoagulable del cáncer es mantenido por mecanismos celulares como: a) capacidad de producir y activar moléculas procoagulantes y fibrinolíticas, y b) interacciones celulares

(monocitos, plaquetas, célula endotelial). La actividad protrombótica directa más importante de la célula neoplásica es la expresión del factor tisular. <sup>(14)</sup>

El cáncer de pulmón confiere un incremento en el riesgo de desarrollar un evento trombótico. El adenocarcinoma tiene mayor riesgo de desarrollar estado protrombótico que los pacientes con cáncer de pulmón escamoso y dos veces más en casos con histología de células no pequeñas que en los de células pequeñas. Estos pacientes presentan 15 a 20% de trombosis venosa y 1 a 3% de trombosis arterial. Estos eventos se pueden presentar en los primeros tres meses del diagnóstico de la enfermedad aunado a los riesgos que pueden surgir si se realizan procedimientos quirúrgicos e invasivos. Los procedimientos quirúrgicos aumentan el riesgo trombótico, como se ha visto en otras neoplasias e incluso en pacientes sin cáncer. El tratamiento con quimioterapia especialmente, con platino, aumenta el riesgo de trombosis ya sea arterial o venosa (10.2 de incidencia acumulada por año en pacientes asiáticos); el uso de este medicamento es un predictor de trombosis y la supervivencia global de los pacientes complicados con trombosis es menor que en los pacientes sin trombosis (cuatro frente a 17 meses, respectivamente). Con respecto a la elevación del dímero- D niveles elevados no necesariamente indican incremento del riesgo del ETV pero si ha sido demostrado como un factor predictivo de peor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón, actualmente no existen biomarcadores recomendados en este grupo de pacientes para la predicción de ETV. <sup>(15-17)</sup>

Teniendo en cuenta la elevada incidencia de esta entidad en este grupo de pacientes y los gastos que implica su manejo para el sistema de salud, se llevó a cabo la presente revisión bibliográfica, para ello se consultaron 49 bibliografías con el objetivo de definir la enfermedad tromboembólica venosa y su manejo en el contexto del paciente oncológico.

#### **Metodología.**

Se llevó a cabo una revisión del tema para lo que fueron utilizadas varias bases de datos de PubMed y la Biblioteca Nacional de Medicina, buscadas de 2015 a 2020 para estudios en todo el mundo publicados en español, y otros que fueron publicados en inglés y traducidos al español. La idoneidad de los estudios se definió a los efectos de esta revisión como la notificación de la incidencia, etiología en pacientes oncológicos y principales opciones de manejo de esta entidad.

#### **Resultados.**

El cáncer de pulmón constituye en la actualidad la neoplasia con mayor letalidad a nivel mundial. <sup>(18)</sup> La incidencia de ETV en pacientes ambulatorios tratados por cáncer de pulmón puede alcanzar el 14%. En adición, los agentes quimioterapéuticos utilizados

comúnmente para tratar este tipo de neoplasia también influyen en el riesgo de ETV. <sup>(19)</sup> Los beneficios de la tromboprolifaxis primaria en pacientes ambulatorios que se encuentran recibiendo quimioterapia para cáncer de pulmón no han sido claramente demostrados y actualmente no son recomendados. <sup>(20)</sup>

Se han realizado múltiples estudios de evaluación de riesgo y condiciones predisponentes en pacientes con cáncer de pulmón, estableciendo una relación entre esta entidad y la ETV. <sup>(21)</sup> Con respecto a los diferentes subtipos histológicos del cáncer de pulmón el más fuertemente asociado a ETV es el adenocarcinoma, especialmente aquellos productores de mucina. <sup>(22)</sup> Esto es respaldado por numerosas investigaciones. Blom et al. <sup>(23)</sup> evaluó el riesgo trombótico en 537 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y observó que el riesgo de ETV fue 20 veces mayor que en la población general, y fue 3 veces más frecuente en pacientes con adenocarcinoma que con carcinoma escamoso. Tagalakis et al. <sup>(24)</sup> describió en su estudio de cohorte de 493 pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas una incidencia similar. En un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de pulmón Alexander et al. <sup>(25)</sup> observó que la ETV ocurrió por igual en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas y carcinoma de pulmón de células pequeñas (10.8 y 10.5% respectivamente), y más frecuentemente en el grupo con histología de adenocarcinoma comparado con el grupo de histología escamosa (14.7 y 5.3 respectivamente). Se debe tener en cuenta además que al revisar la bibliografía se encontraron estudios como el realizado por Demirci et al. <sup>(26)</sup> en el cual no se estableció correlación significativa entre eventos vasculares y tipo histológico, pero teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios apuntan a lo contrario sería necesario evaluar los posibles sesgos del estudio, así como la cantidad y características de la muestra incluida.

En otro estudio llevado a cabo por Chew et al. se analizó la incidencia de ETV en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón y los resultados más llamativos son la mayor incidencia en los primeros 6 meses posteriores al diagnóstico y el subtipo adenocarcinoma presentó el doble de incidencia con respecto al subtipo escamoso. Un dato interesante fue que la mayor incidencia en pacientes con adenocarcinoma se presentó en edades inferiores a los 45 años probablemente asociado a la biología más agresiva de los tumores en pacientes jóvenes, el incremento del uso de la quimioterapia en este grupo poblacional y/o el incremento de la tromboprolifaxis en pacientes de edad avanzada. <sup>(27)</sup>

Estudios recientes han evidenciado datos que sugieren un vínculo genético (activación de oncogenes como EGFR, KRAS, MET, e inactivación de genes supresores tumorales como p53) con la expresión de genes controladores de la hemostasia (como el gen TF) lo cual clínicamente se asocia con progresión del cáncer y aparición de trastornos hemodinámicos. Aun así, se necesitan más estudios para establecer una correcta

correspondencia entre estas alteraciones genéticas y el riesgo de ETV, lo cual resulta en un tema de extremo interés teniendo en cuenta la conocida frecuencia de estas mutaciones en el cáncer de pulmón de células no pequeñas subtipo histológico, el cual ha demostrado más fuerte asociación con ETV. <sup>(28)</sup>

En este sentido se llevó a cabo un estudio por Dou et al. <sup>(29)</sup> el cual consideramos aporta información muy valiosa pues se conoce que la frecuencia de mutaciones oncogénicas se asocia fuertemente a la raza, <sup>(30)</sup> en este caso se estudió con la población asiática, los cuales presentan un índice relativo elevado de mutación del EGFR.

### Conclusiones.

- La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad frecuente en pacientes con cáncer de pulmón.
- Su etiología es multifactorial y se asocia fuertemente al cáncer.
- Su tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de fármacos anticoagulantes, una vez establecido el cuadro.

### Referencias bibliográficas.

Asociada T, Cáncer AL, Causa UNA, En LOSR, Reducir SY, Mortalidad LA. Libro blanco Trombosis y Cáncer. Madrid: SEOM; 2017.

Médica A, Oncología A DE, Morán Sánchez J. · 128 · Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer: una asociación frecuente Venous thromboembolic disease and cancer: a common association. Actual Med [Internet]. 2019 [citado 7 de noviembre de 2020];104(807):128-30. Disponible en: [www.bloodjournal.org/content/111/10/4902.long?sso-](http://www.bloodjournal.org/content/111/10/4902.long?sso-)

Gomaa Mogahed SH, Hamed YS, Ibrahim Moursy YE, Mahomoud Saied MH. Analysis of Heterozygous BRCA1 5382ins Founder Mutation in a Cohort of Egyptian Breast Cancer Female Patients Using Pyrosequencing Technique. Asian Pac J Cancer Prev. 1 de febrero de 2020;21(2):431-8.

Ortega Soto I, Román Álvarez MT. Hemostasia y Trombosis en la práctica clínica [Internet]. ERGON, editor. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2018. Available from: <https://www.seth.es/index.php/seth/la-sociedad/actividades-auspiciadas/2018/12>.

González Porras, JR. - Páramo Fernández, J. A. - Mateo Arranz J. Hemostasia y trombosis. Manual práctico. [Internet]. ARÁN EDICIONES, editor. Sociedad

- Española de Hematología y Hemoterapia; 2018. Available from: <https://www.seth.es/index.php/component/co>.
- Razak NBA, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):1–21.
- Cáncer AEC el. DATOS CÁNCER DE MAMA 2019 El cáncer de mama se mantiene en 2o lugar en incidencia en. 2019;5.
- Thomas DC, Arnold BN, Hoag JR, Salazar MC, Detterbeck FC, Boffa DJ, et al. Timing and Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism After Lung Cancer Resection. *Ann Thorac Surg [Internet]*. 1 de mayo de 2018 [citado 7 de noviembre de 2020];105(5):1469-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501644/>
- Guo J, Deng QF, Xiong W, Pudasaini B, Yuan P, Liu JM, et al. Comparison among different presentations of venous thromboembolism because of lung cancer. *Clin Respir J [Internet]*. 1 de septiembre de 2019 [citado 7 de noviembre de 2020];13(9):574-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306554/>
- Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med*. 1 de agosto de 2020;9(8):2467.
- Wang YF, Ma F, Liu BL, Yang K, Li JL, Yu L. [Risk prediction of venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients based on COMPASS-CAT risk assessment model]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Internet]*. 23 de abril de 2020 [citado 7 de noviembre de 2020];42(4):340-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32375452>
- Wang Z, Yan HH, Yang JJ, Wang BC, Chen HJ, Zhou Q, et al. Venous thromboembolism risk factors in Chinese non-small cell lung cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014;23(3):635-41.
- Liu Y, Gu Y, Yi F, Cao B. Retrospective analysis of risk factors for venous thromboembolism in 283 patients with lung cancer during systemic therapy. *Chinese J Lung Cancer*. 2019;22(7):419-26.
- López-Pedrerá C, Barbarrola N, Velasco F. Patogenia de la trombosis asociada a enfermedades neoplásicas: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122 (5): 190-196.

- Lang T, Ran W, Dong X, Zheng Z, Liu Y, Yin Q, et al. Tumor Cells-Selective Bionic Nanodevice Exploiting Heparanase Combats Metastatic Breast Cancer. *Adv Funct Mater.* 25 de abril de 2018;28(17).
- Kourelis TV, Wysokinska EM, Wang Y, Yang P, Mansfield AS, Tafur AJ. Early venous thromboembolic events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2014; 86 (3): 358-362.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 20 de febrero de 2015;33(6):654-6.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442> .
- Rhea IB, Lyon AR, Fradley MG. Anticoagulation of Cardiovascular Conditions in the Cancer Patient: Review of Old and New Therapies [Internet]. Vol. 21, *Current Oncology Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2019 [citado 7 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949848/>
- Du H, Zhao H, Li M, Ji H, Ren F, Wang P, et al. Analysis of the incidence of lower extremity venous thrombosis and its related risk factors in admitted patients with lung cancer. *Chinese J Lung Cancer* [Internet]. 2018 [citado 7 de noviembre de 2020];21(10):761-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309427/>
- Rupa-Matysek J, Lembicz M, Rogowska EK, Gil L, Komarnicki M, Batura-Gabryel H. Evaluation of risk factors and assessment models for predicting venous thromboembolism in lung cancer patients. *Med Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 7 de noviembre de 2020];35(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29616356/>
- Rupa-Matysek J, Gil L, Kaźmierczak M, Barańska M, Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. *Med Oncol.* 2018;35(1).
- Park DY, Khorana AA. Risks and Benefits of Anticoagulation in Cancer and Noncancer Patients. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2019 [citado 7 de noviembre de 2020];45(6):629-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31350735/>
- Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: Focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin [Internet]. Vol. 134, *Blood.* American Society of Hematology; 2019 [citado 7 de noviembre de 2020]. p. 1912-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778548/>

- Chen Y, Tsang YS, Chou X, Hu J, Xia Q. A lung cancer patient with deep vein thrombosis: A case report and literature review [Internet]. Vol. 19, BMC Cancer. BioMed Central Ltd.; 2019 [citado 7 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922279/>
- Harkness EF, Astley SM, Evans DG. Risk-based breast cancer screening strategies in women [Internet]. Vol. 65, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2020 [citado 7 de noviembre de 2020]. p. 3-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31848103/>
- Fu Y, Liu Y, Jin Y, Jiang H. Value of coagulation and fibrinolysis biomarker in lung cancer patients with thromboembolism. Chinese J Lung Cancer [Internet]. 2018 [citado 7 de noviembre de 2020];21(8):583-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30172264/>
- Davidsson E, Murgia N, Ortiz-Villalón C, Wiklundh E, Sköld M, Kölbeck KG, et al. Mutational status predicts the risk of thromboembolic events in lung adenocarcinoma. Multidiscip Respir Med [Internet]. 29 de mayo de 2017 [citado 7 de noviembre de 2020];12(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560038/>
- Dou F, Li H, Zhu M, Liang L, Zhang Y, Yi J, et al. Association between oncogenic status and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer. Respir Res [Internet]. 9 de mayo de 2018 [citado 7 de noviembre de 2020];19(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29743116/>
- Joshi A, Kate S, Noronha V, Patil V, Trivedi V, Goud S, et al. Thromboembolic events in patients with advanced stage non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy: A prospective observational study. Ecancermedicallscience [Internet]. 9 de octubre de 2018 [citado 7 de noviembre de 2020];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30483356/>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones



## Tumor oncocítico hipersecretor de corteza suprarrenal, presentación de un caso

### *Hypersecretor oncocytic tumor of adrenal cortex*

- <sup>1</sup> Mildrey García Hernández  <http://orcid.org/0000-0003-0497-7647>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[mildreyg.mtz@infomed.sld.cu](mailto:mildreyg.mtz@infomed.sld.cu)
- <sup>2</sup> Anairis Herrera Suárez  <http://orcid.org/0000-0003-1259-3491>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[anairis@infomed.sld.cu](mailto:anairis@infomed.sld.cu)
- <sup>3</sup> Luís Enrique Curbelo Gutiérrez  <http://orcid.org/0000-0002-7761-9595>  
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba  
[luis.curbelo@icloud.com](mailto:luis.curbelo@icloud.com)



#### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 11/11/2021

Revisado: 26/11/2021

Aceptado: 07/12/2021

Publicado: 05/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1971>

#### Cítese:

García Hernández, M., Herrera Suárez, A., & Curbelo Gutiérrez, L. E. (2022). Tumor oncocítico hipersecretor de corteza suprarrenal, presentación de un caso. *Anatomía Digital*, 5(1), 75-85. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.1971>



**ANATOMÍA DIGITAL**, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras**

**claves:** tumor adrenal, hipersecretor, oncocítico.

**Keywords:**

adrenal tumor, hypersecretor, oncocytic.

**Resumen**

**Introducción:** El carcinoma adrenocortical es una entidad rara con una incidencia anual de 1- 2 casos por millón de personas. Las neoplasias oncocíticas que surgen en las glándulas suprarrenales son extremadamente raras, y por lo general se descubren como tumores no funcionales y en su mayoría benignos. **Objetivo:** describir las características clínico-epidemiológicas del tumor oncocítico hipersecretor de corteza suprarrenal. **Metodología:** hicimos una revisión de la bibliografía sobre el tema y presentamos los resultados. **Resultados:** Desde la primera descripción confirmada por microscopía electrónica en 1986, se han notificado aproximadamente 147 casos en la literatura, con mayor frecuencia descritos como hallazgos incidentales. Se presenta el caso de una mujer con tumor secretor de corteza suprarrenal tratado exitosamente, con desaparición de la clínica inicial y que se mantiene con excelente calidad de vida. **Conclusiones:** se trata de una entidad rara cuyo manejo se basa fundamentalmente en la cirugía.

**Abstract**

**Introduction:** Adrenocortical carcinoma is a rare entity with an annual incidence of 1-2 cases per million people. Oncocytic neoplasms that arise in the adrenal glands are extremely rare, and are usually discovered as non- functional and mostly benign tumors. **Objective:** to describe the clinical- epidemiological characteristics of adrenal cortex secretor tumor. **Methodology:** we made a review of the bibliography on the subject and presented the results. **Results:** Since the first description confirmed by electron microscopy in 1986, approximately 147 cases have been reported in the literature, most often described as incidental findings. The case is presented of a woman with adrenal cortex secretor tumor successfully treated, with disappearance of the initial clinic and who remains with excellent quality of life. **Conclusions:** it is a rare entity whose management is mainly based on surgery.

### Introducción.

Los tumores suprarrenales son muy comunes, afectando entre el 3% y el 10% de la población humana, y la mayoría son pequeños adenomas adrenocorticales no funcionales benignos (ACA), el carcinoma adrenocortical (ACC), en cambio, es una enfermedad muy rara. La Oficina nacional de investigación de enfermedades raras de los Institutos Nacionales de Salud define las enfermedades raras por una prevalencia de menos de 200 000 pacientes afectados en los Estados Unidos. Según esta definición, el ACC podría considerarse una enfermedad ultra rara. Se cree que la incidencia es de 1 a 2 por millón por año, pero aún faltan datos válidos. La base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) proporciona una estimación de la incidencia de aproximadamente 0,72 por millón de casos al año, lo que lleva al 0,2% de todas las muertes por cáncer en los Estados Unidos. En el sur de Brasil, la incidencia es de 2,9 a 4,2 por millón al año. La mediana de edad para el diagnóstico es la quinta a la sexta década de vida, mientras que los registros alemanes informan una mediana de edad de 46 años. Tanto en el adulto como en la población pediátrica, existe una predilección por el género femenino (la proporción de mujeres a hombres oscila entre 1,5 y 2,5:1). Algunos estudios sugieren como factores de riesgo el tabaquismo en hombres y el uso de anticonceptivos en mujeres, especialmente antes de los 25 años. El papel de los estrógenos también ha sido sugerido por la observación de un probable aumento relativo del diagnóstico de ACC durante el embarazo. <sup>(1,2)</sup>

El carcinoma adrenocortical a pesar de ser una entidad poco frecuente, es el tipo más común de tumor canceroso de la glándula suprarrenal. El carcinoma adrenocortical puede ser un tumor funcional o no funcional. Si el tumor es funcional, puede producir hormonas que causan síntomas como presión arterial alta, nivel bajo de potasio, palpitaciones del corazón, nerviosismo, sentimientos de ansiedad o ataques de pánico, transpiración excesiva, diabetes, síndrome de Cushing, aumento de peso inexplicable o pérdida de peso, debilidad, estrías abdominales, crecimiento excesivo del cabello, cambios en los genitales, cambio en la libido, etc. Si el tumor no funciona, los síntomas ocurren porque el tumor ha crecido tanto que ejerce presión sobre los órganos cercanos, causando dolor abdominal o una sensación de saciedad. Para diagnosticar el carcinoma adrenocortical, además de un examen físico exhaustivo, se utilizan las siguientes pruebas: análisis de sangre y orina para ayudar a determinar si el tumor es funcional o no funcional, y pruebas de diagnóstico por imágenes (tomografía computarizada o resonancia magnética). El tratamiento depende de la etapa del cáncer. Se utilizan dos sistemas de estadificación principales: el sistema de ensayo TNM del Comité Conjunto Estadounidense contra el Cáncer (AJCC) y el sistema de puesta en escena ENSAT (Red Europea para el Estudio de los Tumores Suprarrenales). Ambos se basan en las mismas categorías de TNM. Por definición, el incidentaloma suprarrenal es una masa suprarrenal asintomática detectada en imágenes no realizadas para sospechas de

enfermedad suprarrenal. En la mayoría de los casos, los incidentalomas suprarrenales son adenomas adrenocorticales no funcionales, pero también pueden representar afecciones que requieren intervención terapéutica (por ejemplo, carcinoma adrenocortical, feocromocitoma, adenoma productor de hormonas o metástasis).<sup>(3)</sup>

Si se diagnostica a tiempo, la resección quirúrgica completa +/- tratamiento adyuvante puede conducir a una supervivencia de 5 años de hasta el 80%. Sin embargo, a menudo se diagnostica tarde y en la enfermedad avanzada, la supervivencia de 5 años es <15% con una alta tasa de recurrencia incluso después de una cirugía radical. Los avances en el análisis genético en forma de secuenciación de próxima generación, ayudados por la bioinformática, han permitido la caracterización molecular de estos tumores. Esto, además de una mejor apreciación de los procesos de auto-renovación fisiológica y homeostática de la corteza suprarrenal, ha mejorado nuestra comprensión de la patogénesis de esta neoplasia maligna. La combinación de estos avances eventualmente conducirá al desarrollo de estrategias novedosas, eficaces y personalizadas.<sup>(4,5)</sup>

Los tumores suprarrenales malignos, que incluyen neuroblastoma, carcinoma adrenocortical con su variante oncocítica y una minoría de feocromocitomas suprarrenales, son extremadamente raros, con una incidencia de 1-2 por millón de habitantes anualmente.<sup>(6)</sup>

Las neoplasias oncocíticas u oncocitomas son en la mayoría de los casos tumores benignos, que generalmente surgen en los riñones o tiroides, paratiroides, glándulas salivales o pituitarias; rara vez, se han presentado en otros sitios incluyendo el tracto respiratorio (como carcinoma neuroendocrino oncocítico), laringe y plexo coroides. Las neoplasias oncocíticas que surgen en las glándulas suprarrenales son extremadamente raras, y por lo general se descubren como tumores no funcionales y en su mayoría benignos. Desde la primera descripción confirmada por microscopía electrónica en 1986, se han notificado aproximadamente 147 casos en la literatura, con mayor frecuencia descritos como hallazgos incidentales. A pesar del hecho de que tradicionalmente se les ha considerado tumores no funcionales y benignos, los datos recientes indican que alrededor del 20% de los oncocitomas adrenocorticales demuestran algunos elementos de la neoplasia maligna y entre el 10 y el 20% de ellos parecen afectar la producción de hormonas en las glándulas suprarrenales. teniendo en cuenta la rara incidencia de esta enfermedad, se llevó a cabo la siguiente presentación de caso con el objetivo de describir las características epidemiológicas, el comportamiento nosológico, los elementos diagnósticos y los principios básicos del manejo de esta entidad, mediante la presentación de caso tratado exitosamente.<sup>(7)</sup>

### Metodología.

Varias bases de datos de PubMed y la Biblioteca Nacional de Medicina fueron buscadas para estudios en todo el mundo que fueron publicados en inglés y traducidos al español en el período de 2015 a 2020. Después de examinar todos los resúmenes de las publicaciones identificadas por la búsqueda inicial, se incluyeron en el análisis estudios e informes de casos sobre pacientes con diagnóstico de tumores oncocíticos de corteza suprarrenal. La idoneidad de los estudios se definió a los efectos de esta revisión como la notificación de las características clínicas o biológicas, el tratamiento o los resultados clínicos de los pacientes con este diagnóstico.

### Resultados.

Paciente blanca, femenina de 47 años que acudió con frecuencia a su médico del área de salud por presentar Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus con cifras de Tensión Arterial y Glucemia que traducían descontrol metabólico a pesar de llevar tratamiento con 5 líneas terapéuticas e insulina a altas dosis respectivamente. Todo esto unido a una obesidad con apariencia de Síndrome de Cushing fue el motivo de ingreso para estudio diagnosticándose por imágenes la presencia de una masa tumoral en glándula suprarrenal derecha.

Fue operada el 4 de julio del 2019, se realizó excéresis de la lesión con margen oncológico y la biopsia informó: Carcinoma de corteza suprarrenal tipo oncocítico, de 8x10x4cms, de alto grado, con extensas áreas de necrosis, numerosas mitosis atípicas que invaden la capsula, sin evidencia de invasión vascular. Luego de la cirugía la paciente evolucionó favorablemente, redujo su peso corporal, controló las cifras de TA y glucemia. Actualmente se encuentra asintomática, ECOG 0, con estudios de extensión negativos, controlada de las patologías antes mencionadas y en seguimiento.

**Figura 1:** Antes de la excéresis del tumor    **Figura 2:** Luego del tratamiento quirúrgico



**Fuente:** Paciente



**Fuente:** Paciente

**Figura 3:** Tumor resecado**Fuente:** Paciente

### Discusión

El término 'oncocítico', deriva de la raíz griega 'onco-', que significa masa o volumen y utilizado por primera vez por Hamperl en 1950, por lo general describe una célula grande, altamente eosinofílica, granular, típicamente asociada con un tumor de células Hurthle de la glándula tiroides. También se conoce como una célula oxifílica (que se encuentra típicamente en las glándulas paratiroides) o una célula Askanazy (en la tiroides).<sup>(8)</sup> El oncocito es de 1 a 2 veces el tamaño de las células normales que componen el tejido original, y por lo general muestra un citoplasma eosinofílico abundante y granular con un núcleo piknótico central. La granularidad citoplasmática se debe a la acumulación de mitocondrias que pueden ocupar hasta el 60% del citoplasma. El aumento de la concentración de las mitocondrias se acompaña de una compresión gradual y a veces la desaparición de otros sistemas de membranas citoplasmáticas. La microscopía electrónica es una herramienta invaluable para la demostración de mitocondrias en el citoplasma de oncocitos.<sup>(9)</sup> La acidofilia característica debe distinguirse de la acidofilia que es secundaria a la acumulación de queratina, colágeno, lisosomas, gránulos neurosecretorios y citofilamentos, retículo endoplasmático liso o una combinación de estos. Las neoplasias oncocíticas suprarrenales tienen sus propias características estructurales. Macroscópicamente, la mayoría de ellos son una masa grande, redondeada, encapsulada y bien circunscrita, con un diámetro promedio de 8 cm (2-20 cm). La masa tiende a ser amarilla. Algunos tumores muestran áreas de hemorragia y necrosis. La clásica cicatriz radiante central que se ha descrito en la mayoría de los oncocitomas renales no siempre está presente en las neoplasias

oncocíticas adrenocorticales. La apariencia microscópica de la neoplasia oncocítica incluye células dispuestas en patrones sólidos, trabeculares, tubulares o papilares. Las células tumorales son altamente eosinófilas y granulares; rara vez, el oncocito tiene núcleos pleomórficos o una figura mitótica. <sup>(10)</sup>

El carcinoma cortical suprarrenal es una neoplasia maligna agresiva y, por lo general, anuncia un mal pronóstico. El subtipo oncocítico de esta neoplasia es poco frecuente, pero puede estar asociado con resultados más favorables. En uno de los estudios sobre esta entidad se realizó revisión exhaustiva de los gráficos y se recopilaron datos relacionados con la presentación, el tratamiento y los resultados. En el estudio, se identificaron 82 pacientes con carcinoma cortical suprarrenal. Se disponían de datos completos para 67 pacientes (82%). En los 41 pacientes que se sometieron a resección, 9 (22%) tenía subtipos oncocíticos. En comparación con el grupo total de carcinomas corticales suprarrenales, los subtipos oncocíticos fueron más grandes en la presentación (19,8 cm vs 11,0 cm), más comúnmente sintomáticos y hormonalmente activos, y a pesar de un mayor tamaño del tumor, fueron a menudo etapas tempranas I y II. Se observó enfermedad recurrente en 3 de 9 subtipos oncocíticos (frente a 23 de 32 carcinoma cortical suprarrenal), con mayor tiempo medio de recurrencia (17,5 vs 8 meses). <sup>(11,12)</sup>

En la mayoría de los casos, la neoplasia oncocítica suprarrenal se encuentra en la corteza suprarrenal, y solo se ha descrito 1 caso de un tumor oncocítico de la médula suprarrenal o en el tejido suprarrenal heterotópico. <sup>(13)</sup>

Hasta la fecha, no hay factores de riesgo específicos identificados (ambientales o genéticos), y hay un mínimo de conocimientos disponibles sobre los mecanismos que conducen a la oncocitosis en general y en las glándulas suprarrenales en particular. <sup>(14)</sup> Estudios experimentales en ratas han demostrado que la N-nitrosomorfina, un contaminante en el aire, induce oncocitosis renal y es seguido por la formación de oncocitoma renal, lo que sugiere que la proliferación mitocondrial excesiva es un mecanismo compensatorio en presencia de sustancias tóxicas. Otra hipótesis es que las neoplasias oncocíticas son tumores de las mitocondrias porque estos tienen su propio ADN que codifica sus propias proteínas características, y que el tumor surge a través de mutaciones en el genoma mitocondrial. Otra posible explicación es una diferenciación peculiar hacia las células de alta producción de energía o una respuesta fisiológica a un defecto en la maquinaria de producción de energía de la célula. <sup>(15)</sup>

Los dos factores más importantes en el diagnóstico de la masa suprarrenal, también válidos para la neoplasia oncocítica suprarrenal, son: el tamaño y/o la función de la lesión. El tamaño de una masa suprarrenal es muy importante en el proceso de toma de decisiones. En un informe en el que participaron 887 pacientes que tenían incidentalomas suprarrenales, se demostró que un diámetro superior a 4 cm tenía una

sensibilidad del 90% para la detección del carcinoma adrenocortical, pero una especificidad baja; sólo el 24% de las lesiones fueron malignas. Las decisiones relativas a la cirugía también deben tener en cuenta el fenotipo de imagen de la masa, así como la edad del paciente y cualquier condición coexistente. El aumento de tamaño con el tiempo es otra indicación para la cirugía. En general, sin embargo, se recomienda la resección para todas las masas suprarrenales de 16 cm. El tamaño es un problema en las neoplasias oncocíticas suprarrenales porque la mayoría de los tumores suprarrenales oncocíticos, aunque benignos, muestran un gran volumen. <sup>(16)</sup>

Se deben realizar análisis bioquímicos cuidadosos para descartar la presencia de una masa de funcionamiento primario que requiere resección quirúrgica a pesar del tamaño: algunos casos de neoplasia oncocítica suprarrenal se han presentado como tumores en funcionamiento. <sup>(17)</sup> Es extremadamente raro encontrar un caso de neoplasia oncocítica suprarrenal con una presentación clínica que imita el feocromocitoma, un hallazgo que plantea un dilema diagnóstico preoperatorio considerable, ya que el propio feocromocitoma puede confundirse con neoplasia oncocítica. La distinción es posible en la mayoría de los casos, basada en estudios clínicos, bioquímicos e inmunohistoquímicos. En raras ocasiones, el síndrome de Cushing es causado por un subtipo oncocítico de carcinoma adrenocortical maligno. <sup>(18,19)</sup>

El tratamiento de la masa suprarrenal depende del tamaño y la función. El manejo quirúrgico de tumores suprarrenales oncocíticos ha sido tradicionalmente un enfoque quirúrgico abierto. La adrenalectomía es el estándar, ya que la neoplasia oncocítica suprarrenal generalmente se presenta como gran masa suprarrenal. En algunos casos se propone una adrenalectomía parcial. <sup>(20,21)</sup>

### Conclusiones.

- Los tumores oncocíticos de corteza suprarrenal son raros y por lo general se descubren como tumores no funcionales y en su mayoría benignos.
- Se trata de una entidad muy sintomática, caracterizada por la secreción activa de hormonas suprarrenales.
- El tratamiento fundamental es la cirugía y el pronóstico es generalmente malo.

### Referencias bibliográficas.

Elsa T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma [Internet]. Vol. 35, Endocrine Reviews. Endocrine Society; 2014 [citado 19 de diciembre de 2020]. p. 282-326. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24423978/>

- Lam AK yin. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours [Internet]. Vol. 28, Endocrine Pathology. Humana Press Inc.; 2017 [citado 20 de diciembre de 2020]. p. 213-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477311/>
- Kranjčević K. [ADRENOCORTICAL CARCINOMA]. Acta Med Croatica. diciembre de 2016;70(4-5):315-8.
- Pittaway JFH, Guasti L. Pathobiology and genetics of adrenocortical carcinoma [Internet]. Vol. 62, Journal of Molecular Endocrinology. BioScientifica Ltd.; 2019 [citado 19 de diciembre de 2020]. p. R105-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072419/>
- Hodgson A, Pakbaz S, Mete O. A Diagnostic Approach to Adrenocortical Tumors [Internet]. Vol. 12, Surgical Pathology Clinics. W.B. Saunders; 2019 [citado 20 de diciembre de 2020]. p. 967-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672302/>
- de Krijger RR, Papathomas TG: Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants. Virchows Arch 2012; 460: 9–18.
- Sav A, Scheithauer BW, Mazzola CA, Ketterling SR, Thompson SJ, Reilly MH: Oncocytic choroid plexus carcinoma: case report. Clin Neuropathol 2010; 29: 14–20.
- Hamperl H: Oncocytes and the so-called Hurthle cell tumor. Arch Pathol 1950; 49: 563–570.
- Mearini L, Del Sordo R, Costantini E, Nunzi E, Porena M. Adrenal oncocytic neoplasm: A systematic review [Internet]. Vol. 91, Urologia Internationalis. Urol Int; 2013 [citado 20 de diciembre de 2020]. p. 125-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147196/>
- Seo IS, Henley JD, Min KW: Peculiar cytoplasmic inclusions in oncocytic adrenal cortical tumors: an electron microscopic observation. Ultrastruct Pathol 2002; 26: 229–235.
- Mills JK, Khalil M, Pasiaka J, Kong S, Xu Y, Harvey A. Oncocytic subtypes of adrenal cortical carcinoma: Aggressive in appearance yet more indolent in behavior? En: Surgery (United States) [Internet]. Mosby Inc.; 2019 [citado 19 de diciembre de 2020]. p. 524-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472975/>

- Ertan Y, Argon A, Özdemir M, Yürekli BPS, Dökümcü Z, Makayc Ö. Oncocytic adreno cortical tumors: Pathological features of 16 cases and review of the literature [Internet]. Vol. 36, Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. Begell House Inc.; 2017 [citado 20 de diciembre de 2020]. p. 237-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283337/>
- Corsi A, Riminucci M, Petrozza V, Collins MT, Natale ME, Cancrini A, Bianco P: Inci-dentally detected giant oncocytoma arising in retroperitoneal heterotopic adrenal tissue. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1118 –1122 .
- Bonnet-Serrano F, Bertherat J. Genetics of tumors of the adrenal cortex [Internet]. Vol. 25, Endocrine-Related Cancer. BioScientifica Ltd.; 2018 [citado 20 de diciembre de 2020]. p. R131-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233839/>
- Duregon E, Volante M, Cappia S, Cuccurullo A, Bisceglia M, Wong DD, Spagnolo DV, Szpak-Ulczo S, Bollito E, Daffara F, Berruti A, Terzolo M, Papotti M: Oncocytic adreno-cortical tumors: diagnostic algorithm and mitochondrial DNA profile in 27 cases. Am J S.
- Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M: Adre-nal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. Horm Res 1997; 47: 279–283.
- Carré J, Grunenwald S, Vezzosi D, Mazerolles C, Bennet A, Meduri G, et al. Virilizing oncocytic adrenocortical carcinoma: clinical and immunohistochemical studies. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2 de agosto de 2016 [citado 20 de diciembre de 2020];32(8):662-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954035/>
- Goel T, Thomas J, Garg S, Rao AC, ReddyS: Adrenal oncocytoma masquerading as a functional tumor. Indian J Urol 2007; 23: 77–78. ddyS: Adrenal oncocytoma masquerading as a functional tumor. Indian J Urol 2007; 23: 77–78.
- Li M, Wenig BM: Adrenal oncocytic pheo-chromocytoma. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1552–1557.
- Tian XJ, Huang Y, Lu J, Ma LL: Laparoscopic adrenocortical oncocytoma resection. Chin Med J 2008; 121: 862–864.
- Erickson LA. Challenges in surgical pathology of adrenocortical tumours [Internet]. Vol. 72, Histopathology. Blackwell Publishing Ltd; 2018 [citado 20 de diciembre de 2020]. p. 82-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239032/>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones



## Síndrome colestásico en una paciente con esferocitosis hereditaria

### *Cholestasis syndrome in a patient with hereditary spherocytosis*

- 1 Yessenia Cruz Castillo  <http://orcid.org/0000-0002-4642-885X>  
Médico Especialista en Medicina Interna del Ecuador, (Tungurahua/Ambato) Médico Internista del Hospital Regional Docente Ambato, Docente Universidad Técnica de Ambato (UTA).  
[ym.cruz@uta.edu.ec](mailto:ym.cruz@uta.edu.ec)
- 2 Juan Fernando Orozco Herrera  <https://orcid.org/0000-0002-3916-2985>  
Médico Especialista en Medicina Interna del Ecuador, (Tungurahua/Ambato) Médico Internista del Hospital Regional Docente Ambato, Universidad Regional Autónoma de los Andes “Uniandes”  
[ua.juanorozco@uniandes.edu.ec](mailto:ua.juanorozco@uniandes.edu.ec)
- 3 Viviana Lizbeth Naranjo Aldas  <https://orcid.org/0000-0001-5259-2405>  
Externa de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato (UTA), Tungurahua, Ecuador  
[vnaranjo4859@uta.edu.ec](mailto:vnaranjo4859@uta.edu.ec)
- 4 Johnny Steven Valdez Benalcazar  <https://orcid.org/0000-0002-0766-4702>  
Médico Cirujano en Universidad Regional Autónoma de los Andes “Uniandes”, Tungurahua, Ambato  
[ma.johnnysvb29@uniandes.edu.ec](mailto:ma.johnnysvb29@uniandes.edu.ec)



#### Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 05/01/2022

Revisado: 15/01/2022

Aceptado: 14/02/2022

Publicado: 24/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.2075>

#### Cítese:

Cruz Castillo, Y., Orozco Herrera, J. F., Naranjo Aldas, V. L., & Valdez Benalcazar, J. S. (2022). Síndrome colestásico en una paciente con esferocitosis hereditaria. *Anatomía Digital*, 5(1), 86-97. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i1.2075>



*ANATOMÍA DIGITAL*, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) [www.celibro.org.ec](http://www.celibro.org.ec)

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras claves:**

esferocitosis,  
anemia,  
colecistitis y  
colecistectomía

**Resumen**

**Introducción:** Entre las anemias hemolíticas de carácter hereditario, la esferocitosis hereditaria (HS) es aquella que se presenta con mayor frecuencia. Los patrones de herencia autosómico dominante (AD) y autosómico recesivo (AR) representan el 75% y el 25% de todos los casos de HS, respectivamente. La prevalencia de la HS varía entre las diferentes regiones raciales y étnicas, y afecta aproximadamente a 1 de cada 2000 personas en el norte de Europa, América del Norte y Japón, pero es menos común en los afroamericanos y en el sudeste asiático. El síndrome colestásico es una de las complicaciones más comunes y suele presentarse en pacientes entre 10 y 30 años, aunque los pacientes más jóvenes también pueden presentarlo y la colecistectomía es un tratamiento radical seguro y eficaz para esta patología. **Objetivo:** Describir la evolución clínica y el manejo quirúrgico de la paciente con esferocitosis que desarrolla un síndrome colestásico como una de las complicaciones más frecuentes de esta patología. **Materiales y métodos:** El sustento teórico de este caso clínico, correspondiente a la información más actualizada hasta 5 años atrás, se obtuvo a través de la búsqueda de literatura y el acceso a artículos científicos, libros, revistas y otros documentos físicos y virtuales a través de buscadores profesionales en el campo de la salud. **Conclusiones:** La evolución de las complicaciones de la esferocitosis hereditaria en especial del síndrome colestásico conlleva a varios días de estancia hospitalaria, pero en la mayoría de las ocasiones se suelen resolver favorablemente en este caso por medio de la colecistectomía laparoscópica se obtuvo buenos resultados y un alta a los 22 días desde su ingreso.

**Keywords:**

Spherocytosis,  
anemia,  
cholelithiasis  
and  
cholecystectomy

**Abstract**

**Introduction:** Among hereditary hemolytic anemias, hereditary spherocytosis (HS) is the one that occurs most frequently. Autosomal dominant (AD) and autosomal recessive (AR) inheritance patterns account for 75% and 25% of all HS cases, respectively. The prevalence of HS varies among different racial and ethnic regions, affecting approximately 1 in 2,000 people in Northern Europe, North America, and Japan, but is less common in African Americans and Southeast Asia. Cholestatic syndrome is usually one of the most common complications and occurs in

---

patients between 10 and 30 years of age, although younger patients can also present it and cholecystectomy is a safe and effective radical treatment for this pathology. **Objective:** To describe the clinical evolution and the surgical management of the patient with spherocytosis who develops a cholestatic syndrome as one of the most frequent complications of this pathology. **Materials and methods:** The theoretical support of this clinical case, corresponding to the most updated information up to 5 years ago, was obtained through the literature search and access to scientific articles, books, magazines, and other physical and virtual documents through of professional seekers in the field of health. **Conclusions:** The evolution of the complications of hereditary spherocytosis, especially cholestatic syndrome, led to several days of hospital stay, but in most cases, they are usually resolved favorably in this case by means of laparoscopic cholecystectomy, satisfactory results were obtained and discharge. 22 days after admission.

---

## Introducción

Entre las anemias hemolíticas de carácter hereditario, la esferocitosis hereditaria (HS) es aquella que se presenta con mayor frecuencia. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con HS son asintomáticos, por lo que el diagnóstico inicial puede retrasarse hasta la edad adulta (1,2). En la HS los eritrocitos no pueden mantener su forma bicóncava normal debido a mutaciones genéticas en las proteínas de la membrana / citoesqueleto que juegan un papel en la estabilidad morfológica estructural y se hereda principalmente de forma autosómica dominante (2).

Las manifestaciones clínicas varían según la gravedad de la enfermedad, habitualmente existe heterogeneidad en la sintomatología de los pacientes que padecen los diferentes tipos de HS. Los síntomas típicos de HS incluyen anemia, ictericia y esplenomegalia (3,4). Sin embargo, los pacientes con anemia como talasemia (THAL) y anemia hemolítica autoinmune (AIHA) también presentan anemia, ictericia y esplenomegalia (3,5,6). El cuadro clínico de la HS (anemia, ictericia y esplenomegalia) y una complicación común (colecistitis) son similares a las de los pacientes con anemia como THAL y AIHA. Por estas razones, es complicado discernir la HS de otros patrones anémicos (7,8,9).

La HS generalmente se diagnostica sobre la base de antecedentes familiares positivos, esferocitosis, ictericia y esplenomegalia. El fenotipo HS también puede modificarse por la coexistencia de otros trastornos como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y el síndrome de Gilbert (8,10,11). La adaptación de la secuenciación de próxima generación (NGS) ha conducido a un avance asombroso en el diagnóstico de desórdenes genéticos y ha proporcionado beneficios sin precedentes tanto para la medicina de laboratorio personalizada como para los pacientes con trastornos genéticos raros. NGS ha promovido el diagnóstico molecular de HS en comparación con la práctica clínica, incluido tanto el panel dirigido como la secuenciación del exoma completo (WES). Es por eso por lo que las pruebas de diagnóstico de uso común para la HS no tienen una sensibilidad o especificidad ideales. Por lo tanto, algunos pacientes con HS son fácilmente diagnosticados erróneamente o pasados por alto (3,5,12,13,14).

Por otro lado, los analizadores de hematología se utilizan ampliamente en los laboratorios de los hospitales debido a sus procedimientos de control de calidad y rendimiento altamente automatizados, y algunos parámetros de las células sanguíneas pueden ser adecuados para la detección temprana de HS (3,4). La concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC) se incluyó como uno de los criterios de diagnóstico de HS en la guía para el diagnóstico y manejo de HS en 2004, y también se ha informado que el volumen corpuscular esférico medio (MSCV) tiene valor diagnóstico en HS. Además, recientemente se ha encontrado que el volumen de reticulocitos media (MRV) es un índice valioso para el diagnóstico de HS (8,13,15).

La composición de cálculos de bilirrubinato que en un futuro conducirán a un síndrome colestásico que es una de las complicaciones más frecuentes de HS y la primera y tercera década de la vida son las etapas en las que los casos son diagnosticados. Se debe hacer énfasis en que el riesgo se incrementa 5 veces en aquellos individuos que presentan coherencia con Síndrome de Gilbert (2,7,8,15).

Por lo previamente mencionado, se expone el caso clínico de una paciente femenina de 22 años que presenta dolor abdominal a nivel de epigastrio de gran intensidad 8/10 en escala de EVA, que se irradia a hipocondrios y sin causa aparente, se acompaña de náusea que llega al vómito por 5 ocasiones de contenido alimenticio y una deposición líquida. Como antecedente patológico personal relevante el diagnóstico de anemia hemolítica (esferocitosis hereditaria) hace 1 año y 2 meses en tratamiento con ácido fólico. Esta paciente se le evaluó y se realiza seguimiento en el Hospital General Docente Ambato.

#### *Descripción del caso*

Paciente femenina de 22 años de raza mestiza acude al Servicio de Urgencias de un Hospital General, con antecedente de esferocitosis hereditaria desde la infancia, por presentar cuadro de 36 horas de evolución por cuadro de dolor abdominal tipo cólico

localizado en epigastrio e hipocondrio derecho, acompañado de náusea que llega al vómito por varias ocasiones, coluria y notando colocación amarillenta a nivel de piel y conjuntivas. Tiene antecedente familiar por madre de anemia hemolítica. Durante su infancia y adolescencia ha presentado varias crisis hemolíticas, sin embargo, en últimos 3 años ha permanecido estable sin precisar transfusiones y requiriendo ácido fólico de forma permanente. En la exploración destaca la ictericia marcada mucocutánea, esplenomegalia con 6 cm por debajo del reborde costa, con dolor en la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho, con Murphy positivo. Por lo que se cataloga como cuadro colestásico de etiología mixta (hemólisis + cuadro obstructivo biliar) junto con una crisis hemolítica severa y posible hepatitis. Se realizan pruebas complementarias, en las que destacan una anemia normocítica grave más un patrón colestásico marcado (tabla 1). Se realiza una ecografía abdominal se evidencia signos de colecistitis con engrosamiento de la pared vesicular, distendida y líquido perivesicular, además colodoco dilatado con presencia de lito en su interior (figura 1). Se decide colocar terapia antibiótica a base de ampicilina sulbactam y ácido ursodesoxicólico, además se realiza una conlangiopancreatografía retrógrada (CPRE) donde reportan un colédoco dilatado con presencia en el conducto hepático común imagen compatible con cálculo, realizan extracción de este (figura 2). Evoluciona favorablemente con descenso del patrón colestásico. A sus 7 días de estancia hospitalaria realizan resolución quirúrgica por colecistectomía en donde se encuentra vesícula distendida de paredes gruesas intrahepáticas, con múltiples cálculos pequeños en moderada cantidad, con liquido inflamatorio perivesicular. Mantuvo evolución clínica sin complicaciones, recibiendo a su alta ácido fólico.

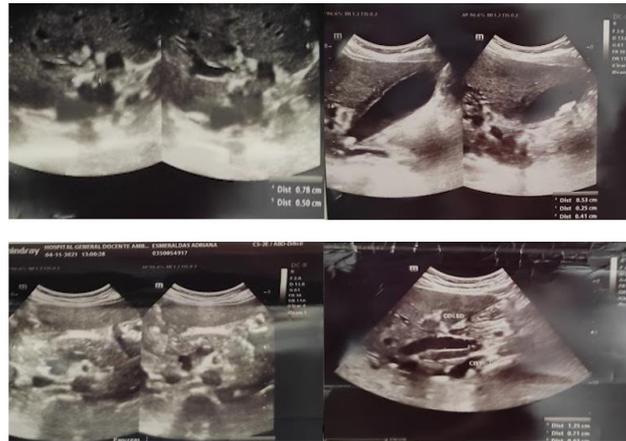
**Tabla 1.** Exámenes complementarios: biometría hemática y química sanguínea

Parámetros	Valores del paciente	Unidades
Leucocitos	13.220 K/ul*	K/ul
Hematíes	2.45 M/ul*	M/ul
Hemoglobina	4.7 g/dL*	g/dL
Hematocrito	15.4%*	%
Volumen corpuscular medio	91.6 fL	fL
Hemoglobina corpuscular media	31.3 pg*	Pg

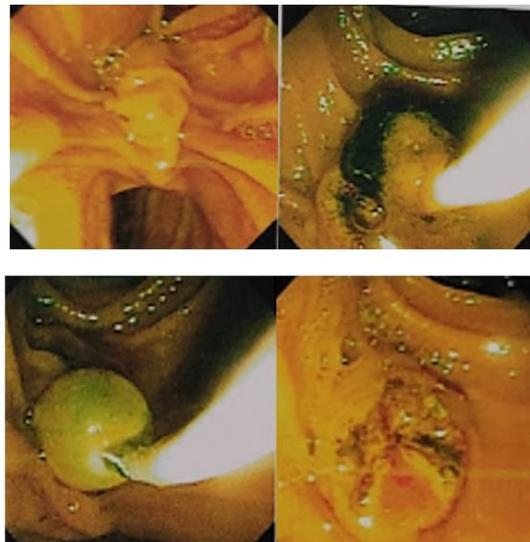
**Tabla 1.** Exámenes complementarios: biometría hemática y química sanguínea (continuación)

Parámetros	Valores del paciente	Unidades
Concentración de hemoglobina corpuscular media	34.2 g/dL	g/dL
Plaquetas	213 K/ul	K/ul
RDW – SD	100.9 fL*	fL
RDW – CV	31.4 %*	%
Neutrófilos	90.0 %*	%
Linfocitos	7.3 %*	%
Monocitos	2.5 %	%
Eosinófilos	0.0 %*	%
Basófilos	0.2 %	%
Glucosa	108 mg/dL	mg/dL
Creatinina	0.71 mg/L	mg/L
Bilirrubina total	65.7 mg/dL	mg/dL
Bilirrubina directa	30.00 mg/dL*	mg/dL
Bilirrubina indirecta	35.70 mg/dL*	mg/dL
AST – TGO	185 U/l*	U/l
ALT – TGP	298 U/l*	U/l
Gamma GT	543 U/l*	U/l
Fosfatasa Alcalina	222 U/l*	U/l
Amilasa	6 U/l*	U/l
Lipasa	8 U/l	U/l

Fuente: historia clínica



**Figura 1.** Ecografía abdominal. **Nota:** se evidencia vía biliar dilatada, en el colédoco se evidencia imagen compatible con lito que mide 9.3 x 4.5 mm. Vesícula biliar distendida 10 x 3.3 cm, con pared engrosada de hasta 6 mm, con edema perivesicular, en su interior varios litos móviles de entre 2 y 6 mm, así como algunos litos fijos a nivel del cuello vesicular entre 5 y 7.5. **Fuente:** Imagenología del Hospital Docente Ambato



**Figura 2.** CPRE: Se observa papila edematosa, larga en la segunda porción, ostium cerrado de difícil canulación. En la vía biliar los intrahepáticos normales, el colédoco mida 15 mm de diámetro a nivel del hepático común se observa una imagen radiológica compatible con un cálculo y el cístico de inserción baja. **Fuente:** Centro especializado de endoscopia y vía biliar.

## Discusión

La esferocitosis hereditaria (HS) es una anemia hemolítica hereditaria causada por mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la membrana de los eritrocitos y se hereda principalmente de forma autosómica dominante (2). Cuando se diagnostica demasiado tarde, la HS conlleva el riesgo de complicaciones a largo plazo, como cálculos

biliares y anemia grave. El síndrome colestásico es una de las complicaciones más comunes y suele presentarse en pacientes entre 10 y 30 años, aunque los pacientes más jóvenes también pueden presentarlo (15).

En este caso la paciente femenina de 22 años con antecedentes patológicos familiares por parte de su madre con esferocitosis hereditaria que es un trastorno autosómico dominante producto de trastornos de la membrana eritrocitaria y con antecedentes patológicos personales de esferocitosis hereditaria desde la infancia. Ingresó a esta casa de salud el 03 de noviembre del 2021 por desarrollar una complicación muy frecuente de esta patología conocida como síndrome colestásico, el cual presenta la siguiente sintomatología dolor en epigastrio que se irradia a hipocondrio derecho de moderado intensidad 7/10 en escala de EVA, náuseas que llegan al vomito por 5 ocasiones y 1 deposición líquida. En el examen físico se evidencia piel icterica, escleras ictericas, abdomen suave, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, Murphy positivo y ruidos hidroaéreos disminuidos.

En su estancia hospitalaria se le pidieron exámenes de laboratorio que revelan un síndrome anémico, con elevación de los leucocitos y neutrófilos, elevación de todo el perfil hepático (tabla 1). En los exámenes de imagen realizados en esta unidad reportaron una ecografía de abdomen (figura 1) en donde la vía biliar se encuentra dilatada, en el colédoco se evidencia imagen compatible con lito que mide 9.3 x 4.5 mm, vesícula biliar distendida 10 x 3.3 cm, con pared engrosada de hasta 6 mm, con edema perivesicular, en su interior varios litos móviles de entre 2 y 6 mm, así como algunos litos fijos a nivel del cuello vesicular entre 5 y 7.5. En la tomografía axial computarizada se reportó la presencia de lito en la vía biliar (colédoco) y esplenomegalia. Determinando que el cuadro de colestasis es secundario a una obstrucción de la vía biliar por un lito.

Una vez analizados estos hallazgos fue necesario realizar una CPRE, la misma que nos reveló una vía biliar dilatada (colédoco 15 mm), en el conducto hepático común se observa una imagen radiológica de efecto compatible con un cálculo, el mismo que es extraído en ese momento (figura 2), resolviendo de esta manera el cuadro de colestasis.

Con estos resultados se interconsultó al servicio de cirugía los mismos que decidieron realizar COLELAP a los 18 días de hospitalización, la misma que reportó una vesícula de paredes gruesas intrahepáticas con varios cálculos pequeños en moderada cantidad más liquido inflamatorio perivesicular y finalmente el cuadro evolucionó sin complicaciones. Se dio la resolución y alta del caso a los 22 días de estancia hospitalaria con un posterior control de la patología de base (HS) por consulta externa.

### Conclusión

- La evolución de las complicaciones de la esferocitosis hereditaria en especial del

síndrome colestásico conllevo a varios días de estancia hospitalaria, pero en la mayoría de las ocasiones se suelen resolver favorablemente en este caso por medio de la colecistectomía laparoscópica se obtuvo buenos resultados y un alta a los 22 días desde su ingreso.

- Los cálculos biliares que son producto de un exceso de bilirrubina, cuya causa es la constante degradación de los glóbulos rojos se forman en la vesícula y pasarán de esta al conducto cístico o al conducto biliar común y en cualquiera de estos lugares pueden quedarse impactados desarrollando así un síndrome colestásico en donde se produce una colecistitis por inflamación de la vesícula biliar una coledocolitiasis si el impacto fue a nivel colédoco y una colangitis por obstrucción de la vía biliar y la consiguiente ascensión de las bacterias a los conductos biliares, desencadenando así toda la sintomatología clásica de esta patología.
- Las manifestaciones clínicas del síndrome colestásico que se presentaron en esta paciente como el dolor a la palpación en epigastrio que se irradia a hipocondrio, náuseas que llegan al vomito, deposiciones líquidas, Murphy positivo y la disminución de los ruidos hidroaéreos; son pilares fundamentales para pensar en esta patología.
- Los exámenes complementarios que se realizaron ante indicios de un síndrome colestásico son la ecografía de abdomen, tomografía axial computarizada de abdomen y la colangiopancreatografía retrograda endoscópica, los mismos que reportaron en su totalidad la existencia de un síndrome colestásico y a su vez la CPRE sirvió como un medio de resolución quirúrgica porque se pudo extraer los cálculos por medio de esta.

### Referencias bibliográficas

- Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. J Clin Lab Anal [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jan 5];35(12). Available from: /pmc/articles/PMC8649336/
- Ciepiela O. Old and new insights into the diagnosis of hereditary spherocytosis. Ann Transl Med [Internet]. 2018 Sep [cited 2021 Dec 16];6(17):339–339. Available from: /pmc/articles/PMC6174190/
- Haley K. Congenital Hemolytic Anemia. Med Clin North Am [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Dec 16];101(2):361–74. Available from: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1098/1017>
- Liao L, Xu Y, Wei H, Qiu Y, Chen W, Huang J, et al. Blood cell parameters for screening and diagnosis of hereditary spherocytosis. J Clin Lab Anal [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Dec 16];33(4). Available from: /pmc/articles/PMC6528600/

- Wang X, Zhang A, Huang M, Chen L, Hu Q, Lu Y, et al. Genetic and Clinical Characteristics of Patients with Hereditary Spherocytosis in Hubei Province of China. *Front Genet* [Internet]. 2020 Aug 18 [cited 2021 Dec 16]; 11:953. Available from: [/pmc/articles/PMC7461774/](#)
- Medica R, Rica DEC, Lxxiv C. Esferocitosis Hereditaria. *Rev Medica Costa Rica y Centroam.* 2017;(622):19–23.
- Zamora EA, Schaefer CA. Hereditary Spherocytosis. In: *StatPearls. Treasure Island (FL);* 2021.
- Donato H, Nacional De Hematología C, Renée D, Crisp L, María D, Rapetti C, et al. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 16];113(2):168–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.168>
- Crisp RL, García E, Solari L, Rapetti MA, Nesse AB, Donato H. Esferocitosis hereditaria: experiencia clínica y diagnóstica en Argentina. *Hematología* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 16]; Available from: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/84692>
- Ates U, Tastekin NY, Gollu G, Ergun E, Yagmurlu A. Esplenectomía laparoscópica en la población pediátrica: seguimiento a largo plazo. *Arch argent pediatr* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Dec 16];115(6):385–90. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n6a14.pdf>
- Okamoto T, Shima H, Noma Y, Komatsu M, Azuma H, Miya K, et al. Hereditary spherocytosis diagnosed with extremely low glycated hemoglobin compared to plasma glucose levels. *Diabetol Int* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jan 5];12(2):229. Available from: [/pmc/articles/PMC7943674/](#)
- Rodríguez JLA, Ulloa JMA, Alvarado WSA, Llanos MSN, Alquizar CAGA. Anemia Hemolítica en Esferocitosis Hereditaria: Reporte de Caso. *Rev. Médica Trujillo* [Internet]. 2018 Apr 2 [cited 2021 Dec 16];13(1). Available from: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1753>
- Güngör A, Yaralı N, Fettah A, Ok-Bozkaya İ, Özbek N, Kara A. Hereditary spherocytosis: Retrospective evaluation of 65 children. *Turk J Pediatr.* 2018;60(3):264–9.
- Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary spherocytosis - diagnosis, surgical treatment and outcomes. A literature reviews. *Chir.* 2017 Mar 1;112(2):110–6.

De H, De C, De Titulación T. Análisis clínico y molecular de una paciente de 19 años con diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria. Univ. San Fr Quito USFQ Col Ciencias La Salud. 2019;



El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



#### Indexaciones

