

INFORME DE CASO

Tumores de células germinales mediastinales. Presentación de cuatro casos

Dra. Claudia Roche Albernas¹

Dr. Johamel Ramos Valdés¹

Dr. Daniel Artilés Martínez¹

RESUMEN

La aparición extragonadal de tumores de células germinales constituye una forma inusual, más no insignificante, de presentación de estas neoplasias. Cercanos casi siempre a la línea media tienen su mayor incidencia en el mediastino anterior y se denominan, genéricamente, tumores de células germinales extragonadales mediastinales. La favorable respuesta al tratamiento oncoespecífico y su aparición en etapas tempranas de la vida requiere de un diagnóstico preciso y oportuno. En este centro se ha tenido la oportunidad de diagnosticar, en menos de un año, cuatro casos con variedades distintas; incluso en uno de los casos el diagnóstico se emitió en la biopsia por aspiración con aguja fina y se corroboró en la biopsia. Se presentan estos casos y una breve reseña acerca de estos tumores.

DeCS:

NEOPLASIAS DEL MEDIASTINO

/diagnóstico

CELULAS GERMINATIVAS

RESULTADO DEL TRATAMIENTO

SUMMARY

The extragonadal appearance of germ cell tumors are an unusual, but not insignificant, presentation of these neoplasms. Almost always close to the midline, they have their highest incidence in the anterior mediastinum and are called, generically, extragonadal mediastinal germ cell tumors. With a favorable response to oncospecific treatment and its appearance in early stages of life, they require an accurate and timely diagnosis. In our institution, it has been possible to diagnose, in less than a year, four cases with different varieties of these tumors. Even in one case the diagnosis was reached with a fine needle aspiration biopsy, and it was confirmed in the biopsy. These cases are presented, as well as a brief overview of these tumors.

MeSH:

MEDIASTINAL

NEOPLASMS/diagnosis

GERM CELLS

TREATMENT OUTCOME

Los tumores de células germinales extragonadales mediastinales (TGEM) son, morfológicamente, un grupo heterogéneo de neoplasias que representan del 10 al 20% de los tumores y quistes mediastinales. La histogénesis de estos tumores es controversial; se describen tres teorías para explicar la ocurrencia de estas tumoraciones en esta localización: existen nidos de células germinales que permanecen en esta localización durante su migración en la embriogénesis y que darían lugar a su posterior transformación, otra teoría sostiene que constituirían localizaciones metastásicas de un tumor de localización gonadal con posterior degeneración del foco primario y una última teoría sostiene que estos tumores se originarían de células somáticas que adquieren la capacidad de diferenciación.^{1,2}

Después de las gónadas, el mediastino es la localización más frecuente de los tumores germinales, de ellos los más frecuentes son el teratoma (27.1%), el carcinoma embrionario (27.1%), el seminoma (24.3%) y, con menor frecuencia, los tumores del seno endodérmico y los coriocarcinomas. En los adultos los TGEM ocupan el quinto lugar después de los tumores neurógenos, los timomas, los quistes y los linfomas. Un diagnóstico exacto es fundamental debido a que son tumores potencialmente curables con quimioterapia;³ suelen

aparecer en la línea media corporal (mediastino y retroperitoneo), el mediastino anterior es el lugar más frecuente de aparición; predomina el sexo masculino con el 60% y la edad promedio para ambos está comprendida entre los 20 y los 30 años; los síntomas más frecuentes son dolor, tos y disnea y el signo más frecuente es el síndrome obstructivo de vena cava superior en el 31.4% de los casos.

La cuantificación de las concentraciones de gonadotropina coriónica y de alfa-feto proteína son útiles en el diagnóstico y el seguimiento de estos tumores; la primera es secretada por los coriocarcinomas y la segunda por los tumores del seno endodérmico.¹⁻³

Se presentan cuatro pacientes con diagnóstico por biopsia de diferentes TGEM, todos diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" durante el año 2010; se discutieron los hallazgos clínicos y anatomopatológicos y se revisaron las características más importantes descritas en la literatura hasta el momento.

PRESENTACIÓN DE LOS PACIENTES

Paciente 1

Paciente masculino de 19 años de edad procedente del medio rural en el que la forma de presentación de la enfermedad fueron síntomas predominantemente respiratorios, dados por dolor torácico y disnea. La radiografía torácica informó opacidad a nivel de hemitórax derecho y el ultrasonido (US) de tórax una imagen compleja ecogénica con áreas ecolúcidas, con talla de 10x9.5cm, ubicada en el mediastino anterior que impresionó corresponder con un proceso inflamatorio abscedado vs neoplásico y fue corroborada posteriormente por una tomografía axial computadorizada (TAC) de tórax como una imagen heterogénea de 16x9cm de contornos regulares y con degeneración quística en su interior que desplazaba la silueta cardíaca, asociada a derrame pleural moderado y efusión pericárdica. Se realizó una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de mediastino pero la muestra fue no útil para diagnóstico debido a su marcado componente quístico y necrótico por lo que, a pesar de no contar con un diagnóstico anátomo-patológico, se procedió a la exéresis quirúrgica de la lesión. En el Departamento de Anatomía Patológica se recibió una masa de tejido pardo-rojiza, polilobulada, extensamente quistificada y necrosada cuyo diagnóstico histológico correspondió con un teratoma inmaduro grado III mediastinal (Figura 1).

Complementarios:

AFP: 1.4ng/mL

HCG: 116.5UI/mL

LDH: 169mmol/L (normal)

US testicular: normal

Poliqumioterapia: cisplatino, etopósido, bleomicina

Evolución: asintomática

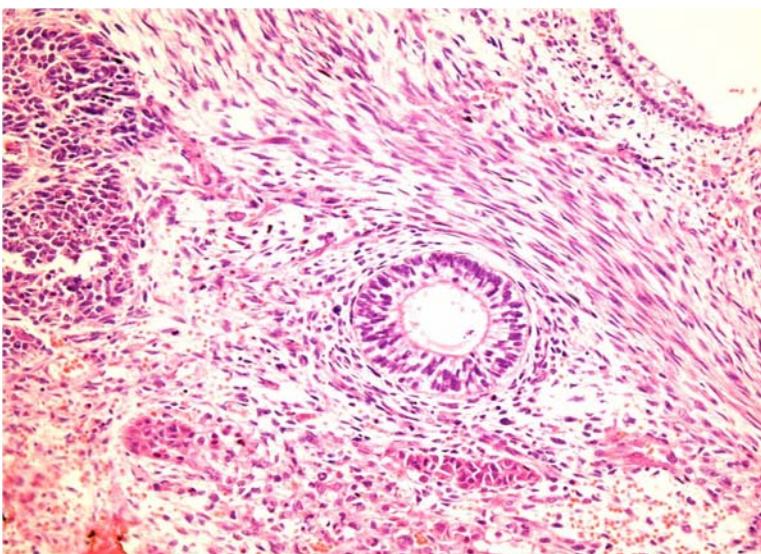


Figura 1. *Teratoma inmaduro, presencia de neuroepitelio, H/E 40x*

Paciente 2

Paciente masculino de 36 años de edad procedente de un medio urbano con síntomas consistentes en dolor torácico, fiebre y opacidad mediastínica en la radiografía torácica, corroborada por TAC de tórax. Se realizó la BAAF mediastínica con diagnóstico de seminoma clásico, por lo que se procedió a la exéresis quirúrgica de la masa tumoral; se ratificó el diagnóstico de seminoma clásico en material de biopsia (Figura 2), igual al del Centro Nacional de Referencia en Anatomía Patológica.

Complementarios:

AFP: 1.2ng/mL

HCG: 0.00UI/mL

US testicular: normal

Poliquimioterapia: cisplatino, bleomicina, etopósido tres ciclos

Reacciones adversas: mucositis, rash cutáneo

Evolución: respuesta completa

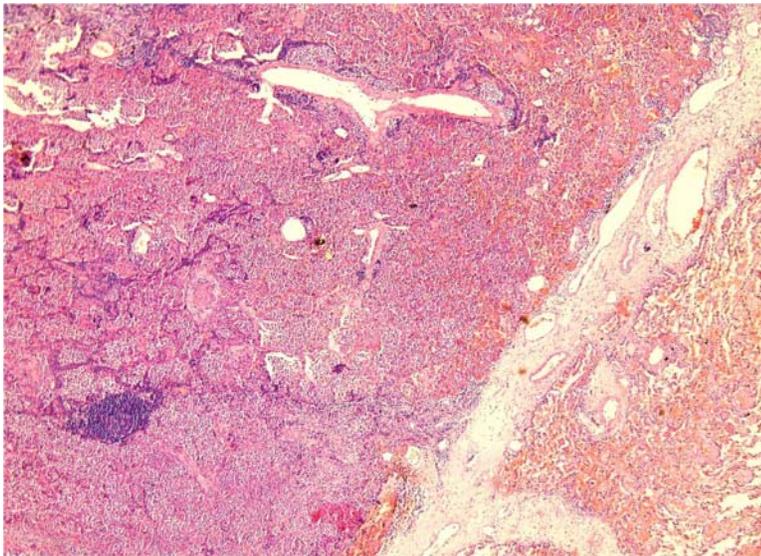


Figura 2. *Seminoma clásico. A la izquierda, nidos de células tumorales separados por delicados tractos fibrosos destacándose la presencia de linfocitos en los mismos, hacia abajo y derecha, parénquima pulmonar adyacente, H/E 20x*

Paciente 3

Paciente masculino de 30 años procedente de medio urbano cuyo síntoma predominante fue el dolor torácico; se le realizó TAC de tórax que informó la presencia de imagen compleja predominantemente hipodensa y heterogénea que ocupa todo el mediastino anterior con extensión al mediastino medio, provoca un desplazamiento de vasos y de la silueta cardíaca de derecha a izquierda y tiene una talla tumoral de 11x9.3x1.5cm. Se realizó biopsia incisional con diagnóstico final por estudio inmunohistoquímico de tumor del seno endodérmico AFP+ (Figuras 3 y 4).

Complementarios:

AFP: 50.3ng/mL

HCG: 0.00UI/mL (normal)

US testicular: presencia de microlitiasis

Poliquimioterapia: cisplatino, etopóxido, bleomicina

Evolución: TAC evolutivo: tumor mediastinal paracardíaco con franca mejoría radiológica, talla igual a 5.2x5.8cm. AFP: 4.25ng/mL

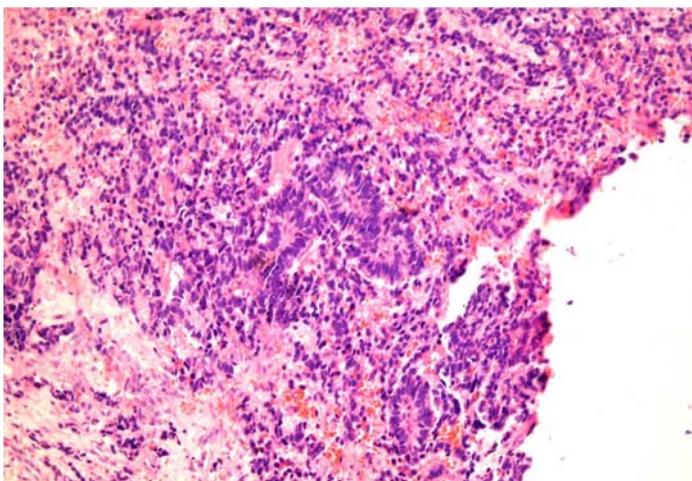


Figura 3. *Tumor del seno endodérmico, presencia de cuerpos de Schiller Duval, H/E 40x*

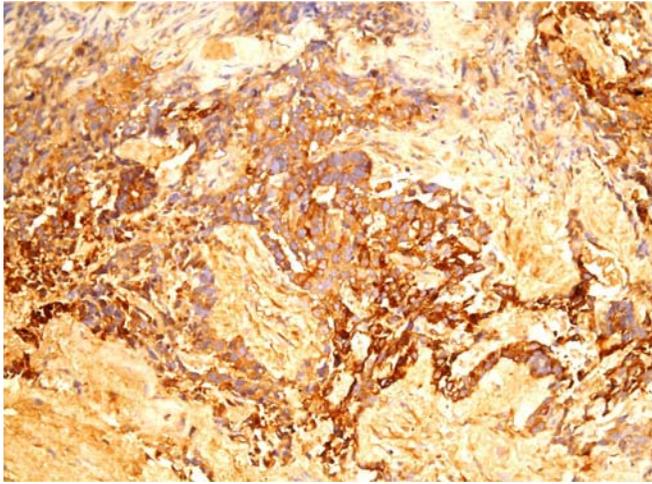


Figura 4. Tumor del seno endodérmico, AFP positivo, tinción citoplasmática. 40x

Paciente 4

Paciente masculino de 21 años de edad procedente de un medio urbano que acudió al facultativo por presentar síntomas constitucionales, fiebre y palidez cutáneo-mucosa. Se indicó una radiografía torácica que advirtió una masa mediastinal de contornos policíclicos y multinodular, fue corroborada por TAC de tórax. Se realizó BAAF de mediastino, la muestra se diagnosticó como sospechosa de células neoplásicas y el próximo paso fue la realización de una biopsia incisional quirúrgica, por la que se diagnosticó un carcinoma embrionario (Figura 5); se envió al Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica donde se ratificó dicho diagnóstico.

Complementarios:

AFP: 147.34ng/mL 192 ng/mL

HCG: 27.4UI/mL

Poliquimioterapia: cisplatino, bleomicina, ifosfamida.

Evolución: fiebre paraneoplásica y anemia, discutido en el INOR (Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología) actualmente en fase de progresión de la enfermedad.

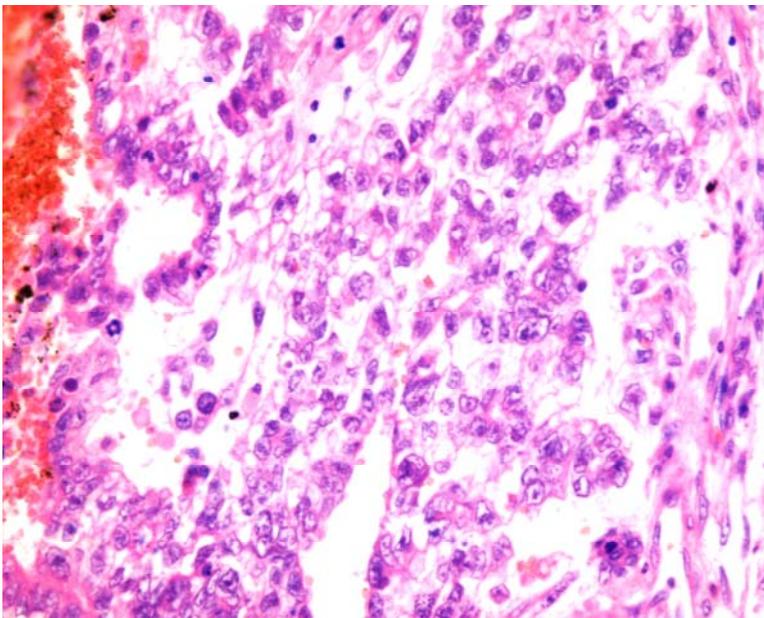


Figura 5. Carcinoma embrionario, marcado pleomorfismo nuclear. H/E 100x

COMENTARIO FINAL

Todos los tipos de TGEM pueden aparecer en el mediastino (tabla);⁴ los pacientes que se informan en este trabajo presentan cuatro de estos y, aunque comparten muchas de las características propias de los tumores germinales de origen testicular, tienen algunas particularidades clínicas diferenciales.

Los TGEM tienen una especial incidencia en pacientes afectados del síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY) y en su evolución tienen un especial riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas.^{1,4}

Clasificación de tumores de células germinales mediastinales

Lesiones teratomatosas

Teratoma maduro
Teratoma inmaduro
Teratoma con componente maligno adicional

Lesiones no teratomatosas

Seminoma
Tumor del seno endodérmico
Coriocarcinoma
Carcinoma embrionario
Lesión no teratomatosa combinada

Teratoma

Los *teratomas* son neoplasias compuestas por una mezcla de varios tejidos que derivan de las capas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo) y se clasifican en maduros, inmaduros y con componentes malignos adicionales.

Los *teratomas maduros* constituyen la neoplasia germinal mediastinal más frecuente. La mayoría son quísticos, encapsulados, ocasionalmente se adhieren a las estructuras adyacentes y al corte pueden ser uniloculares o multiloculares con contenido grumoso, graso, con o sin pelos. En la microscopía óptica los quistes están revestidos de epitelio escamoso estratificado con anejos epidérmicos, tejido bronquial, mucosa gastrointestinal, grasa y músculo liso. También pueden advertirse áreas de tejido pancreático, cartílago, hueso y tejido neural; no se ve tejido tiroideo.

Los *teratomas inmaduros* están también constituidos por tejidos de las tres capas germinales pero en distintos estadios evolutivos, se observan tejidos maduros e inmaduros y, con mayor frecuencia, epitelio tipo fetal inmaduro, elementos neurales o mesenquimales. Como factor de buen pronóstico aparece la edad menor o igual a 14 años en el momento del diagnóstico.²

Los *teratomas con componentes malignos adicionales*, con un comportamiento clínico variable, incluyen los siguientes tipos⁴:

Tipo I: teratoma con componente epitelial maligno (ej. adenocarcinoma, carcinoma escamoso).

Tipo II: teratoma con componente de tumor de células germinales no teratomatoso (ej. seminoma, coriocarcinoma, tumor del seno endodérmico y carcinoma embrionario)

Tipo III: teratoma con componente sarcomatoso (ej. liposarcoma, leiomiomasarcoma, rhabdomiosarcoma)

Tipo IV: teratoma con una combinación de los tipos citados anteriormente.

Seminoma

Son tumores raros, ocurren en varones entre 20 y 40 años, son infrecuentes en mujeres, pueden alcanzar gran tamaño y producen compresión de estructuras vecinas, adenopatías cervicales y síndrome de la vena cava superior.

Al aspecto macroscópico, son tumores de talla grande, blandos y bien delimitados, con superficie de corte homogénea de color pardo claro, aspecto lobulado o nodular, consistencia carnosa y puede observarse tejido tímico residual. Al microscopio óptico están constituidos por nidos de células neoplásicas de talla grande, poligonales, con citoplasma claro, membranas celulares distinguibles y nucléolo prominente, separados por estroma fibroso con abundantes linfocitos, a menudo con granulomas epitelioides, centros germinales numerosos, glucógeno intracitoplasmático, necrosis geográfica variable y presencia de células tímicas normales. La microscopía electrónica evidencia uniones intercelulares primitivas, complejas y prominentes (nucleolonemata), abundante glucógeno citoplasmático, no premelanosomas y no microvellosidades complejas.²

La sobre vida a los cinco años libre de enfermedad varía del 50-65%. Los factores de pronóstico favorable incluyen la edad de 35 años o menos en el momento del diagnóstico y la ausencia del síndrome de vena cava superior, de linfadenopatías mediastinales y fiebre.

Tinciones positivas: la Fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) con patrón de membrana, ácido periódico de Schiff (PAS), CD57/Leu7 y negativas para queratina (puede ser focal, las células epiteliales tímicas son queratina+), antígeno de

membrana epitelial (EMA), antígeno leucocitario común (LCA), antígeno carcinoembrionario (CEA), proteína S100, actina músculo específica.

Carcinoma embrionario

Es una neoplasia muy rara en el mediastino, tiene un alto grado de malignidad, usualmente aparece en el sexo masculino, suele ser muy grande en el momento del diagnóstico y es inoperable por su gran capacidad de invadir a las estructuras próximas.⁵⁻¹⁰

Macroscópicamente son tumores blanco-grisáceos mal delimitados, de bordes infiltrantes y con amplias áreas de hemorragia y necrosis. En el estudio microscópico el tumor está constituido por células grandes, pleomórficas con nucléolos prominentes a menudo con glóbulos eosinofílicos intracelulares o lúminas primitivas con necrosis geográfica. Positivo para PLAP, queratina, PAS, CD57/Leu7, variable AFP y negativo para EMA, CD45, CEA, S100, actina músculo específica.² Al microscopio electrónico se identifican complejos unionales bien desarrollados, nucléolos complejos, estructuras microvellosas primitivas o lúminas intracelulares.

Tumor del seno endodérmico

Tumor con presentación usualmente en sexo masculino, a menudo mezclado con otros elementos de células germinales, de pobre pronóstico. Histológicamente está caracterizado por citomorfología variable desde de células pequeñas monótonas con atipia mínima hasta células grandes pleomórficas, patrón de disposición reticular, microquístico, túbular o formando estructuras papilares con eje central vascular llamadas cuerpos de Schiller-Duval, característicos, pero no siempre presentes, al igual que glóbulos eosinofílicos intracelulares o extracelulares, PAS+ y AFP+. Existen variantes menos frecuentes según su patrón histológico predominante que incluye el hepatoide, sarcomatoide, estoriforme, quística y con estroma mixoide. Inmunotinción positiva para PLAP y AFP variable, EMA negativo. La microscopía electrónica evidencia lámina basal redundante y secreción globular AFP+.²

De forma general, el *diagnóstico diferencial* de los TGEM es fundamentalmente con los tumores de células germinales metastáticos. Existe evidencia en la literatura revisada del fenómeno de regresión en los tumores testiculares de células germinales, a veces se encuentran únicamente calcificaciones en el sitio lesional;¹¹⁻¹³ resulta interesante el hecho de que uno de los pacientes diagnosticados presentó, en un informe de ultrasonido testicular, la presencia de microlitiasis, probablemente indicativas del origen gonadal del tumor en este caso.

Se concluye que los TGEM son poco frecuentes, pero es necesario tenerlos en cuenta ante un paciente con una masa tumoral ubicada en línea media toracoabdominal y conocer que la combinación de los hallazgos clínicos, imagenológicos e histopatológicos, incluidos los marcadores tumorales inmunohistoquímicos de células germinales, permiten el correcto diagnóstico y tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suster SL, Moran C. Mediastinum. En: Weidner N. Modern surgical pathology. Vol 1. 2nd ed. España: Elsevier Imprint; 2009. p. 476-84.
2. Plaza José A, Moran Cesar A, Suster S. Thymus and Mediastinum. En: Gattuso P. Differential diagnosis in surgical pathology. 2nd ed. España: Elsevier Imprint; 2009. p. 301-6.
3. Zavala Elizondo A, Martínez Montelongo R, González JE. Tumor extragonadal de células germinales en mediastino: aportación de un caso. Actas Urol Esp. 2008;32(3):357-9.
4. Moran CA, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and anew proposal for histopathologic classification and clinical staging. Cancer. 1997;80:681-90.
5. Dominguez-Malagon H, Cano-Valdez AM, Moran CA, Suster S: Germ cell tumors with sarcomatous components: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 46 cases. Am J Surg Pathol. 2007;31:1356-62.

6. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol*. 2007;14:69–92.
7. Shinagare Atul B. Jagannathan Jyothi P. Ramaiya Nikhil H. Adult Extragonadal Germ Cell Tumors. *Am Roentgen Ray*. 2010;195:W274–W80.
8. Mrad K, Abid L, Oubiche F. The value of cytology in the diagnosis of extragonadal germ cell tumors. *Ann Pathol*. 2004;24(4):356-59.
9. de la Espada V, Shahi PK, Marin BH. Mediastinal Germ-Cell Tumours: An *Med Interna*. 2008 may;25(5):241-43.
10. Coulier B, Lefebvre Y, de Visscher L. Metastases of clinically occult testicular seminoma mimicking primary extragonadal retroperitoneal germ cell tumors. *JBR-BTR*. 2008 jul-aug;91(4):139-44.
11. Balzer BL, Ulbright TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006 jul;30(7):858-65.
12. Young RH. Review Testicular tumors--some new and a few perennial problems. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 apr;132(4):548-64.
13. Angulo JC, González J, Rodríguez N. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol*. 2009 nov; 182(5):2310.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
E-mail: johamelrv@hamc.vcl.sld.cu.