



Adenocarcinoma de células claras de cérvix en niña de 12 años sin exposición previa a dietilestilbestrol: reporte de caso

Martín O. Morrugares-Ixtepan^{1*}, Azucena Ocampo-Bárceñas², René Escalona³, Abril Bautista-Escutia² y Marco Jiménez-Lopez¹

¹Anatomía Patológica, Instituto Estatal de Cancerología Dr. Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Gro.; ²Laboratorio de Patología Molecular, Instituto Estatal de Cancerología Dr. Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Gro.; ³Facultad de Medicina, Departamento de Embriología y Genética, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México. México

Resumen

El cáncer de cuello uterino es el cáncer ginecológico más frecuente. El adenocarcinoma de células claras del cuello uterino (ACCC) es una variante histológica que rara vez ocurre en población pediátrica y adolescente. Un factor de riesgo asociado a esta patología es la exposición intrauterina a dietilestilbestrol (DES). Reportamos el diagnóstico de ACCC en una paciente de 12 años sin antecedentes de exposición intrauterina a DES.

Palabras clave: Adenocarcinoma de células claras. Paciente pediátrico. Dietilestilbestrol.

Clear-cells adenocarcinoma of the cervix in a 12-year-old girl non exposed to diethylstilbestrol: A case report

Abstract

Cervical cancer is the most common form of gynecological cancer. Cervical clear-cell adenocarcinoma is a histological variant rarely seen in pediatric and adolescent patients; a risk factor for this pathology is the gestational exposure to diethylstilbestrol. We report the diagnosis of cervical clear-cell adenocarcinoma in a 12-year-old patient without any previous exposure to diethylstilbestrol.

Keywords: Cervical clear-cell adenocarcinoma. Pediatric patient. Diethylstilbestrol.

Introducción

En México, el cáncer cervicouterino (CaCu) es la segunda causa más frecuente de cáncer; causa aproximadamente 11 muertes cada día y afecta principalmente a mujeres entre los 25 y 69 años de edad¹. En el mundo, el CaCu es el cuarto tipo más frecuente de cáncer, en 2018 representó aproximadamente el 7.5% de todas las muertes por cáncer. El adenocarcinoma cervical representa aproximadamente del 10 al 15%

de los casos de CaCu; mientras que el 4% pertenece a la variante histológica de células claras (ACCC); siendo el sitio más comúnmente afectado el ovario, seguido por el útero, la vagina y el cérvix²⁻⁴. Histológicamente, el ACCC se caracteriza por la presencia de células con un citoplasma de claro a eosinófilo, granular y amplio. Adicionalmente, las células presentan un núcleo central, hipercromático y pleomorfo. Por otra parte, puede manifestarse como células en tachuela que se disponen en patrones sólido,

Correspondencia:

*Martín O. Morrugares-Ixtepan

E-mail: patologiaiecan@gmail.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 30-10-2021

Fecha de aceptación: 06-01-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000095

Disponible en internet: 07-07-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(Supl):38-41

www.gamo-smeo.com

tubuloquístico, papilar o en una combinación de los anteriores^{5,6}. Se considera que el ACCC se origina a partir de una reserva de células troncales progenitoras en el cérvix, las cuales presentan alteraciones en su proceso de maduración; sin embargo, su patogénesis no es del todo clara⁷. A nivel molecular, el ACCC se caracteriza por ser positivo para el antígeno carcinoembrionario (CEA), napsina A, HNF1-beta y citoqueratinas 8, 13, 14 y 16. Por otro lado, sus células son negativas para vimentina, receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR) y p16. Finalmente, se ha reportado que en la mayoría de las células la expresión de p53 es normal^{7,8}.

Este tipo de adenocarcinoma generalmente tiene una distribución bimodal, con un primer pico entre los 17 y 37 años de edad (media de 26 años). La aparición de ACCC en este grupo etario se asocia comúnmente con la exposición a dietilestilbestrol (DES) durante el periodo prenatal. El segundo pico ocurre en mujeres con rango de edad de 44 a 88 años (media de 71 años), quienes no refieren antecedentes de exposición a este teratógeno^{5,6}. No obstante, el ACCC también puede presentarse en pacientes pediátricos, aunque estos casos son extremadamente raros. Actualmente existen pocos casos documentados en la literatura, en particular aquellos sin una exposición *in utero* a DES.

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino de 12 años, fue tratada en un hospital de segundo nivel por una hemorragia transvaginal profusa, la cual fue confundida con el inicio de su menarca. Al poco tiempo evolucionó a hipermenorrea, llegando a ser hospitalizada y hemotransfundida por anemia. Tras realizarle ultrasonido se detectó un tumor cervical. La paciente fue sometida a histerectomía simple (Fig. 1) y posteriormente fue referida al Departamento de Pediatría Oncológica del Instituto Estatal de Cancerología (IECAN) con un diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de células claras de cérvix (Fig. 2). La revisión de laminillas confirmó el diagnóstico de ACCC poco diferenciado con infiltración a todo el cérvix e istmo del útero, con margen del tercio externo cervical con células neoplásicas.

La determinación de marcadores tumorales en suero fue normal (hormona β -gonadotropina coriónica humana y alfafetoproteína). El análisis por inmunohistoquímica identificó células positivas para: CK7 y CD10 (focal); CK20, p53 y Ki-67. Por otro lado, el tejido fue negativo para: ER, PR, CEA, desmina, miogenina,



Figura 1. Histerectomía simple de 6 x 4 cm. Neoplasia glandular 3 x 3 cm que se extiende desde el endocérnix con extensión exocervical e infiltración a todo el espesor de la pared cervical y margen vaginal.

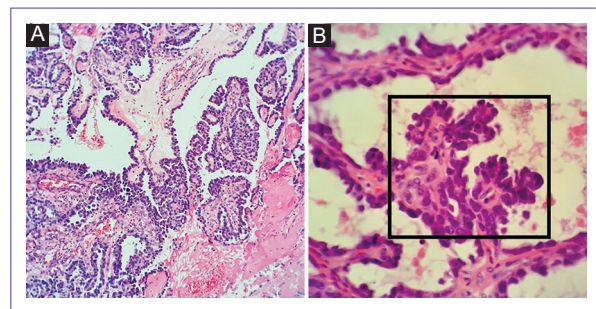


Figura 2. Adenocarcinoma de células claras de cérvix. **A:** estructuras organizadas en patrones papilares (10x). **B:** acercamiento (40x) con recuadro donde se observan células en tachuela (*hobnail*).

vimentina, p16, p63, Melan-A y CD30. Se descartó la presencia del virus del papiloma humano (VPH) mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. La paciente fue sometida a seis ciclos de paclitaxel y carboplatino, concomitante con radioterapia a dosis de 50 Gy en 25 Fx a pelvis modalidad

VMAT, energía 6 MEV con restricción de unidades monitor y braquiterapia de baja dosis, 30 Gy con cilindro vaginal. Finalmente, como parte del seguimiento de la paciente, se realizó una gammagrafía ósea y una tomografía de emisión de positrones; no se encontraron indicios de metástasis un año después del diagnóstico.

Discusión

El ACCC es una neoplasia glandular poco frecuente, de etiología multifactorial, sin causas claramente definidas^{2,9-11}. Desde 1970, múltiples estudios han vinculado a la exposición intrauterina a DES con un mayor riesgo a desarrollar ACCC, particularmente en mujeres de 17 a 37 años de edad. El DES fue ampliamente utilizado en el tratamiento de complicaciones relacionadas al embarazo. Sin embargo, su baja eficacia ocasionó su abandono; además, estudios posteriores demostraron su efecto teratogénico. Adicionalmente, el uso de DES durante el embarazo fue asociado con el desarrollo de malformaciones en el tracto reproductivo, así como de un mayor riesgo para desarrollar carcinoma vaginal y ACCC en mujeres jóvenes expuestas *in utero*^{9,12}.

En 2014, Baykara et al. reportaron que en el mundo únicamente se han descrito 170 casos de ACCC sin exposición previa a DES entre 1982 y 2009. Actualmente existen pocos casos reportados de ACCC en pacientes menores a 15 años sin exposición a DES; cabe señalar que esta población frecuentemente muestra una forma avanzada de la enfermedad⁵. Dado que es una patología extremadamente rara en la población pediátrica, su diagnóstico es generalmente complicado. Habitualmente los signos y síntomas de la enfermedad suelen ser confundidos o pasados por alto; además, por tratarse de menores de edad, la exploración física no se realiza de forma completa, dificultando el posible diagnóstico de ACCC.

Entre las manifestaciones clínicas comúnmente reportadas se encuentra un sangrado vaginal prolongado, el cual puede ser confundido con una menarca precoz o con un sangrado anovulatorio. También se han reportado casos con hipermenorrea después de la menarca, la cual puede ocasionar anemia que llega a ameritar transfusión sanguínea^{2,4,11-13}.

El tratamiento para el ACCC, como en otros tipos de CaCu, depende de la etapa en la que se diagnostica. En las etapas 1 y 2 generalmente se realiza histerectomía radical con linfadenectomía pélvica e inguinal bilateral, combinada con quimioterapia-radioterapia.

Sin embargo, en pacientes jóvenes usualmente se busca preservar la fertilidad; por lo tanto, los cirujanos pueden preferir realizar una traquelectomía radical⁴. Desafortunadamente, aún no se cuenta con datos epidemiológicos suficientes que describan la supervivencia y tiempo libre de enfermedad de las pacientes sometidas a este tipo de intervención. En lo que refiere a la paciente reportada en esta publicación, actualmente se encuentra asintomática.

Aunque la patogénesis del ACCC es actualmente desconocida, se conoce que la mayoría de estos tumores son de origen mülleriano. Durante el desarrollo embrionario las tubas uterinas, el útero, el cérvix y el tercio superior de la vagina se originan de los conductos de Müller o también llamados paramesonéfricos⁸. Aproximadamente un 60% de estas lesiones están confinadas a la pared anterior del tercio superior de la vagina⁸. Como fue mencionado previamente, el desarrollo de ACCC se ha vinculado a la exposición intrauterina a DES; no obstante, la probabilidad de desarrollar ACCC tras una exposición *in utero* a DES es aproximadamente 1:1,000, lo que sugiere la presencia de otros factores de riesgo. En 1996, Boyd et al. investigaron la presencia de mutaciones en algunos oncogenes en pacientes con ACCC. No se identificaron mutaciones en KRAS, HRAS, WT1, TP53 o ER. Asimismo, se identificó inestabilidad en regiones microsatélite en todos los casos relacionados con la exposición a DES, mientras que solamente se identificó en el 50% de aquellos casos no expuestos¹⁴. Estos hechos sugieren la participación de un sistema de reparación del ADN defectuoso, al menos en los casos relacionados a la exposición al DES. Adicionalmente, se han propuesto otros factores de riesgo como la infección por el VPH, la sobreexpresión de Bcl-2, mutaciones en el gen p53 y la raza^{1,5}.

El pronóstico para pacientes con ACCC depende de la etapa en la que se haga el diagnóstico. El tamaño del tumor, la atipia nuclear, el patrón de crecimiento y la actividad mitótica están generalmente vinculados a un mal pronóstico. Un crecimiento túbulo-quístico tiene un buen pronóstico, en comparación con un crecimiento sólido o mixto. Se ha observado recurrencia en un 25% de los casos; la tasa de supervivencia global de 10 años para todas las etapas es del 80% para aquellos casos relacionados con el DES, mientras que para aquellos sin relación con el DES es de un 60%⁶.

Conclusión

Actualmente no se dispone de guías para el diagnóstico y tratamiento del ACCC en pacientes pediátricos y

adolescentes. El diagnóstico histopatológico es el método de elección para el diagnóstico de esta patología; sin embargo, esto se realiza generalmente cuando la paciente se encuentra en una etapa avanzada de la enfermedad, lo que conlleva un pronóstico pobre. Es importante crear consciencia en médicos generales, ginecólogos y cirujanos sobre este tipo de neoplasias raras. Estas pacientes deben ser referidas de forma oportuna a hospitales de tercer nivel, de manera tal que puedan recibir un tratamiento adecuado y oportuno que les permita mejorar sus posibilidades.

Agradecimientos

Expresamos nuestra gratitud a los participantes de este estudio, al igual que al Dr. CEAV, el Dr. HRDM y el Dr. DSS por su contribución.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Bañuelos Flores J, González Geroniz M, González Lopez NJ, González Hernández R, Lio Mondragon L, Patlán Pérez RM, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. México: Secretaría de Salud; 2010.
- Romero-Durán EC-BN, García-Rodríguez AS. Adenocarcinoma de células claras de cérvix en niña no expuesta a dietilestilbestrol. Rev Mex Seguro Soc. 2012;50(5):549-52.
- Zapardiel I, Godoy V, Salazar F. Adenocarcinoma cervical de células claras no relacionado con exposición a dietilestilbestrol. Reto diagnóstico. Clin Invest Gin Obst. 2010;37(4):173-6.
- Arora A, Rastogi A, Neyaz A, Husain N. Clear cell adenocarcinoma of cervix in 1-year-old girl without in utero exposure to diethylstilbestrol: an uncommon tumour at an uncommon age and site. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2016218730.
- Prat J, Mutch DG. Pathology of cancers of the female genital tract including molecular pathology. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(Suppl 2):93-108.
- Kurman R, Ellenson L, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract. 7th edition. Springer; 2019.
- Dallenbach-Hellweg G, Lang G. Immunohistochemical studies on uterine tumors. I. Invasive squamous cell carcinomas of the cervix and their precursors. Pathol Res Pract. 1991;187(1):36-43.
- Cobb LP, Gaillard S, Wang Y, Shih IeM, Secord AA. Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. Gynecol Oncol Res Pract. 2015;2:1.
- Palmer JR, Anderson D, Helmrich SP, Herbst AL. Risk factors for diethylstilbestrol-associated clear cell adenocarcinoma. Obstet Gynecol. 2000;95(6 Pt 1):814-20.
- Gottwald L, Korczynski J, Góra E, Kusi ska R, Rogowska E, Wójcik-Krowianda K. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a 24-year-old woman. Case report and review of the literature. Arch Med Sci. 2012;8(3):578-81.
- Andi Asri AA, Lim BK, Lim YK, A Latiff L. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in a ten-year-old girl without prenatal diethylstilbestrol exposure. Singapore Med J. 2016;57(8):470.
- Ahrens WA, Barron-Rodríguez LP, McKee M, Rivkees S, Reyes-Múgica M. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in a child without in utero exposure to diethylstilbestrol: a case report and review of the literature. Pediatr Dev Pathol. 2005;8(6):690-5.
- Baykara M, Benekli M, Erdem O, Taskiran C, Demirci U, Vargol E, et al. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(2):e131-e133.
- Boyd J, Takahashi H, Waggoner SE, Jones LA, Hajek RA, Wharton JT, et al. Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero. Cancer. 1996;77(3):507-13.