

Tumor de pequenas células intra-abdominal desmoplásico com diferenciação divergente. Relato de caso e revisão da literatura

EMÍLIO MARCELO PEREIRA¹, SUELI APARECIDA MAEDA², MARIA APARECIDA DOMINGUES³, SÉRGIO PIZONI MÜLLER⁴, AIULCA ALMEIDA⁵, JÚLIO DALRI⁶, FERNANDO CARLOS SCHMITT⁷

Resumo

Um tipo distinto de tumor maligno de pequenas células tem sido descrito devido a sua peculiar localização intra-abdominal com predileção para envolvimento pélvico. Alguns autores têm designado este tumor como tumor intra-abdominal de pequenas células com diferenciação divergente. Esse tumor tem um perfil imuno-histoquímico peculiar, que é a co-expressão de marcadores musculares, epiteliais e neuroendócrinos. Este artigo descreve um caso de paciente do sexo masculino de 17 anos, com tumor abdominal apresentando características clínico-morfológicas e imuno-histoquímicas semelhantes às descritas para esta nova entidade. Uma revisão da literatura é também apresentada.

Unitermos: tumor de pequenas células redondas; peritônio; imunoperoxidase

Introdução

Tumor de pequenas células redondas desmoplásico intra-abdominal é uma entidade descrita inicialmente por Gerald e Rosai [1] como sendo uma neoplasia pertencente ao grupo de tumores de pequenas células da infância e adolescência, porém com aspectos topográficos, morfológicos e imuno-histoquímicos distintos. Ordóñez e cols. [2] descreveram anteriormente um tumor epitelial de pequenas células do peritônio co-expressando filamentos intermediários que parecem responder à mesma entidade. Relatos posteriores [3, 4] têm descrito casos com designações diferentes, porém sempre ressaltando a propriedade do tumor em co-expressar diferentes tipos de filamentos intermediários.

Nosso trabalho relata o primeiro caso na literatura nacional desta neoplasia, enfatizando seus achados morfológicos e imuno-histoquímicos, bem como os seus diagnósticos diferenciais.

Relato do caso

Trata-se de paciente do sexo masculino, 17 anos, com quadro de aumento de volume abdominal há 8

meses. Ao exame, apresentava massa abdominal em fossa ilíaca esquerda, hipogástrio e ilíaca direita. Ausência de adenomegalias periféricas. Tomografia computadorizada evidenciou massas tumorais difusas no abdome, inclusive com invasão hepática. Foi levado à laparotomia e encontrada tumoração móvel de 15x8 cm com disseminação abdominal incluindo epíploon, diafragma e fígado. A pelve apresentava-se congelada, com massa fixa irressecável em fossa ilíaca esquerda. Foram realizados quatro ciclos de quimioterapia com cisplatina, vepeside e bleomicina. Nova tomografia abdominal revelou discreta redução das massas hepáticas e da massa pélvica. Foram realizados mais três ciclos de quimioterapia com ifosfamida mesna e adriamicina. Nova laparotomia realizada 8 meses após a 1ª cirurgia mostrou massa tumoral disseminada em abdome e pelve. Após dois meses foi internado com massa abdominal palpável, ascite volumosa e quadro radiológico de metástases pulmonares bilaterais.

Evoluiu com quadro de caquexia, aumento de volume abdominal, ascite, falecendo em quadro de insuficiência respiratória.

¹Residente do 3º ano do Departamento de Patologia FM Botucatu - UNESP - SP; ²Médica Patologista do Departamento de Patologia do FM Botucatu - UNESP - SP; ³Médica Patologista do HEMOSC - Hemocentro de Santa Catarina; ⁴Médico Oncologista do Centro de Pesquisas Oncológicas de Florianópolis (CEPOM); ⁵Médico Oncologista do Centro de Pesquisas Oncológicas de Florianópolis (CEPOM); ⁶Cirurgião Geral do Centro de Pesquisas Oncológicas de Florianópolis (CEPOM); ⁷Professor Assistente-Doutor do Departamento de Patologia da Fac. Med. Botucatu - UNESP - SP. Endereço do autor para correspondência: Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Botucatu - 18618-000 - Botucatu - SP.

Patologia

Macroscopia: o tecido tumoral ressecado era constituído por estrutura nodular elástica, pardo-acinzentada, pesando 700 g e medindo 15 x 10 x 9 cm. A superfície externa exibia nodulações grosseiras e aos cortes a superfície era ora branco-acinzentada, ora amarelada, com áreas hemorrágicas de permeio. Acompanhava porção de epíploon medindo 40 x 15 x 3 cm, mostrando múltiplas nodulações de até 3,5 cm de diâmetro, com superfície de corte branco-acinzentada, fosca, com consistência elástica.

Microscopia (aspectos histológicos): os cortes exibiam neoplasia sólida densamente celular com núcleos ora ovóides, ora alongados de citoplasma denso, eosinofílico e pouco definido. As células neoplásicas apresentavam-se arranjadas em lençóis, ocasionalmente entremeadas por capilares e faixas de tecido colagenizado. Pleomorfismo nuclear era marcado e figuras de mitose freqüentes, muitas das quais atípicas. Em áreas, as células neoplásicas se arranjavam em ilhas compactas de aspecto epitelióide, circundadas por estroma denso mixóide (Figura 1).

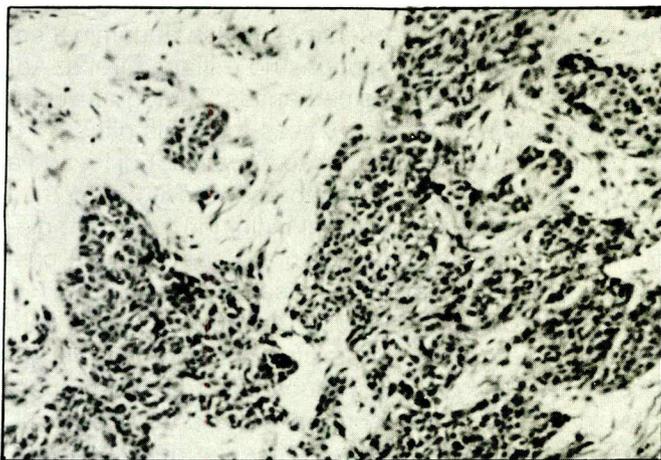


Figura 1 - Aspecto histológico do tumor de pequenas células intra-abdominal desmoplásico caracterizado por grupos coesos de células imersos em estroma fibromixóide (HE, 200 x).

Imuno-histoquímica: o estudo imuno-histoquímico foi realizado através da técnica de Avidina-Biotina-Peroxidase, tendo sido pesquisados os seguintes marcadores: ceratina (AE1/AE3), (Hybritech 1:500), vimentina (Dako corp., 1:500), desmina (Dako corp., 1:100), antígeno de membrana epitelial (Dako corp., 1:40), enolase neuronal específica (Dako corp., 1:500), proteína S100 (Dako corp., 1:200), antígeno carcinoembrionário (Dako corp., 1:200) e alfa-1-antitripsina (Dako corp., 1:4000).

As células neoplásicas foram positivas para ceratina (AE1/AE3), antígeno de membrana epitelial (EMA), enolase e desmina. Para este último filamento intermediário o padrão de coloração foi nodular paranuclear (Figura 2). Os demais marcadores foram negativos.

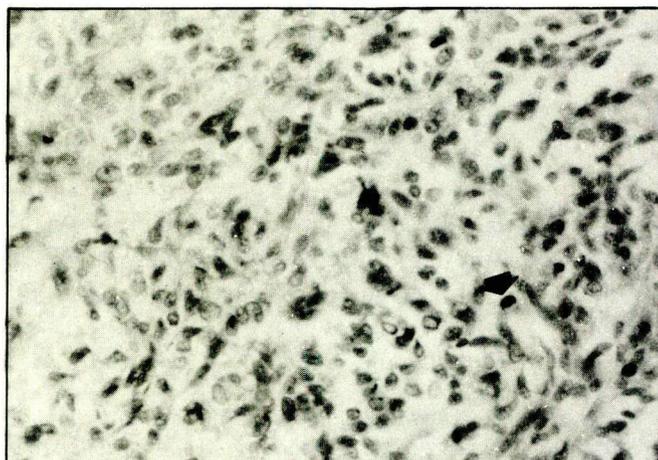


Figura 2 - Positividade focal e em padrão globular paranuclear para desamina (seta) em tumor de pequenas células intra-abdominal desmoplásico (AB, 400 x).

Discussão

Rosai e cols. em apresentação especial para a Sociedade de Patologia Pediátrica da América do Norte, em 1988, chamaram a atenção para a existência de uma neoplasia primária peritoneal que tinha aspectos clínicos e patológicos semelhantes ao caso aqui descrito. A descrição destes casos culminou com a primeira publicação desta entidade [1], que foi denominada neoplasia de pequenas células desmoplásica com diferenciação divergente. Este trabalho descreve um grupo de pacientes com volumoso tumor peritoneal, aderido ao omento e que histologicamente exibia ninhos de células pequenas em um estroma fibromixóide denso. A idade dos pacientes variou entre 8 e 38 anos, e o curso clínico era agressivo com implantes intra-abdominais, metástases à distância e pobre resposta à quimioterapia. O perfil imuno-histoquímico era perturbador, pois mostrava positividade para marcadores epiteliais (ceratina e EMA), mesenquimais (desmina) e neuroendócrinos (enolase e proteína S100).

Posteriormente vários trabalhos foram publicados com relatos de casos semelhantes. A maior série de casos foi relatada por Gerald e cols., com 19 casos [3]. Nestes casos nota-se uma predileção para adolescentes do sexo masculino com idade média de 18 anos e comportamento agressivo. A clínica da maioria dos casos era de distensão e dor abdominal com massa freqüentemente palpável e ascite ocasional. A localização pélvica era preferencial e dominante, freqüentemente com nodulações satélites.

O aspecto mais notável desta neoplasia é a presença de diferenciação histogenética divergente com positividade para marcadores epiteliais e mesenquimais [2, 4]. De forma genérica é possível classificar as neoplasias em seu principal grupo histogenético usando anticorpos contra filamentos intermediários. Estudos recentes têm demonstrado que células não neoplásicas e tumorais

expressam mais de uma classe de filamentos intermediários [5]. Um exemplo é a positividade para ceratinas, vimentina e desmina em mesotélio, músculo liso (normal e neoplásico) e alguns rhabdomyosarcomas [6-10]. Os "tumores de pequenas células desmoplásicas com diferenciação divergente" parecem ter natureza epitelial devido ao padrão de crescimento histológico observado na microscopia ótica, positividade para ceratina e EMA e pela presença de desmossomos à microscopia eletrônica. Por outro lado, a positividade para vimentina e desmina indica que a neoplasia também possui diferenciação mesenquimal [2]. O padrão de positividade de forma globóide paranuclear dos dois últimos marcadores estão correlacionados com a concentração de filamentos intermediários nesta região [2]. Os estudos citogenéticos destes tumores mostram translocações cromossômicas próprias. Sawyer e cols. relatam um caso em que a neoplasia exibia translocação T [11, 12] (p13; q12), diferente, portanto, daquela encontrada em outros tumores de pequenas células que tem o ponto de ruptura no cromossoma 22 (q12) e do sarcoma de Ewing [11, 22] (q 24; q 12) [12].

Diagnósticos diferenciais destes tumores, com base na morfologia e imuno-histoquímica, incluem mesotelioma maligno, neoplasias de células germinativas, tumor de Wilms e carcinóide [3]. O principal deles é o mesotelioma maligno pelo seu padrão de disseminação peritoneal difusa, diferenciação epitelial das células tumorais e o fato de que o mesotélio fetal expressa ceratina e desmina [6]. Porém, tal tecido também expressava actina músculo-específica (não encontrada nos casos relatados). Além disso, não é encontrada a expressão de marcadores neuroendócrinos em células mesoteliais, e as características clínicas do mesotelioma maligno do peritônio são distintas, desde que este afete principalmente indivíduos do sexo masculino com idade avançada e freqüentemente com história prévia de exposição e asbestos.

Tumores neuroendócrinos e carcinóides tipicamente se apresentam como cordões e ninhos de pequenas células envoltas por estroma fibroso, podendo originar-se em sítios incomuns [4] incluindo o mesentério [13], e exibir diferenciação multidirecional. Entretanto, os carcinóides em geral são primitivos do trato gastrointestinal e não exibem marcadores fenotípicos de diferenciação mesenquimal. Outras neoplasias malignas de pequenas células, como o tumor neuroectodérmico primitivo, nefroblastoma e sarcoma de Ewing, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do tumor de pequenas células desmoplásico com diferenciação divergente. A localização preferencial, os achados morfológicos e o perfil imuno-histoquímico são essenciais para o diagnóstico definitivo.

O caso descrito por nós se enquadra dentro das características clínicas, morfológicas e imuno-histoquí-

micas deste interessante grupo de neoplasias e, até o presente, nos parece ser o primeiro descrito em nosso país. Certamente a divulgação destes casos poderá propiciar um maior número de diagnósticos, desde que o desconhecimento desta entidade leve a uma interpretação errônea e a diagnósticos equivocados.

Summary

A distinct type of malignant small cell tumor has been described because of its peculiar intra-abdominal location as well as pelvic involvement. Some authors have designated the tumor as intra-abdominal desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation (IADSC). These tumor display a very unique immunohistochemical profile with co-expression of muscle, epithelial and neuroendocrine markers. The authors we reports a case of IADSC tumor in a 17 years old boy who presented abdominal tumor and all the morphological and immunohistochemical findings described in this entity. A review of literature is presented.

Key words: *small round cell tumor; peritoneum; immunoperoxidase*

Referências bibliográficas

1. GERALD WL, ROSAI J. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 177-83.
2. ORDÓÑEZ NG, ZIRKIN R, BLOOM RE. Malignant small-cell epithelial tumor of the peritoneum co-expressing mesenchymal type intermediate filaments. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(5): 413-21.
3. GERALD WL; MILLER HK, BATTIFORA H, MIETTINEN M, SILVA EG, ROSAI J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(6): 499-513.
4. GONZALEZ-CRUSSI F, CRAWFORD SE, SUN CJ. Intra-abdominal desmoplastic small cell tumors with divergent differentiation. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(7): 633-42.
5. OSBORN M, WEBER K. Tumor diagnosis by intermediate filament typing. A novel tool for surgical pathology. *Lab Invest* 1983; 48: 372-94.
6. VAM MUIJEN GNP, RUITER DJ, WARNAAN SO. Co-expression of intermediate filament polypeptides in human fetal and adult tissues. *Lab Invest* 1987; 57: 359-69.
7. CONDRE JM, De MASCAREL A, TROFANI M, DE MASCAREL I, PAGES A. Immunohistochemical study of rhabdomyosarcoma. Unexpected staining with S100 protein and cytokeratin. *J Pathol* 1988; 155: 127-32.
8. MIETTINEN M. Immunoreactivity for cytokeratin and epithelial membrane antigen in leiomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 637-40.
9. NORTON AJ, THOMAS JA, ISAACSON PG. Cytokeratin-specific monoclonal antibodies and reactive with tumours of smooth muscle derivation. An immunocytochemical and biochemical study using antibodies to intermediate filament cytoskeletal proteins. *Histopathology* 1987; 11: 487-99.
10. BROWN DC, THEAKER JM, BANKS PM, GATTER KC, MASON DY. Cytokeratin expression in smooth muscle and smooth muscle tumours. *Histopathology* 1987; 11: 477-86.
11. KANNERSTEIN M, CHURG J. Peritoneal mesothelioma. *Hum Pathol* 1977; 8: 83-94.
12. SAWYER JR, TRYKA AF, LEWIS JM. A novel reciprocal chromosome translocation T (p13; q12) in an intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(4): 411-16.
13. BARNARDO DE, STAVROV M, BOURIE R, BOGOMOLETZ WV. Primary carcinoid of the mesentery. *Hum Pathol* 1984; 15: 796-8.