

Tumor sólido pseudopapilar de páncreas simulador de pseudoquiste pancreático: descripción de un caso y revisión de la literatura

Solid pseudo-papillary tumor of the pancreas: case report and review of the literature

Ana Martínez-Peñuela, José Echeveste, Gemma Toledo, M.^a Dolores Lozano, Iosu Sola

RESUMEN

Introducción: El tumor sólido pseudopapilar de páncreas es un tumor quístico extremadamente infrecuente que se presenta, casi con exclusividad, en mujeres jóvenes. **Caso clínico:** Se describe el caso de una mujer de 28 años que presenta una tumoración bien delimitada quística con áreas sólidas en cola de páncreas de 6,5 cm. Se le practica pancreatomectomía distal. El estudio anatomopatológico evidenció que se trataba de un tumor sólido pseudopapilar de páncreas. **Discusión:** Estos tumores presentan una morfología muy característica con áreas papilares mezcladas con zonas sólidas que dejan quistes irregulares entremezclados con una variable cantidad de necrosis intraquística. Son tumores que, en general se clasifican dentro de los tumores quísticos de páncreas aunque todavía no está muy claro ni su origen ni su clasificación. Es muy importante su identificación dado su excelente pronóstico tras la cirugía, que resulta curativa en la mayoría de los casos.

Palabras claves: Tumor sólido pseudopapilar, páncreas, quiste.

SUMMARY

Introduction: Solid pseudo-papillary tumor of the pancreas is extremely unusual and almost exclusively encountered in young females.

Case presentation: We report the case of a 28 year old female with a well defined 6.5 cm tumor in the distal pancreas. A distal pancreatectomy is performed. Histologically, the lesion shows the typical morphology of a solid pseudo-papillary tumor of the pancreas.

Discussion: This tumor typically presents papillary and solid areas admixed with cystic changes, and with a variable amount of intracystic necrosis. It is classified as a pancreatic cystic tumor although is not yet clear either the origin or the real classification of the tumor. It is important to identify this tumor because of its excellent prognosis after excision that is almost curative in all cases.

Keywords: Solid pseudo-papillary tumor, pancreas, cyst.

Rev Esp Patol 2006; 39 (3): 184-189

INTRODUCCIÓN

El tumor sólido pseudopapilar de páncreas es una neoplasia muy infrecuente suponiendo menos del 8% de todos los tumores del páncreas. Se presenta en mujeres jóvenes (edad media de 30 años) y se suelen presentar con dolor inespecífico o bien como masa palpable abdominal, ya que suele ser de gran tamaño. El diagnóstico diferencial se establece con otras lesiones quísticas de páncreas. Aunque generalmente la histología y citología es muy característica, es fundamental ante la sospecha citológica de un pseudoquiste, descartar que no se trate de este tumor. Es importante el correcto diagnóstico debido a que su pronóstico es excelente y la resección quirúrgica es curativa en casi todos los casos.

El motivo de este trabajo es describir asimismo el perfil inmunohistoquímico, que hasta hace muy poco no era muy específico, así como la reciente detección de mutaciones en la vía APC/B-catenina.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Historia clínica

Mujer de 28 años diagnosticada hace 6 meses de hipotiroidismo primario autoinmune por lo que acude a revisión a consulta de endocrinología. Le realizan múltiples pruebas analíticas observando únicamente un moderado aumento de la VSG. Deciden realizar pruebas

Recibido el 10/10/05. Aceptado el 5/6/06.

Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona. España.
apenuela@unav.es

de imagen al no encontrar en la exploración física ningún síntoma que justifique esa elevación. Tanto en la ecografía como en el TAC detectan la presencia de una tumoración dependiente de la cola de páncreas de unos 6 cm de diámetro que presenta áreas sólidas y áreas quísticas en su interior, observándose calcificaciones periféricas.

Estudio citológico

Se le realiza *punción aspiración con aguja fina (PAAF) por ecoendoscopia*. Todas las extensiones muestran un fondo con hematíes, detritus y focalmente pigmento biliar acompañado de múltiples calcificaciones de tamaños variables. Sobre este fondo se observa escasa celularidad constituida por aislados macrófagos y en una de las extensiones un pequeño grupo de células ductales pancreáticas con signos de necrosis, no observándose células atípicas. Se realiza el diagnóstico de compatibilidad con pseudoquiste pancreático.

Tras el diagnóstico, es dada de alta, acudiendo 15 días después a consulta por presentar dolor en vacío izquierdo desde la realización de la PAAF. Sospechando una infección se repiten las pruebas de imagen que muestran la presencia de niveles aéreos en el seno de la tumoración así como disminución de la definición de la grasa peripancreática.

Se le practica una *segunda PAAF* por ecoendoscopia que muestra igualmente extensiones con abundante lisis y detritus celular. Una de las punciones sin embargo, es muy celular y está constituida por células epiteliales atípicas que se disponen a veces sueltas, a veces en grupos poco cohesivos y en numerosas ocasiones formando estructuras papilares ramificadas en las que se observa un centro fibrovascular que está revestido por varias capas de células neoplásicas (fig. 1). Estas células tienen mediano tamaño, citoplasmas basófilos y núcleos redondeados u ovoides aumentados de tamaño con membrana nuclear reforzada y cromatina en grumos finos (fig. 2). En numerosas células se observa la presencia de hendiduras nucleares. No existen figuras de mitosis. De manera muy ocasional, se observan algunos glóbulos hialinos intracelulares. Existen además algunos macrófagos con citoplasma espumoso. Se diagnostica la lesión como neoplasia papilar epitelial pancreática sólido-quística pancreática.

Estudio histológico

Descripción macroscópica

Se realiza una pancreatometomía parcial. En el acto quirúrgico se encuentra que la tumoración se halla fuer-

temente adherida a la pared del estómago por lo que se decide reseca un fragmento del mismo. Se envía la pieza a Anatomía Patológica.

Se recibe una pieza de resección quirúrgica que incluye un fragmento de estómago en forma de ojal de 9 × 4 cm y páncreas distal. Al corte del páncreas, se aprecia una lesión sólido-quística, de bordes bien delimitados, de carácter expansivo rodeado por una pseudocápsula fibrosa parcialmente calcificada que mide 6,5 cm de diámetro máximo (fig. 3). La superficie externa de la lesión corresponde a páncreas macroscópicamente atrófico. El tumor se halla en gran medida cavitado con necrosis, con una pequeña porción sólida blanquecina. En la periferia de la lesión quística se aprecia una zona hemorrágica blanda que sugiere que se trata de un bazo supernumerario. La mucosa gástrica no muestra alteraciones.

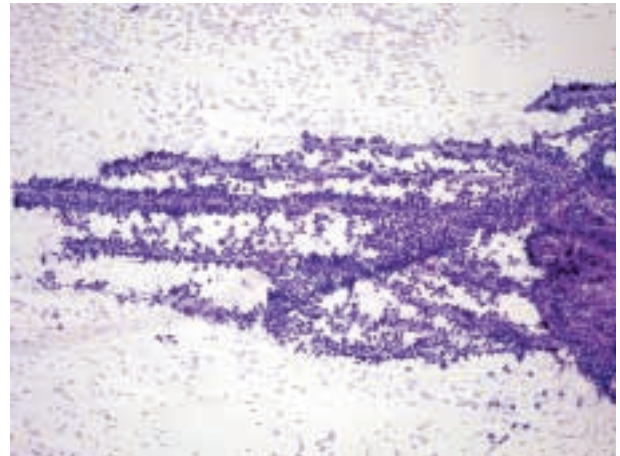


Fig. 1: Extensión que muestra estructuras pseudopapilares con eje conectivo.

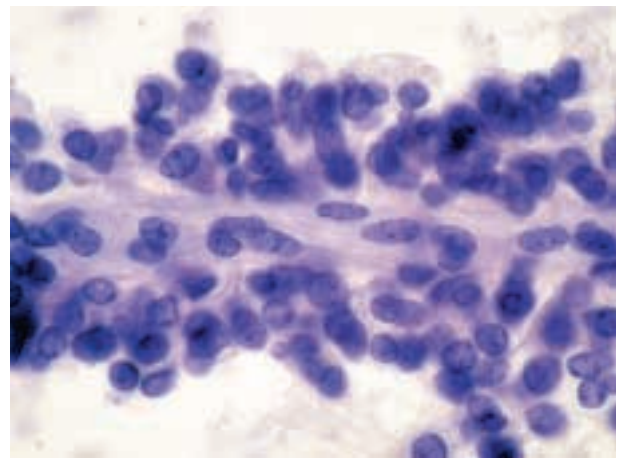


Fig. 2: Estructura papilar revestida por células ovoides de mediano tamaño, homogéneas, escaso citoplasma, reforzamiento de la membrana nuclear y pequeño nucleolo.

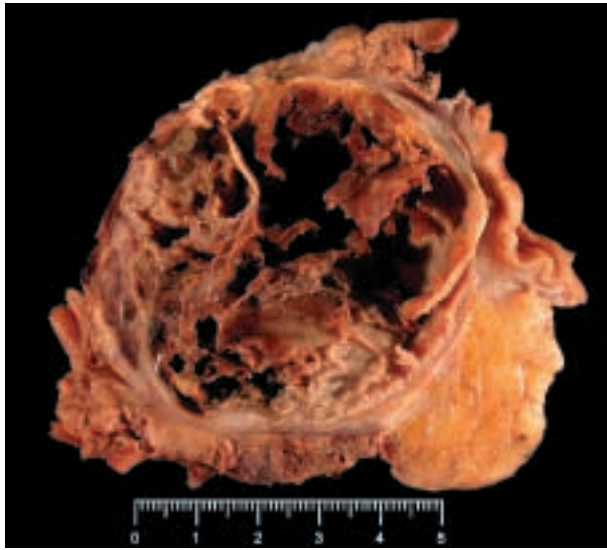


Fig. 3: La superficie de corte de la tumoración es quística en su mayor parte, con pequeñas áreas sólidas blanquecinas. Se observa una buena delimitación de la lesión.

Técnica histológica

La pieza se fija de forma rutinaria en formol tamponado al 10%. Se toman muestras representativas para la inclusión en parafina, que se cortan a 4 micras y posteriormente se tiñen con hematoxilina y eosina. Las técnicas de inmunohistoquímica se realizan sobre cortes de parafina con la técnica de Envision (Dako®) tras recuperación antigénica con tampón citrato en microondas. Se usan los siguientes anticuerpos prediluidos: Vimentina (Menarini®), CD10 (Vitro®), CD56 (Vitro®), alfa 1 antitripsina (Menarini®), CK7 (Dako®), CK19 (Menarini®) y β -Catenina (NeoMarkers®).

Descripción microscópica

La lesión descrita macroscópicamente corresponde a una neoformación epitelial que muestra un patrón de crecimiento sólido (fig. 4), en algunas áreas con un carácter pseudopapilar (fig. 5), caracterizada por el desarrollo de tabiques de tejido conectivo fibroso que separa los nidos de células que son de naturaleza epitelial, de tamaño relativamente pequeño, de citoplasma poco abundante y un núcleo redondo u ovoide, relativamente monomorfo, a veces con un pequeño nucléolo. Hay extensas áreas de necrosis y hemorragia en el seno de la lesión, con macrófagos conteniendo hemosiderina y calcificaciones, quedando el tumor viable en la periferia.

Se realiza técnica de inmunohistoquímica observándose una inmunoreactividad citoplasmática en las células tumorales con la vimentina y de membrana difusa de intensidad moderada con el CD-10 y con el

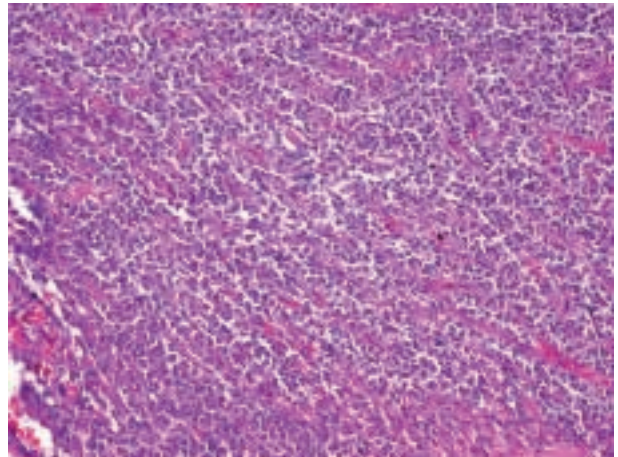


Fig. 4: Áreas de crecimiento sólido, muy celulares. El tumor crece formando pequeñas trabéculas o cordones separados por tejido conectivo bien vascularizado.

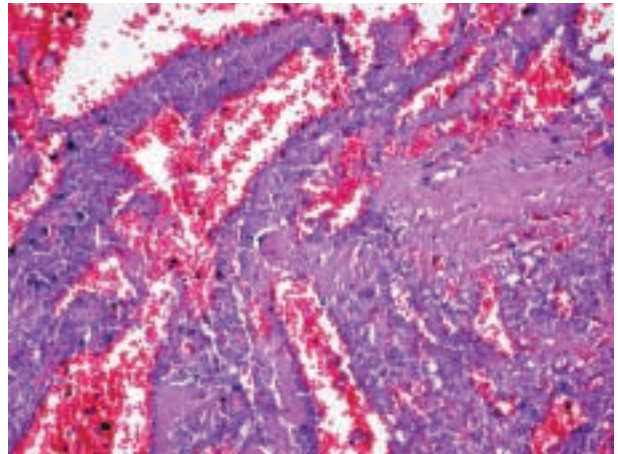


Fig. 5: Se observan extensas áreas en las que las células se disponen formando papilas, entre las que se observa necrosis y hemorragia.

CD-56, y citoplasmática focal con la alfa-1-antitripsina (fig. 6), siendo las CK 7 y 19 y sinaptofisina negativos. La β -catenina muestra una intensa inmunoreactividad nuclear difusa (fig. 7).

El diagnóstico anatomopatológico fue de tumor sólido pseudopapilar pancreático. La paciente tras 5 meses se encuentra asintomática.

DISCUSIÓN

La primera descripción de un tumor de páncreas quístico probablemente sea la que realizó Becourt en 1824, que lo definía como: un tumor «del tamaño de la cabeza de un niño y compuesto por una fuerte pared fibrosa». En este caso, el tumor quístico debía ser de un niño con lo que se supone que se trataba de un pancreatoblastoma quístico, aunque la posibilidad de que fuera pseudoquistes pancreáticos también existía (1).

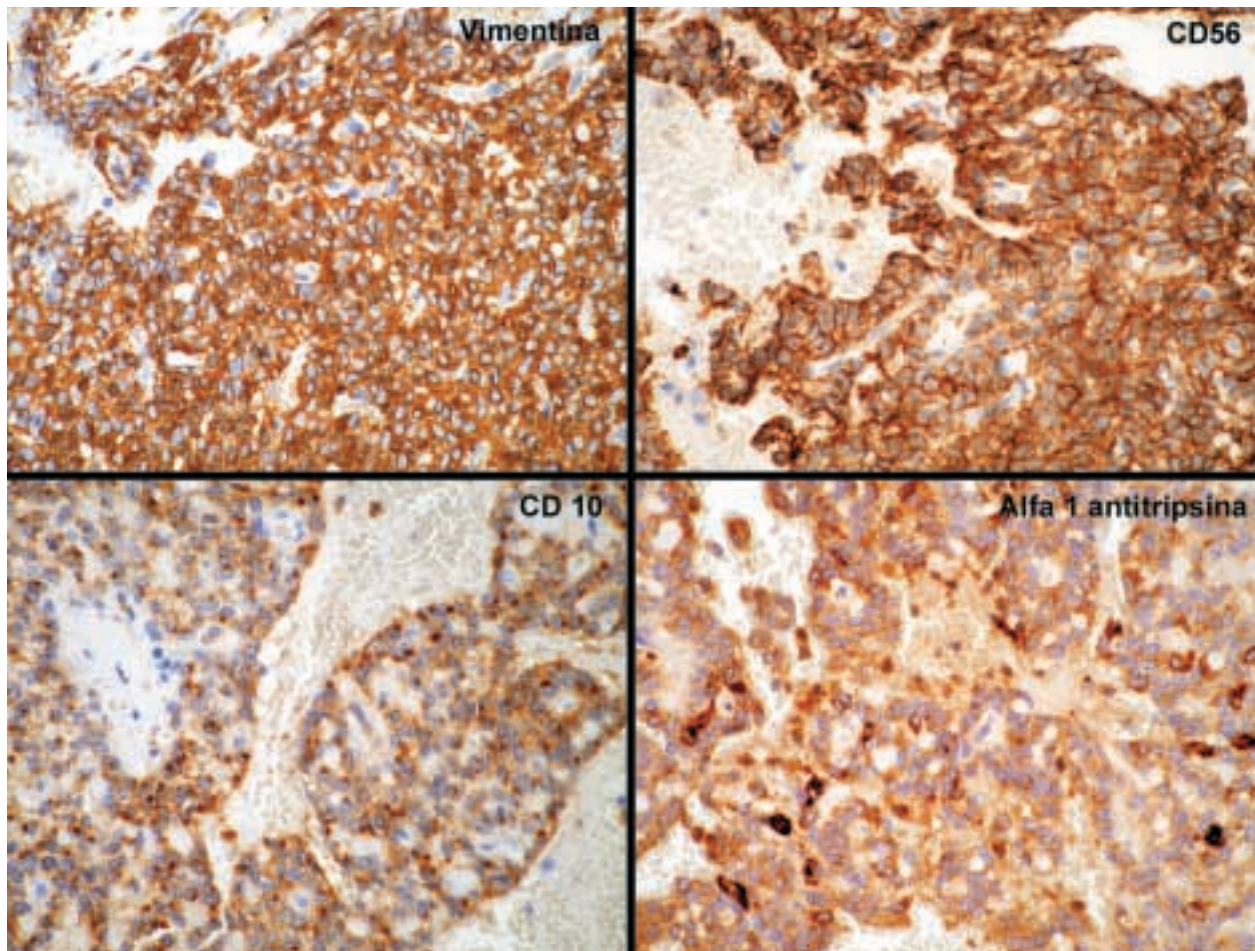


Fig. 6: El estudio inmunohistoquímico muestra intensa inmunorreactividad frente a los anticuerpos: vimentina, CD10, CD56 y alfa1-antitripsina.

A finales del siglo XIX se comenzó a observar un considerable aumento de tumores quísticos de páncreas, cuando los cirujanos comenzaron a extirpar estas lesiones con relativo menor riesgo (2). El primer estudio de neoplasias epiteliales quísticas de páncreas fue probablemente el realizado por Roux, que revisó lesiones de este tipo ya descritas por otros autores como Menétrier, Riedel o Hartmann desde 1891 (2). La clasificación más antigua de lesiones quísticas que conocemos, es la realizada por Yamane y Wegelin, que los clasificaron en quistes congénitos, quistes de retención, pseudoquistes y cistoadenomas (3). Posteriormente se publicaron gran cantidad de casos que en ningún momento variaban la clasificación de Yamane. Más tarde se produjo un gran paso adelante al describirse las diferencias existentes entre los quistes serosos y las neoplasias quísticas mucinosas (4). A esto le siguieron los hallazgos de las variantes quísticas del carcinoma de células acinares, así como las neoplasias intraductales productoras de moco con áreas quísticas, que finalmente se pasaron a denominar tumores papilares intraductales mucinosos, claramente diferenciados de las neoplasias mucinosas quísticas.

Tras estas aproximaciones de clasificación de las lesiones quísticas de páncreas a lo largo del tiempo, actualmente los tumores pancreáticos en general, se dividen en tres categorías: tumores exocrinos derivados de las

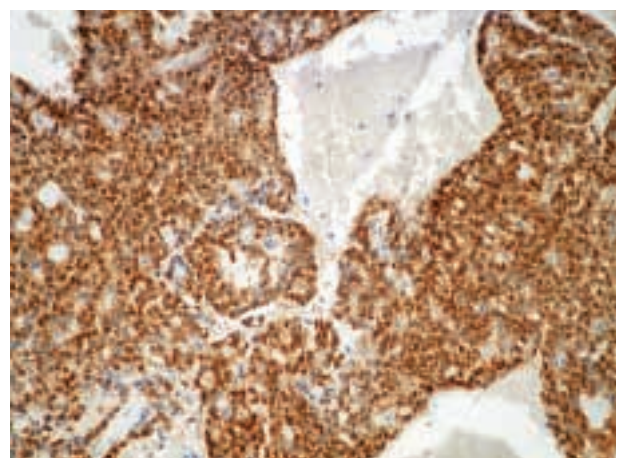


Fig. 7: El tumor presenta una intensa inmunorreactividad nuclear y citoplasmática frente a la β -catenina.

células acinares y ductales, tumores endocrinos, y neoplasias mesenquimales, mucho más raras e infrecuentes.

El tumor sólido seudopapilar fue descrito por primera vez por Frantz en 1959 (5). Desde entonces, se han utilizado diversos nombres para describir esta lesión tan infrecuente: tumor sólido y quístico de páncreas, tumor quístico-papilar, neoplasia epitelial sólida y papilar, han sido algunos de los nombres que ha recibido. Finalmente hoy en día el nombre más aceptado y usado es el de tumor sólido pseudopapilar (WHO, 1996).

El tumor sólido pseudopapilar de páncreas es una entidad muy rara. A pesar de que su origen es desconocido, las características morfológicas están bien definidas.

Se ha descrito que el 90% de los casos aparecen en mujeres (relación hombre/mujer de 1:9,5) con una edad media de 23,9 años (9,16). Es un tumor que tiene un potencial maligno bajo, aunque se han descrito algunos casos en la literatura que presentaban áreas de carcinoma indiferenciado y que se comportaron de manera agresiva, con una supervivencia media inferior al año y medio tras el diagnóstico (7). Estos tumores más agresivos, se presentan más frecuentemente en hombres y de edad avanzada.

La sintomatología de los pacientes con tumor sólido pseudopapilar es generalmente inespecífica, presentando dolor abdominal o, en algunos casos, masa palpable, dado el gran tamaño que suelen adquirir. Muchos de los casos son asintomáticos y se descubren en revisiones por otros motivos.

Dado el buen pronóstico de estos tumores, es importante realizar el diagnóstico, si es posible preoperatorio, así se podrá realizar la resección adecuada del mismo. Por ello los estudios radiológicos son de gran ayuda para el diagnóstico de la lesión. En la TAC y la ecografía se observan masas bien encapsuladas con componentes tanto sólido como quístico, y en la mayoría de los casos presentan calcificaciones en la periferia de la masa tumoral.

Por otro lado, es importante la realización de PAAF, ya que las características citológicas de este tumor son diagnósticas (8). Se observan estructuras papilares con ejes conectivo-vasculares, y un fondo constituido por material necrótico y detritus celular, por lo que el diagnóstico diferencial con un pseudoquiste pancreático siempre hay que tenerlo en cuenta, en el caso en el que la punción haya sido únicamente de estas zonas necróticas. Las células son de mediano tamaño, monomorfas, de escaso citoplasma, con reforzamiento de la membrana nuclear y en ocasiones hendiduras nucleares (9). En un estudio retrospectivo de 150 PAAF prequirúrgicas de tumor sólido pseudopapilar, éste fue diagnosticado en el 70% de los casos (8).

El origen de este tumor sigue siendo un enigma. Muchos autores se han dedicado a intentar resolverlo, sin éxito. Por ejemplo, Kosmahl intentó correlacionar la expresión inmunohistoquímica del tumor con su posible origen celular (10). Observó que el tumor expresaba de

manera constante vimentina, enolasa neuronal específica (NSE) y alfa1-antitripsina. En ocasiones también se observaba expresión de citoqueratinas, sinaptofisina y progesterona, con lo que no se podía establecer si el origen era endocrino, exocrino o incluso neuroendocrino.

Recientemente se ha realizado un estudio inmunohistoquímico comparativo amplio de marcadores de adenocarcinoma ductal en neoplasias no ductales de páncreas, incluyendo entre ellas el tumor sólido pseudopapilar, analizando 9 marcadores como genes de supresión tumoral, marcadores de proliferación, marcadores epiteliales y estromales y otros, para intentar establecer un posible origen común entre las neoplasias claramente de origen ductal y las de origen no ductal (11). Los resultados del estudio concluyen que las neoplasias de páncreas no ductales tienen patrones de expresión proteica distintos de las lesiones de origen ductal, sugiriendo por tanto que tienen diferentes vías de desarrollo genético.

En esta misma línea, se encuentran los estudios de Susan C. Abraham y colaboradores, que, estudiando posibles mutaciones de la β -catenina en los tumores pancreáticos, observan que el 90% de los tumores sólidos pseudopapilares que estudian presentan mutaciones en el gen de la β -catenina, mientras que los tumores estudiados de origen ductal no la tienen (17). Con esta observación concluyen que la oncogénesis de las neoplasias de origen ductal y los de origen no ductal es diferente: mientras que las neoplasias ductales presentan mutaciones en vías del *K-ras*, *p16*, *DPC4* y *p53*, las neoplasias de origen no ductal, incluyendo el tumor sólido pseudopapilar, presentan grados variables de mutaciones del *APC*/ β -catenina. Resultados muy similares muestran los estudios realizados por Takana Y et al (18).

Todavía resulta difícil establecer una conexión entre las mutaciones del *APC*/ β -catenina y esa peculiar tendencia observada en los tumores sólidos pseudopapilares de páncreas a afectar a mujeres jóvenes. Si bien es cierto que dichas alteraciones se han observado también en otras lesiones como la fibromatosis mamaria o los angiofibromas nasofaríngeos juveniles, que muestran así mismo predilección por sexo. Estas coincidencias sin duda están siendo objeto de más estudios.

Macroscópicamente, se trata de un tumor esférico, bien encapsulado que presenta un diámetro máximo medio de 8-10 cm. La superficie de corte muestra extensas áreas esponjosas que alternan con áreas de hemorragia y zonas sólidas y quísticas. Como ya se ha dicho, las características histológicas son distintivas y se consideran diagnósticas: se trata de tumores sólidos con extensos cambios degenerativos que desarrollan estructuras pseudopapilares, dejando en medio, áreas quísticas con contenido variable de necrosis y hemorragia. Las células en general son monomorfas de mediano tamaño y escaso citoplasma. No se suelen ver figuras de mitosis ni atipias francas, salvo en los casos de mala evolución que

muestran áreas claras de dediferenciación (7). El estudio inmunohistoquímico no es definitivo pero sí de alguna manera característico mostrando las células tumorales inmunorreactividad constante frente a vimentina, CD56, alfa1-anitripsina, CD10 y beta-catenina (11,17,18), y ocasional para las citoqueratinas y sinaptofisina, entre algún otro.

El diagnóstico diferencial incluye cualquier entidad pancreática sólida o quística, como tumor quístico mucinoso, adenoma microquístico, cistadenocarcinoma, carcinoma de células acinares, pseudoquiste pancreático y pancreatoblastoma. Generalmente, con ayuda de la clínica, la radiología y, finalmente de la anatomía patológica, no se suelen plantear mayores problemas diagnósticos.

En el 85% de los casos el tumor se limita al páncreas, aunque un 10% puede llegar a presentar metástasis en el momento del diagnóstico (6). Los órganos más frecuentes de metástasis son hígado y ganglios linfáticos. En todos los casos, incluso en los que se presentan con metástasis, la supervivencia a los 10 años del diagnóstico es larga, presentando muy buen pronóstico. La cirugía es el tratamiento de elección siendo curativa en casi todos los casos.

En conclusión, el tumor sólido pseudopapilar de páncreas es un tumor infrecuente, generalmente asintomático y de origen desconocido, que típicamente se diagnostica en mujeres jóvenes. El diagnóstico depende de la confirmación histológica, pero su apariencia radiológica es característica, siendo una masa encapsulada, grande, con áreas quísticas y calcificaciones periféricas. La resección quirúrgica es curativa en la mayoría de los casos, aunque se recomienda seguimiento, sobre todo si las características histológicas muestran mayor agresividad (12).

Además, el estudio de la vía de desarrollo genético de este tumor confirma que es a través de mutaciones de la β -catenina, vía completamente distinta a las de las neoplasias ductales de páncreas.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Lima JE, Javitt MC, Mathur SC. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas. *Radiographics* 1999; 19: 807-11.
2. Tilger A. Beitrag zur pathologischen Anatomie und Aetiologie der pankreas-cysten. *Arch Pathol Anat physiol Klin Med* 1894; 137: 348-75.
3. Wegelin C. Zur genese und Eintellung der Pankreaszysten. *Ver Dtsch Pathol Ges* 1921: 169-73.
4. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 573-80.
5. Frantz VK. Papillary tumors of the pancreas: Benign or Malignant? En: Frantz VK, editor. *Tumors of the pancreas. Atlas of tumor Pathology. Vol 27. Washington. DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1959. p. 32-3.*
6. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thomford NR, Howard JM. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: A pancreatic embryonic tumor? *Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. Surgery* 1995; 118: 821-8.
7. Tang LH, Haydin H, Brennan MF, Klimstra DS. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas. A report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 512-9.
8. Crawford BE. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, diagnosis by cytology. *South Med J* 1998; 91: 973-7.
9. Deshpande V. Pancreas. En: Gray W, McKee G, editores. *Diagnostic Cytopathology. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 427-46.*
10. Kosmahl M, Seada LS, Janig U, Harms D, Kloppel G. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited. *Virchows Arch* 2000; 436: 473-80.
11. Cao D, Maitra A, Saavedra JA, Klimstra DS, Adsay NV, Hruban RH. Expression of novel markers of pancreatic ductal adenocarcinoma in pancreatic nonductal neoplasms: additional evidence of different genetic pathways. *Mod Pathol* 2005; 18: 752-61.
12. Hsueh-Lien Huang, SC Shih, WH Chang, TE Wang, MJ Chen, YJ Chan. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: Clinical experience and literature review. *World J Gastroenterology* 2005; 11: 1403-9.
13. Brunning RD. Pancreas and periampullary region. En: Rosai J, editor. *Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis: Mosby; 2004.*
14. Klimstra DS. Benign and malignant tumors of the pancreas. En: Odze RD, editor. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2004.*
15. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Luttges J, Kremer B, Kloppel G. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch* 2004; 445: 168-78.
16. Meshikhes AW, Atassi R. Pancreatic pseudopapillary tumor in a male child. *JOP* 2004; 5: 505-11.
17. Susan C. Abraham, David S. Klimstra, Robb E. Wilentz, Charles J. Yeo, Kevin Conlon, Murray Brennan et al. Solid-Pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor β -catenin mutations. *Am J Surg Pathol* 2002; 160: 1361-7.
18. Tanaka Y, Kato K, Notohara K, Hojo H, Ijiri R, Mayake T et al. Frequent beta catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. *Cancer Res* 2001; 61: 8401-4.