



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Adenocarcinoma Sinonasal Mucinoso de Bajo grado, tipo
No-intestinal; Reporte de un caso clínico

CASO CLÍNICO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN SALUD PÚBLICA BUCAL

P R E S E N T A:

SALVADOR ELISEO DOMÍNGUEZ DÍAZ

TUTOR: Dr. JAVIER PORTILLA ROBERTSON

ASESOR: Mtro. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Departamento de Medicina, Patología Bucal y Maxilofacial

**Adenocarcinoma Sinonasal Mucinoso de Bajo grado, tipo No-intestinal;
Reporte de caso clínico**

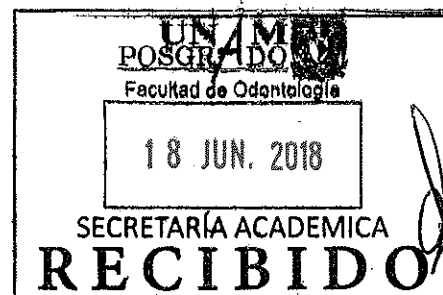
Presenta

C.D. Salvador Eliseo Domínguez Díaz

Tutores

Dr. Javier Portilla Robertson

Mtro. Roberto Onner Cruz Tapia



México, CDMX

2018



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Odontología
División de Estudios de Posgrado e Investigación

18

Adenocarcinoma sinonasal mucinoso de bajo grado tipo no intestinal. Informe de caso

Presenta: C.D. Salvador Eliseo Domínguez Díaz

Tutores: Dr. Javier Portilla Robertson, Mtro. Roberto Onner Cruz Tapia

Tabla de contenido

Resumen.....	3
Abstract	4
Introducción.....	5
Reporte de caso.....	8
Discusión.....	9
Conclusión	10
Anexo Figuras.....	11
Anexo Tablas	16
Referencias	18

Adenocarcinoma sinonasal mucinoso de bajo grado tipo no intestinal. Informe de caso.

CD Domínguez-Díaz Salvador Eliseo^{*}, Dr. Portilla-Robertson Javier⁺, Mtro. Cruz-Tapia Roberto Onner[^]

Resumen

Los adenocarcinomas sinonasales de bajo grado tipo no intestinal, son neoplasias poco frecuentes (13% de los adenocarcinomas sinonasales), de localización en senos etmoidales, cavidad nasal y senos maxilares, con mayor prevalencia en hombres de mediana edad, quizá con un factor coadyuvante ocupacional; los signos clínicos que estas neoplasias pueden manifestar, son: epistaxis y obstrucción nasal. La histopatología puede ser confundida con neoplasias de posible origen metastásico. Se presenta el caso de un paciente de la séptima década de la vida, con una lesión en antro maxilar que infiltra arco cigomático y piso de orbita, En el análisis realizado por inmunohistoquímica, los resultados permitieron una valoración positiva para CK7, S-100, y negativo para CK20 y CDX-2, en el estudio por PET se corroboró que no se tratara de una neoplasia de origen metastasico.

Palabras clave

Adenocarcinoma Sinonasal (**AS**), Adenocarcinoma tipo no-intestinal (**No-IAS**), mucinoso, metástasis, CK7, CK20, antro maxilar.

^{*} Alumno de la especialidad en Patología Bucal FO DEPeI UNAM.

⁺Coordinador de la especialidad en Patología Bucal , FO DEPeI UNAM

[^]Profesor en la especialidad en Patología Bucal, FO DEPeI UNAM

Abstract

Low-grade non-intestinal type sinonasal adenocarcinomas, are rare tumors (13% of sinonasal adenocarcinomas), localized in the ethmoid sinus, the nasal cavity, and the maxillary sinuses, characterized by exhibiting a predominance in middle-aged men, perhaps with an occupational coadjuvant factor; the clinical signs that these neoplasms manifest, are: epistaxis and nasal obstruction. Histopathology can be confused with possible metastatic tumor. We present a patient in the seventh decade of life, with a lesion in the maxillary antrum that infiltrated the zygomatic arch and orbital floor. In immunohistochemical analysis, the results showed positively for CK7, S-100, and negative for CK20 and CDX-2, in the PET study it was corroborated that it was not a tumor of metastatic origin.

Key Words

Sinonasal Adenocarcinoma (SA), Non-Intestinal Type Adenocarcinoma (Non-ITAc), mucinous, metastasis, CK7, CK20, maxillary antrum.

1. Introducción.

El conocimiento en torno a los adenocarcinomas del tracto nasosinusal a permitido clasificarlos para una mejor comprensión, desde un punto de vista etimológico corresponde a una neoplasia epitelial maligna que forma glándulas; No obstante, también se observan patrones papilares, tubulares, laminas, entre otros. En la región nasosinusal son reportados como neoplasias poco frecuentes, ocupando el tercer lugar en estas cavidades.

Los senos paranasales son extensiones del segmento respiratorio de la cavidad nasal y están tapizados por epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Reciben su nombre de acuerdo con el hueso en el que están situados y por ello se les conoce como senos (o celdillas) etmoidales, seno frontal, seno esfenoidal y senos maxilares. Están comunicados con la cavidad nasal a través de orificios estrechos en la mucosa respiratoria. La superficie de la mucosa de los senos es delgada y el epitelio contiene células caliciformes. El moco producido por las glándulas sero-mucosas, es barrido hacia las cavidades nasales por movimientos coordinados.¹

La actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS IARC 2017 Tumores de cabeza y Cuello) agrupa a estas neoplasias en el primer capítulo "Tumores de la cavidad nasal, senos paranasales y base de cráneo"²(**Tabla 1**).

En el 2005 el Dr. Mario Mario Armando Luna clasificó a los AS no intestinales en tres grupos: no especificados, de tipo túbulo-papilar³ y seromucosos⁴ (**Tabla 2**). Los dos primeros tienen un origen epitelial superficial y los últimos de las glándulas seromucosas propias de esta región⁵.

La prevalencia de estas neoplasias, ocupa el tercer puesto, antecedido por los carcinomas epidermoides y los linfomas, originados en la cavidad nasal y senos paranasales, con un predominio en el género masculino entre la sexta y séptima décadas de la vida. Estos tumores de comportamiento maligno están clasificados en dos grupos: salival (el más numeroso) y tipo No-salival (menos numeroso), una sub clasificación de estos últimos (No-salivales) reconoce los de Tipo-Intestinal (72%) y los Tipo-No intestinal (28%).⁵ En cuanto a los Adenocarcinomas Sinonasales Tipo-Intestinal (I-AS), se consideran los más frecuentes, los cuales presentan una morfología similar a los adenocarcinomas y adenomas gastrointestinales, caracterizados por una expresión inmunohistoquímica semejante a esa región, como (CK) 20, CDX-2.

La citoqueratina 20 (**CK20**) ha demostrado estar casi exclusivamente confinada al epitelio gástrico e intestinal, el urotelio y las células de Merkel cutáneas.

En el tejido normal, la citoqueratina 20 se expresa en el epitelio intestinal, el epitelio foveolar gástrico, en diversas células endocrinas, en las zonas

superiores de las glándulas pilóricas, el urotelio, y en las células de Merkel de la epidermis.

En los tumores en los que aparece, existe una marcada diferencia en la expresión de la citoqueratina 20 dentro de diferentes carcinomas, los carcinomas colorrectales expresan de forma constante la citoqueratina 20.

El **CDX-2** es un factor de transcripción específico intestinal, homosecuencia de tipo caudal que se expresa de forma temprana en el desarrollo intestinal y puede participar en la regulación de la proliferación y diferenciación de los epitelios intestinales.

En un alto porcentaje los Adenocarcinomas Sinonasales (AS) No-Intestinales (No-IAS) presentan un factor coadyuvante ocupacional (Exposición a formaldehído, madera y polvo de cuero); Se designans (No-IAS), también permite conocer características clínicas, plan de tratamiento y pronóstico, de esta manera, se han descrito los de alto-grado con una sobrevida a cinco años de (20%). Histopatológicamente, estos tumores muestran una diversidad de patrones morfológicos, tales como blástico, apocrino, oncocítico/mucinoso, mal diferenciado y otros.⁶ Sus núcleos tienden a ser pleomórficos y se observa actividad mitótica. En los casos de de bajo-grado la sobrevida es del (100%)⁷; Son poco frecuentes y ocurren principalmente en los senos etmoidales, cavidad nasal y senos maxiles. En estos últimos podemos destacar que muestran una predilección por hombres de mediana edad 37-53 años, con promedio de los 54 años.

Los síntomas de mayor relevancia son la epistaxis y obstrucción nasal. Histopatológicamente pueden exhibir variadas formas arquitectónicas, papilar, tubular, o glandular⁸, trabecular, cribiforme, de células claras y mucinoso.

Generalmente se observa una sola capa uniforme de células columnares o cuboidales con mínimas o inexistentes aberraciones citológicas, núcleos redondos y nucleolos poco visibles como lo son las figuras mitóticas; La complejidad del patrón de crecimiento y la invasión local, son hallazgos que apoyan un diagnóstico de malignidad. Inmunohistoquímicamente son constantemente positivos para CK7, S100, pero generalmente negativos para CK20 y CDX-2.

La citoqueratina 7 (**CK7**) pertenece a la subfamilia neutra básica de tipo B de las citoqueratinas. Su distribución se reduce al epitelio glandular y transicional. Se conoce la expresión de la citoqueratina 7 en abundancia en células bronquiales y mesoteliales de cultivo, pero solo a niveles bajos en células epidérmicas de cultivo.

Se conoce que la expresión de la citoqueratina 7 y la citoqueratina 20 muestran patrones característicos en adenocarcinomas primarios y metastásicos colorrectales y de pulmón.

Un 20% de estas neoplasias puede estar asociada con hamartomas seromucinosos o nasosinuales o hamartomas adenomatoides epiteliales respiratorios⁹¹⁰¹¹. Debido a la positividad para los marcadores de diferenciación seromucosa como DOG1, SOX10 y S-100, un subconjunto de estos carcinomas se llamaba adenocarcinomas seromucinosos nasosinuales.⁹

La **DOG-1**, es una proteína del aminoácido 986 con función desconocida que se expresa fundamentalmente en la membrana plasmática de los tumores estromales gastrointestinales (GIST) y que rara vez se expresa en otros tumores de partes blandas que, debido a su aspecto, pueden confundirse con GIST.

La proteína **S-100** se expresa en el tejido neuroectodérmico, incluidos los nervios y los melanocitos. Las células de Langerhans de la piel y las células del retículo interdigitante de la paracorteza del ganglio linfático también muestran la expresión de la proteína S-100. Debe destacarse que la proteína S-100 es muy soluble y puede escapar del tejido congelado durante los procedimientos inmunohistoquímicos.

Proteína HMG-box 10 (**SOX10**) conocido por ser crucial en la especificación de la cresta neural y el mantenimiento de las células de Schwann y los melanocitos, expresado en núcleos de melanocitos, células mioepiteliales de la mama.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales se incluye el Adenocarcinoma sinusal tipo intestinal, carcinoma de células acinares de bajo grado y raramente neoplasias metastásicas como: Adenocarcinoma gástrico, variedad de células en anillo de sello, adenocarcinoma mucinoso (coloide) pulmonar, carcinoma metastásico de células renales, carcinomas ,mioepiteliales de mama, entre otros. (**Tabla 3**)

En cuanto a los adenocarcinomas sinonasales tipo intestinal de bajo grado deben resaltarse las atípias celulares y nucleares.

El tratamiento del adenocarcinoma de bajo grado no intestinal es la remoción quirúrgica completa, los procedimientos radicales rara vez son necesarios. La radioterapia es opcional, las neoplasias generalmente es localizada, pero son posibles las recurrencias locales. La metástasis es inusual y la muerte del paciente es poco frecuente, El pronóstico general de los pacientes es favorable.¹²

2. Reporte del caso.

Recepción de especimen y datos de interes.

Se recibe en el Departamento de Patología y Medicina Bucal y Maxilofacial de la DEPEL, FO, UNAM; una muestra correspondiente a un hombre de 70 años de edad con características clínicas de aumento de volumen, indoloro en el área cigomática, epistaxis y síntomas de obstrucción nasal con seis meses de evolución.

Estudios de imagen.

En el estudio tomográfico se evidencia la destrucción del antro maxilar izquierdo, el cual, a su vez, infiltra y destruye la porción del arco cigomático, observando también una erosión del piso de orbita. **(Figura 1)**

Hallazgos macroscópicos.

El especimen corresponde a un fragmento de tejido blando que mide 3.0x2.0x1.5 cm, de forma y superficie irregular, color amarillo con áreas translucidas y de apariencia gelatinosa y consistencia blanda. **(Figura 2)**

Hallazgos microscópicos.

En los hallazgos microscópicos, se observa una proliferación neoplásica de células columnares bajas, que muestran un arreglo en nidos e islas **(Figura 3)**, con presencia de luces de aspecto ductal, con un patrón arquitectónico de crecimiento espalda con espalda **(Figura 4)**. La cromatina se muestra heterogénea finamente granular, sobre un estroma poco fibrilar eosinófilo de aspecto mucinoso. En algunas áreas se describen delgadas trabéculas, áreas maduras vitales e infiltradas por la misma proliferación **(Figura 5)**.

Reporte de Histoquímica e Inmunohistoquímica.

Se realizarón ensayos histoquímicos para determinar la expresión de azul alciano **(Figura 6)**, S100, CK7 **(Figura 7)**, CDX-2 y CK20 **(Figura 8)**. La reacción para S100 fue positiva y moderada en citoplasma y CK7 fuertemente positiva en citoplasma y núcleo; En cuanto a CDX-2 como CK20 negativas, del mismo modo que para p53, DOG-1, SATB2.

3. Discusión

Los reportes en la literatura de esta neoplasia revelan que se trata de una entidad relacionada a factores ambientales o del medio de laboral; como formaldehído, madera o cuero.

Diagnósticar y clasificar estas entidades conlleva un desafío para el patólogo, para lo cual es indispensable conocer no solo la variada morfología que estas lesiones presentan, también conocer los diferentes paneles de inmunohistoquímica que se deben realizar, para que de esta forma, logremos discernir de otras lesiones con patrones arquitecturales similares o mas alla de tratarse de una posible metastasis.

Antes a los AS de bajo grado se les clasificaba dentro de los adenomas; Para 1982 se describio por primera vez una lesión denominada adenocarcinoma de bajo grado, fue en 1985 donde los AS No-Intestinales se les incluyo en el grupo de los hamartomas, lo que da a conocer su comportamiento biológico poco agresivo. Hasta 1988 se les atribuyó un término descriptivo como adenocarcinomas tubulo-papilares-cilíndricos. Hasta la clasificación de la OMS 2005 se les caracterizó claramente como un grupo independiente dentro de esta clasificación¹³. En México no se encontro un reporte del numero de casos existentes, lo que permite que el presnete articulo funcione como vertice o apertura de evidencia de estas neoplasias.

En cuanto a la arquitectura que mostraran los (No-IAS) de bajo grado son diversos; Tanto exofiticos, papilares, patrones tubulares o glandulares. Histopatológicamente las papilas o glándulas se encuentran revestidas por una uniforme y única capa de células cubicas bajas, con pequeñas o nulas aberraciones citologicas, escasa presencia de figuras mitóticas. En estas neoplasias el patrón de crecimiento y la invasión local serán hallazgos que apoyan un diagnóstico de malignidad. El panel de inmunohistoquímica es constante y positivo para CK7, generalmente negativos a CK20, MUC2 y CDX-2. debido a que existe cierta positividad para marcadores de diferenciación sero-mucosa como: DOG-1, SOX10 y S-100, Un grupo de estos carcinomas fueron llamados adenocarcinomas seromucinosos nasosinusales.

El presente caso curso con un diagnóstico favorable y positivo a las pruebas evidentes y discutidas en la literatura, el protocolo de tratamiento por parte del clínico fue el sugerido por los reconocidos hasta el momento, se descarto la metastasis por medio del estudio PET, y de esta manera, se corrobora una vez mas el diagnóstico escencial de un Adenocarcinoma sinusal mucinoso de bajo grado tipo No-Intestinal.

4. Conclusiones

Las lesiones nasosinusales epiteliales de bajo grado, son un grupo bastante reducido, sin embargo, entidades fascinantes. En el grupo de los Adenocarcinomas nasosinusales debemos aclarar que no mostraran características histopatológicas de Adenocarcinomas tipo-Intestinal, mucho menos de adenocarcinomas de tipo salival, los encontraremos sub-clasificados en alto y bajo grado.

El tratamiento de estas lesiones es la remoción quirúrgica completa y en algunos casos deben existir procedimientos radicales, la radioterapia es opcional. La lesión generalmente se encuentra localizada, sin embargo, suelen existir recurrencias locales.

La metastasis es inusual, y la muerte por estas neoplasias es extremadamente rara, el pronóstico general de los pacientes es excelente.

Agradecimientos

Al Dr. Javier Portilla, Mtro. Roberto Onner Cruz, Dra. Ana Maria Cano por su ayuda y apoyo en este trabajo y durante toda la especialidad.

A mi familia por el apoyo durante toda mi estancia en la especialidad.

ANEXO DE FIGURAS

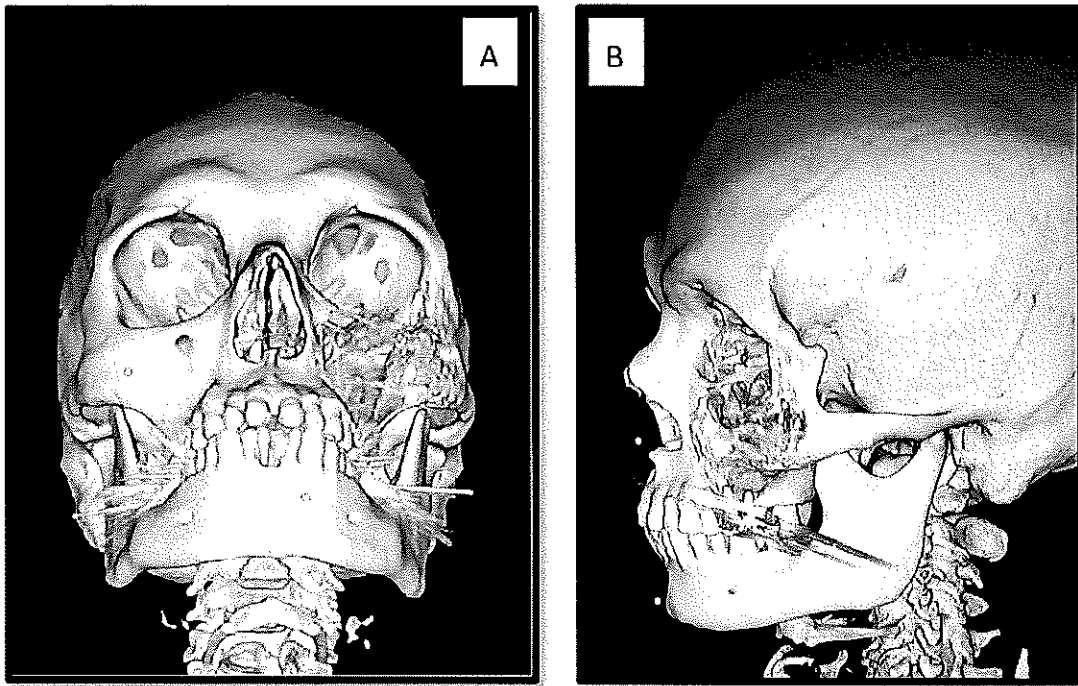


Figura 1. Detalle vista frontal (A), Detalle vista lateral (B). FUENTE

DIRECTA

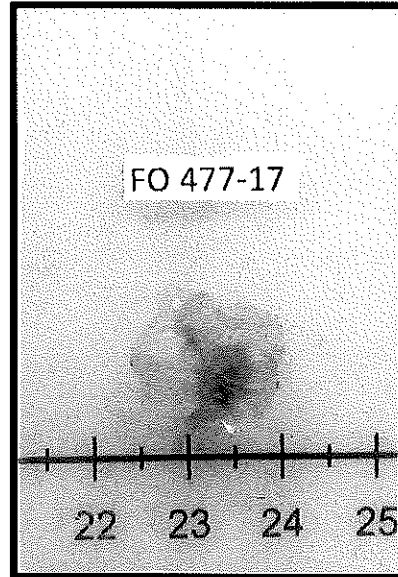


Figura 2. Espécimen macroscópico de tejido blando, de forma y superficie irregular, color amarillo con áreas traslucidas y de apariencia gelatinosa y consistencia blanda.

FUENTE DIRECTA



Figura 3. Fotomicrografia HE 100x detalle que muestra proliferación neoplásica, células columnares bajas, arreglo en nidos e islas. **FUENTE DIRECTA**

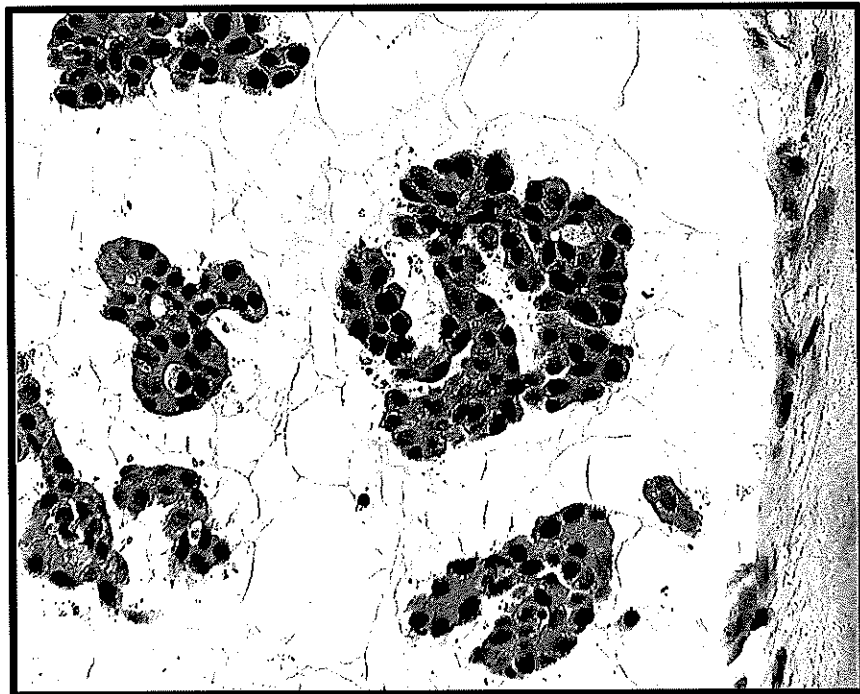


Figura 4. Fotomicrografia HE 400x Patrón arquitectonico de crecimiento espalda con espalda, proyecciones pseudoglandulares. **FUENTE DIRECTA**



Figura 5. Fotomicrografia HE 100x Infiltrando neoplasico en tejido óseo. FUENTE DIRECTA

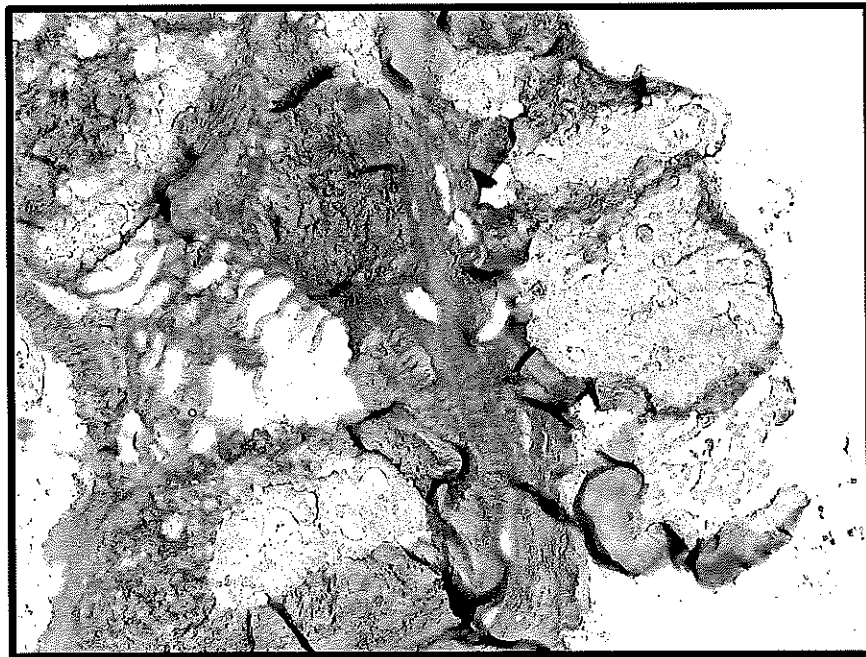


Figura 6. Fotomicrografia Azul Alciano 200x. FUENTE DIRECTA

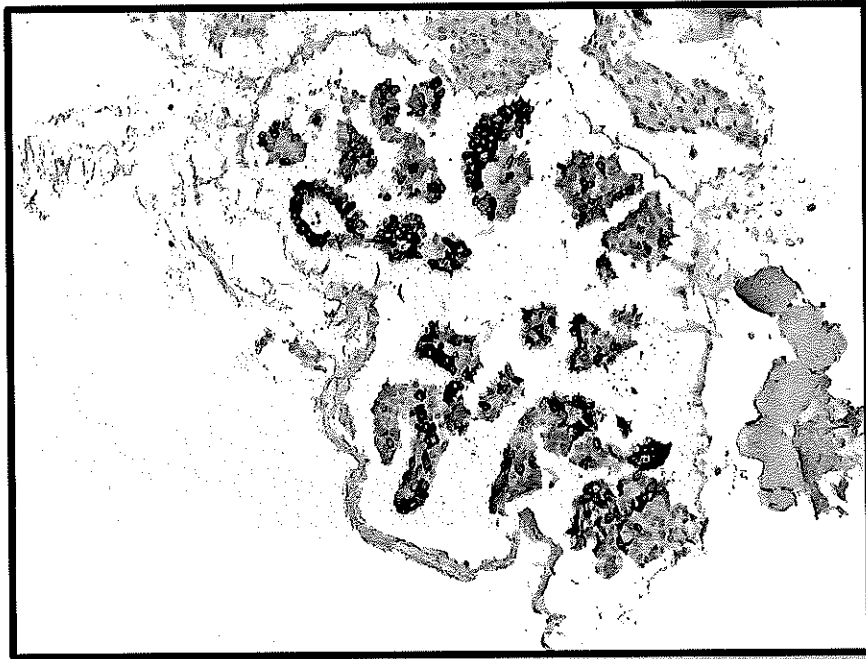


Figura 7A. Fotomicrografia Inmunohistoquímica CK7 100x. FUENTE DIRECTA



Figura 7B. Fotomicrografia Inmunohistoquímica S100 400x. FUENTE DIRECTA

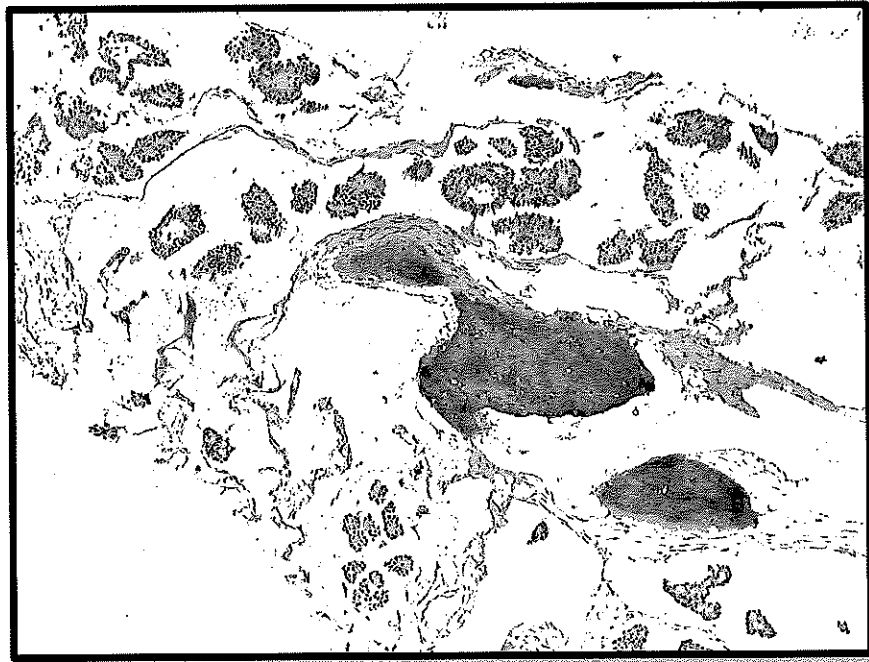


Figura 8A. Fotomicrografia Inmunohistoquímica CK20 400x. FUENTE DIRECTA

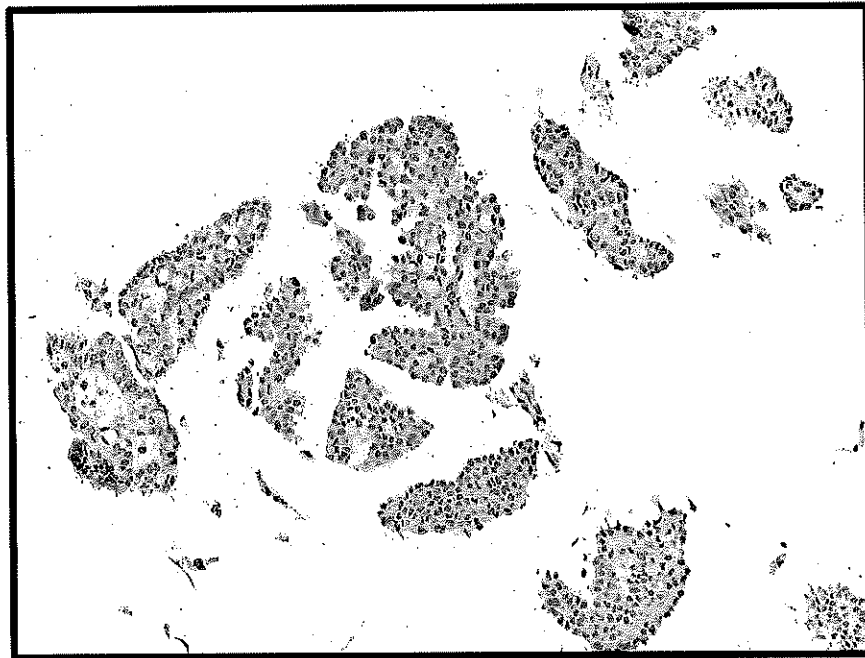


Figura 8B. Fotomicrografia Inmunohistoquímica CDX-2 400x. FUENTE DIRECTA

ANEXO DE TABLAS

Tabla 1. Tumores de la cavidad nasal, senos paranasales y base de cráneo. Clasificación OMS 2017	
Carcinomas	
Carcinoma de células escamosas queratinizante	8071/3
Carcinoma de células escamosas no queratinizante	8072/3
Carcinoma escamoso de células fusiformes	8074/3
Carcinoma linfoepitelial	8082/3
Carcinoma indiferenciado nasosinusal	8020/3
Carcinoma NUT	8023/3
Carcinomas neuroendocrinos	
Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña	8041/3
Carcinoma neuroendocrino de célula grande	8013/3
Adenocarcinoma	
Adenocarcinoma tipo-intestinal	8144/3
Adenocarcinoma tipo No-intestinal	8140/3

Tabla 1. Clasificación OMS 2017.

Tabla 2. Clasificación de AS No-Intestinales de Bajo grado. Clasificación 2005		
Clasificación	Año	Características
No especificados NOS	1982	54°, H:M, Nariz, glándulas revestidas por una única capa de células monótonas, positivo para CK7.
Seromucosos	2003	56°, H>M, Cornetes medios, Puede formar: Túbulos, quistes o presentar áreas cribiformes; revestimiento de única capa de células neoplásicas, positivo para CK7.
Túbulo-papilar	2003	60°, H:M, Cavidad nasal, túbulos o papilas revestidos por una o dos capas de células neoplásicas, presencia de microquistes con mucina (lucos intracitoplasmáticas), positivos para CK7.

Tabla 2. Clasificación Dr. Mario Armando Luna.

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales del Adenocarcinoma tipo no intestinal

Inmunomarcador	AS Tipo Intestinal	AS Tipo No-Intestinal	Metastasis Ca. TGI Bajo	Metastasis Ca. Renal
CK7	-	++	-	-
CK20	++	-	++	-
CDX-2	++	-	++	-
SATB2	-	-	++	++
PS-100	-	+	-	-
DOG1	+	-	+	-

TABLA 3. FUENTE DIRECTA

REFERENCIAS

- ¹ Michael H. Ross, Wojciech Pawlina, *Histología: Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular* Ed. Panamericana, 6ª ed., 2013.
- ² El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, WHO/IARC *Classification of Head and Neck Tumours*, 4th Edition, Volume 9 Edited by 2017.
- ³ Skalova A, Cardesa A, Leivo I, et al. Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma. Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features of a poorly recognized entity. , 443 (Virchows Arch 2003), pp. 152-158
- ⁴ Neto AG, Pineda-Duboin K, Luna MA. Sinonasal tract seromucous adenocarcinomas A report of 12 cases. , 7 (Ann Diagn Pathol 2003), pp. 154-159
- ⁵ Luna MA. Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma. A specific diagnosis or just another seromucous adenocarcinoma? *Adv Anat Pathol* 2005;12:1009-115.
- ⁶ Stelow EB, Jo VY, Mills SE, Carlson DL. A histologic and immunohistochemical study describing the diversity of tumors classified as sinonasal high-grade nonintestinal adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:971-80.
- ⁷ El Ayoubi A, Poizat F, Garrel R, et al. Sinonasal adenocarcinomas reviewed. Prognostic value of WHO 2005 histological classification. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2009;129:175-81.
- ⁸ Skalova A, Cardesa A, Leivo I, Pfaltz M, Ryska A, Simpson R, et al. Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma. Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features of poorly recognized entity. *Virchows Arch*. 2003;443:152-8.
- ⁹ Jo VY, Mills SE, Cathro HP, Carlson DL, Stelow EB. Low-grade sinonasal adenocarcinomas. The association with and distinction from respiratory epithelial adenomatoid hamartomas and other glandular lesions. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:401-8.
- ¹⁰ Weinreb I, Gnepp DR, Laver NM, Hoschar AP, Hunt JL, Seethala RR, Barnes EL, Chetty R, Perez-Ordóñez B. Seromucinous hamartomas: a clinicopathological study of a sinonasal glandular lesion lacking myoepithelial cells. *Histopathology*. 2009;54:205-13.
- ¹¹ Purgina B, Bastaki JM, Duvvuri U, Seethala RR. A subset of sinonasal non-intestinal type adenocarcinomas are truly seromucinous adenocarcinomas: a

morphologic and immunophenotypic assessment and description of a novel pitfall. *Head Neck Pathol.* 2015;9:436–46.

¹² Heffner DK, Hyams VJ, Hauck KW, et al. Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer.* 1982;50:312–22.

¹³ Adenocarcinomas sinonasales, Minerva Lazos-Ochoa, *Rev Med Hosp Gen Méx* 2011;74(1):35-41.