

CD10 y mesotelioma maligno. A propósito de un caso

CD10 and malignant mesothelioma. Report of a case

Francesc Alameda Quillet¹, Irene Moysset Agustí², Josep Lloreta Trull¹, Teresa Baró Tomás¹, Luis Magán Perea¹, Josep Badal Alter², Sergi Serrano Figueras¹

RESUMEN

Aportamos un caso de mesotelioma maligno en una mujer de 37 años con antecedentes de laparoscopia por leiomiomas uterinos. El diagnóstico de mesotelioma se estableció por autopsia. El estudio inmunohistoquímico del tumor mesotelial, reveló intensa positividad para CD10, y ausencia de inmunoreactividad para receptores de estrógenos y de progesterona y calretinina. En nuestra serie de mesoteliomas observamos que alrededor del 30% de ellos expresaban CD10. En la revisión de la Literatura se observó que aproximadamente el 40% de los mesoteliomas, mostraban inmunoreactividad para CD10. En conclusión nuestras observaciones muestran que CD10 puede expresarse de forma extensa en los mesoteliomas, dato que puede ayudar al establecer un diagnóstico diferencial en estos casos.

Palabras clave: Mesotelioma; CD10.

SUMMARY

We report a case of malignant mesothelioma in a 37 year-old woman treated for uterine leiomyomas. The diagnosis of mesothelioma was established based on autopsy study. The immunohistochemical study of mesothelial tumor showed strong CD10 immunoreactivity. Our series of mesotheliomas was also retrospectively studied with anti-CD10 and around 30% of them expressed CD10. Around 40% of mesothelioma cases reported in the Literature express CD10. We conclude that CD10 could be expressed in some mesothelial tumors, and may help to establish a differential diagnosis in some cases.

Key words: Mesothelioma; CD10.

Rev Esp Patología 2006; 39 (1): 54-58

INTRODUCCIÓN

El CD10 (Common Acute Lymphoblastic Leukemia), es una endopeptidasa neutra de superficie de entre 90 y 100 kd que tiene como función inactivar péptidos bioactivos y vasoactivos. Se expresa en la membrana de las células linfoides precursoras y en células linfoides B del centro germinal, y se utiliza en el diagnóstico diferencial de procesos linfoproliferativos. Mediante inmunohistoquímica se detecta además en una variedad de tejidos (1-5). En Patología ginecológica ha sido descrito como un buen marcador para células del estroma endometrial y sus neoplasias. Se ha observado también inmunoreactividad para CD10 en otras lesiones tumorales ginecológicas como adenocarcinomas endometriales, endocervicales convencionales y mesonefricos, restos mesonefricos, sincitiotrofoblasto, así como en algunos leiomiomas (1, 5-9). La inmunoreactividad de los mesoteliomas para CD10 ya es citada en 1997 (4), pero no es hasta la serie publicada por N. Ordoñez (10), que enfatiza que puede observarse inmunoreactividad para

CD10 en algunos mesoteliomas. Presentamos el caso de una paciente de 37 años con un mesotelioma maligno diagnosticado en autopsia, que presentó inmunoreactividad para CD10, y aportamos la revisión de nuestra serie de mesoteliomas.

CASO CLÍNICO

Enferma de 37 años a la que en 1997 se le extirpó un quiste paraovárico derecho y un leiomioma uterino subseroso. En Septiembre de 2002, a los 5 años de la primera intervención, fue sometida a una segunda miomectomía y esterilización tubárica mediante una laparoscopia.

El diagnóstico histopatológico fue de leiomiomas mixoides. Al cabo de un mes, la paciente presentó distensión abdominal. Una nueva laparoscopia demostró ascitis y carcinomatosis peritoneal. La paciente fue éxitus a los 4 días. Se practicó autopsia que demostró la presencia de tumor afectando peritoneo parietal y visceral. El útero, las trompas, los ovarios y el tracto gastrointes-

Recibido el 13/9/05. Aceptado el 15/2/06.

¹ Servicio de Patología. Hospital del Mar. Barcelona.

² Servicio de Patología. Hospital de Manresa. Barcelona.

86780@imas.imim.es

tinal no mostraron lesión tumoral. Se relacionó la causa de muerte con un shock, con afectación de hígado, riñones y pulmones.

MATERIAL Y MÉTODOS

El material quirúrgico y las muestras obtenidas de la autopsia, fueron procesados en parafina según métodos usuales. Se obtuvieron además secciones para estudio inmunohistoquímico. Los anticuerpos utilizados sus clonas y diluciones están resumidos en la tabla I. La recuperación antigénica se efectuó mediante autoclave a temperatura de 121°C y 1 atmósfera de presión, con las muestras sumergidas en un tampón de citrato a pH 7,3. Para el estudio de CEA no se realizó desenmascaramiento antigénico. Posteriormente se incubó con el anticuerpo primario y los secundarios utilizando el sistema EnVision (DakoCytomation Glostrup Denmark). Para el revelado

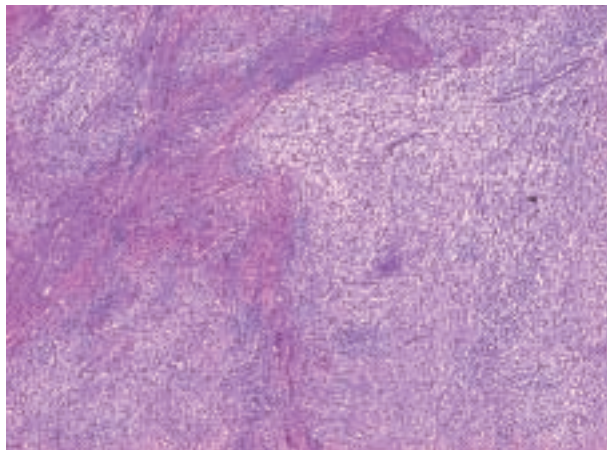


Fig. 1: Leiomyosarcoma mixoide. Tumor fusocelular con patrón mixoide que infiltra el miometrio. HE x10.

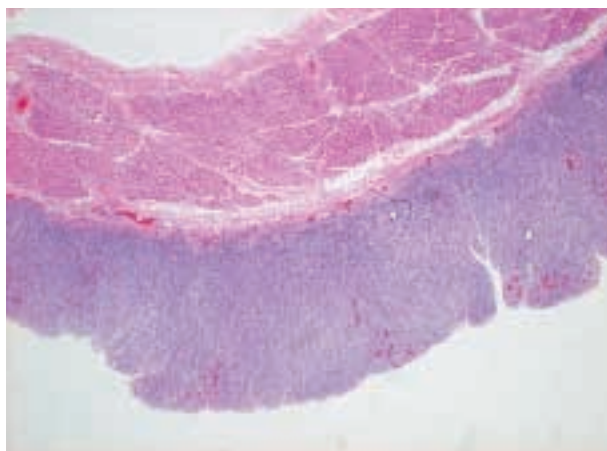


Fig. 2: Mesotelioma. Celularidad de configuración epitelioides creciendo hacia la superficie peritoneal. HE x10.

se utilizó DAB y Hematoxilina de Mayer. Las preparaciones obtenidas, se estudiaron al microscopio óptico.

De uno de los bloques de parafina del tumor peritoneal, se tomaron muestras para estudio ultraestructural. Brevemente, se obtuvo material a partir del bloque de parafina mediante aguja de microarrayer de 1 mm de diámetro. El material obtenido se desparafinó usando xilol a 60° durante 2 horas. Posteriormente se lavó con alcoholes absoluto y de 96° y se introdujo en cacodilato sódico dos veces durante 15 min. cada vez. Se realizó una postfijación con tetróxido de osmio durante 1 hora, se lavó con cacodilato y se incluyó en resinas.

En nuestra serie de mesoteliomas se aplicó la misma técnica tanto para estudio inmunohistoquímico como ultraestructural.

RESULTADOS

TUMOR UTERINO: Estaba constituido por células fusiformes con núcleos atípicos y citoplasmas escasos, en un estroma mixoide. Las células estaban dispuestas en un patrón multinodular, e infiltraban el miometrio normal (fig. 1). El índice mitótico fue de 3 mitosis por 10 campos de gran aumento. Los estudios inmunohistoquímicos demostraron inmunoreactividad para actinas de músculo liso y muscular específica, y ausencia de inmunoreactividad para CD10.

AUTOPSIA: La tumoración peritoneal, estaba constituida por células de aspecto epitelioides, con núcleos atípicos, nucleolos marcados y citoplasma escaso (figs. 2 y 3). Las células estaban dispuestas en sábanas y crecían hacia la superficie y en profundidad, con extensa infiltración de tejidos subyacentes y marcada permeación vascular. Los ganglios linfáticos para-aórticos estaban invadidos por el tumor. Los estudios inmunohistoquímicos practicados demostraron inmunoreactividad para AE1-3, Cam 5.2, CD10 (fig. 4), Vimentina, EMA y CD68 así como ausencia de inmunoreactividad para calretinina, HMB45, desmina, actina de músculo liso, actina muscular específica. RE, RP, p53, CD34 y BCL-2. Aproximadamente el 50% de las células tumorales presentaban inmunoreactividad para ki-67. El estudio ultraestructural mostró células pleomórficas con núcleos amplios e irregulares con nucleolos prominentes. Las

TABLA I. Anticuerpos utilizados

ANTICUERPO	CLONA	CASA	DILUCIÓN
KERATINA	Cam 5,2	BD	1:20
CALRET	Dako Calret 1	DC	1:50
CEA	Policlonal	DC	1.3200
CD10	56C6	NC	1:10

BD: Becton Dickinson, Erembodegen, Belgium; DC: DakoCytomation, Glostrup Denmark; NC: Novocastra Lab, Newcastle UK.

TABLA II. Resultados del estudio inmunohistoquímico

CASO	CAM5,2	CALRET	CEA	CD10	EVOLUCIÓN	MORFOL.
1	+	+	-	-	NO	S
2	+	+	-	-	NO	E
3	+	+	-	-	EX	E
4	+	+	-	+	NO	E
5	+	+	-	+	EX	S
6	-	+	-	-	EX	S
7	+	+	-	-	EX	E
8	+	+	-	-	NO	E
9	+	+	-	+	EX	E
10	+	+	-	-	NO	S
11	+	+	-	-	NO	E
12	+	+	-	-	NO	E
13	+	+	-	+	EX	E
14	+	-	-	+	EX	E

NO: Desconocida; EX: Exitus; E: Epiteliode; S: Sarcomatoide.
14: Presente caso.

células presentaban frecuentes zonas de contacto y de forma ocasional uniones intercelulares imperfectas (fig. 5). La mala preservación del material no permitió demostrar la presencia de las microvellosidades características ni desmosomas bien desarrollados. No se halló lesión tumoral en el resto de la economía.

En base a los hallazgos de la autopsia (Distribución del tumor y ausencia de otro primario), se estableció el diagnóstico de *mesotelioma epiteliode maligno*, apoyados, si bien de forma indirecta, por la expresión de CD10, la ausencia de expresión de RE y RP, y los datos ultraestructurales.

Los resultados de nuestra serie de mesoteliomas se expresan en la tabla II. Incluyendo el presente caso (num. 14), se trata de un total de 13 casos de mesoteliomas malignos peritoneales y uno testicular, en total 14, todos ellos con estudio ultraestructural. Cuatro de ellos mostraban un patrón sarcomatoide y 10 epiteliode. Se observó inmunoreactividad para queratinas (CAM 5.2) en todos menos en uno (Sarcomatoide), para calretinina en todos menos uno (el presente caso), e inmunoreactividad para CD10 en 5 de los 14 casos (35%), 4 epitelioides y uno sarcomatoide.

DISCUSIÓN

En este caso, llama la atención en primer lugar la rápida evolución de la paciente, a partir del diagnóstico del tumor uterino. Es evidente que los leiomiomas mixoides no presentan esta rapidísima evolución y en consecuencia debe concluirse que en el momento de la laparoscopia no se visualizó el tumor mesotelial que ya debía estar presente. Por otro lado, el aspecto histológico del leiomioma mixoide y del mesotelioma eran completamente distintos, y los estudios inmunohistoquímicos demostraron que el leiomioma presentaba inmunoreactividad para actina de músculo liso y actina

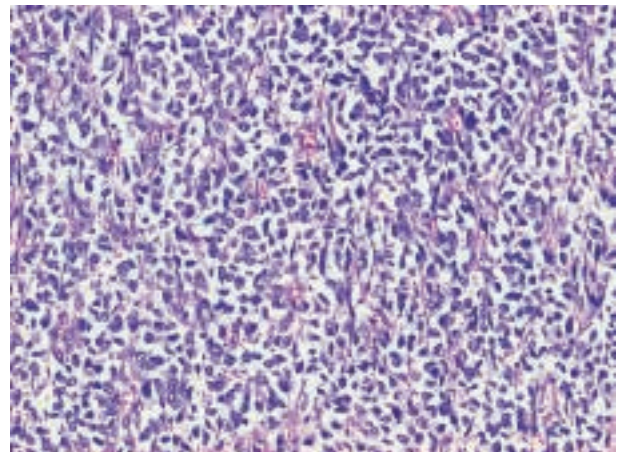


Fig. 3: Mesotelioma HE. Detalle de las células. Núcleos francamente atípicos, con nucleolos marcados y citoplasma relativamente escaso (x40).

muscular específica y no presentaba inmunoreactividad para CD10 a la inversa que el mesotelioma. La rapidez evolutiva de los mesoteliomas, está bien descrita en la

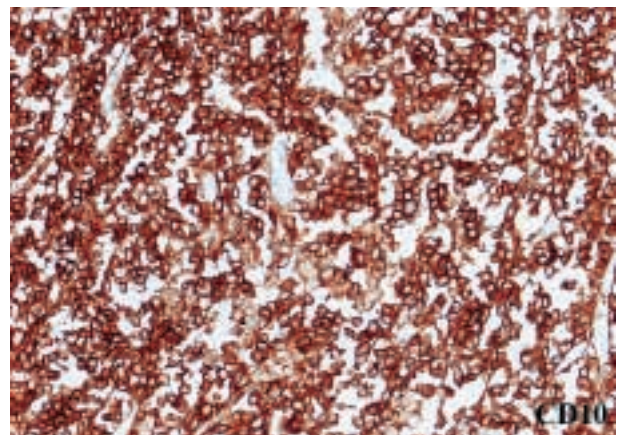


Fig. 4: Mesotelioma CD10. Positividad intensa en prácticamente todas las células tumorales (x40).

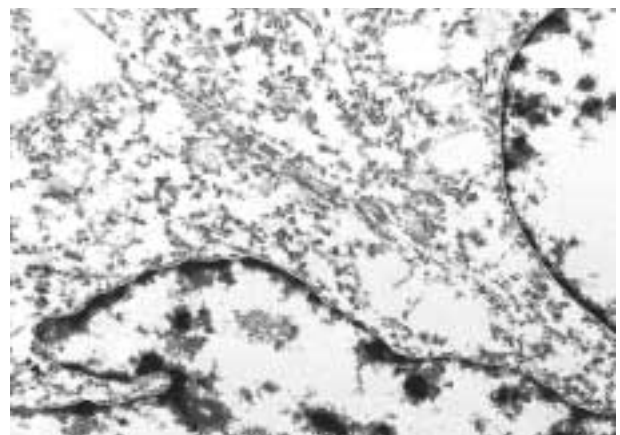


Fig. 5: Mesotelioma M.E. Preservación deficiente por la inclusión previa en parafina. Complejos de unión imperfectos (Flecha) (x7.800).

Literatura. Kerrigan y cols, (11) revisan un total de 25 casos de mesoteliomas malignos en mujeres de edades diversas, con supervivencia desde meses hasta años, observando que no existen datos que permitan predecir el pronóstico si bien el patrón sólido y la anaplasia parecen relacionarse con supervivencias más cortas.

El diagnóstico diferencial del mesotelioma es obviamente distinto en dependencia de la localización anatómica del mismo. En el caso de los mesoteliomas peritoneales, el diagnóstico diferencial debe establecerse con un tumor metastásico (primitivo de colon, riñón, ovario u otras localizaciones), o un carcinoma seroso primitivo del mesotelio. En consecuencia debe utilizarse una batería de anticuerpos que deben resultar tanto positivos como negativos en el mesotelioma y en las neoplasias planteadas como diagnóstico diferencial. Los mesoteliomas presentan inmunoreactividad para calretinina (12-16) casi en la totalidad de los casos e incluso se ha dicho que debe ponerse en duda el diagnóstico de mesotelioma si el tumor en cuestión no expresa calretinina (17). Se ha descrito un mesotelioma sarcomatoide pleural que no presentaba inmunoreactividad para calretinina (18). Los mesoteliomas presentan también inmunoreactividad para otros anticuerpos como son EMA (13), citoqueratinas (13), queratina 5/6 (12,14-16), trombomodulina (12), WT1 (16) y Mesotelina (16), si bien las inmunoreactividades no aparecen en el 100% de los casos.

Por otro lado, no presentan inmunoreactividad para CD15 (LeuM1) (15,16,19), MOC31 (14,16,19), B72,3 (14,16,19), BER-EP4 (14,16,19) CA 19,9 (15,19), y TTF1 (16).

Algunos autores no dan valor diagnóstico a anticuerpos como CEA, PLAP, EMA, VIM, HBME-1, CA125 o S-100 (19).

En nuestro caso, y en base a los datos obtenidos de la autopsia, el diagnóstico diferencial que debe plantearse es el de mesotelioma versus carcinoma seroso peritoneal, a pesar de que el pronóstico sea similar (19). La batería de anticuerpos en este diagnóstico diferencial debe incluir calretinina y BER-EP4, y sería de esperar que la calretinina presentara inmunoreactividad en el mesotelioma y el BER-EP4 en el carcinoma seroso. Se ha postulado también que el estudio de receptores de estrógenos y de progesterona pueden ser de ayuda en el diagnóstico diferencial entre mesotelioma epitelioides y carcinoma seroso ya que los mesoteliomas no expresan estos receptores y sí los expresan los carcinomas serosos, ya sean primarios de mesotelio o de ovario (20). Parece que los receptores de estrógenos son más frecuentemente positivos en carcinomas serosos (93%, 21), que los receptores de progesterona (29%, 21). Así pues, la batería de anticuerpos debería incluir al menos los receptores de estrógenos. Se han descrito otros anticuerpos que podrían ser útiles en el diagnóstico diferencial entre mesotelioma y carcinoma seroso, como son la Podopla-

nina y D2-40, que en principio no deberían presentar inmunoreactividad en los carcinomas serosos, pero puede hallarse inmunoreactividad en algo más de un 10% de ellos (22). Diversos autores (23,24) recomiendan utilizar la calretinina y los ER para el diagnóstico diferencial entre carcinoma seroso y mesotelioma.

El CD10 fue descrito, en patología ginecológica, como marcador de células del estroma endometrial, útil en el diagnóstico diferencial entre sarcomas del estroma endometrial de alto grado y leiomiomas. Si bien algunos leiomiomas muestran inmunoreactividad para CD10 (1), ésta no es nunca tan difusa ni intensa como en los sarcomas del estroma endometrial. Posteriormente fue descrita inmunoreactividad para CD10 en componentes sarcomatosos de tumores mixtos müllerianos y carcinosarcomas, adenocarcinomas endometriales y adenocarcinomas mesonéfricos endocervicales así como restos mesonéfricos, sincitiotrofoblasto, carcinoma de células renales, estroma de tumores ováricos proliferantes, carcinomas serosos ováricos, etc. (1,3,5-9) y estroma de carcinomas serosos de cérvix, pero no en las células neoplásicas (25).

Ordoñez (10), estudia la expresión de CD10 en 48 mesoteliomas y observa un 38% de positividad en las formas sarcomatoides y un 48% de positividad en las formas epitelioides. Esta inmunoreactividad de los mesoteliomas para CD10, había sido ya citada en trabajos previos (4).

Nuestro caso presenta inmunoreactividad para AE1-3, Cam 5-2, vimentina EMA y CD10, y ausencia de inmunoreactividad para receptores hormonales, p53, CD34, HMB45, desmina y actinas y también para calretinina. Este último dato llama mucho la atención de forma que cuestiona el diagnóstico de mesotelioma. La ausencia de inmunoreactividad para los demás anticuerpos testados y los datos de la autopsia excluyen un tumor metastásico pero queda la posibilidad de que se trate de un carcinoma seroso primitivo de peritoneo ya que parece ser que un tanto por ciento bajo de estos (entre el 5 y el 10), no expresarían receptores de estrógenos (21). El diagnóstico de mesotelioma se apoyaría en este caso en la inmunoreactividad para CD10. Se ha descrito un leiomioma mixtoide con inmunoreactividad para CD10 en el componente mixtoide, (1), pero este no parece ser nuestro caso ya que el tumor primario no presentaba inmunoreactividad para CD10.

En conclusión, la inmunoreactividad para CD10, puede en determinadas circunstancias ser útil en el diagnóstico diferencial que plantean los mesoteliomas peritoneales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toki T, Shimizu M, Takagi Y, Ashida T, Konishi I. CD10 is a marker for normal and neoplastic endometrial stromal cells. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 41-7.

2. Ordi J, Romagosa C, Tavassoli FA, Nogales F, Palacin A, Condom E, Torne A, Cardesa A. CD10 expression in epithelial tissues and tumors of the gynecologic tract: a useful marker in the diagnosis of mesonephric, trophoblastic, and clear cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:178-86.
3. Khin EE, Kikkawa F, Ino K, Suzuki T, Shibata K, Kajiyama H, Takakoshi K, Mizutani S. Neutral endopeptidase/CD10 expression in the stroma of epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 175-80.
4. Cohen AJ, Bunn PA, Franklin W, Magill Socol C, Hartmann C, Helfrich B, Gilman L, Folkword J, Helm K, Miller YE. Neutral endopeptidase: variable expression in human lung inactivation in human lung cancer, and modulation of peptide induced calcium flux. *Cancer Res* 1996; 56: 831-9.
5. McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology* 2001; 39: 273-8.
6. McCluggage WG, E Oliva E, C S Herrington, CS, McBride H, Young RH. CD10 and calretinin staining of endocervical glandular lesions, endocervical stroma and endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus: CD10 positivity is characteristic of, but not specific for, mesonephric lesions and is not specific for endometrial stroma. *Histopathology* 2003; 43: 144-50.
7. Oliva E, Clement PB, Young RH. Epithelioid endometrial and endometrioid stromal tumors: a report of four cases emphasizing their distinction from epithelioid smooth muscle tumors and other oxyphilic uterine and extrauterine tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 48-55.
8. Ordi J, Nogales FF, Palacín A, Márquez M, Pahisa J, Vanel JA, Cardesa A. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: CD10 expression as evidence of mesonephric differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 1540-5.
9. Bhargava R, Shia J, Hummer AJ, Thaler HT, Tornos C, Sosslow RA. Distinction of endometrial stromal sarcomas from 'hemangiopericytomatous' tumors using a panel of immunohistochemical stains. *Modern Pathology* 2005; 18: 40-7.
10. Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and renal cell carcinoma: a comparative study. *Hum Pathol* 2004; 35: 697-710.
11. Kerrigan SA, Turnir RT, Clement PB, Young RH, Churg A. Diffuse malignant epithelial mesotheliomas of the peritoneum in women. A clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer* 2002; 94: 378-85.
12. Moran CA., Wick MR, Suster S. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Sem Diagn Pathol* 2000; 17: 178-83.
13. Liu YC, Kuo YL, Yu CP, Wu HS, Yu JC, Chen CJ, Chan DC, Yu CY, Hsieh CB, Chen TW. Primary malignant mesothelioma of the greater omentum. Report of a case. *Surg Today* 2004; 34: 780-3.
14. Ordóñez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1407-14.
15. Markaki S, Protopapas A, Milingos S, Lñazaris D, Antsaklis A, Michalas S. Primary malignant mesothelioma of the peritoneum: A clinical and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 860-4.
16. Ordoñez NG. Mesothelioma with clear cell features: an ultrastructural and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2005; 36: 465-73.
17. Ordoñez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma. An update. *Arch Path Lab Med* 2005; 129: 1407-14.
18. Hurtuk MG, Carbone M. A Cytokeratin – and calretinin-negative staining sarcomatoid malignant mesothelioma. *Anticancer Res* 2004; 24: 3097-102.
19. Ordoñez NG. Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. *Am J Surg Patol* 1998; 22: 1203-14.
20. Ordoñez NG. Value of estrogen and progesterone receptor immunostaining in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas. *Hum Pathol* 2005; 36: 1163-7.
21. Barnetson RJ, Burnett RA, Downie I, Harper CM, Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum; Antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 67-76.
22. Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and EM in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: A comparative study. *Mod Pathol* 2006; 19: 34-48.
23. Ordóñez NG. Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesotheliomas from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 16-25.
24. Battifora H. Mesothelioma versus carcinoma: Getting easier? *Hum Pathol* 2005; 36: 1153.
25. Nofech-Mozes S, Rasty G, Ismiil N, Covens A, Khalifa MA. Immunohistochemical characterization of endocervical papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1): 286-92.