

NEOPLÀSIA NEUROENDOCRINA PANCREÀTICA DE CÈL·LULES CLARES

Núria Vidal Robau; Gabriela Caballero; Silvia Alòs, Naiara Vega, Leonardo Rodríguez.

Hospital Clínic de Barcelona; Barcelona.

CAS CLÍNIC

Home de 54 anys sense antecedents personals ni familiars d'interès, amb diagnòstic incidental de lesió pancreàtica. Els estudis radiològics (TAC i RMN) mostren una lesió de 4-5 cm a l'hili esplènica, d'aspecte exofític i amb marges llisos. Analíticament destaca l'elevació del CA19.9 fins a 66 U/ml (normal 2-32 U/ml). Es completa estudi amb ecoendoscòpia alta amb realització de PAAF.

Les extensions citològiques mostren un fons hemàtic amb ocasionals grups de cèl·lules atípiques amb citoplasmes clars microvacuolats. Els núclis són hiper cromàtics, amb discreta variabilitat de mida i nuclèol ocasionalment visible (Figura 1).

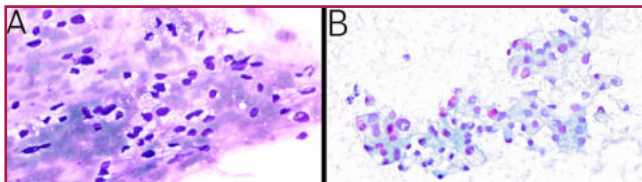


Figura 1. A (Panòptic, 400x) B (Papanicolau, 400x) Extensió citològica amb grups de cèl·lules atípiques de citoplasmes clars microvacuolats.

Les tincions immunohistoquímiques del bloc cel·lular mostren positivitat de les cèl·lules neoplàsiques per CK CAM5.2, sinaptofisina, CD56, vimentina i CAIX; i negativitat per CEA, CK7, PAX8, Melan A, CDX2 i Inhibina (Figura 2).

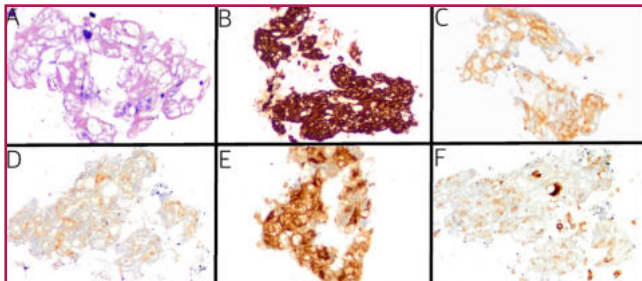


Figura 2. Bloc cel·lular: A (HE, 400x) Cèl·lules atípiques amb citoplasma microvacuolat; B (CAM 5.2, 200x) positivitat intensa i difusa per citoqueratina d'ampli aspecte; C (Sinaptofisina, 400x), D (CD56, 200x), E (CAIX 400 x), F (Vimentina, 400x) positivitat per marcadors neuroendocrins, CAIX i Vimentina.

Les troballes citològiques, tant morfològiques com immunohistoquímiques, junt amb l'absència de tumor primari en cap altre localització porten al diagnòstic de tumor neuroendocrí pancreàtic de cèl·lules clares.

Davant del diagnòstic es realitza pancreatectomia corporo-caudal i esplenectomia. A la peça quirúrgica, al cos-cua del pàncrees, s'identifica una lesió heterogènia amb àrees groguenques i àrees hemorràgiques, encapsulada, de 4.5x3.8 cm. Histològicament es tracta d'un tumor neuroendocrí ben diferenciat amb àrees de cèl·lules clares (40 %), de grau histològic intermig (G2), amb un índex proliferatiu del 6 % (valorat amb ki67) i positivitat intensa per cromogranina i sinaptofisina (Figura 3). La lesió infiltra teixit adipós peripancreàtic, presenta invasió linfovacular i absència de metàstasis en 8 ganglis examinats (pT3N0).

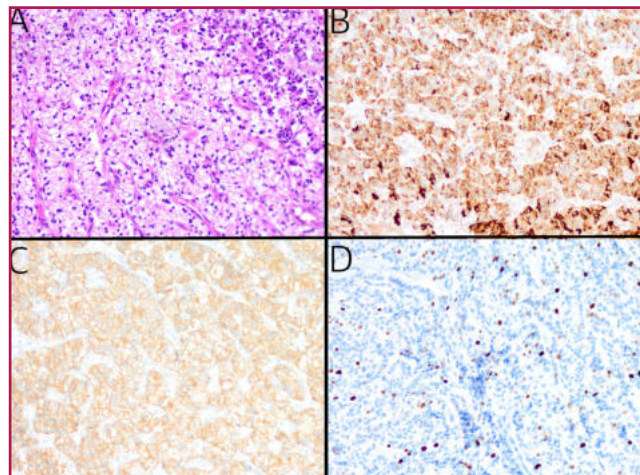


Figura 3. Peça: A (HE 200x), B (Cromogranina 200x), C (Sinaptofisina 200x), D (Ki67 200x) Àrea de cèl·lules clares del tumor neuroendocrí ben diferenciat, amb un índex proliferatiu del 6 % i positivitat intensa per cromogranina i sinaptofisina.

DISCUSSIÓ

La classificació de les neoplàsies neuroendocrines pancreàtiques reconeix la distinció entre tumors neuroendocrins (PanNETs), carcinomes neuroendocrins (PanNECs) i neoplàsies neuroendocrines mixtes (MiNEN).

Els PanNETs són tumors ben diferenciats, expressen marcadors immunohistoquímics de diferenciació neuroendocrina (cromogranina A, sinaptofisina i CD56) de manera intensa i se subclassifiquen en tres graus (G1, G2 i G3) en funció del número de mitosis i l'índex de proliferació (valorat mitjançant Ki67).

Els PanNECs són tumors d'alt grau per definició, expressen marcadors immunohistoquímics de diferenciació neuroendocrina però sovint amb menys intensitat; i se divideixen en carcinoma de cèl·lules petites i carcinoma de cèl·lules grans, en funció de les seves característiques citològiques. Els MiNEN solen correspondre a una combinació d'adenocarcinoma ductal amb carcinoma neuroendocrí poc diferenciats, rarament el component neuroendocrí és ben diferenciats. És important tenir en compte que no es recomana la valoració del ki67 en mostres citològiques, donat la variabilitat de representació de la lesió.

Hi ha nombroses variants morfològiques dels tumors neuroendocrins ben diferenciats. En la majoria d'aquestes es conserva al menys una de les tres característiques morfològiques clàssiques de l'estirp neuroendocrina (monotonia cel·lular, abundància citoplasmàtica o cromatina en sal i pebre). És important reconèixer-les pel repte diagnòstic que suposen i per l'evidència emergent de que poden tenir importància clínica. La variant rica en lípids es caracteritza per un citoplasma microvesicular abundant i pot no tenir les característiques nuclears típiques dels tumors neuroendocrins ben diferenciats. Els seus nuclis poden ser rodons amb cromatina finament granular; relativament petits i picnòtics; o inclús festonejats per les vesícules intracitoplasmàtiques.

Per altra banda, el pàncrees és un lloc comú de metastasis per carcinoma de cèl·lules renals, que es caracteritza per citoplasmes clars rics en lípids. En l'escenari d'una metastasi per carcinoma de cèl·lules renals normalment s'observa més pleomorfisme nuclear i és freqüent l'antecedent d'una massa renal o de carcinoma de cèl·lules renals. Per al diagnòstic diferencial d'aquestes dues entitats la immunohistoquímica és una eina essencial. El panell ha d'incloure tant marcadors neuroendocrins com marcadors de carcinoma de cèl·lules renals, tenint en compte que ambdós tumors poden expressar PAX8, CAIX i vimentina. A més, cal tenir en compte que ambdós poden ocórrer en associació amb la malaltia de Von Hippel-Lindau. En la literatura està reportada una major proporció de PanNETs CAIX positius en el marc d'un síndrome de von Hippel-Lindau respecte els PanNETs esporàdics; i que l'expressió de CAIX en PanNETs s'associa a factors de mal pronòstic.

En el nostre cas, les troballes citològiques mostren una neoplasia de cèl·lules clares que plantegen el diagnòstic diferencial entre un adenocarcinoma ductal pancreàtic, una neoplasia neuroendocrina pancreàtica i una metastasi de carcinoma renal. L'adenocarcinoma ductal de cèl·lules clares es poc probable donada la negativitat pels marcadors CK7 i CEA. La metastasi de carcinoma renal de cèl·lules clares presenta punts a favor com la freqüència de citoplasmes clars i la positivitat per CAIX, CK CAM5.2 i la vimentina, encara que aquest tumor expressaria PAX8 i no mostraria positivitat per marcadors neuroendocrins. Per últim, la positivitat de marcadors neuroendocrins i l'absència de carcinoma renal primari, afavoreixen el diagnòstic d'un tumor neuroendocrí pancreàtic de cèl·lules clares, encara que habitualment no expressen vimentina. ■

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 5th ed. France: International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. Robert D. Odze and John R. Goldblum. Surgical pathology of the GI TRACT, LIVER, BILIARY TRACT and PANCREAS. 4th ed. Canada: Elsevier; 2023.
3. Kasajima A, et al. Pathology diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; 22 (8): 586-93. DOI:10.1002/jhbp.208.
4. Joo Young Kim et al. Carbonic anhydrase 9 expression in well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasms might be associated with aggressive behavior and poor survival. Virchows Archiv. 2018; 472: 739-748. DOI: 10.1007/s00428-018-2353-x.
5. Ankur R Sangoi et al. PAX8 expression reliably distinguishes pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors from ileal and pulmonary well-differentiated neuroendocrine tumors and pancreatic acinar cell carcinoma. Modern Pathology. 2011; 24: 412-424.
6. Bo Zhou, et al. High vimentin expression with E-cadherin expression loss predicts a poor prognosis after resection of grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors. BMC Cancer. 2021; 21:334. DOI: 10.1186/s12885-021-08062-6.