

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS SECUNDARIO EN VAGINA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Marife Araujo¹, Carolina Espósito², Lina Figueira³, Kira Molina¹,
Jennifer De Pinho¹, Yohana Pérez¹, Pablo Dabed⁴.

RESUMEN: *El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas secundario en vagina es muy raro; sólo se han reportado 10 casos. Es muy infrecuente su localización en el tracto genital femenino; la población más susceptible son las mujeres postmenopáusicas. El objetivo de este trabajo es describir un caso clínico de una paciente de 49 años, en la que se diagnosticó carcinoma neuroendocrino de células pequeñas secundario en vagina. Se realizó una revisión de la literatura dada la poca frecuencia de esta patología.*

Palabras claves: *cáncer ginecológico, carcinoma vaginal, tumores neuroendocrinos, marcadores neuroendocrinos.*

ABSTRACT: *The small cell neuroendocrine carcinoma secondary in vagina is very rare; only 10 cases have been reported. Its location in the female genital tract is even more infrequent. The most susceptible population is postmenopausal women. The aim of this paper is to describe a case of a 49 years-old patient, who was diagnosed with small cell neuroendocrine carcinoma secondary in vagina. We reviewed the global literature given the rarity of this disease.*

Key Words: *female genital neoplasms, vaginal carcinoma, neuroendocrine tumours, neuroendocrine markers.*

1. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Caracas.

2. Médico Cirujano egresado de la Universidad Central de Venezuela.

3. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Adjunto del Servicio de Ginecología. Coordinadora del Curso de Ampliación de Disfunción y Cirugía Reconstructiva del Piso Pélvico. Coordinadora de la Unidad de

Patología Vulvar. Hospital Universitario de Caracas.

4. Profesor Instructor. Especialista en Anatomía Patológica. Sección de Patología Ginecológica. Instituto de Anatomía Patológica "José A. O'Daly". Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 02-05-2015

Aprobado: 14-10-2015

INTRODUCCIÓN

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas secundario en vagina es muy raro. Es muy infrecuente su localización en el tracto genital femenino; la población más susceptible son las mujeres postmenopáusicas¹⁻³.

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas en el tracto genital femenino es una entidad rara, que ha sido reportado en cérvix, endometrio, ovario, vagina y vulva en orden de frecuencia^{1, 3}. Basados en este hecho, la importancia de este caso clínico es la localización de este carcinoma en vagina, un sitio inusual de presentación del mismo, sin afectación primaria del cérvix. Con comportamiento similar al carcinoma de células pequeñas de pulmón⁴.

Los patrones histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales son similares a aquellos carcinomas originados en otros sitios primarios^{5, 6}. La presencia de células argentafines-argirofílicas, aunque en muy baja frecuencia, fue descrita en el tracto genital femenino por Fox et al. en 1964⁷. En todas las localizaciones mencionadas, el componente neuroendocrino del tumor mixto con componente de adenocarcinoma asociado, en mayor o menor proporción. En la literatura revisada se han encontrado 2 casos de tumor carcinoide maligno primario

de vagina⁷, y sólo se han reportado 10 casos de éstos secundario en vagina¹⁻³. El caso que presentamos corresponde a un tumor neuroendocrino secundario en vagina poco frecuente, nuestra paciente fue sometida a una revisión orgánica exhaustiva, con el fin de determinar el posible origen primario en otra localización, en especial tracto digestivo y respiratorio, correspondiendo estos a los lugares más probables en frecuencia de este tipo de tumor, los cuales fueron descartados a través de estudios de extensión e inmunohistoquímica.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 49 años de edad, quien acudió asintomática a control ginecológico, sin antecedentes patológicos.

Examen físico

Se evidenció en cuello lesión redondeada, móvil, no adherida a planos profundos, de 2 x 2 cm, unilateral izquierda (Figura 1).

Se realizó especuloscopia donde se observó tumor en 1/3 superior y lateral derecho de vagina de 2 x 1 cm, de color rojo pardo, friable (Figura 2); cuello macroscópico y colposcópicamente sin lesiones. Tacto: vagina con tumor con características ya descritas, no doloroso, ligeramente indurado en la región perilesional; útero en

retroversoflexión (RV) intrapélvico. Tacto recto-vaginal: masa en fondo de saco de Douglas. Se tomó biopsia de lesión en vagina y ganglio cervical; y se realizaron estudios de extensión.

Exámenes complementarios

En la ecografía transvaginal se evidenció: útero en RV, de contornos regulares, ecopatrón miometrial homogéneo, línea endometrial homogénea, de 5 mm. Ovario izquierdo de 29 x 29 x 40 mm con volumen de 17,07 cc y ovario derecho de 69 x 68 x 59

mm con volumen de 124 cc, de aspecto quístico, que deja reforzamiento posterior (Figura 3). Se realizó tomografía axial computarizada de pelvis con doble contraste, donde se observó lesión de 3.78 x 3.85 cm en ovario derecho, además de observar metástasis ganglionar y ósea (Figura 4).

Los resultados de biopsia e inmunohistoquímica reportaron carcinoma neuroendocrino de células pequeñas metastásico en vagina, positivo para enolasa neuroespecífica, cromogranina y citoqueratina AE1/AE3 (Figura 5-8).



Figura 1. Lesión en hemicuello izquierdo. Adenopatía cervical izquierda de aspecto redondeado, móvil, no adherido a planos profundos, de 2 x 2 cm, unilateral.

**CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS SECUNDARIO EN VAGINA.
A PROPÓSITO DE UN CASO.**



Figura 2. Lesión en 1/3 superior derecho de vagina. Especuloscopia donde se evidencia tumor en 1/3 superior y lateral derecho de vagina de 2 x 1 cm, de color rojo pardo, friable; cuello uterino macroscópico y colposcópicamente sin lesiones.

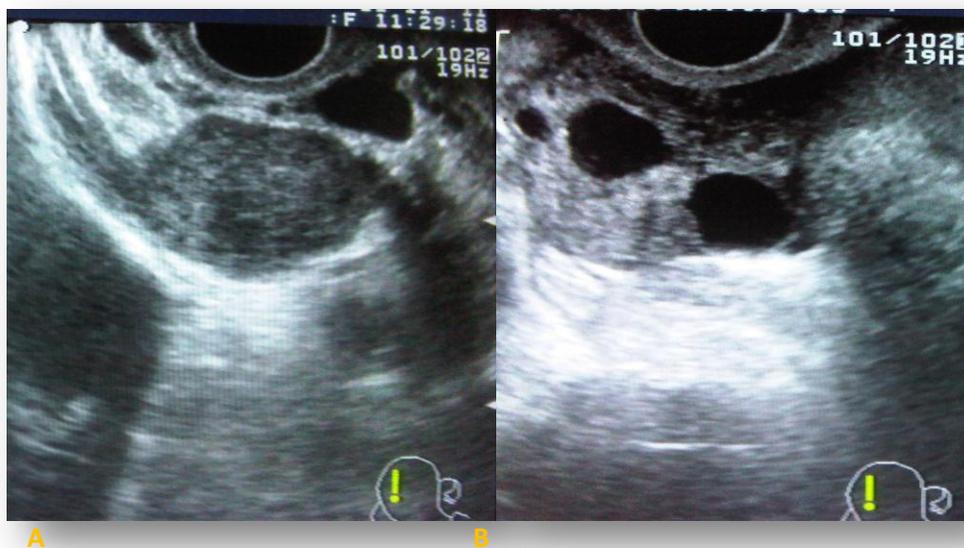


Figura 3. A: Ovario izquierdo: 29 x 29 x 40 mm Vol. 17,07 cc. B: Ovario derecho: 69 x 68 x 59 mm Vol. 124 cc. Ecografía transvaginal con sonda de 7.5 MHz donde se evidencia ovario izquierdo (A) de 29 x 29 x 40 mm con volumen de 17,07 cc y ovario derecho (B) de 69 x 68 x 59 mm con volumen de 124 cc, de aspecto quístico, que deja reforzamiento posterior.

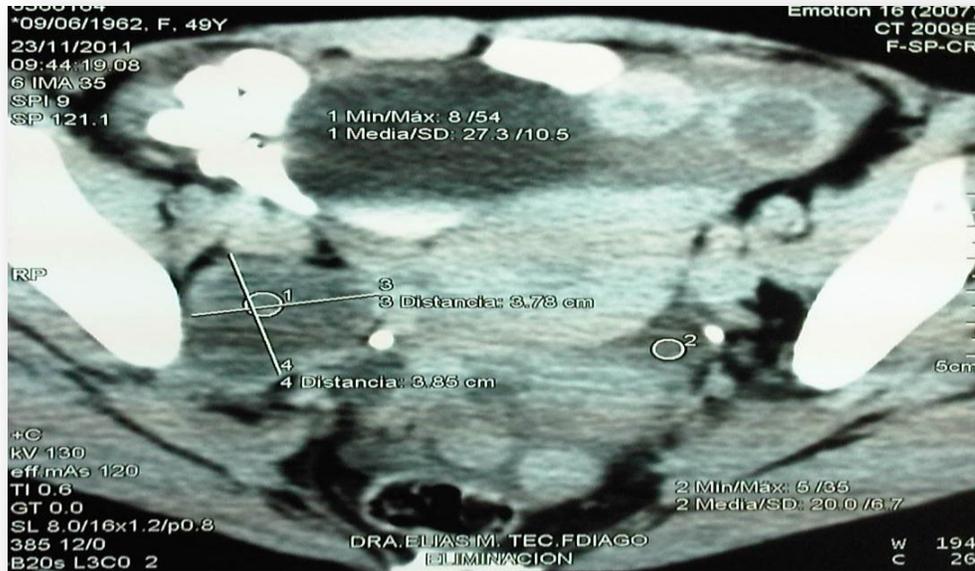


Figura 4. TAC de pelvis. Tomografía axial computarizada de pelvis con doble contraste, donde se observa lesión de 3.78 x 3.85 cm en ovario derecho, además de observar metástasis ganglionar y ósea.

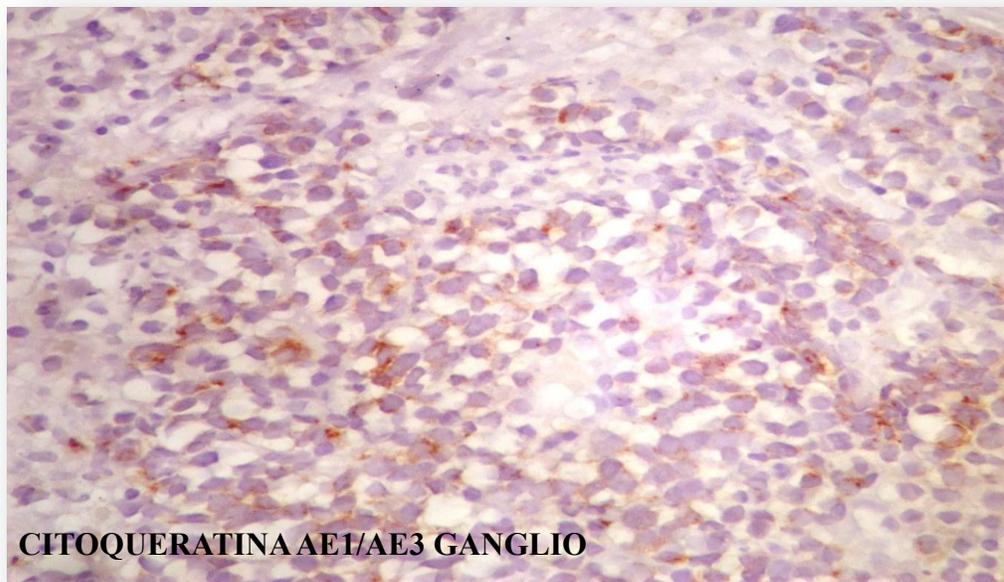


Figura 5. Inmunohistoquímica de ganglio. Método de Tinción: Citoqueratina AE1/AE3 a x400. Tejido: Biopsia de ganglio cervical. Tumor de células ovaladas o redondas, pequeñas, agrupadas con escaso citoplasma con marcaje positivo para Citoqueratina AE1/AE3.

**CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS SECUNDARIO EN VAGINA.
A PROPÓSITO DE UN CASO.**

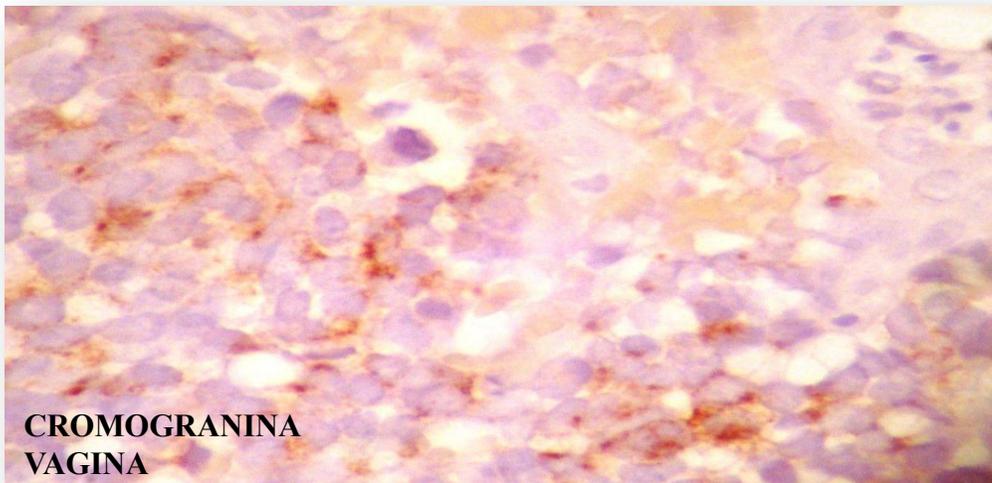


Figura 6. Inmunohistoquímica de vagina. Método de Tinción: Cromogranina a x400. Tejido: Biopsia de vagina. Marcaje positivo para Cromogranina, donde se evidencian células reactivas, específicas de tumores neuroendocrinos. Se observan típicamente manchas de cromogranina que son catalogadas como marcador pan-endocrino.

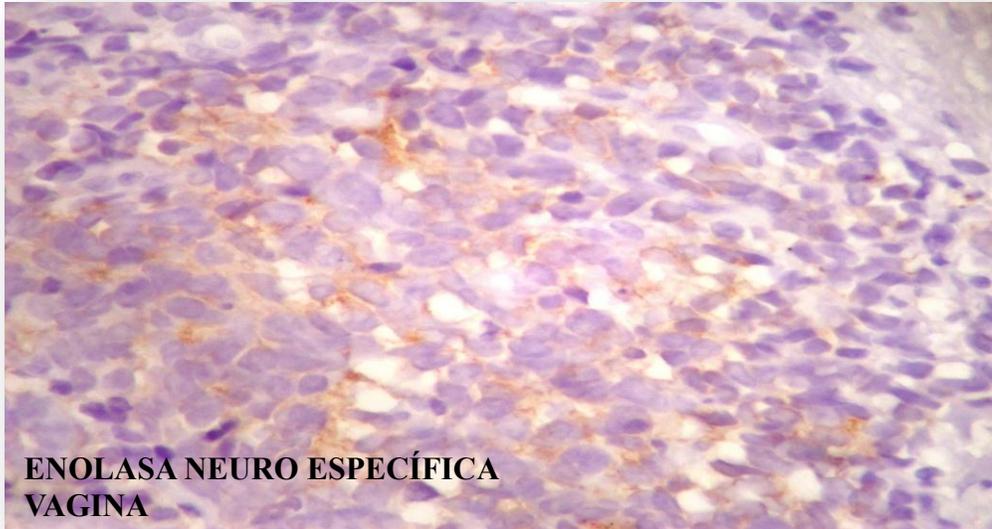


Figura 7. Inmunohistoquímica de vagina. Método de Tinción: Enolasa Neuroespecífica a x400. Tejido: Biopsia de vagina. Marcaje positivo para Enolasa neuroespecífica, donde se evidencian gran celularidad positiva para dicha enzima que es catalogada como marcador neuroendocrino y neuroectodérmico.

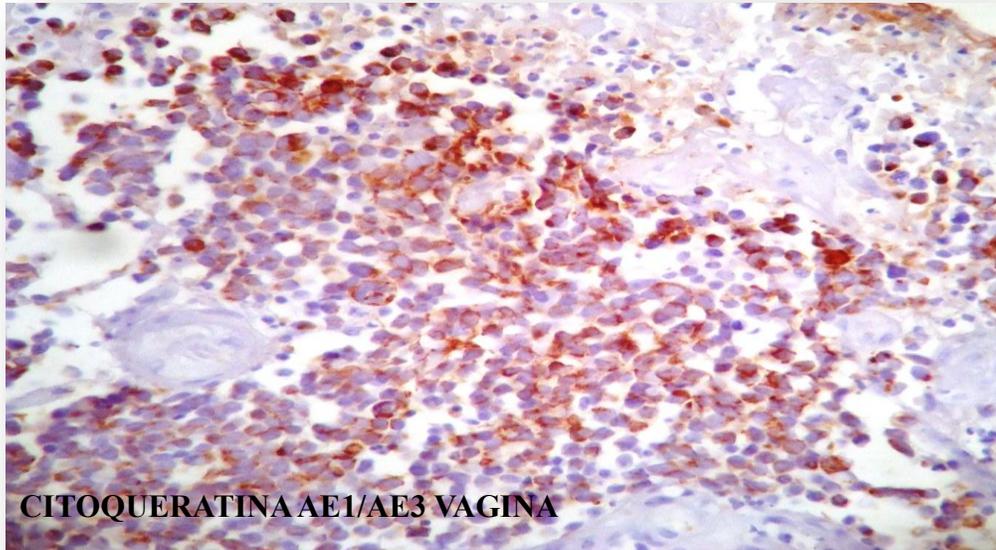


Figura 8. Inmunohistoquímica de vagina. Método de Tinción: Citoqueratina AE1/AE3 a x200. Tejido: Biopsia de vagina. Tumor de células ovaladas o redondas, pequeñas, agrupadas con escaso citoplasma con marcaje positivo para Citoqueratina AE1/AE3.

Durante su hospitalización se descartó origen primario de pulmón y tracto digestivo. Además, se evidenció deterioro franco del estado general, metástasis en cuero cabelludo e imposibilidad para la marcha, lo que impidió realizar laparotomía exploradora diagnóstica y concluir origen primario del mismo.

Sin embargo, con ayuda de la inmunohistoquímica y los estudios de extensión, se concluyó como carcinoma neuroendocrino de células pequeñas secundario en vagina.

Tratamiento

La paciente recibió tratamiento agresivo

con radioterapia local y quimioterapia combinada, recibiendo esquema con cisplatino y etopósido.

A pesar de recibir el tratamiento oportuno, en vista de lo raro de este tipo de tumor, y el pobre pronóstico del mismo, luego de 3 meses de recibir radioterapia y quimioterapia combinada, la paciente cursó con deterioro físico, rápidamente progresivo y posteriormente la muerte.

DISCUSIÓN

Los tumores primarios de la vagina son muy infrecuentes, en especial si solo hablamos de los tumores malignos primarios, los cuales representan el 1-2 % de todos los

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS SECUNDARIO EN VAGINA.

A PROPÓSITO DE UN CASO.

tumores malignos ginecológicos. De estos tumores existen diversos patrones de diferenciación celular como el carcinoma escamoso (el más frecuente), el adenocarcinoma, carcinoma mixto y el carcinoma neuroendocrino por nombrar algunos. Los tumores neuroendocrinos son más frecuentes en el tracto genital femenino que en el masculino, la mayoría son carcinomas de células pequeñas de útero o carcinomas ováricos ^{1,2}.

En 1972 fue descrito por primera vez el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas primario en el tracto genital femenino en cérvix y útero. En 1984 fue descrito por primera vez el caso de una paciente con carcinoma de células pequeñas en vagina que fue confirmado por inmunohistoquímica como un tumor con características neuroendocrinas ¹⁻³.

El origen de las células neuroendocrinas no está del todo claro. Sin embargo, existen diversas teorías como que son células que derivan de la cresta neural, por las características citoquímicas, o que derivan del tejido endodérmico aberrante en vagina. A pesar de que su origen no es claro, los tumores neuroendocrinos en el tracto genital femenino poseen relevancia debido a su agresividad y alta tasa de metástasis a distancia ⁸, tal y como lo expresa Joseph et

al. en su publicación. En nuestro caso clínico es evidente la progresión rápida y deterioro del estado general de la paciente con evolución tórpida, haciéndose notar las múltiples manifestaciones clínicas, que a pesar de ser evidentes, no son concluyentes para el diagnóstico. Por otra parte, es fundamental la correlación histopatológica e inmunohistoquímica para el diagnóstico definitivo en este caso.

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas en vagina, tanto primario como secundario, es muy infrecuente, solo se han reportado 26 casos en la literatura médica mundial. Este tipo de estirpe celular es muy parecida al carcinoma de células pequeñas de pulmón, el cual es mucho más frecuente y debe siempre descartarse como el tumor primario en una paciente en la que se evidencie tumor de células pequeñas en vagina ¹⁻³.

Su localización en el tracto genital femenino es rara; la población más susceptible son las mujeres postmenopáusicas. La diseminación es extensa y rápida a todos los órganos y sistemas del cuerpo ^{1-3,8}.

La clínica presente en pacientes con este tipo de tumor va desde el hallazgo incidental de la lesión al examen control de la paciente que viene asintomática a consulta, hasta

dolor abdominal y/o pélvico, dispareunia, sangrado genital, incluso presencia de síntomas en otros sistemas, si el tumor ya ha hecho metástasis a distancia ¹⁻³. Tal como se señala en este caso clínico, la paciente acudió asintomática para control ginecológico, posteriormente presentando dolor lumbar que progresó tórpidamente hasta imposibilitar la marcha, por lo que las manifestaciones clínicas no son específicas de la localización exacta del tumor, sino que son usualmente consecuencia de las metástasis del mismo.

Histológicamente se caracteriza por células ovaladas o redondas, pequeñas, agrupadas con escaso citoplasma, con cromatina nuclear granular fina y ausencia de nucléolo. En cuanto a la inmunohistoquímica la citoqueratina es usualmente requerida para confirmar el origen epitelial del tumor y excluir tumores de células pequeñas azules como el linfoma y el sarcoma ^{5, 6, 8}. Tal como ocurrió en este caso clínico, el cual sirvió para orientar el diagnóstico anatómico patológico e incluir otros marcadores neuroespecíficos, con los cuales se llegó al diagnóstico definitivo.

De los marcadores neuroendocrinos no hormonales, el más específico es la enolasa neuroespecífica, seguido de la cromogranina y la sinaptofisina ^{5, 6}. En el caso de esta

paciente 2 de estos marcadores resultaron positivos (enolasa neuroespecífica y cromogranina), con lo que se determinó la especificidad de la estirpe tumoral.

El tratamiento agresivo con radioterapia local o regional combinada con quimioterapia sistémica es el recomendado debido a las altas tasas de metástasis tempranas. Usualmente son usados 2 regímenes: ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina o cisplatino y etopósido. La tasa de supervivencia libre de enfermedad posterior al tratamiento es de 15 a 20% a los 2 años ^{1-3, 8}. Sin embargo, en este caso, a pesar de recibir el tratamiento oportuno, su evolución no fue satisfactoria.

El pobre pronóstico que se ha asociado con los carcinomas neuroendocrinos del tracto genital ha provocado que el reconocimiento del mismo sea de gran importancia y relevancia clínica ⁸.

En conclusión, esta patología además de ser infrecuente, de difícil diagnóstico y ameritar de correlación histopatológica para el mismo, la evolución de estos pacientes es tórpida y la supervivencia es muy pobre a pesar del buen manejo y el diagnóstico oportuno.

REFERENCIAS

1. Bhalodia JN, Kapapura DV, Parekh MN. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of vagina: a rare case report. *Pathology Research*

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS SECUNDARIO EN VAGINA.

A PROPÓSITO DE UN CASO.

International [Internet]. 2011 [citado 28 Enero 2013]; 2011: 1-3. Disponible en:

<http://www.hindawi.com/journals/pri/2011/306921/>

2. Bing Z, Levine L, Lucci JA, Hatch SS, Eltorky MA. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina: a clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128: 857–862.

3. Singh V, Singh H, Leong C, Hwang R, Noguera WI. Vaginal small cell carcinoma: case report and review of literature. *New York Medical Journal* [Internet]. 2008 [Citado 30 Enero 2013]; 3 (1). Disponible en: <http://newyorkmedicaljournal.org/1/Articles/singh4-08.htm>

4. Valencia C, Figuero M. Carcinoma neuroendocrino: reporte de caso. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2003; 49: 131-133.

5. Nogales F, Talerman A, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA, Devouassoux-Shisheboran M. Germ cell tumours: tumors of the ovary and peritoneum. *Pathology and Genetics of Tumours of the Brest and Femal Genital Organs.* 2003: 163-181.

6. **Scully RE**, Young RH, Clement PB. Germ cell tumors: general features and primitive forms. In: *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament.* 3rd series. Washington DC: AFIP; 1998. p 245-255.

7. Sánchez-Arca ME, Pérez Valcarcel J, Casal AM, Íñiguez. Tumor carcinoide de vagina. *Clin Invest Gin Obst.* 2008; 35 (1): 32-34.

8. Joseph RE, Enghardt MH, Doering DL, Brown BF, Shaffer DW, Raval HB. Small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. *Cancer.*

1992; 70 (4): 784-789.

CORRESPONDENCIA: Marife Araujo. Servicio de Ginecología. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela. Teléfono: 0414 7151343. Dirección de correo electrónico: marife2549@hotmail.com.