

F. Raga^{a,c}
L. Alfaro^b
E.M. Casañ^a
A. Leal-Benevent^a
F. Bonilla^a
F. Bonilla-Musoles^{a,c}

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital 9 de Octubre. Valencia. España.

^cDepartamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Correspondencia:

Dr. D. F. Raga Baixauli. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: raga_fra@gva.es

Fecha de recepción: 30/8/04

Aceptado para su publicación: 25/10/04

RESUMEN

Las metástasis ováricas de tumores apendiculares son excepcionales. Presentamos el caso de una mujer de 38 años con una tumoración ovárica bilateral sometida a histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral, apendicectomía y omentectomía. El estudio anatomo-patológico reveló la presencia de un tumor de Krukenberg secundario a un adenocarcinoid oculto de apéndice. Asimismo, se realiza una actualización de estos casos.

PALABRAS CLAVE

Tumor de Krukenberg. Apendicular. Adenocarcinoid.

ABSTRACT

Ovarian metastasis from appendiceal neoplasms are rare. We present the case of a 38-year-old woman with bilateral ovarian tumors who underwent bilateral salpingo-oophorectomy, total hysterectomy, appendectomy and omentectomy. Pathological

Tumor de Krukenberg secundario a adenocarcinoid apendicular

Krukenberg tumor secondary to appendiceal adenocarcinoid

diagnosis was Krukenberg tumor from an occult appendiceal adenocarcinoid. We also review the literature on this topic.

KEY WORDS

Krukenberg tumor. Appendix. Adenocarcinoid.

INTRODUCCIÓN

El tumor de Krukenberg designa una neoplasia ovárica, generalmente bilateral, y casi siempre metástásica, caracterizada por la presencia de células con morfología en anillo de sello y citoplasmas repletos de mucina¹. Estas células tumorales se hallan rodeadas por una intensa reacción fibrosa estromal ovárica.

El origen del tumor de Krukenberg se localiza, en la mayoría de los casos (por encima del 70%), en un adenocarcinoma gástrico². Otros adenocarcinomas de origen intestinal, pancreático, mamario, vesical, etc.³, pueden ser ocasionalmente la fuente de las metástasis ováricas.

Algunos casos de tumor de Krukenberg descritos son secundarios a una neoplasia apendicular, bien a

462 un adenocarcinoma convencional de tipo intestinal, bien a uno de tipo mucinoso, o bien a uno de células en anillo de sello. Sin embargo, también los tumores carcinoides apendiculares pueden ser responsables de metástasis ováricas^{4,5}.

El carcinoide es el tumor apendicular más frecuente. Se identifica entorno a 1 por cada 300 piezas de apendicectomía extirpadas, y en muchos casos es un hallazgo incidental o bien asociado a una apendicitis aguda por obstrucción de la luz⁶. Puede dividirse en varios tipos a partir de su patrón histopatológico. El más común es el carcinoide insular, que posee nidos sólidos de células pequeñas, monomorfas, con escaso atipismo. Algunos tumores carcinoides presentan rasgos de diferenciación glandular y se les designa como adenocarcinoides. Entre ellos se reconoce una variante tubular y otra que posee células caliciformes o células con morfología en anillo de sello. Esta última variedad de tumor carcinoide mucinoso es más agresiva que la forma insular habitual, y de ella derivan la mayor parte de las metástasis de los tumores carcinoides apendiculares⁶.

Los tumores carcinoides metastásicos a ovario son muy infrecuentes, representan en torno al 1% de todas las metástasis ováricas, y pueden derivar de primarios en el apéndice, el intestino delgado, el colon, el pulmón o el estómago⁵.

Presentamos un caso de tumor de Krukenberg, en el que la neoplasia primaria procedía de un adenocarcinoma apendicular de variedad de células en anillo de sello. Asimismo, realizamos una revisión de la bibliografía sobre el tema.

CASO CLÍNICO

Paciente de 42 años, grávida 2 para 2, eumenorreica, que en la revisión ginecológica anual es diagnosticada de tumoración anexial, por lo que es remitida a nuestro centro para completar el estudio y su tratamiento. La paciente no refiere antecedentes medicoquirúrgicos de interés. En la exploración ginecológica presenta una tumoración ovárica bilateral.

Al practicar el estudio ecográfico vaginal se pone de manifiesto un útero de características normales, junto con la presencia de unas tumoraciones ováricas de características sólidas (ovario derecho de 4,5 cm y ovario izquierdo de 6,6 cm). Se objetiva una discreta ascitis. El estudio Doppler pone de ma-

nifiesto una gran vascularización en ambas masas ováricas, con presencia de flujos vasculares de baja resistencia (IP: 0,78; IR: 0,36).

Ante la sospecha clínica de un posible tumor de Krukenberg se practica a la paciente una gastroscopia y una tomografía computarizada (TC) abdominopelviana, ambas con resultados negativos en enfermedad gastrointestinal. Asimismo, se practican mamografías para descartar el origen mamario, que también son negativas.

El estudio de marcadores tumorales pone de manifiesto un ligero incremento del CA-125 (54 U/ml). El resto de los marcadores tumorales practicados: (CA-15,3, AFP, CEA-19,9, gonadotropina coriónica humana [hCG]) son normales.

La paciente es sometida a una laparotomía, donde se evidencia la presencia de una ascitis discreta y unas tumoraciones ováricas bilaterales sólidas. No se objetivan otras alteraciones en otros órganos ni estructuras. Se procede a practicar un lavado peritoneal, seguido de una histerectomía con doble salpingo-ooftorectomía, omentectomía, apendicectomía y biopsia de ganglios paraaórticos.

La pieza de histerectomía revela endometrio de características proliferativas, sin rasgos anómalos. El apéndice aparentemente normal (fig. 1) muestra en el tercio medio obliteración de la luz con presencia de cordones epiteliales, de células de mediano tamaño, entremezclados con células mucosecretoras en anillo de sello (fig. 2). Los cordones neoplásicos se localizan principalmente en el área submucosa y se extienden por la serosa apendicular e incluso se aprecia invasión neural.

El estudio histológico muestra en ambos ovarios abundante estroma fibroso, escleroso, con fascículos de células fusiformes y abundante matriz colágena, entre en el que se identifican, de forma aislada, pequeños cordones de células epiteliales, así como algunas células mucosecretoras con morfología en anillo de sello. Los cordones epiteliales tienen un ligero atipismo con núcleos hiperchromáticos, sin nucleolo aparente y con una baja tasa mitótica (inferior a 1 mitosis por 10 campos de gran aumento), aunque de difícil cuantificación dado el gran predominio del componente estromal. Las células de morfología en anillo de sello se identifican de forma aislada o en relación con los cordones epiteliales. Muestran citoplasmas vacuolados amplios y pálidos, repletos de mucina, con núcleo excéntrico.



Figura 1. Pieza macroscópica: apéndice aparentemente normal.

Las secciones del epiplón revelan también microimplantes neoplásicos similares a los descritos. Las células en anillo de sello resultan positivas con técnica de PAS-Alcian, con coloración azulada, lo que indica presencia de mucopolisacáridos predominantemente de tipo ácido (intestinal).

El estudio inmunohistoquímico revela el mismo patrón para los nidos metastásicos ováricos y la tumoración apendicular con expresión de marcadores epiteliales: citoqueratina de amplio espectro (AE1-AE3), y antígeno epitelial de membrana (EMA). Se observa expresión de marcadores neuroendocrinos (enolasa y cromogranina A); y el antígeno carcinoembionario (CEA) es débilmente positivo, y el CA-125, negativo. La tumoración presenta un índice de proliferación con Ki-67 (MIB-1) en torno a 4%. No se observa immunotinción nuclear para p53 que sugiera mutación.

La paciente es sometida a quimioterapia postoperatoria con un protocolo de CAP-F (cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo). Por desgracia, a los 7 meses de la intervención la paciente desarrolla metástasis hepáticas y una carcinomatosis peritoneal difusa, y fallece a los 9 meses de la intervención.

DISCUSIÓN

El apéndice es excepcional como origen de un tumor de Krukenberg comparado con el estómago,

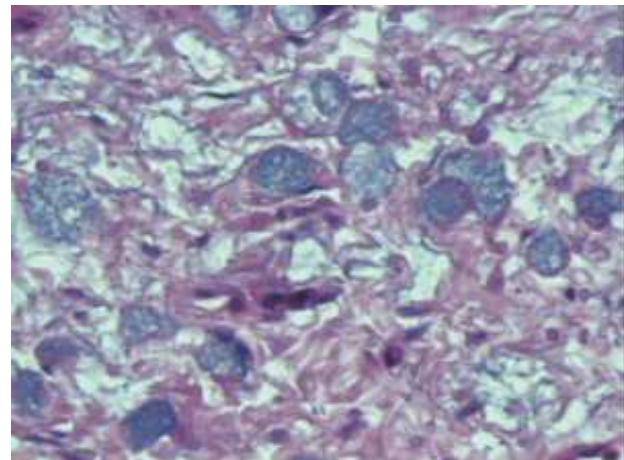


Figura 2. Imagen microscópica: células mucosecretoras en anillo de sello.

el colon, la mama y el tracto biliar¹. Así, hasta la fecha se han publicado en la literatura menos de 40 casos de metástasis ováricas procedentes de un tumor primario de apéndice⁴.

El carcinoide representa el tumor más frecuente del apéndice, y presenta un pronóstico favorable excepto en la variedad mucinosa^{4,5}. El tumor carcinoide, en su variedad mucinosa, comparte características histológicas y biológicas con el adenocarcinoma; así, el término *adenocarcinoid* se emplea para designar este tipo de tumoración apendicular⁷.

En los adenocarcinoides el estudio inmunohistoquímico es positivo para la cromogranina A (marcador neuroendocrino)⁴, tal y como sucede en nuestro caso, lo que demuestra que se trata de un tumor adenocarcinoid en lugar de un carcinoma.

El diagnóstico de una neoplasia primaria de apéndice como origen de un tumor de Krukenberg en el acto quirúrgico (laparotomía) suele ser excepcional^{5,6}, dado que en la gran mayoría de los casos el apéndice es macroscópicamente normal, tal y como aconteció en nuestro caso. Así, existen numerosos casos en que en la primera laparotomía no se practicó una apendicectomía y, por tanto, el diagnóstico de origen apendicular se vio retrasado a una segunda laparotomía o a un estudio *post mortem*⁴⁻⁸, lo que lleva a recomendar la práctica de una apendicectomía en los casos en que se sospeche un tumor de Krukenberg aun cuando el apéndice sea aparentemente normal.

464

Desde el punto de vista clínico, hay que destacar que los tumores adenocarcinoides de apéndice suelen tener un comportamiento muy agresivo⁴⁻⁸, tal y como aconteció en nuestro caso. Así, el 25% de todos los adenocarcinoides apendiculares presentan metástasis a distancia en el momento de su diagnóstico^{3,4}. Debemos tener presente que las diferencias biológicas entre un carcinoma y un adenocarcinoides son escasas y, por tanto, los términos *adenocarcinoides* o *carcinoide mucinoso* no deben inducir erróneamente al clínico a pensar que se trata de una variante histológica menos agresiva⁴.

El pronóstico de una paciente con un tumor apendicular de tipo carcinoide que presente metástasis ováricas en el momento del diagnóstico (tumor de Krukenberg) es realmente pobre. La gran mayo-

ría de las pacientes diagnosticadas hasta la fecha han presentado una supervivencia inferior al año desde el diagnóstico^{4,8}.

El tratamiento recomendado en este tipo de pacientes incluye la histerectomía con salpingo-ooferectomía bilateral, omentectomía y apendicectomía. Algunos grupos defienden la práctica de una hemicolectomía en lugar de una apendicectomía aislada, aunque no se ha demostrado una supervivencia superior en tales casos⁴. El tratamiento postoperatorio clásico que aconsejaba el empleo de 5-fluorouracilo y/o radioterapia ha sido desalentador en este tipo de pacientes. Recientemente, se ha empleado un régimen con cisplatino⁴ con buenos resultados, aunque en nuestro caso el empleo de este protocolo no evitó una evolución letal y de rápida progresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. En: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York: Springer; 1994. p. 939-74.
2. Alcobendas F, Vallet J, Sierra J, Osorio A, Sarró M. Tumor de Krukenberg de origen gástrico. Revisión del concepto y presentación de tres casos. Neoplasia. 1993;10:64-8.
3. Fuste P, Carreras R, Alameda F, Fernández I. Tumores de Krukenberg con distintos orígenes primarios. A propósito de tres casos. Oncología. 1997;20:98-101.
4. Mandai M, Konishi I, Suginami N, Kusakari T, Iwasaki T, Fujii S. Krukenberg tumor from an occult appendiceal adenocarcinoid: a case report and review of the literature. Eur J Obstet Ginecol Reprod Biol. 2001;97:90-5.
5. Kashani M, Levy M. Primary adenocarcinoma of the appendix with bilateral Krukenberg ovarian tumors. J Surg Oncol. 1983;22:101-5.
6. Tjalma WA, Schatteman E, Goovaerts G, Verkinderen L, Vanden Borre F, Keersmaekers G. Adenocarcinoid of the appendix presenting as a disseminated ovarian carcinoma. Surg Today. 2000;30:78-81.
7. Warkel RL, Cooper PH, Helwig EG. Adenocarcinoid, a mucin-producing carcinoid tumor of the appendix. A study of 39 cases. Cancer. 1978;42:2781-93.
8. Thomas R, Barnhill D, Worsham F, Hoskins W. Krukenberg tumor of the ovary from an occult appendiceal primary: case report and literature review. Obstet Gynecol. 1985;65:S95-8.