

Tumor miofibroblástico inflamatorio de vías biliares en un paciente pediátrico

Inflammatory myofibroblastic tumor of the biliary tract in a pediatric patient

Sofía Prado-Cucho^{1,a}, Lourdes Huanca-Amesquita^{2,b}

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

^a Residente de Anatomía Patológica, ^b Patóloga Oncóloga

Recibido: 20/07/2020 - Aprobado: 30/08/2020

ORCID: Sofía Prado-Cucho: <https://orcid.org/0000-0003-3042-0340>, Lourdes Huanca-Amesquita: <https://orcid.org/0000-0002-0692-3864>

RESUMEN

El tumor miofibroblástico inflamatorio es una neoplasia mesenquimal infrecuente, realizar el diagnóstico clínico así como el patológico por biopsias es un desafío. Presentamos un caso de un paciente pediátrico con tumor miofibroblástico inflamatorio localizado a nivel de las vías biliares. Se realizaron estudios de laboratorio así como imagenológicos en los cuales se planteó un diagnóstico inexacto, del mismo modo cuando se envió la muestra de la lesión para el análisis intraoperatorio a través de técnicas de congelación, el reporte microscópico también fue incorrecto. Sin embargo cuando se realizó la revisión de las láminas tras la inclusión de la lesión y complementando con estudios de inmunohistoquímica, se concluyó que la lesión correspondió a un tumor miofibroblástico inflamatorio.

Palabras clave: *Granuloma de células plasmáticas; Niño; Neoplasias hepáticas; Neoplasias de los conductos biliares (fuente: DeCS BIREME).*

ABSTRACT

The inflammatory myofibroblastic tumor is an infrequent mesenchymal neoplasm, making the clinical as well as the pathological diagnosis by biopsies is a challenge. We present a case of a pediatric patient with an inflammatory myofibroblastic tumor located at the level of the bile ducts. We sent the lesion sample for intraoperative analysis through freezing techniques, the microscopic report was also incorrect. However, when the plates were reviewed after the inclusion of the lesion and supplemented by immunohistochemical studies, it was concluded that the lesion corresponded to an inflammatory myofibroblastic tumor.

Keywords: *Granuloma, plasma cell; Child; Liver neoplasms; Bile duct neoplasms (source: MeSH NLM).*

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de Salud ⁽¹⁾, el tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) es una neoplasia mesenquimal rara, en cuanto a su comportamiento puede presentar infiltración local, recurrencia e inclusive metástasis a distancia. Fue descrito por primera vez por Umiker e Iverson en 1954 y a través de investigaciones se han descrito alteraciones características en la expresión del gen ALK (denominado quinasa del linfoma anaplásico), siendo éste un marcador importante en el diagnóstico de esta patología, además con el avance de los estudios moleculares actualmente se han determinado asociaciones con la fusión de otros genes, e inclusive éste se relacionó con el patrón de tinción en estudios de inmunohistoquímica y el pronóstico del paciente ⁽²⁾.

Se pueden observar en diferentes grupos de edad, con mayor frecuencia en niños y jóvenes. La localización a nivel pulmonar, región abdominal y

tejidos blandos de las extremidades, caderas y hombros son las más frecuentes. En los niños la localización a nivel hepático es infrecuente, siendo rara también la presentación entre todas las neoplasias hepáticas mesenquimales ⁽³⁻⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas son diversas, dependen asimismo de la localización y el tamaño de la lesión, algunos pacientes pueden estar asintomáticos o presentar fiebre, escalofríos, dolor de espalda o dolor abdominal, etc. ⁽²⁻⁴⁾.

El diagnóstico de esta lesión es muy desafiante tanto desde el punto de vista clínico así como al realizar el estudio histopatológico de pequeñas muestras por técnicas de congelación ⁽²⁾.

Macroscópicamente se presenta como una masa bien circunscrita, de aspecto sólido, color pardo claro, con un área central fibrosa o calcificada que semeja una cicatriz, entre otras características. Microscópicamente

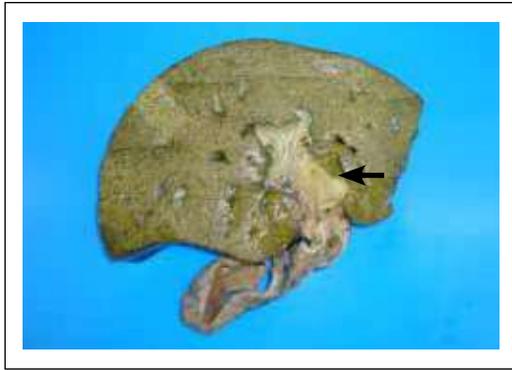


Figura 1. La presente imagen corresponde a la fotografía de la pieza quirúrgica al realizar los cortes, evidenciándose la lesión (flecha) localizada a nivel de conducto hepático derecho con infiltración del conducto hepático común extendiéndose hasta el parénquima hepático.

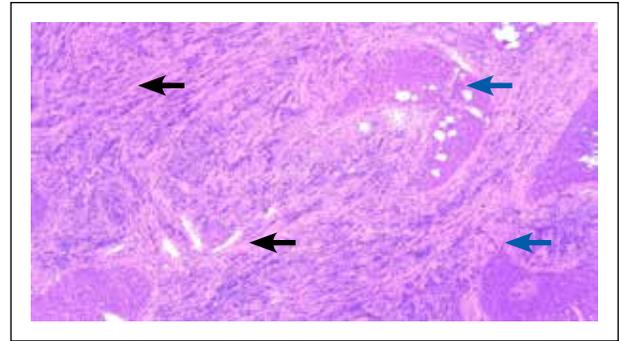


Figura 2. Imagen microscópica de la muestra procesada a través de técnicas de congelación. Hematoxilina-Eosina 4x. En la vista panorámica se observó la infiltración del parénquima hepático (flecha azul) por la neoplasia (flecha negra), la cual se dispone en haces en diferentes direcciones y se encuentra conformada por células pequeñas a medianas.

se observa proliferación de miofibroblastos (células fusocelulares elongadas y rechonchas), entremezcladas con células inflamatorias (células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, entre otras) en un estroma que puede presentar desde cambios mixoides a colagenosos, dispuestos en patrones: el vascular-mixoide, fusocelular compacto y fibroso hipocelular. En cuanto a las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) es característica la marcación para ALK⁽²⁻⁴⁾.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección y en cuanto al pronóstico algunos autores con los avances moleculares han determinado que éste dependería del tipo de fusión del gen ALK⁽²⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 7 años quien acudió a nuestra institución el 2012 por presentar fiebre, ictericia, prurito, hepatomegalia y dolor abdominal. Los exámenes de laboratorio revelaron las siguientes alteraciones: anemia leve (9 g/dL), hiperbilirrubinemia total (20 mg/dL) a predominio de la bilirrubina conjugada y

los valores de las enzimas hepáticas fueron TGP: 50 UI/L, TGO: 130 UI/L, GGT: 1 068 UI/L. Marcadores para antígenos anti-hepatitis B fueron negativos. Se le realizó una colangiografía observándose estenosis a nivel del conducto hepático derecho y se planteó como diagnóstico preoperatorio a descartar un tumor de Klatskin. En el estudio macroscópico a nivel del conducto hepático derecho se observó una tumoración de 3,5x3,0x1,7 cm, la cual se extendió al conducto hepático común, comprometiendo también el hígado (ver Figura 1).

La lesión fue de color pardo amarillento, de consistencia firme y aspecto sólido. Se envió un fragmento de la lesión para estudio por biopsia de congelación, la cual se respondió como proliferación fibrosa e inflamación crónica (ver Figuras 2 y 3).

Posteriormente al realizar el muestreo y la inclusión de más áreas de la lesión y visualizar las láminas en Hematoxilina-eosina (HE), se observó una proliferación de aspecto fusocelular con un componente inflamatorio y un estroma conformado por fibras de colágeno. Las células fusocelulares tienen la apariencia

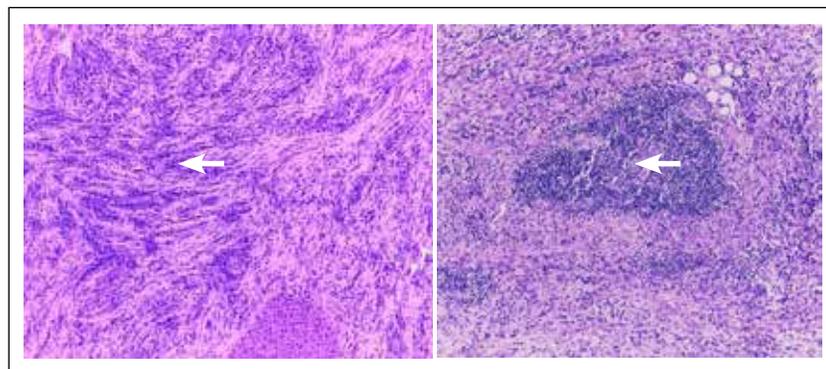


Figura 3. Imagen microscópica de la muestra procesada a través de técnicas de congelación. hematoxilina-eosina 10x. a) Al evaluar a un mayor aumento se pudo apreciar el componente inflamatorio de la neoplasia, el cual se localizó a manera de haces (flecha). b) Observándose también la disposición en acúmulos linfoides (flecha), característica que también forma parte de esta neoplasia. Asimismo se evidenció un componente de células de aspecto fusocelular entremezclado con el componente inflamatorio.

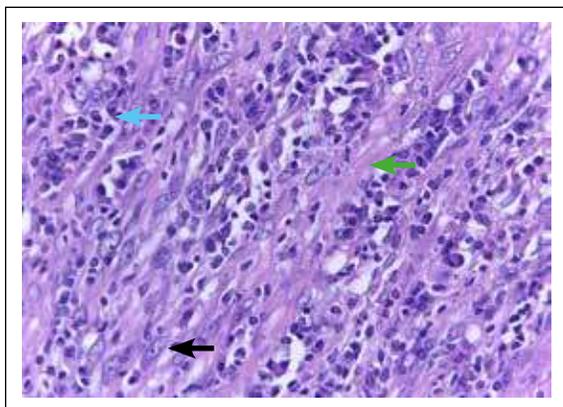


Figura 4. Imagen microscópica en hematoxilina-eosina 40X. Se puede apreciar proliferación de células de aspecto miofibroblástico (flecha de color negro), acompañados de infiltrado inflamatorio a predominio de plasmocitos (flecha de color azul) y estroma con fibras de colágeno (flecha de color verde).

de miofibroblastos con núcleos de aspecto vesiculoso y nucléolos moderadamente prominentes, no se observa atipia, mitosis frecuentes o apoptosis, las células inflamatorias son a predominio de plasmocitos y algunos linfocitos (ver Figura 4).

A través de técnicas de IHQ se observó tinción positiva para para actina, ALK (patrón citoplasmático difuso) y desmina (focal), fue negativa para pankeratina (ver Figura 5). Por lo tanto se diagnosticó como Tumor miofibroblástico inflamatorio con patrón fusocelular compacto.

DISCUSIÓN

Como se ha descrito el diagnóstico de esta patología es un desafío. Por este motivo consideramos importante conocer las características clínico-patológicas para poder realizar el diagnóstico diferencial de lesiones hepáticas y de vías biliares en pacientes pediátricos,

puesto que esta neoplasia y las localizaciones mencionadas son infrecuentes.

Los TMI se pueden presentar en cualquier edad, en un estudio realizado por Guoxiang et al. ⁽³⁾ reportaron 92 pacientes de 0 a 83 años y señalaron que los grupos de 0 a 5 años, 36 a 40 años y más de 50 años fueron los de mayor frecuencia. Otros investigadores tales como López et al. ⁽⁶⁾, Casanova et al. ⁽⁷⁾, Dalton et al. ⁽⁸⁾ y Wang et al. ⁽⁹⁾, realizaron estudios enfocados en población pediátrica, en los cuales la edad de los casos localizados a nivel hepático no tuvo predilección por ningún subgrupo. Es importante además mencionar el estudio de Tang et al. ⁽¹⁰⁾ analizaron 64 pacientes con TMI hepático en el cual la edad promedio fue de 49 años.

La localización más frecuente según el estudio de Guoxiang et al. ⁽³⁾ son los tejidos blandos, seguido de la región abdomino-pélvica, mientras que a nivel hepático tan sólo se registró 1 de 92 pacientes y no se reportaron a nivel de vías biliares. López et al. ⁽⁶⁾ y Dalton et al. ⁽⁸⁾ mencionaron que la principal localización fue a nivel del abdomen, a nivel hepático se reportó 1 y 2 casos respectivamente. Ramesh et al. ⁽¹¹⁾ y Casanova et al. ⁽⁷⁾ observaron que la principal localización fue pulmonar y tan sólo se registró 1 de 60 casos a nivel hepático en el último estudio.

En el estudio de Tang et al. ⁽¹⁰⁾ las lesiones hepáticas presentaron como principales síntomas el dolor abdominal (53%) y fiebre (43%). Asimismo al realizar estudios de imágenes en tan sólo el 8% se pudo realizar un diagnóstico acertado previo al operatorio, mientras que en el 60% se reportó como una lesión maligna.

Dalton et al. ⁽⁸⁾ realizó un estudio con una población menor de 18 años y evidenció leucocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación y el incremento de la proteína C reactiva, en nuestro estudio también se registró leucocitosis pero en un solo caso. Cabe

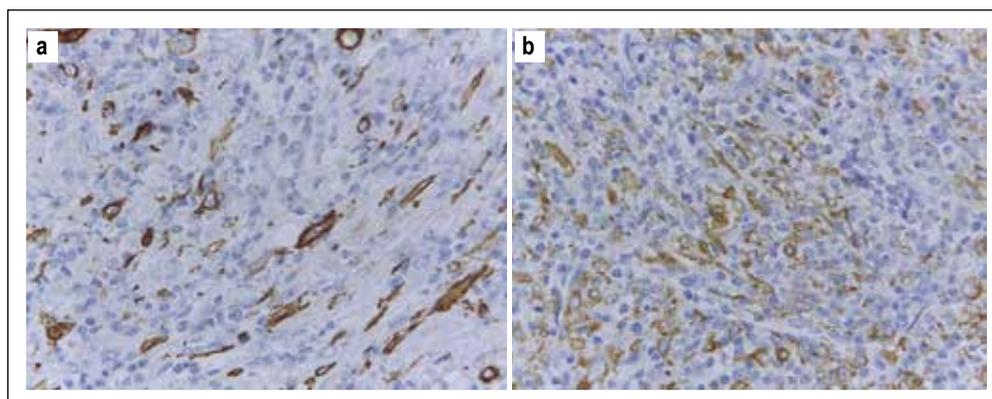


Figura 5. Imágenes microscópicas de inmunohistoquímica 40X a) IHQ-Actina 40 X. Se observa una tinción positiva en miofibroblastos. b) IHQ-ALK 40X. El patrón de tinción para ALK fue citoplasmático difuso.

destacar que 25 pacientes de 64 pacientes del estudio de Tang *et al.*⁽¹⁰⁾ fueron portadores de hepatitis B y se 6 casos fueron diagnosticados con cirrosis hepática.

Otro punto que queremos destacar es el diagnóstico que se realiza a través de biopsias, en nuestra institución se realizaron por técnicas de congelación y fue inexacto en ambos, así también se ha registrado en el estudio de Dalton *et al.*⁽⁸⁾ quien analizó 32 pacientes con lesiones en diferentes localizaciones, a 15 de estos se les realizó biopsias preoperatorias, 7 con aguja y 8 incisionales, de las cuales 3 y 1 caso fueron diagnosticadas de manera inexacta respectivamente (fascitis nodular, rabdomiosarcoma y metaplasia escamosa con infiltrado linfohistiocitario).

En el estudio de López *et al.*⁽⁶⁾ realizado en pacientes pediátricos en patrón más frecuente del TMI fue el tipo mixoide, asimismo se observaron estos resultados en la investigación de Tang *et al.*⁽¹⁰⁾, de los 64 TMI de hígado, 34 presentaron patrón mixoide, 26 celular y 4 fibroso. No se ha encontrado asociación con el pronóstico. En el caso presentado el tipo histológico fue fusocelular compacto. Los diagnósticos diferenciales planteados fueron neoplasias de estirpe muscular, sin embargo la tinción para desmina fue negativa, asimismo consideramos descartar proliferaciones histiocíticas-dendríticas, sin embargo los marcadores para s100, cd21 y cd23 también resultaron negativos. Se realizó además tinción de keratina para descartar carcinomas de aspecto sarcomatoide.

En lo que respecta a la tinción del ALK, Lopez *et al.*⁽⁶⁾ registraron que 11 de 12 casos fueron positivos, observándose distintos patrones de tinción, en el patrón mixoide 3 presentaron tinción dot like, 2 citoplasmática difusa y 1 caso con tinción citoplasmática granular. Es importante analizar el tipo de patrón ya que se asociado a la fusión con diferentes genes TPM3, TPM4, CARS, CLTC y RANBP2 y tener en cuenta que el patrón de tinción tipo dot-like se ha asociado con una morfología de células redondas a epiteloide y peor pronóstico, sin embargo no en todos los establecimiento de salud se realiza la confirmación a través de estudios genéticos^(6,12). En el presente caso se observó una tinción citoplasmática difusa, cuya tipo de tinción por la literatura revisada aún no se ha establecido su influencia en el pronóstico de los pacientes.

En cuanto a la evolución, el paciente acudió a su último control el año 2018, no evidenciándose recurrencia local ni metástasis.

Conflicto de intereses: Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Umiker W, Iverson L. Tumores pulmonares postinflamatorios: informe de cuatro casos que simulan xantoma, fibroma o tumor de células plasmáticas. *J Thorac Surg.* 1954;28:55-62.
2. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F. Clasificación de tumores según la OMS de tejidos blandos y huesos. 4ª ed. Lyon: Prensa IARC, 2013.
3. Guoxiang F, Chuchu X, Nianfang Y, Jianzhong G, Jiang H, Han X. Inflammatory myofibroblastic tumor: A demographic, clinical and therapeutic study of 92 cases. *Math Biosci Eng.* 2019;16(6):6794-6804. doi: 10.3934/mbe.2019339
4. Casanova M, Brennan B, Alaggio R, Kelsey A, Orbach D, van Noesel M, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer.* 2020;127:123-129. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.021.
5. Saeed O, Saxena R. Primary mesenchymal liver tumors of childhood. *Diagn Pathol.* 2017;34(2):201-207. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.016.
6. Lopez-Nunez O, John I, Panasiti R, Ranganathan S, Santoro L, Grélaud D, et al. Infantile inflammatory myofibroblastic tumors: clinicopathological and molecular characterization of 12 cases. *Mod Pathol.* 2020;33:576-590. doi: 10.1038/s41379-019-0406-6
7. Casanova M, Brennan B, Alaggio R, Kelsey A, Orbach D, Van Noesel M, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer.* 2020;127:123-129. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.021
8. Dalton B, Thomas P, Sharp N, Manalang M, Fisher J, Moir C, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2016;51(4):541-544. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.11.015
9. Wang Z, Zhao X, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X. Análisis de las características clínicas y los resultados de los tumores miofibroblásticos inflamatorios en China: 11 años de experiencia en un solo centro. *Pediatr Surg Int.* 2016;32:239-43.
10. Tang L, Lai E, Cong W, Li A, Fu S, Pan Z, et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Liver: A Cohort Study. *World J Surg.* 2009;34(2):309-313. doi: 10.1007/s00268-009-0330-x
11. Telugu R, Prabhu A, Kalappurayil N, Mathai J, Gnanamuthu B, Manipadam M. Clinicopathological Study of 18 Cases of Inflammatory Myofibroblastic Tumors with Reference to ALK-1 Expression: 5-Year Experience in a Tertiary Care Center. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(3):255-263. doi: 10.4132/jptm.2017.01.12
12. Li J, Yin W, Takeuchi K, Guan H, Huang Y, Chan JK. Tumor miofibroblástico inflamatorio con reordenamiento del gen RANBP2 y ALK: un informe de dos casos y revisión de la literatura. *Diagn Pathol.* 2013;8:147.

Correspondencia:

Sofía Prado
Avenida Confucio 247-Surquillo. Lima, Perú.
E-mail: slepi@hotmail.com