

Original

Adenoma microquístico de páncreas: descripción de cuatro casos

P. Ortega, C. Santonja, R. Granados y J.A. Aramburo

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Getafe, Getafe (Madrid).

SUMMARY

Microcystic adenoma of the pancreas is a benign and unusual tumor that is frequently asymptomatic. Therefore, reports of such tumors in the literature are scarce. This article discusses the histopathological findings of four new cases of microcystic adenoma. We performed a histological analysis of two partial duodenopancreatectomies from two patients, and of the complete pancreas from two autopsies, one of which corresponded to a patient with the clinical diagnosis of pancreatic pseudocysts. In this last case, cytological study of smears and scrapes from the tumor was performed. We found a solitary tumor in the head of the pancreas in three patients and four tumors localized in the head, body, and tail in the fourth case. All of them had a size ranging between 0.7 and 5 cm, were cystic and well circumscribed. The cysts were lined by cuboidal or flat, non-pleomorphic, epithelial cells with abundant intracytoplasmic glycogen. We found no signs of malignancy. In the case with multiple tumors, one of them corresponded to an endocrine pancreatic tumor. In summary, this article reports on four cases of microcystic adenoma of the pancreas, one of them with the extraordinary finding of a multicentric tumor in the absence of von Hippel-Lindau disease. Rev Esp Patol 1997; 30(3): 200-205.

Key words: Pancreas - Microcystic adenoma - Serous cystadenoma - Cytology - Von Hippel-Lindau

RESUMEN

El adenoma microquístico o cistoadenoma seroso del páncreas es un tumor benigno poco frecuente que habitualmente pasa desapercibido clínicamente por la ausencia de síntomas. Por tanto, las descripciones anatomopatológicas en la literatura son también escasas. En este artículo se describen los hallazgos de 4 casos nuevos. Se llevó a cabo el estudio histopatológico de dos duodenopancreatectomías cefálicas realizadas por tumor en la cabeza del páncreas en 2 pacientes y del páncreas completo en la necropsia de otras 2 pacientes, en una de las cuales se sospechaban clínicamente pseudoquistes pancreáticos. En esta última paciente se realizaron, asimismo, estudio citológico de improntas y raspados del tumor. Se encontró un tumor único en la cabeza del páncreas en 3 casos, mientras que en el restante se observaron cuatro tumores localizados en la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas. Todos ellos tenían tamaños comprendidos entre 0,7 y 5 cm, eran quísticos y estaban bien delimitados respecto del parénquima circundante. Los tumores estaban compuestos de células cuboidales o planas no pleomórficas con abundante glucógeno intracitoplasmático. No se observaron signos de malignidad. En el caso que presentaba varios tumores pancreáticos, uno de ellos, situado en la cola del páncreas, correspondía a un tumor neuroendocrino. En conclusión, en este artículo se describen los hallazgos de 4 casos de adenoma microquístico del páncreas, uno de ellos con el hallazgo excepcional de tumor multicéntrico en ausencia de enfermedad de von Hippel-Lindau. Rev Esp Patol 1997; 30(3): 200-205.

Palabras clave: Páncreas - Adenoma microquístico - Cistadenoma seroso - Citología - Von Hippel-Lindau

Presentamos 4 casos de adenoma microquístico de páncreas en mujeres adultas. Uno de ellos mostró síntomas clínicos, dos fueron hallazgos casuales (en necropsia y en estudio radiológico por otra causa), y un caso se acompañó de datos clínicos y analíticos (incluyendo una punción aspiración con aguja fina [PAAF] interpretada como quiste necrosado) que condujeron al diagnóstico de panarteritis nodosa. En la autopsia de este último caso se encontraron tres masas, en cabeza, cuerpo y cola, así como un tumor neuroendocrino. El adenoma microquístico es una tumoración benigna rara, de probable origen ductal, que interesa diferenciar de las lesiones mucinosas. Su tratamiento es controvertido.

INTRODUCCIÓN

El adenoma microquístico de páncreas, también llamado cistadenoma seroso o cistadenoma rico en glucógeno, es un tumor benigno del adulto poco frecuente, diferenciado por Compagno y Oertel (1) en 1978 del conjunto de tumores quísticos pancreáticos debido a sus peculiares características clinicopatológicas. Su apariencia macroscópica suele ser la de una masa esponjosa multiquística localizada en la cabeza del páncreas, aunque es también frecuente en el cuerpo y la cola. Microscópicamente se caracteriza por diversos quistes tapizados por un epitelio cuboideo con células de citoplasma claro que contiene abundante glucógeno.

La mayor parte de los casos se ha descrito en forma de comunicaciones individuales; las series más numerosas son las de Pyke, Compagno y Alpert (1-3), con 40, 34 y 14 casos, respectivamente. Describimos aquí 4 casos nuevos de adenoma microquístico de páncreas, recogidos entre 1989 y 1996; dos de ellos se encontraron en necropsias, y otros dos corresponden a piezas quirúrgicas.

HISTORIAS CLÍNICAS (Tabla 1)

Caso 1

Mujer de 54 años con sensación de peso en la región periumbilical derecha desde hace varios años. Los estudios ra-

diológicos (ecografía, tomografía axial computarizada [TAC] y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE]) mostraron una tumoración de 3 cm de diámetro en la cabeza del páncreas, de bordes bien definidos. En la CPRE se observaba una elongación por compresión extrínseca de los conductos secundarios. La lesión se interpretó como probablemente benigna. Se realizó una duodenopancreatocetomía cefálica.

Caso 2

Mujer de 75 años que ingresó en nuestro centro en septiembre de 1995 por un cuadro respiratorio agudo. Había sido visitada en junio del mismo año en otro centro hospitalario por un síndrome constitucional de 14 meses de evolución; en la exploración presentaba un cuadro de poli-neuritis. Una ecografía y un TAC abdominal mostraron en aquella ocasión dos imágenes quísticas en la cabeza del páncreas, que se interpretaron (tras PAAF de una de ellas informada como quiste necrosado) como pseudoquistes pancreáticos en un contexto de pancreatitis crónica. La presencia de vasculitis en un nódulo cutáneo y en una biopsia de nervio periférico asociada al cuadro clínico y a la existencia en la analítica de anticuerpos tipo p-ANCA por encima de 500 (normal: 0-30) llevaron al diagnóstico de panarteritis nodosa y a la instauración de tratamiento inmunosupresor con prednisona, azatioprina y ciclofosfamida.

En nuestro hospital se hizo el diagnóstico de neumonía por *Pseudomonas* y por *Pneumocystis carinii*. Durante su evolución, presentó fracaso renal agudo, septicemia e insuficiencia cardíaca, falleciendo a los 14 días de su ingreso debido a coagulopatía trombopénica, distrés respiratorio del adulto y *shock* irreversible.

En la autopsia se encontraron tres masas esponjosas bien delimitadas en cabeza, cuerpo y cola, de 1,5 a 4 cm de diámetro (Fig. 1). Histológicamente no se evidenció vasculitis.

Tabla 1. Datos clínicos y anatomopatológicos del adenoma microquístico de páncreas.

Caso	Edad (años)	Sexo	Tamaño (cm)	Localización
1	44	Mujer	3	Cabeza
2	75	Mujer	1,5-4	Cabeza, cuerpo, cola
3	82	Mujer	0,7	Cabeza
4	64	Mujer	5	Cabeza

Caso 3

Mujer de 82 años que fue visitada en el Servicio de Urgencias en 1989 por un cuadro de hematemesis, epigastralgia y sensación de mareo. Una gastroscopia reveló hernia de hiato y gastritis erosiva. Tras su ingreso presentó dolor abdominal, amilasa de 319 U/l (normal: 25-125 U/l) y leucocitosis (25.600 leucocitos/ml). Falleció en situación de *shock* tras hemoptisis masiva. Como hallazgo casual se encontró en la necropsia, en la cabeza del páncreas, una lesión esponjosa de 0,7 cm de diámetro.

Caso 4

Mujer de 64 años a quien en 1996, en una TAC realizada tras sufrir un accidente de tráfico, se le encontró en la cabeza y apófisis unciforme del páncreas una lesión quística de 5 cm de diámetro, de bordes netos y multiseptada por tabiques finos que se realizaban con el contraste. Se realizó una duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica.

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

El tejido tumoral se fijó con solución de formaldehído al 10% y se incluyó en parafina, obteniéndose secciones histológicas de 4 a 5 μ que se tiñeron con H&E, PAS y PAS-diastasa. El caso 2 se estudió mediante inmunohistoquímica con el método avidina-biotina-peroxidasa (ABC) empleando anticuerpos primarios monoclonales o policlonales contra actina específica de músculo (HHF35, dilución 1:50, Biomed), queratinas (CAM 5.2, 1:40, y AE1-AE3, prediluido, Biomed), vimentina (prediluido, Biomed), antígeno de membrana epitelial (EMA) (prediluido, Biomed), CD34 (1:20, Biomed), antígeno carcinoembrionario (1:40, Biomed), enolasa neuronal (prediluido, Biomed), cromogranina (prediluido, Biomed) y proteína S-100 (prediluido, Biomed).

Estudio macroscópico

Las tumoraciones presentaban tamaños comprendidos entre 0,7 y 5 cm y se encontraban bien delimitadas respecto del parénquima pancreático circundante. Todas ellas comprendían numerosos espacios quísticos, de hasta 1,5 cm de diámetro, que macroscópicamente les conferían un aspecto esponjoso. Algunos de los quistes contenían material



Figura 1. Aspecto macroscópico de la tumoración múltiple (caso 2). Se observan masas esponjosas bien delimitadas con quistes de aspecto hemático, de 1,5 a 4 cm.

hemático. En 3 casos las lesiones eran únicas; en el caso 2 se observaron 3 tumoraciones (Fig. 1).

La localización de las lesiones en el páncreas en 3 casos fue la cabeza, mientras que en el caso multifocal las lesiones se encontraron en cabeza, cuerpo y cola.

Estudio microscópico y citológico

Las características microscópicas de los 4 casos eran similares. Las lesiones estaban constituidas por pequeños quistes separados por septos fibrosos de grosor variable con abundantes vasos y focos de hialinización (Fig. 2). El revestimiento de los mismos estaba constituido por un epitelio cuboideo o aplanado, con células de núcleos redondeados homogéneos y citoplasma vacuolado u ópticamente claro. Con técnicas de PAS y PAS-diastasa se ponía de manifiesto la presencia de abundante glucógeno. Ocasionalmente encontramos pequeñas estructuras papilares aisladas cubiertas por el mismo epitelio (Fig. 3). No se identificaron imágenes de mitosis, y sólo focalmente se observó una muy leve anisonucleosis.

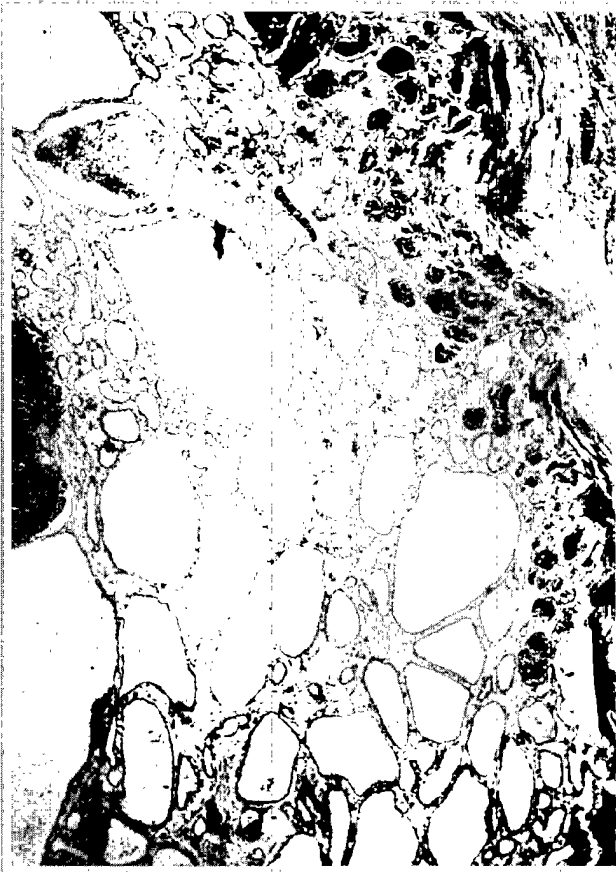


Figura 2. Aspecto histológico del adenoma microquístico (caso 2). Se evidencian diversos quistes de tamaño variable, con estroma laxo entre ellos. Algunos de los quistes contienen material hemático (original, hematoxilina-eosina $\times 100$).

Una de las lesiones (caso 2) se estudió mediante imprints y raspados citológicos que se tiñeron con Giemsa rápido (Diff-Quick), H&E y Papanicolaou. Se observó una población celular epitelial cuboidea moderadamente cohesiva, con escasa anisonucleosis y moderada cantidad de citoplasma (Fig. 4).

En el caso en que se realizó estudio inmunohistoquímico se observó positividad de las células epiteliales para queratinas de alto y bajo peso molecular (AE1/AE3), EMA y CAM 5.2.

El tumor sólido de 0,7 cm que en el caso 2 se encontró en la cola del páncreas correspondía a un tumor endocrino.

DISCUSIÓN

El adenoma microquístico de páncreas es una entidad patológica descrita en 1978 por Compagno y Oertel (1). En

su estudio de 34 casos, estos autores lo distinguieron de las tumoraciones quísticas del páncreas con componente mucinoso, que poseen mayor potencial de malignidad. Desde su descripción inicial se han publicado de manera ocasional algunas series (de 14 a 40 casos) (2, 3), así como numerosos casos aislados (hasta 1991 se habían descrito 211). Este tumor se incluye en la última clasificación de la OMS (4) dentro de los tumores epiteliales benignos, bajo el epígrafe de "Cistadenoma seroso". Además en ella se reconocen dos variantes: el adenoma microquístico (la forma convencional) y el adenoma oligoquístico (con quistes de hasta 2 cm de diámetro).

Esta lesión es propia de edades avanzadas: la edad media de presentación en las series publicadas (1-3) es de 65 años (el rango abarca desde los 34 a los 88 años), y el 82% de los casos descritos afecta a mayores de 60 años. Hay un moderado predominio del sexo femenino (62%); nuestros 4 casos eran mujeres de edades comprendidas entre los 54 y los 82 años.



Figura 3. El revestimiento epitelial de los quistes es cúbico, de citoplasma claro. Focalmente se observaron papilas (recuadro) (original, hematoxilina-eosina $\times 200$).



Figura 4. Aspecto citológico del adenoma microquístico (raspado del caso 2). Se observa un grupo epitelial cohesivo con bordes citoplásmicos bien definidos y granulados. Los núcleos son redondeados y uniformes (original, tinción de Papanicolaou $\times 400$).

La forma de presentación es muy variable. En muchos casos representan un hallazgo incidental en la autopsia (29% a 42%, según las series; casos 2 y 3 del presente trabajo). Cuando ocasionan algún tipo de síntomas, lo más frecuentemente referido es dolor o pesadez abdominal (64%). En la exploración clínica también puede apreciarse una masa abdominal palpable (46%) que ocasiona o no ictericia obstructiva según la localización y tamaño del tumor. Pueden acompañarse de pérdida de peso (30%), y en alguna ocasión pueden producir febrícula (1, 3).

Su aspecto habitual radiológico es el de una masa quística bien circunscrita, lobulada y multilocular con numerosas áreas de baja densidad (5). Aunque la presencia de una cicatriz central se describe como típica, no es un hallazgo constante. También son frecuentes las calcificaciones intralesionales. Angiográficamente puede demostrarse que se trata de una lesión muy vascularizada.

En la literatura existen pocas descripciones del aspecto citológico de estas lesiones (6-8). Las extensiones de aspirados o improntas generalmente son poco celulares, con elementos sueltos y grupos moderadamente cohesivos de células epiteliales poligonales o cuboidales. Los núcleos son ovalados o redondeados, sin apenas pleomorfismo; el citoplasma puede considerarse abundante (a veces microvacuolado) (6), y contiene material PAS positivo sensible a la digestión con diastasa.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las células tumorales son positivas de forma difusa para el EMA y AE1/AE3, siendo negativas para el antígeno carcinoembrionario (CEA), cromogranina, insulina, glucagón, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y polipéptido pancreático. Estos datos apoyan un origen en la célula ductal/centroacinar (3).

Aunque en la inmensa mayoría de los casos el comportamiento de estos tumores es benigno (en consonancia con su aspecto histológico quiescente y su buena delimitación), se han publicado 2 casos convincentes de cistadenocarcinoma seroso de páncreas (9, 10). El primero de ellos se describió en un varón de 70 años con una gran masa (11 cm) en cola de páncreas que infiltraba el bazo y metastatizaba en la submucosa gástrica y en el hígado (9). El aspecto histológico del tumor primitivo y de las metástasis era idéntico, con apenas una leve atipia citológica. El segundo afectaba a una mujer de 63 años con una masa de 12 cm en el cuerpo pancreático que metastatizaba en el hígado; en este caso había algo más de atipia citológica en las metástasis, con presencia de nucléolos (10).

Se han descrito también diferentes variantes: el adenoma oligoquístico (11), con una menor cantidad de quistes y una peor delimitación macroscópica; el denominado cistadenoma seroso macroquístico (12), con grandes quistes de hasta 8 cm de diámetro, y una variante sólida (13). En la literatura existen además casos coexistentes con carcinoma convencional de páncreas (14), y uno en cuyo seno se originaba un tumor endocrino pancreático (15).

La asociación de estos tumores con la enfermedad de von Hippel-Lindau ya se mencionó en el trabajo inicial de Compagno y Oertel (1), en uno de cuyos casos coexistían quistes renales y un carcinoma renal bilateral. Otros cuatro de la serie de Pyke y cols. (2) mostraban "uno o más datos menores del espectro de la enfermedad de von Hippel-Lindau: angiomiolipoma renal, hemangiomatosis intestinal, quistes renales y feocromocitomas" (2). La patología pancreática en general es frecuente en esta enfermedad: en una serie radiológica de 52 pacientes, 29 presentaban quis-

tes (56%) (19), tumores insulares (4), adenomas microquísticos (1) o una combinación de ellos (16). En algunos casos la afectación pancreática puede ser la única manifestación abdominal de la enfermedad, y preceder igualmente a la aparición de lesiones cerebelosas o retinianas (16). Aunque en los libros de texto (17) se afirma que los adenomas microquísticos múltiples son característicos de la enfermedad de von Hippel-Lindau, son pocas las referencias bibliográficas al respecto (18). En nuestra paciente (caso 2) no había ningún dato de esta enfermedad, lo mismo que en otros 2 casos multicéntricos (19). Un estudio detallado con cortes macroscópicos tras inclusión en gelatina mostró en este último trabajo (19) diversos nódulos microscópicos cuya confluencia daba lugar a lesiones mayores, lo que sugiere un origen multifocal a partir de las células progenitoras.

Debido al desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen cada vez es mayor el número de lesiones quísticas de páncreas que se descubren de forma incidental (5). Para estas lesiones, una vez obtenido un diagnóstico citológico o histológico, se ha sugerido una actitud expectante (2). En cuanto a las lesiones que ocasionan síntomas, el tratamiento propuesto depende de su localización:

- Las que asientan en cuerpo y cola pueden researse mediante pancreatomecía distal, procedimiento con escasa morbimortalidad.
- Las de la cabeza del páncreas son las más problemáticas, y las posibilidades comprenden desde su enucleación (desaconsejada por sus complicaciones) hasta la duodenopancreatomecía cefálica con conservación pilórica (intervención cuyas complicaciones han disminuido gracias a los avances en la técnica quirúrgica), pasando por procedimientos de derivación (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Compagno, J., Oertel, J.E. *Microcystic adenoma of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas). A clinicopathologic study of 34 cases.* Am J Clin Pathol 1978; 69: 289-298.
2. Pyke, C.M., Van Heerden, J.A., Colby, T.V., Sarr, M.G., Weaver, A.L. *The spectrum of the serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects.* Ann Surg 1992; 215: 132-139.
3. Alpert, L.C., Truong, L.D., Bossart, M.I., Spjut, H.J. *Microcystic adenoma (serous cystadenoma) of the pancreas. A study of 14 cases with immunohistochemical and electron-microscopic correlation.* Am J Surg Pathol 1988; 12: 251-263.
4. Klöppel, G., Solcia, E., Longnecker, D.S. y cols. *Serous cystadenoma.* En: Histologic typing of tumors of the exocrine pancreas. Springer-Verlag, Berlín 1996; 11.
5. Johnson, C.D., Stephens, D.H., Charboneau, J.W., Carpenter, H.A., Welch, T.J. *Cystic pancreatic tumors: CT and sonographic assessment.* AJR 1988; 151: 1133-1138.
6. Hittmair, A., Pernthaler, H., Tötsch, M., Schmid, K.W. *Preoperative fine needle aspiration cytology of a microcystic adenoma of the pancreas.* Acta Cytol 1991; 35: 546-548.
7. Nguyen, G., Vogelsang, P.J. *Microcystic adenoma of the pancreas. A report of two cases with fine needle aspiration cytology and differential diagnosis.* Acta Cytol 1993; 37: 908-912.
8. Laucirica, R., Schwartz, M.R., Ramzy, I. *Fine needle aspiration of pancreatic cystic epithelial neoplasms.* Acta Cytol 1992; 36: 881-886.
9. George, D.H., Murphy, F., Michalski, R., Ulmer, B.G. *Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: A new entity?* Am J Surg Pathol 1989; 13: 61-66.
10. Yoshimi, N., Sugie, S., Tanaka, T. y cols. *A rare case of cystadenocarcinoma of the pancreas.* Cancer 1992; 69: 2449-2453.
11. Egawa, N., Maillet, B., Schroder, S., Mukai, K., Klöppel, G. *Serous oligocystic and illdemarcated adenoma of the pancreas: A variant of serous cystic adenoma.* Virchows Arch 1994; 424: 13-17.
12. Lewandrowski, K., Warshaw, A., Compton, C. *Macrocytic serous cystadenoma of the pancreas: A morphologic variant differing from microcystic adenoma.* Hum Pathol 1992; 23: 871-875.
13. Pérez-Ordóñez, B., Naseem, A., Lieberman, P.H., Klimstra, D.S. *Solid serous adenoma of the pancreas. The solid variant of serous cystadenoma.* Am J Surg Pathol 1996; 20: 1401-1405.
14. Montag, A.G., Fossati, N., Michelassi, F. *Pancreatic microcystic adenoma coexistent with pancreatic ductal carcinoma. Report of two cases.* Am J Surg Pathol 1990; 14: 352-355.
15. Keel, S.B., Zukeberg, L., Graeme-Cook, F., Compton, C.C. *A pancreatic endocrine tumor arising within a serous cystadenoma of the pancreas.* Am J Surg Pathol 1996; 20: 471-475.
16. Hough, D.M., Stephens, D.H., Johnson, C.D., Binkovitz, L.A. *Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: Prevalence, clinical significance, and CT findings.* AJR 1994; 162: 1091-1094.
17. Oertel, J.E., Oertel, Y.C., Heffes, C.S. *Pancreas.* En: Sternberg, S.S. (Ed.). *Diagnostic Surgical Pathology.* Raven Press Ltd., Nueva York 1994; 1443.
18. Thompson, R.K., Peters, J.L., Sirinek, K.R., Levine, B.A. *Von Hippel-Lindau syndrome presenting as pancreatic endocrine insufficiency: A case report.* Surgery 1989; 105: 598-604.
19. Kim, Y.I., Seo, J.W., Suh, J.S., Lee, K.U., Choe, K.J. *Microcystic adenomas of the pancreas. Report of three cases, with two of multicentric origin.* Am J Clin Pathol 1990; 94: 150-156.