

# Caso aislado

## Características citológicas por PAAF de carcinoma epitelial-mioepitelial de parótida

M. Gimeno Aranguez y C. Lacruz Pelea

*Departamento de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

### SUMMARY

*Epithelial-myoepithelial carcinoma accounts for approximately 1% of salivary gland tumors. This tumor has gained wider recognition since its inclusion in the WHO histological classification of salivary gland tumors in 1990. We describe the citologic examination of one such case, with special emphasis on differential diagnosis. A review of the literature revealed 15 previously published cases. Complete surgical resection is still the first-line management of this tumor. The high local recurrence rates despite apparently adequate excision may lead to the possibility of a multicentric origin. **Rev Esp Patol 2001; 34(1): 51-57.***

**Key words:** Salivary gland - Epithelial-myoepithelial carcinoma

### RESUMEN

*El carcinoma epitelial-mioepitelial constituye aproximadamente el 1% de los tumores de glándulas salivales. Este tumor ha ganado reconocimiento tras su inclusión en la clasificación de los tumores de glándulas salivales de la OMS. Describimos el cuadro citológico de la PAAF de uno de estos casos, haciendo especial énfasis en el diagnóstico diferencial. En la revisión bibliográfica sólo hemos encontrado 15 casos descritos. El tratamiento de elección de esta neoplasia es la escisión quirúrgica amplia. La recurrencia local alta tras tratamiento quirúrgico adecuado plantea la posibilidad de un origen multicéntrico, como describimos en este caso. **Rev Esp Patol 2001; 34(1): 51-57.***

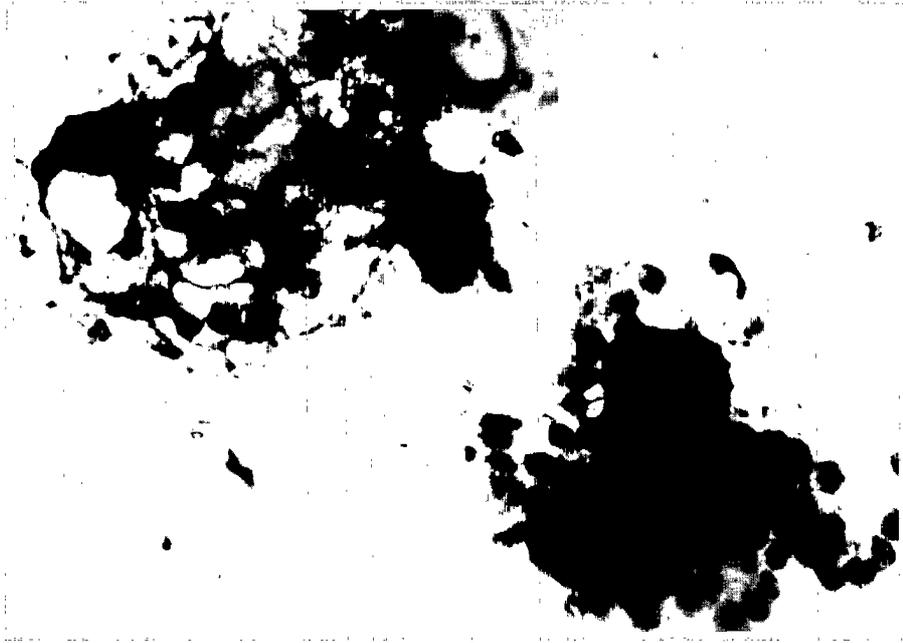
**Palabras clave:** Glándula salival - Carcinoma epitelial-mioepitelial

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma epitelial-mioepitelial de glándula salival es una neoplasia maligna de bajo grado de glándulas salivales mayores y menores, predominantemente de parótida,

que muestra una tendencia a la recidiva local y menos frecuentemente da metástasis linfoganglionares (1).

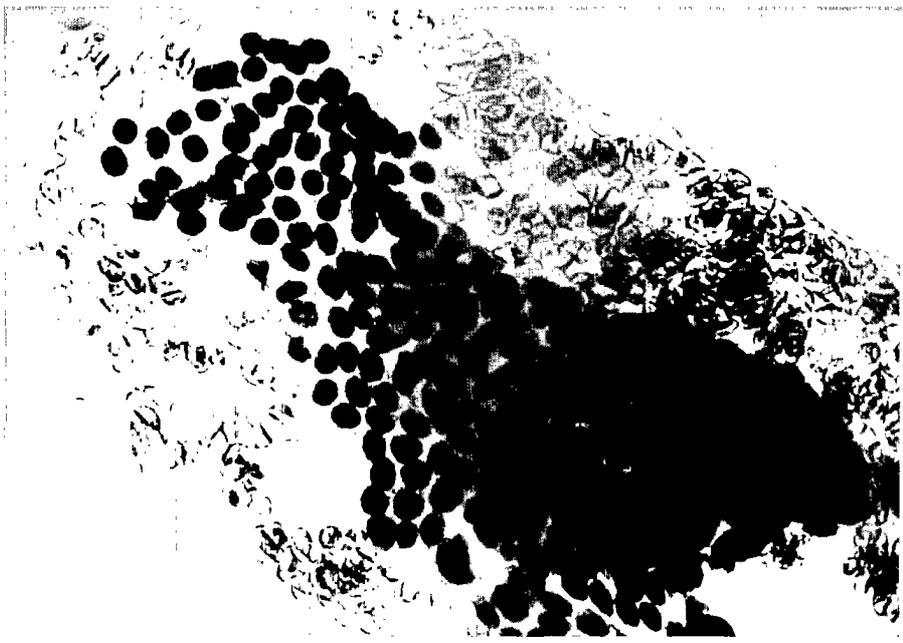
Constituye menos del 1% de todas las neoplasias salivales, habiendo sido descrita por Donath en 1972 (2) y reconocida como una patología diferente por la WHO en 1991 (3).



**Figura 1.** Aspecto general de la extensión celular que muestra un doble componente celular con grupos de células claras y células oscuras de pequeño tamaño sobre un fondo granular complejo. Obsérvese también un globo de material mucóide metacromático (original, MGG  $\times 200$ ).

Histológicamente se caracteriza por presentar una arquitectura tubular de patrón celular bifásico, con una capa interna de células epiteliales ductales y otra externa de células claras mioepiteliales (2).

Presentamos los hallazgos citológicos de esta neoplasia con una población dual de células claras y oscuras, que plantean el diagnóstico diferencial con otros tumores de glándulas salivales con células claras.



**Figura 2.** Grupo celular compacto de células epiteliales ductales, homogéneas y de pequeño tamaño (original, Papanicolaou  $\times 400$ ).



Figura 3. Grupo de células mioepiteliales de morfología globoide debido a sus citoplasmas amplios y claros (original, Papanicolaou x400).

### CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 45 años con antecedentes de parotidectomía izquierda hace 20 años por carcinoma mucoepidermoide, sin otros datos de interés. Tres meses previos a la cirugía advierte un pequeño nódulo no doloroso intraparotídeo, por lo que acude a consulta. Se realiza PAAF de dicho nódulo.

### RESULTADOS

#### Hallazgos citológicos

Las extensiones se tiñeron con Giemsa y Papanicolaou. Con Giemsa se observa un extendido de fondo granular irregular, de aspecto "tigroide" con acúmulos discretos de material amorfo metacromático sobre el cual se dis-

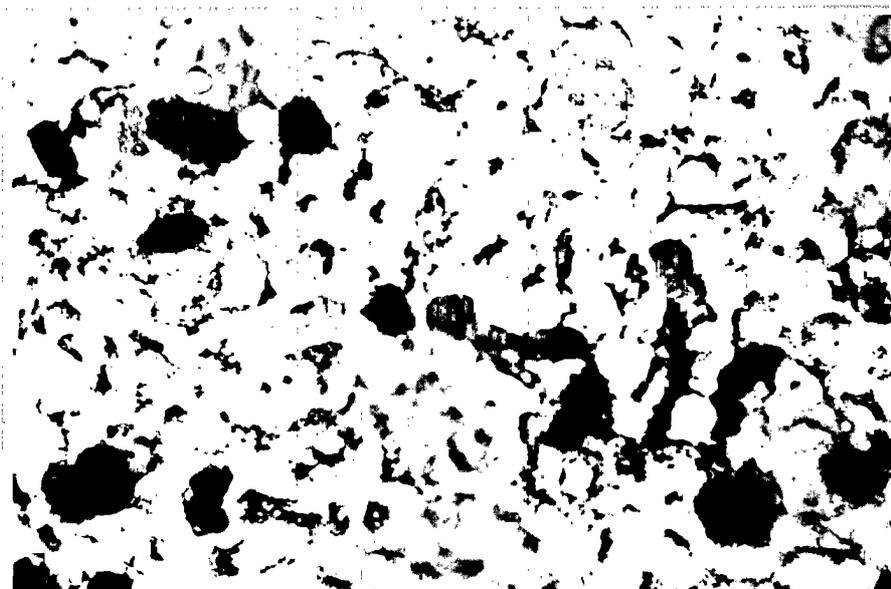


Figura 4. El fondo de la extensión es muy característico con material granular de disposición irregular, dejando espacios vacíos y adoptando un característico patrón "en encaje" o "tigroide" (original, MGG x1000).

ponen frecuentes grupos de células epiteliales (Fig. 1). Estas células epiteliales son de dos tipos: unas, de pequeño tamaño, con núcleos redondos u ovals moderadamente hiperromáticos y escaso citoplasma denso, que se agrupan en placas irregulares con escasa tendencia disociativa (Fig. 2); y las otras, de mayor tamaño, presentan una discreta variabilidad nuclear y un amplio citoplasma claro de márgenes bien definidos y se agrupan en acúmulos de mayor tamaño (Fig. 3). La rotura de algunos de estos citoplasmas claros origina el fondo granular tigróide o "en encaje", junto con abundantes núcleos desnudos con nucléolos bien definidos (Fig. 4). Los dos tipos celulares se corresponden con células epiteliales ductales y células mioepiteliales, respectivamente.

Con la tinción de Papanicolaou la definición nuclear es mayor, pero no se observó ni el fondo tigróide ni el material amorfo metacromático de aspecto mucóide descritos con la tinción de Giemsa.

Tampoco se observó estroma condromixóide con ninguna de las tinciones.

El cuadro citológico es compatible con una neoplasia de origen salival, con doble diferenciación epitelial-mioepitelial y atipia nuclear, que plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores de células claras.

### Hallazgos macroscópicos e histológicos

La pieza de parotidectomía derecha pesa 22 g y mide 5 x 3 cm. A la sección muestra dos lesiones blanquecinas, nodular y estrellada, de 9 y 4 mm de diámetro, respectivamente, separadas entre sí por parénquima salival de arquitectura lobular macroscópicamente normal.

Histológicamente, los dos nódulos tumorales descritos muestran similares características histológicas, observándose además otros dos nódulos tumorales microscópicos con el mismo patrón, separados entre sí por lóbulos de glándula salival normal. En todos los casos se trata de una neoplasia epitelial constituida por nidos sólidos de patrón tubular y alveolar revestidos por una doble capa epitelial, con células lumbales basófilicas, rodeadas por una capa externa de células claras de citoplasma amplio y núcleo redondeado central con nucléolo evidente (Fig. 5).

Las células muestran una discreta variabilidad en el tamaño nuclear y actividad mitótica de menos de dos mitosis por 10 campos de gran aumento.

El nódulo de mayor tamaño está encapsulado, mientras que los otros tres focos muestran bordes infiltrativos, respetando los márgenes quirúrgicos.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas se distingue la dualidad epitelial, ya que las células internas son positivas para antígeno de membrana epitelial (EMA) y queratinas (CAM5.2 y AE-1/AE-3), mientras que las células mioepiteliales son positivas para CAM5.2, S100, actina específica de músculo (HHF-35) y vimentina (Fig. 6).

Este caso muestra la curiosidad morfológica de iniciarse como un tumor multicéntrico con fenómenos de sialoadenitis crónica en el parénquima salival adyacente.

### DISCUSIÓN

Los carcinomas epiteliales-mioepiteliales son neoplasias poco frecuentes que afectan fundamentalmente a adultos, con mayor pico de incidencia en la séptima década de la vida (1-3).

Son tumores de bajo grado de malignidad, con una alta tendencia a la recurrencia local (aproximadamente 30%), que metastatizan a ganglios linfáticos periparotóideos y cervicales en el 18% de los casos. La mayoría de las recurrencias ocurren dentro de los cinco años de la resección quirúrgica. Se describen casos de 20 años de evolución previos a la resección quirúrgica (4), que suponen un bajo grado de agresividad.

Hasta la fecha sólo se han publicado 15 casos (5-11) de citología por PAAF de carcinoma epitelial-mioepitelial. El diagnóstico diferencial citológico recogido en estas publicaciones abarca el adenoma pleomorfo, el adenoma de células basales, el carcinoma adenoide quístico y, en general, tumores con componente de células claras.

La presencia de este tipo celular no define un tipo histológico específico, ya que puede aparecer en varias neoplasias de glándulas salivales (12). Así pues, ante el hallazgo citológico de células claras se debe establecer el diagnóstico diferencial con otros tumores de glándulas salivales que muestran estas células.

Según la clasificación propuesta por Maiorano (13), los tumores de células claras de glándula salival se pueden clasificar en dos grandes grupos: tumores monofásicos con características de origen mioepitelial o ductal, y tumores bifásicos que muestran evidencias citológicas e histológicas de doble origen epitelial y mioepitelial.

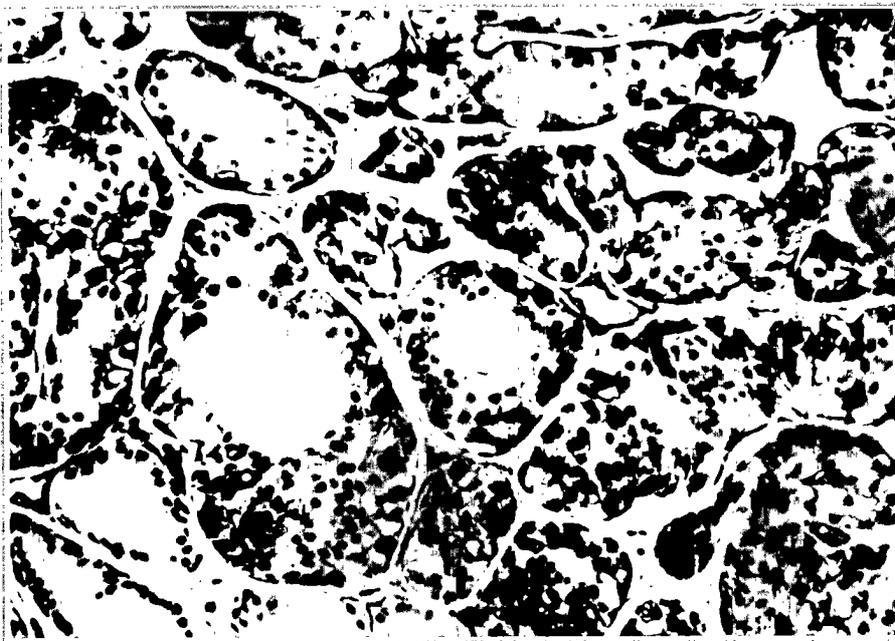


**Figura 5.** Carcinoma epitelial-mioepitelial de patrón ductal-alveolar con población celular bifásica de células ductales internas y células claras mioepiteliales externas (original, HE  $\times 200$ ).

Dentro de los tumores benignos con células claras (12) debemos considerar el adenoma pleomorfo y el mioepitelioma. La ausencia de matriz mixocondroide descarta la primera posibilidad y, con relación al mioepitelioma, se trata citológicamente de una población

celular monomórfica con células fusiformes sin estructuras tubulares (14).

En el grupo de los tumores malignos de células claras se deben considerar el carcinoma de células acinares, el carcinoma mucoepidermoide con áreas predomina-



**Figura 6.** Células mioepiteliales claras positivas para actina específica de músculo (original, HFF-35  $\times 200$ ).

tes de células claras, el carcinoma de células claras hialinizante y, lógicamente, los carcinomas mioepitelial y epitelial-mioepitelial. Además, la glándula salival puede ser un órgano diana de metástasis de tumores con células claras, fundamentalmente el carcinoma de células renales, el melanoma y los tumores de células claras de próstata, intestino, tiroides e hígado, que aun siendo poco frecuentes deben considerarse en el diagnóstico diferencial (11, 15).

En nuestro caso, la presencia de atipias nucleares y la doble diferenciación celular, con células claras, lo encuadra en un tipo de neoplasia dual de bajo grado. El antecedente de carcinoma mucoepidermoide contralateral dificulta el diagnóstico citológico, pero en el carcinoma mucoepidermoide se debe esperar observar diferenciación glandular o escamosa en algunas de sus células, mientras que el fondo sucio característico de este tumor no presenta el aspecto tigroide de nuestro caso. Curiosamente, la presencia de este fondo tan peculiar, descrito también en las extensiones celulares del seminoma, no se refleja en las publicaciones previas a la nuestra. Esto quizá se deba a la no utilización de métodos de tinción tipo Romanowsky en las extensiones, ya que con el Papanicolaou no se evidencia (5-11).

En el caso descrito por Yang y Soslow (11), aunque se aplica el MGG, tampoco se define el fondo tigroide, probablemente porque hay predominio del componente ductal.

Desde el punto de vista histológico, suelen ser tumores bien circunscritos y nodulares, de un patrón celular bifásico advertido con técnicas histológicas habituales y confirmado mediante técnicas inmunohistoquímicas con antígenos celulares frente a células epiteliales (CAM5.2 y EMA) y mioepiteliales con expresión de antígenos CAM5.2, proteína S100 y actina específica de músculo (HHF-35). La expresión de proteína S100 y actina específica de músculo en las células externas a los ductos confirma el origen mioepitelial de las mismas que no se expresan en el resto de las neoplasias malignas de células claras. El diagnóstico, pues, se hace al demostrar la diferenciación celular bifásica y confirmar mediante técnicas inmunohistoquímicas el origen mioepitelial de un componente (16-18).

En la revisión realizada por Tralongo (19, 20) se demuestra que los tumores de crecimiento sólido, con atipia nuclear, aneuploidía y alta actividad proliferativa, generalmente tienen una conducta más agresiva y una

alta frecuencia de recurrencias locales y metástasis. Clínicamente, el presente caso muestra la peculiaridad de presentarse como nódulo único de pequeño tamaño, que tras el estudio completo de la pieza de parotidectomía corresponde a una neoplasia multifocal asociada a focos de sialoadenitis crónica, sialometaplasia y sialolitiasis. La multifocalidad explica la alta frecuencia de recidivas de esta neoplasia, y aunque el comportamiento en general no es agresivo algunos casos desarrollan metástasis en relación con la presencia de áreas de carcinoma de alto grado (21).

Así pues, nuestro caso es un tumor metacrónico, con carcinoma mucoepidermoide de la glándula parótida contralateral. Ambos tumores son neoplasias de bajo grado de malignidad, bifásicas y metacrónicas, pudiendo explicarse su relación por un camino común de diferenciación (22).

Bombí y cols. (23) describen un carcinoma epitelial-mioepitelial que aparece en el seno de múltiples recidivas de un mioepitelioma benigno, con cambios típicos de transformación maligna y un contenido diploide de DNA en el mioepitelioma y aneuploide en el carcinoma. Así mismo muestra un claro aumento del índice proliferativo. Los autores también han descrito tumores con traslocaciones genéticas múltiples en el componente epitelial que se desarrollan durante la progresión del tumor (24).

El tratamiento de esta neoplasia es la resección quirúrgica amplia, y actualmente se desconoce el papel que puede tener en estos casos la radioterapia, aunque la posibilidad del origen multicéntrico del tumor y la alta tasa de recidivas tras resecciones quirúrgicas adecuadas aumentan su indicación (25).

El diagnóstico de las recidivas locales se debe realizar mediante exploraciones clínicas periódicas y técnicas de imagen (26) junto con citología por punción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ellis GL, Auclair PL. *Tumors of the salivary glands*. En: Rosai J, Sobin LH (Eds.). Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Third Series, fascicle 17. Washington D.C., 1995; 268-281.
2. Donath K, Seifert G, Schmitz R. *Diagnose und ultrastruktur des tubulären speichelgangcarcinoms. Epithelial-myoepitheliales schaltstückcarcinom*. Virchows Arch (A) 1972; 356: 16-31.
3. Seifert G, Sobin LH. *Histological typing of salivary gland tumours*. World Health Organization international histological classification of tumours. 2ª ed. Springer-Verlag, New York 1991.

4. Moro I. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the palate*. J Oral Pathol Med 1996; 25(8): 463-466.
5. Arora VK, Misra K, Bhatia A. *Cytomorphologic features of rare epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary gland. Fine needle aspiration cytologic findings*. Acta Cytol 1990; 34: 239-242.
6. Carrillo R, Poblet E, Rocamora A, Rodríguez-Peralto JL. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary gland. Fine needle aspiration cytologic findings*. Acta Cytol 1990; 34: 243-247.
7. Kocjan G, Milroy C, Fisher EW, Everson JW. *Cytological features of epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary gland: Potential pitfalls in diagnosis*. Cytopathology 1993; 4: 173-180.
8. Wax T, Layfield LJ. *Epithelial-myoepithelial cell carcinoma of the parotid gland: A case report and comparison of cytologic features with other stromal, epithelial and myoepithelial cell containing lesions of the salivary gland*. Diagn Cytopathol 1996; 14: 298-304.
9. Klijanienko J, Vielh P. *Fine-needle sampling of salivary gland lesions. VII. Cytology and histology correlation of five cases of epithelial-myoepithelial carcinoma*. Diagn Cytopathol 1998; 19: 405-409.
10. Wai-kuen Ng, Choy C, Ip Ph, Wai-hung Shek, Collins RJ. *Fine needle aspiration cytology of epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands. A report of three cases*. Acta Cytol 1999; 43: 675-680.
11. Yang G, Soslow R. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid. A case of ductal-predominant presentation with cytologic, histologic and ultrastructural correlations*. Acta Cytol 1999; 43: 1113-1118.
12. Simpson RHW. *Clear cell tumors. Update on salivary gland tumor*. Rev Esp Patol 1999; 32(3): 432-433.
13. Maiorano E, Altini M, Favia G. *Clear cell tumors of the salivary glands, jaws, and oral mucosa*. Semin Diagn Pathol 1997; 14(3): 203-212.
14. Español I, Trias I, Obiols J, Guillaumes S, Trias R. *Benign myoepithelioma of salivary gland: Report of a case*. P-251 Virchows Arch 1999; 435(3): 255.
15. Layfield LJ, Glasgow BJ. *Aspiration cytology of clear lesions of the parotid gland: Morphologic features and differential diagnosis*. Diagn Cytopathol 1993; 9: 705-711.
16. Collina G, Gale N, Vison A, Betts CM, Cenacchi V, Eusebi V. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: A clinicopathologic and immunohistochemical study of seven cases*. Tumori 1991; 77: 257-263.
17. Luna MA, Ordóñez NG, Mackay B, Batsakis JG, Guillaumondegui O. *Salivary epithelial-myoepithelial carcinomas of the intercalated ducts: A clinical, electron microscopic, and immunohistochemical study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 59: 482-490.
18. Palmer RM. *Epithelial-myoepithelial carcinoma: An immunohistochemical study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 59: 511-515.
19. Tralongo V, Daniel E. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands: A review of the literature*. Anticancer Res 1998; 18(1B): 603-608.
20. Tralongo V, Rodolico V, Nagar C, Mancuso A, Salvato M, Daniele E. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands: A clinicopathologic, immunohistochemical and DNA flow cytometric study of three cases*. Anticancer Res 1997; 17(1B): 761-768.
21. Koichi Tsuneyama, Masahiro Hosono, Naoko Kono. *An unusual case of epithelial-myoepithelial carcinoma of the liver*. Am J Surg Pathol 1999; 23: 349-353; Kasper, Alos.
22. Grenko RT, Abendroth CS, Davis AT, Levin RJ, Dardick I. *Hybrid tumors or salivary gland tumors sharing common differentiation pathways? Reexamining adenoid cystic and epithelial-myoepithelial carcinomas*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86(2): 188-195.
23. Bombí JA, Alós L, Rey MJ, Mallofré C, Trassera J, Cardesa A. *Myoepithelial carcinoma arising in a benign myoepithelioma: Immunohistochemical, ultrastructural and flow-cytometric study*. Ultrastruct Pathol 1996; 20(2): 145-154.
24. El Naggat AK, Lovell M, Ordóñez NG, Killary AM. *Multiple unrelated translocations in a metastatic epythelial carcinoma of the parotid gland*. Cancer Genet Cytogenet 1998; 100(2): 155-158.
25. Lau DP, Goddard MJ, Bottrill ID, Moffat DA. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland. An unusual cause of ear canal stenosis*. J Laryngol Otol 1996; 110(5): 493-495.
26. Silvers AR, Som PM, Brandwein M. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland*. Am J Neuroradiol 1996; 17(3): 560-562.

