



# Carcinoma difuso con células en anillo de sello y glioblastoma multiforme como tumores primarios, presentación de un caso y su asociación en los mecanismos moleculares

## RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 14 años con antecedente de glioblastoma multiforme dos años antes de su ingreso. Cuadro clínico de náuseas y plenitud posprandial asociado con quimioterapia condicionó desnutrición severa de la paciente por lo que ingresó al hospital. En estudios de extensión se localizó lesión en la cámara gástrica que resultó ser carcinoma difuso con células en anillo de sello. La edad de la paciente y el cuadro de presentación asociado con sus antecedentes hicieron de éste un caso interesante.

**Palabras clave:** neoplasias gástricas, carcinoma de células en anillo de sello, glioblastoma, niño.

## Diffuse signet ring cell carcinoma and glioblastoma multiforme as primary tumors, presentation of a case and its association in molecular mechanisms

## ABSTRACT

We present the case of a patient age 14 years with history of glioblastoma multiforme two years prior to his admission. Clinical manifestations of nausea and postprandial plenitude associated with chemotherapy, caused severe malnutrition of the patient for which he was admitted to hospital. Extension studies located a lesion in the gastric chamber, which was found to be diffuse signet ring cell carcinoma. The patient's age and clinical manifestations, associated with his antecedents, made this an interesting case.

**Keywords:** Stomach neoplasms, Carcinoma, Signet Ring Cell, Glioblastoma, Child.

Domínguez – Pacheco O<sup>1</sup>  
Romero – Baizabal BL<sup>2</sup>  
Dies – Suárez P<sup>3</sup>  
Sarmiento – Abril M<sup>4</sup>  
Valadez – Reyes MT<sup>4</sup>  
Flores - Armas EM<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico radiólogo alumno del curso de alta especialidad en radiología pediátrica.

<sup>2</sup> Profesor Titular del curso de Radiología pediátrica.

<sup>3</sup> Jefe del departamento de Radiología e imagen.

<sup>4</sup> Médico adscrito al servicio de radiología e imagen. Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez 162, Col. Doctores, 06720, México, D.F.

Recibido: 25 de febrero 2013

Aceptado: 6 de marzo 2013

## Correspondencia

Domínguez – Pacheco O.  
orlandodp\_13@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Domínguez – Pacheco O, Romero – Baizabal BL, Dies – Suárez P, Sarmiento – Abril M, Valadez – Reyes MT, Flores - Armas EM. Carcinoma difuso con células en anillo de sello y glioblastoma multiforme como tumores primarios, presentación de un caso y su asociación en los mecanismos moleculares. Anales de Radiología México 2014;13:79-85.

Este caso muestra la asociación de dos tumores primarios malignos en una paciente pediátrica con intervalo en su diagnóstico de 2 años. Debido al análisis realizado podemos suponer asociación genética entre las causas de ambas enfermedades.

El cáncer gástrico es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en todo el mundo y la cirugía su tratamiento de primera elección.<sup>1</sup>

El adenocarcinoma de estómago es una enfermedad que se presenta generalmente en pacientes adultos. De hecho, la mayoría de los casos ocurre entre los 52 y 72 años. También se ha descrito en personas menores de 35 años de edad y representa alrededor de 3% de todos los casos de cáncer gástrico.<sup>2</sup>

Las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal son raras en la población pediátrica y corresponden, frecuentemente, a linfomas o sarcomas. El cáncer gástrico en estos pacientes es excepcional y pocos casos han sido reportados en la bibliografía.<sup>3</sup> Las neoplasias gastrointestinales son raras en niños y adolescentes, representan aproximadamente 5% de todas las neoplasias pediátricas.<sup>2</sup>

El adenocarcinoma gástrico corresponde a 0.05% de todas las neoplasias gastrointestinales pediátricas.<sup>2</sup>

Se han realizado varios intentos para discriminar e identificar las cepas más importantes en el desarrollo de enfermedad. Los genotipos *cagA* (+) y *vaca* (sl/ml) se asocian con el incremento en el desarrollo de úlcera péptica, lesiones precursoras e inclusive cáncer gástrico.<sup>2</sup>

La incidencia de pacientes jóvenes con cáncer gástrico varía de 1 a 15%. La mayoría de las series concuerdan que entre los jóvenes con cáncer gástrico predominan el sexo femenino, el tipo histológico indiferenciado en contraste con los

pacientes promedio en quienes predominan los varones y los de tipo histológico diferenciado.<sup>3-5</sup>

Se describen dos tipos anatomopatológicos: el intestinal, constituido por células neoplásicas con estructura de tipo glandular que origina áreas de metaplasia intestinal en forma de masa vegetante, y el difuso, formado por células mucosas muy indiferenciadas que no suelen formar glándulas sino pequeños grupos que infiltran irregular y difusamente la mucosa; algunas de ellas tienen una imagen en anillo de sello que invade la pared gástrica engrosándola. El carcinoma indiferenciado mucocelular de células en anillo de sello se origina de las células del cuello de las glándulas del estómago, que son de citoplasma claro, con moco. Este carcinoma es característico morfológicamente por el núcleo periférico que a veces hace cierto relieve en la membrana celular y el citoplasma con moco que adopta una gran cantidad de vacuolas, ello le confiere ese aspecto de "anillo de sello".<sup>6</sup>

Los pacientes con cáncer avanzado tienen una tasa de supervivencia a 5 años de entre 7 y 27%. El examen con doble contraste de bario y la endoscopia convencional son útiles para demostrar cambios patológicos en el estómago.<sup>1</sup>

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas tanto en pacientes jóvenes como en adultos. Se ha reportado que la duración de los síntomas en los pacientes jóvenes es de corta evolución, lo que supone neoplasias de crecimiento rápido.<sup>3</sup>

En lo que refiere a la localización de la lesión en pacientes jóvenes, frecuentemente se halla en los 2/3 distales del estómago. Además, Levine realizó una revisión de 85 casos de cardias y solo encontró 6 pacientes jóvenes pero ninguno en edad pediátrica.<sup>3</sup>

La serie esófago-gastro-duodenal (SEG-D) con doble contraste es el método idóneo para



estudiar el estómago en la atención primaria de la salud. La exactitud global de la SEG es mayor a 80%. El doble contraste aumenta la exactitud diagnóstica a más de 90% e incluso, con esta técnica, pueden encontrarse tumores de 5 a 10 mm en 75% de los pacientes. La endoscopia es el mejor método para el diagnóstico del cáncer de estómago. Tiene la ventaja de permitir la visualización directa de la lesión y la obtención de material para biopsia o citología exfoliativa.<sup>7</sup>

Los tumores primarios del sistema nervioso central constituyen alrededor de 20% de las neoplasias en niños. El glioblastoma multiforme es, desafortunadamente, la variante más maligna y frecuente de los tumores astrocíticos, con 30 y 50% de presentación, respectivamente.<sup>8</sup> A pesar de que el glioblastoma multiforme representa solo 1 a 2% de todos los cánceres, se diagnostican entre 15 mil y 20 mil pacientes al año.<sup>9</sup> El glioblastoma multiforme es una neoplasia que afecta a la sustancia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales, con un patrón altamente infiltrativo a través de los tractos de sustancia blanca, sin tendencia a metastatizar por vía hematogena o por líquido cefalorraquídeo.<sup>10</sup>

Los pacientes que desarrollan múltiples cánceres primarios a edad temprana pueden estar genéticamente predispuestos. La agregación familiar de cáncer de inicio temprano ha sido reconocido como un buen indicador de posibles mutaciones genéticas.<sup>11</sup> Los principales avances en el campo de la biología molecular han conducido a la identificación de un número de anomalías genéticas que predisponen al desarrollo de glioblastoma multiforme.<sup>9</sup>

Los mecanismos de señalización celular son determinantes fundamentales en la coordinación y las funciones de los distintos tipos celulares. Las células reciben información del ambiente,

ya sea mediante interacciones célula-célula y célula-matriz o por otros estímulos del microambiente tisular como citocinas y factores de crecimiento.<sup>12</sup>

Las células madre neuronales son células multipotentes y tanto su renovación como su diferenciación están reguladas por el “nicho” o microambiente que las rodea; de tal forma que señales implicadas en el desarrollo embrionario como Notch, BMP, Noggin, Eph/ephrins y Hedgehog/Gli lo están también en el mantenimiento de estos nichos.<sup>10</sup>

Diferentes vías de señalización median las respuestas celulares, incluyendo cambios en la conformación de proteínas, la actividad enzimática y la regulación de la expresión génica; resultan en cambios morfológicos, migración celular, proliferación, diferenciación o muerte. En las últimas décadas se han descrito vías y elementos involucrados en la señalización celular, entre los cuales se encuentran las proteínas Rho GTPasas. Una de las principales características de las proteínas Rho, como de todas las proteínas G, es que unen nucleótidos de guanina y ciclan entre un estado inactivo (unidas a DGP) y un estado activo (unidas a GTP).<sup>12</sup>

Las Rho GTPasas están implicadas en diferentes procesos asociados con el cáncer como la proliferación celular, migración, invasión y metástasis debido a que estas proteínas son mediadores comunes en múltiples vías oncogénicas.<sup>12</sup>

Las células madre tumorales presentan capacidad de autorrenovación y constituyen cerca de 3% del volumen tumoral; en 2004 Singh y sus colaboradores aislaron este tipo de células en glioblastoma multiforme.<sup>10</sup> En la ruta Hedgehog-Gli, Shh es uno de los ligandos mejor estudiados en el desarrollo del sistema nervioso central y participa en numerosos procesos clave del mismo.<sup>10</sup> También se ha encontrado asociación

de la ruta Hh-Gli en tumores gástricos, de lo que el presente caso puede ser un ejemplo. Sin embargo, se necesitarían los estudios genéticos para poder comprobar dicha suposición.<sup>10</sup>

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de paciente de 14 años de edad, mujer, conocida en nuestro Hospital Infantil de México Federico Gómez desde los 12 años, con el diagnóstico de glioblastoma multiforme. Manifestó náuseas, plenitud postprandial exacerbada en el último año y desnutrición severa asociada posiblemente con quimioterapia. Antecedentes heredofamiliares sin relevancia. Antecedentes patológicos personales: glioblastoma multiforme en noviembre de 2010 reseado, tratamiento con quimio- y radioterapia.

Padecimiento actual: de mayo a noviembre de 2012 presentó incrementó de náuseas y vómito, así como plenitud postprandial; esto se asoció a las quimio- y radioterapias. Los síntomas condujeron a desnutrición crónica agudizada de intensidad grave con los siguientes parámetros antropométricos: peso 23 kg, talla 144.5 cm, PT = 61.5%, TE = 91.8% y PE = 50%, por lo que se solicitó serie esófago-gastro-duodenal. El estudio reveló defecto de llenado en la curvatura mayor del estómago con engrosamiento de la mucosa adyacente (figuras 1, 2a-b). También se le realizó tomografía computarizada donde se confirmaron los hallazgos de la serie esófago-gastro-duodenal (figuras 3a-b, 4a-b y 5a-b). Debido a las condiciones descritas la paciente fue sometida a endoscopia con toma de biopsia que reportó lesión exofítica en el fondo del estómago, de aproximadamente 3-4 cm, con necrosis al centro y nats de fibrina fiable, cuerpo y antro con mucosa de aspecto nodular e irregular, fiable y eritematosa. Píloro central permeable. El resultado de patología reportó carcinoma difuso con células en anillo de sello (figuras 6-9).



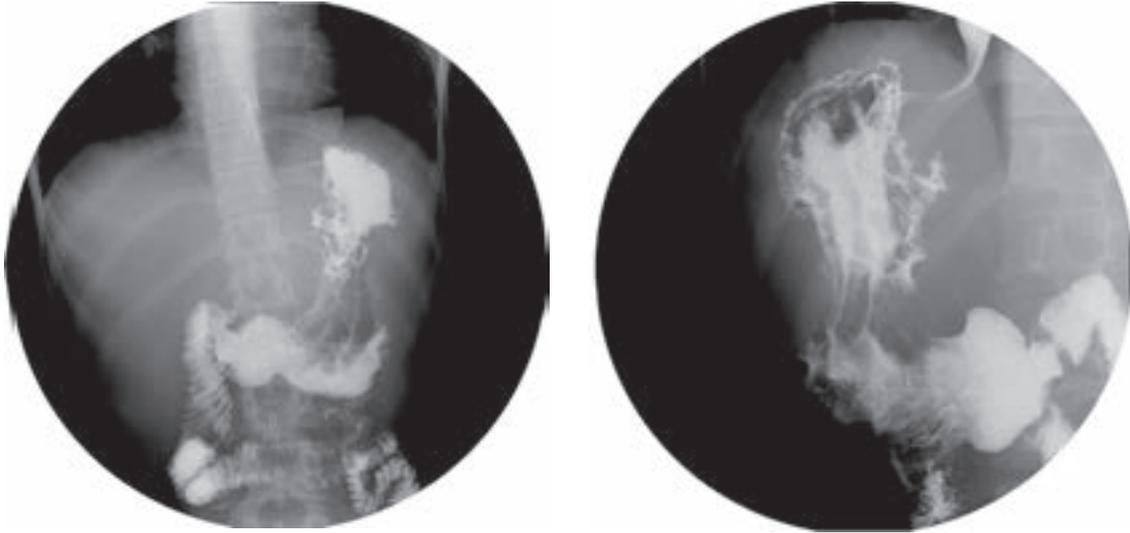
**Figura 1.** Serie gastro-esófago-duodenal. Defecto de llenado en la curvatura mayor del estómago.

### DISCUSIÓN

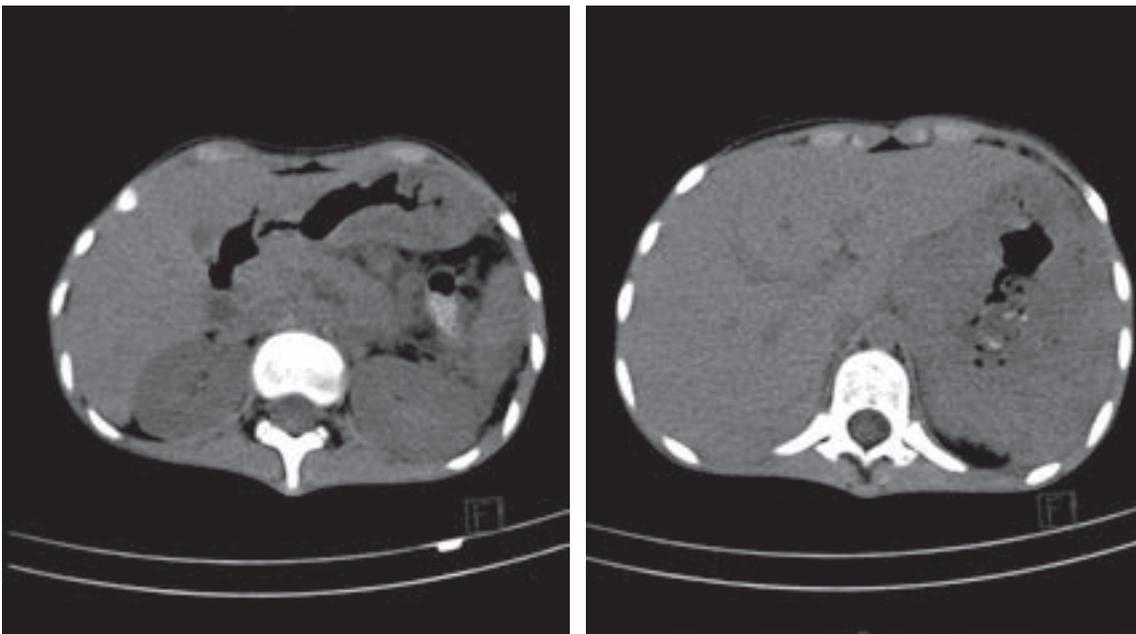
Nuestra paciente fue una mujer de 14 años de edad, lo cual concuerda con lo descrito en la bibliografía respecto del predominio en el sexo femenino.<sup>3-5</sup> Debido al glioblastoma multiforme presentó desnutrición severa y, al realizar estudios de extensión, en especial la serie esófago-gastro-duodenal debido a las náuseas y vómitos repetitivos, se demostró la lesión ocupativa en la cámara gástrica. La lesión se confirmó con endoscopia y toma de biopsia para caracterización histológica, método diagnóstico descrito en las referencias bibliográficas.<sup>1,7</sup>

El síntoma primordial en nuestra paciente fue la desnutrición secundaria a náuseas y vómito desarrollados en corto tiempo, lo que obligó a pensar en neoplasias de crecimiento rápido.<sup>3</sup>

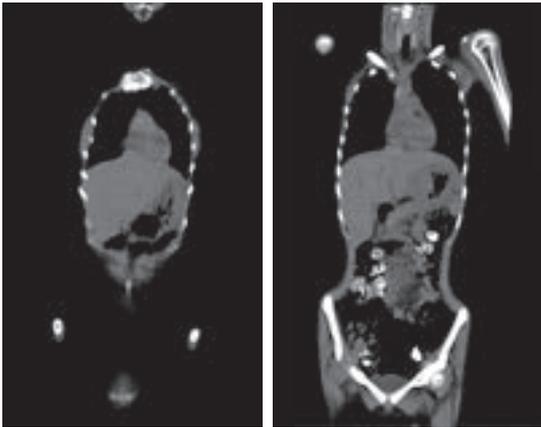
La bibliografía demuestra que los pacientes que desarrollan múltiples tumores en una edad temprana pueden estar genéticamente predisuestos; nuestro caso hace sospechar esto ampliamente



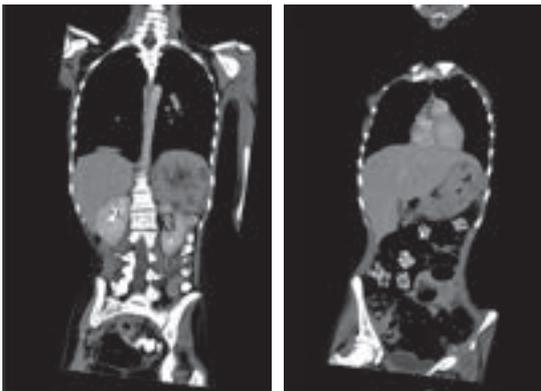
**Figura 2.** Contraste en el marco duodenal, persiste el defecto de llenado en la curvatura mayor del estómago.



**Figura 3.** Tomografía, cortes axiales en diversas regiones: engrosamiento del fondo y la curvatura mayor del estómago.



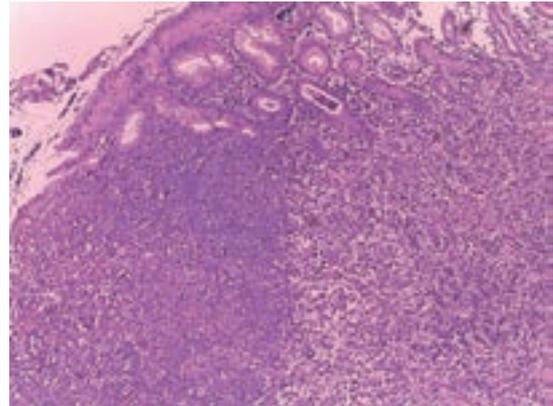
**Figura 4.** Reconstrucciones coronales de tomografía computada: engrosamiento de la pared del estómago más evidente.



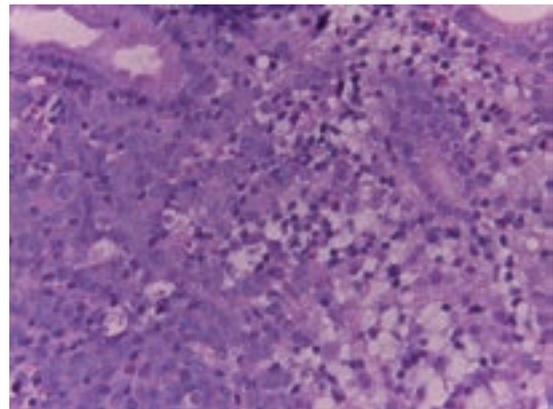
**Figura 5.** Reconstrucciones coronales con administración de medio de contraste endovenoso: captación en el engrosamiento gástrico ya identificado.

debido al desarrollo de dos neoplasias primarias que, por sí solas, presentan baja incidencia baja pero que aquí se presentaron en una paciente pediátrica en el intervalo de 2 años.<sup>11</sup>

Sin lugar a dudas se requiere de mas investigación en estos rubros para poder comprender la

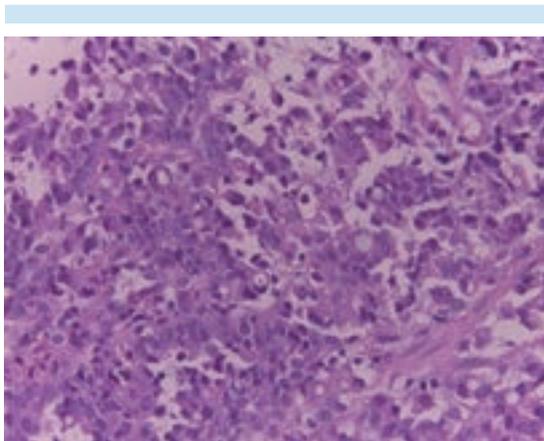


**Figura 6.** Imagen panorámica: la arquitectura normal ha sido sustituida casi en su totalidad por una neoplasia maligna de origen epitelial.

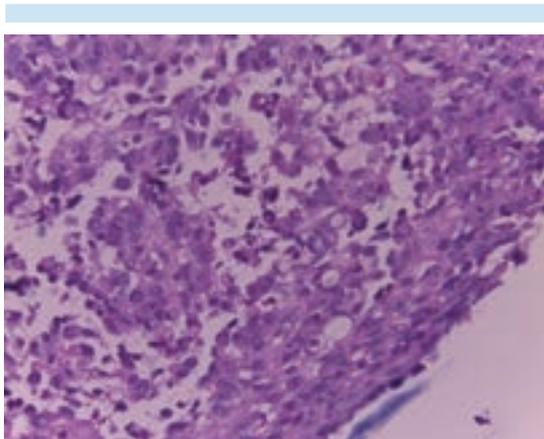


**Figura 7.** A mayor aumento se identifican algunas glándulas residuales rodeadas por células grandes con núcleos pleomórficos, hiper cromáticos y, algunos de ellos, con nucléolo prominente; muy escasos eosinófilos entre las células malignas.

biogenética de las neoplasias y poder realizar tratamientos específicos. Así se obtendrían beneficios magníficos y la curación temprana de estos tumores tan agresivos. También a la posible eliminación de nuevos cánceres que presentan la misma alteración genética como detonante.



**Figura 8.** La población celular conformada por células malignas, con mucina intracitoplasmática que rechaza el núcleo hacia la periferia para la apariencia característica de “anillo de sello”.



**Figura 9.** En otras zonas de la lesión se observan células en anillo de sello de diferente tamaño con su núcleo hiper cromático.

## REFERENCIAS

1. Shen YuLan, Keun Kang Heoung, Yeon Jeong Yong, Hee Heo Suk, Min Han Seung, Chen KeMin, et al. Evaluation

of Early Gastric Cancer at Multidetector Ct with Multiphase Reformation and Virtual Endoscopy. *Radio Graphics* 2011;31:189-99.

2. Álvarez Soler Jaime, Acosta Claudia Patricia, Ceballos Ángel. Carcinoma gástrico de tipo difuso en un paciente de 12 años de edad en la ciudad de Popayan Cauca Colombia. *Facultad Ciencias de la Salud* 2007;9:51-4.
3. Berrospi Espinosa Francisco, Ruiz Figueria Eloy, Celis Zapata Juan, Montalbetti Catanzaro Juan. Cáncer Gástrico en Niños: Reporte de un caso. *Rev Gastroenterología del Perú* 1995;15:296-8.
4. Quispe Dolly, Ruiz Eloy, Celis Juan, Berrospi Francisco, Payet Eduardo. Cáncer Gástrico en Jóvenes. *Revista de Gastroenterología del Perú* 2000;20:384-94.
5. Tapia E. Oscar, Gutierrez M. Valentina, Roa S. Juan Carlos, Manterola D. Carlos, Villaseca H. Miguel, Araya O. Juan Carlos. Carcinoma de células en anillo de sello gástrico: Descripción clínico-morfológica y valor pronóstico. *Rev Chilena de Cirugía* 2010;62:458-64.
6. González González JM, Corrales Alonso S, Hernández Llanes JL, Hernández Hernández R, Felipe Ferreira OI. Adenocarcinoma gástrico. Variedad de células en anillo de sello. A propósito de un caso. *Rev méd electrón* 2009;31(2). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/año%202009/vol2%202009/tema12.htm>
7. Arana Reyes Juan Carlos, Corona Bautista Antonio. Cáncer Gástrico Monografía. *Rev Facultad de Medicina, UNAM* 2004;47(005).
8. Maripili Vizcaya, Luz M. Urdaneta, Ascanio Aníbal, Borges Luis. Glioblastoma Multiforme. A propósito de un caso. *Rev Venez Ocol* 2004;14:222-31.
9. Ress John H. Smirniotopoulos James G. Jones Robert V. Wong Kondi. From the Archives of the AFIP Glioblastoma Multiforme: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*: 16(6):1413-38.
10. Peris-C María. Influencia de la ruta Hedgehog-Gli en los tumores Gliales Tesis doctoral en la universidad de Valencia Departamento de Anatomía y Embriología año 2011.
11. Vázquez Elida, Castellote Amparo, Piqueras Joaquim, Ortuño Pedro, Sánchez-Toledo José, Nogués Pere, et al. Second Malignancies in Pediatric Patients: Imaging Findings and Differential Diagnosis. *Radio Graphics* 2003;23:1155-72.
12. Lorenzano Menna Pablo, Cardama Georgina A. Comin María J. Alonso Daniel F. Gomez Daniel E. Rho GTPasas como blancos terapéuticos relevantes en cáncer y otras enfermedades humanas. *Medicina (Buenos Aires)* 2010;70:555-64.