

<sup>1</sup>Elizabeth Romero-Durán,  
<sup>2</sup>Neyda Cecilia Chávez-Bravo,  
<sup>3</sup>Antonio Severo García-Rodríguez

<sup>1</sup>Residente del tercer año de Anatomía Patológica,  
Departamento de Patología,  
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
Distrito Federal

<sup>2</sup>Departamento de Patología, Hospital General Regional 72,  
Tlalnepantla, Estado de México

<sup>3</sup>Departamento de Patología, Hospital de Ginecoobstetricia 4,  
Distrito Federal

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

# Adenocarcinoma de células claras de cérvix en niña no expuesta a dietilestilbestrol

Comunicación con: Elizabeth Romero-Durán  
Tel: (55) 5627 6957  
Correo electrónico: ely\_rom@hotmail.com

## Resumen

**Introducción:** el adenocarcinoma de células claras en cérvix es una enfermedad que representa del 2 al 7 % de todos los adenocarcinomas de cérvix. Está constituido por células con citoplasma claro o células en tachelua que se disponen en un patrón sólido, tubuloquistico, papilar, o bien, en una combinación de estos.

**Caso clínico:** niña de 11 años de edad, originaria y residente de Chiapas, en quien se inició el padecimiento a los siete años de edad con sangrado transvaginal esporádico e intermitente. No tenía antecedentes de exposición a dietilestilbestrol. En la histeroscopia se observó lesión exofítica exocervical en barril de 7 × 3 × 3 cm, con predominio en el labio posterior. Los cortes por congelación indicaron tumor maligno poco diferenciado y compatible con carcinoma de cuello uterino. La paciente fue sometida a traquelectomía simple.

**Conclusiones:** la dificultad diagnóstica en el caso que se describe estriba en la edad de la paciente y la ausencia de exposición *in utero* a dietilestilbestrol; los diagnósticos diferenciales para esa edad son rhabdomyosarcoma botrioides y tumor extragonadal de senos endodérmicos con patrón reticular y papilar; con diferencias histológicas evidentes. Otra posibilidad es metástasis de adenocarcinoma de células claras, que se descartó clínicamente.

## Palabras clave

adenocarcinoma de células claras  
estrógenos

El adenocarcinoma de células de claras en cérvix es una enfermedad rara; representa solo de 2 a 7 % de todos los adenocarcinomas de cérvix;<sup>1,2</sup> es histológicamente idéntico a su contraparte en otros sitios del tracto genital de la mujer, como la vagina, el endometrio y el ovario.<sup>3,4</sup>

Histológicamente, el adenocarcinoma de células claras está constituido por células con citoplasma claro o eosinófilo granular, amplio, con núcleo hiper cromático y pleomorfo, o bien, por células en tachelua que se disponen en un patrón sólido,

## Summary

**Background:** the clear cell adenocarcinoma (CCA) in cervix is a rare disease. It represents only 2 to 7% of whole adecocarcinomas of cervix. Its histological pattern seems identical to their counterparts elsewhere in the female genital tract, including the vagina, endometrial and ovary. The CCA is constituted by cells with a clear cytoplasm in tack that are arranged in a solid pattern, tubulocystic, papillary, or mixed.

**Clinical case:** an eleven year old girl with sporadic and intermittent transvaginal bleeding, and who felt in severe anemia due to hiperpolimenorrea treated with athinyl estradiol desogestrel was attended. She had not history of exposition in utero to diethylestilbestrol. Hysteroscopy showed an ectocervical exophytic lesion in a barrel of 7 × 3 × 3 cm, located predominantly in the posterior lip. A frozen section of the lesion was reported as a poorly differentiated malignant tumor compatible with cervical carcinoma. She underwent to simple trachelectomy.

**Conclusions:** diagnostic difficulty was the age of the patient and the lack exposition in utero to DES, the differential diagnosis included the age group tumors and rhabdomyosarcoma botryoides and extragonadal endodermic origen with papillary and reticular pattern. Another was a metastatic CCA.

## Key words

adenocarcinoma, clear cell  
estrogens

tubuloquistico, papilar, o una combinación de cualquiera de estos.<sup>3, 5</sup>

Se estima que la probabilidad de desarrollar un adenocarcinoma de células claras de cérvix es de 1 en 1000 para las mujeres expuestas al dietilestilbestrol y de 0.1 % en mujeres no expuestas, lo que implica que otros factores, tales como inestabilidad microsomal, infección por virus del papiloma humano, sobreexpresión de Bcl-2 y la mutación del gen p53, contribuyan al desarrollo de este tumor.<sup>6-8</sup> Sin

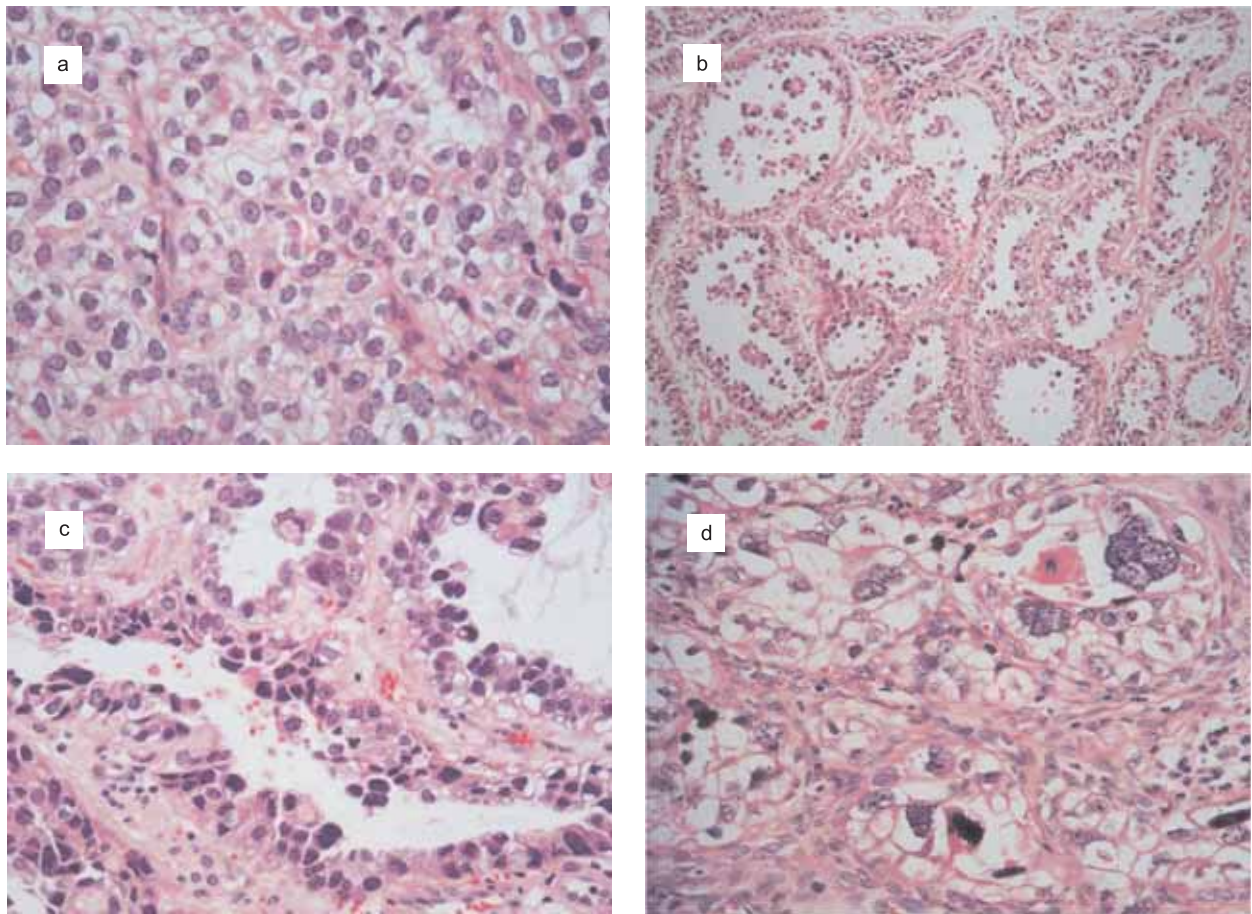
embargo, se han identificado nuevos casos de adenocarcinoma de células claras de cuello del útero y de la vagina, a menudo sin historia de exposición al dietilestilbestrol.<sup>6</sup>

### Caso clínico

Niña de 11 años de edad, originaria y residente de Chiapas, quien inició padecimiento a los siete años de edad con sangrado transvaginal esporádico e intermitente. No fue llevada al médico hasta diciembre de 2009, cuando tras el inicio de la menarca presentó hiperpolimenorrea severa que provocó anemia grave la cual ameritó hemotransfusión. En enero de 2010 presentó salida de coágulos transvaginales y cólico en hipogastrio con intensidad 9/10 en la escala visual análoga del dolor. Se inició tratamiento con desogestrel con etinilestradiol.

Mediante resonancia magnética se identificó malformación útero bicorne, unicolpos, con hematometra bilateral e hipoplasia uterina accesoria. La niña fue enviada al Hospital de Ginecoobstetricia 4 del Distrito Federal, para su estudio integral, donde se le realizó histeroscopia con la que se observó útero de 7 × 3 × 3 cm, normal, cavidad uterina sin alteraciones, parametrios libres, anexos normales, cérvix con una lesión exocervical exofítica en barril de 3 × 3 cm, predominantemente en labio posterior; canal endocervical sin alteraciones; así como laparoscopia, para resección parcial de tumor. El estudio transoperatorio indicó tumor cervical maligno, poco diferenciado y compatible con carcinoma. Por lo anterior, se programó traquelectomía simple, que fue realizada sin complicaciones.

El informe histopatológico de la pieza quirúrgica indicó adenocarcinoma de células claras de cérvix de 2 x 1.5 cm, con



**Figura 1** a) Adenocarcinoma de células claras con patrón arquitectural sólido. Células poliédricas con citoplasma abundante claro (hematoxilina-eosina, 10×). b) Adenocarcinoma de células claras, con patrón arquitectural tubuloquístico. Células en tachuela con escaso citoplasma y núcleos grandes, que protruyen dentro de las luces de los espacios quísticos (hematoxilina-eosina, 10×). c) Adenocarcinoma de células claras que muestra patrón arquitectural tubuloquístico y pleomorfismo (hematoxilina-eosina, 40×). d) Células con marcado pleomorfismo nuclear (hematoxilina-eosina, 40×)

Cuadro I | Diagnósticos diferenciales

Características	Rabdomiosarcoma embrionario	Tumor de senos endodérmicos
Localización	38 % Cabeza y cuello 26 % Tracto genitourinario < 1 % Vagina retroperitoneo, hígado, sistema	80 % Gonadal 20 % extragonadales: área sacrococcígea, vagina, nervioso central, mediastino
Edad	43 % Recién nacidos a 5 años	< 2 años
Macroscópicas	Tumores de crecimiento rápido, sobre todo en cavidades corporales. 3 a 4 cm de eje mayor. Multinodulares, polipoides. Blanco-gris, gelatinosos, hemorragias o degeneración quística.	Es de color amarillo pálido, con focos de necrosis y pequeñas áreas quísticas y de consistencia blanda.
Histopatológicas	Constituidos por células pequeñas, redondas y azules, uniformes, crecimiento difuso, con rabiomioblastos presentes en 30 %.	Constituidos por células germinales que adoptan un patrón de crecimiento típicamente reticular, tubulopapilar, sólido y perivascular con formación de cuerpos de Schiller-Duval, e inmunohistoquímicamente son positivas para citoqueratina, alfafetoproteínemia.

patrones tubuloquístico, sólido y papilar, ulcerado, que invadía 90 % del espesor del estroma cervical, localizado a 1 cm del margen endocervical y a 1 cm del rodete vaginal, con invasión vascular linfática y perineural, y límites quirúrgicos endocervical y vaginal libres de neoplasia (figura 1).

## Discusión

En México, 1.3 % de los tumores malignos diagnosticados se observa en niños; se estima que la incidencia de neoplasias en este grupo etario es de 122 nuevos casos al año por cada 1 000 000 habitantes y la mortalidad anual es de 56 casos por 1 000 000 habitantes.<sup>9</sup>

Estos tumores son la segunda causa de muerte en menores de 18 años. Histológicamente, 90 % de los tumores de la infancia es de origen no epitelial y los linfomas son los más frecuentes de este grupo. El cáncer de cuello uterino y de vagina es poco frecuente en las niñas y adolescentes. El 80 % corresponde a sarcomas y de estos el rabdomiosarcoma es el más común.<sup>10</sup>

En 1966 se reportó el primer caso de adenocarcinoma vaginal en una mujer joven que tuvo exposición *in utero* a dietilstilbestrol.<sup>11</sup> En la década de 1970 se reconoció que este estrógeno estaba patogenéticamente relacionado con el aumento en la tasa de adenocarcinoma vaginal y de cérvix que se observó en las sucesivas generaciones de mujeres jóvenes.<sup>7,8</sup> Sin embargo, existen informes de adenocarcinoma de células claras en cérvix en mujeres jóvenes sin ese antece-

dente de exposición intrauterina.<sup>6</sup> En Japón, se han registrado 32 casos de adenocarcinoma de células claras en cérvix en mujeres que nunca tuvieron exposición a dietilstilbestrol,<sup>12</sup> como en nuestro caso.

La mayoría de los adenocarcinomas de células claras en cérvix es de origen mülleriano. Puede involucrar cualquier porción de la vagina, cérvix o ambos, aunque aproximadamente 60 % de estas lesiones se confina a la pared anterior del tercio superior de la vagina, que corresponde al sitio más frecuente de adenosis vaginal.<sup>13</sup> El adenocarcinoma de células claras en cérvix típicamente causa sangrado vaginal prolongado y cuando este se presenta en niñas o adolescentes, como en nuestro caso, a menudo se confunde con pubertad precoz o sangrado anovulatorio. Aunado a una citología vaginal negativa y a que en la exploración física no se palpa tumor, la posibilidad de un carcinoma no es considerada; empero, esta debe considerarse cuando el sangrado no responde a la terapia hormonal.<sup>14</sup> El adenocarcinoma de células claras en cérvix tiene una distribución bimodal de presentación; el primer pico es en mujeres que tienen de 17 a 37 años de edad (media de 26 años) y el segundo de los 44 a 88 años de edad (media de 71 años). El primer grupo incluye a la mayoría de las mujeres expuestas a dietilstilbestrol y el segundo está constituido, sobre todo, por aquellas sin historia de exposición a dietilstilbestrol.<sup>15</sup>

El estilbestrol ha sido considerado un teratógeno con capacidad de atravesar la barrera placentaria.<sup>16</sup>

Melnick y sus colaboradores estiman que la probabilidad de desarrollar un adenocarcinoma de células claras de cérvix es de 1 entre 1000 para las mujeres expuestas al dietil-

estilbestrol, lo que implica que otros factores contribuyen al desarrollo de este tumor, tales como inestabilidad microsomal, infección por virus del papiloma humano, sobreexpresión de Bcl-2 y mutación del gen p53.<sup>6-8</sup>

Las características histopatológicas de importancia para determinar el pronóstico del adenocarcinoma de células claras en cérvix son el estadio, el tamaño tumoral, el patrón de crecimiento, la atipia nuclear y la actividad mitótica. El pronóstico desfavorable se asocia con la gran actividad tumoral, la atipia nuclear y la actividad mitótica alta. Un patrón de crecimiento tubuloquistico generalmente anuncia un mejor pronóstico que el crecimiento sólido o el patrón mixto.<sup>15,17</sup>

La dificultad diagnóstica en este caso fue la edad de la paciente y la ausencia de exposición *in utero* a dietilestilbestrol, dado que los diagnósticos diferenciales para esa edad son el rhabdomyosarcoma botrioides y el tumor extragonadal de senos endodérmicos con patrón reticular y papilar, que histológicamente son diferentes (cuadro I). Otra posibilidad es la metástasis de adenocarcinoma de células claras; sin embargo, en nuestra paciente se descartó clínicamente.

El tratamiento de elección en los estadios I y II es la histerectomía radical con vaginectomía parcial o completa, la linfadenectomía pélvica y el reemplazo vaginal con injerto.<sup>18</sup>

## Referencias

- Noller KL, Decker DG, Dockerty MB, Lanier AP, Smith RA, Symmonds RE. Mesonephric (clear cell) carcinoma of the vagina and cervix. A retrospective analysis. *Obstet Gynecol* 1974;43(5):640-644.
- Blythe JG, Michael H, Hodel KA. Colposcopic and pathologic features in two cases of DES-related vaginal clear-cell adenocarcinoma. *J Reprod Med* 1983;28(2):137-146.
- Tavassoli FA, Deville P, editores. World Health Organization classification tumours of the breast and female genital organs. Volume 6. Lyon: IARC Press; 2003. p. 297-301.
- Blythe JG, Michael H, Hodel KA. Colposcopic and pathologic features in two cases of DES-related vaginal clear-cell adenocarcinoma. *J Reprod Med* 1983;28(2):137-145.
- Kurman RJ, Richard W, editores. Blaustein's Pathology of the female genital tract. New York, USA: Springer-Verlag; 2002.
- Boyd J, Takahashi H, Waggoner SE, Jones LA, Hajek RA, Wharton JT, et al. Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero. *Cancer* 1996;77(3):505-513.
- Waggoner SE, Baunoch DA, Anderson SA, Leigh F, Zagaja VG. Bcl-2 protein expression associated with resistance to apoptosis in clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix expressing wild-type p53. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(6):544-547.
- Waggoner SE, Anderson SM, Luce MC, Takahashi H, Boyd J. p53 protein expression and gene analysis in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Gynecol Oncol* 1996;60(3):339-344.
- Dirección General de Estadística e Informática. Compendio de mortalidad. México: Secretaría de Salud; 1996.
- Stocker T, Dehner LP. *Pediatric pathology*. Washington, DC, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Waggoner SE, Anderson SM, Van Eyeck S, Fuller J, Luce MC, Herbst AL. Human papillomavirus detection and p53 expression in clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Obstet Gynecol* 1994;84(3):404-408.
- Seki H, Takada T, Sodemoto T, Hoshino H, Saitoh K, Uekusa T. A young woman with clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Clin Oncol* 2003;8(6):399-404.
- Matias-Guiu X, Lerma E, Prat J. Clear cell tumors of the female genital tract. *Semin Diagn Pathol* 1997;14(4):233-239.
- Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of seven cases including six clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 1970; 25(4):745-757.
- Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbijs O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernhelm J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the Central Netherlands Registry showing twin age incidence peaks. *Cancer* 1997; 79(11):2229-2236.
- Mittendorf R. Teratogen update: carcinogenesis and teratogenesis associated with exposure to diethylstilbestrol (DES) in utero. *Teratology* 1995;51(6):435-445.
- Monaghan JM, Sirisena L. Stilboestrol and vaginal clearcell adenocarcinoma syndrome. *Br Med J* 1978;1(6127):1588-1590.
- Yabushita H, Kanyama K, Sekiya R, Noguchi M, Wakatsuki A. Clear-cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a 17-year-old adolescent. *Int J Clin Oncol* 2008;13(6):552-554.