

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

Autor

ADRIANA CATOTA GALLEGOS

Curso & Paralelo

4^{to} A

Asignatura

FISIOPATOLOGÍA HUMANA

Fecha

21 de noviembre de 2017

Manta- Manabí - Ecuador



INTRODUCCIÓN

Los tejidos que recubren las cavidades y órganos nobles de nuestro organismo, como los pulmones, el estómago, el corazón, entre otros, reciben el nombre de mesotelio. El mesotelio es una membrana serosa, cuando esta recubre órganos internos se denomina mesotelio visceral y cuando recubre paredes del cuerpo mesotelio parietal. Está compuesto por una extensa capa de células mesoteliales, cuya función principal es producir líquido lubricante originando así una superficie de deslizamiento y facilite el movimiento.

El mesotelioma es una enfermedad en donde las células del mesotelio se transforman en anormales debido a algunos factores que describiremos más adelante, y comienzan a dividirse sin orden ni control, logrando en ocasiones metastatizar y dañar órganos y tejidos contiguos, la incidencia de esta patología es de origen pleural y en la mayoría de los casos está vinculada a la exposición de un potente agente mineral, el asbesto.

En este ensayo se tratará de exponer la patología de la enfermedad, y principales avances investigativos hasta la actualidad, además del impacto que esto representa en las personas que se encuentran en un ambiente laboral donde se ven expuestos a estos factores causales del padecimiento.

INTRODUCTION

The tissues that line the cavities and noble organs of our organism, such as the lungs, the stomach, the heart, among others, are called mesothelium. The mesothelium is a serous membrane, when internal organs are covered is called visceral mesothelium and when it covers the walls of the body parietal mesothelium. It is composed of an extensive layer of mesothelial cells, whose main function is to produce lubricating liquids, thus creating a sliding surface and facilitating movement.

Mesothelioma is a disease in which the cells of the mesothelium are transformed into abnormalities that are related to secondary phenomena, the incidence of this pathology of pleural origin and in most cases is linked to an exposure of a powerful mineral agent, the asbestos

In this essay, we tried to explain the pathophysiology of the disease, and the main research results to date, in addition to the impact that this represents in people who are in a work environment, where the causal factors of the disease are presented.

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

Mesotelioma

El mesotelioma es una neoplasia que tiene como agente etiopatogénico las fibras de asbesto, las cuales ingresan en el mesotelio de la cavidad pleural, incluso peritoneo, pericardio y la túnica albugínea de los testículos. Es más habitual encontrar mesotelioma pleural, cuya manifestación viene dada inicialmente con la aparición de nódulos pequeños de color gris en la superficie de las pleuras, después al ir avanzando la patología, esta pleura se va a engrosar de manera tomará un aspecto como de corazas recubriendo a los pulmones, e inclusive llegar a invadir otros tejidos blandos de la cavidad torácica (Carmona y Rosa María Rivera Rosales 2013, 1)

Esta enfermedad comúnmente es detectada en pacientes de 50 años, presentando una mayor incidencia en el género masculino debido a que guardan más relación con el amianto mediante exposición ambiental y ocupacional¹

Etiopatogenia

Se tiene como principal agente etiológico del mesotelioma al asbesto, la relación entre cáncer y asbesto fue señalada en 1995 en un estudio². Hay dos clases de fibras de amianto, unas que son curvilíneas denominadas también crisolita y otras rectilíneas también conocidas como crocidolita, participando éstas últimas en la patogenia tumoral ya que al ser transportadas hacia la superficie del pulmón y tomar contacto con la superficie de la pleura, en tanto que las descritas primero se limitan a las vías aéreas superiores por lo que son eliminadas del organismo con mayor facilidad, ahora entre la exposición

1 Infante, B. Fernández, y F. J. Michel. «Mesotelioma pleural maligno .» Scielo, 2005: 1.

2 Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer 1999; 79: 666-672.

primaria a éstas partículas hasta la muerte hay un período de latencia variable, tomando como la media 48 años (Infante y F. J. Michel 2005)

Sin embargo, se debe tomar en cuenta que del 80% de los pacientes que tienen exposición a estas partículas, el 10% desarrollan mesotelioma³, esto nos indica que hay factores asociados que se predisponen para el desarrollo de la enfermedad, entre los que se destaca el papel dado al simian virus SV-40 como cofactor en la patogénesis del mesotelioma tras comprobarse la expresión de secuencia viral en modelos animales⁴. Algunas anomalías cromosómicas como deleciones de las regiones 1q, 3p, 9p y 6q del cromosoma 22 han sido también citadas en la patogenia del mesotelioma (Infante y F. J. Michel 2005, 1)

Exposición laboral al asbesto

Desde los años 60 se ha hecho referencia a que la exposición al asbesto es la causa fundamental para presentar esta patología, asbesto es el nombre común aplicado a los silicatos presentes en el suelo, y como lo vimos anteriormente el tipo crocidolita se encuentra más asociado a MP, las fibras de asbesto menores de 5 micras pueden ser eliminadas del sistema respiratorio gracias a la ayuda de los macrófagos alveolares o barridas por el sistema mucociliar hacia la tráquea para luego ser deglutidas o expulsadas hacia el exterior, sin embargo, las fibras más largas difícilmente son fagocitadas por éstos macrófagos, si no que llegan hasta la pleura directamente por exposición a la superficie del pulmón tal cual lo mencionamos anteriormente o lo hacen por la vía linfática (Dueñas y Vaquero Barrios 2013, 581).

Los profesionales que mantienen un alto riesgo de padecer MP son aquellos que trabajan en las minas de amianto, fábricas de fibrocementos, trabajadores de limpieza en seco, lavanderías, industrial naval, conductores que transportan el material, soldadores, fontaneros, plomberos y albañiles. Según CEMDES.

3 Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. Br J Ind Med 1955; 12: 81-86.

4 Bocchetta M, Di Resta I, Powers A, Fresno R, Tosolini A, Testa JR et al. Human mesothelioma cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 10214-10219

2011, el asbesto es uno de los materiales con mayor demanda en el Ecuador debido a las propiedades que posee este mineral, esto nos da una idea de la exposición de este factor de riesgo en el país y las personas que podrían resultar afectadas.

Oncogenes virales

El virus SV-40 es un poliovirus que presenta un alto efecto oncogénico en los seres humanos, cuya acción se encuentra regulada con la inactivación de un gen supresor tumoral (Dueñas y Vaquero Barrios 2013, 582)

Otros agentes etiológicos

Las anormalidades cromosómicas debido a que las células del MP muestran cambios cromosómicos, como pérdidas y reordenaciones, aunque con un significado aún incierto. Las radiaciones ionizantes en determinados casos y la susceptibilidad genética, aunque aún no se encuentra bien definida dentro del MP.

Patogenia

Se han presentado 4 posibles patogenias para exponer cómo las fibras de asbesto pueden producir mesotelioma:

- Por irritación pleural. Se ha confirmado que la longitud y el grosor de las fibras de asbesto permiten llegar hasta el alveolo pulmonar, penetrar e irritar la pleura repetidamente, y producir inflamación. Este proceso puede llegar a formar placas, engrosamiento, derrames y finalmente mesotelioma.
- Interfiriendo con la mitosis. Las fibras de asbesto son capaces de interceptar con el proceso de mitosis, con lo que llegan a producir aneuploidía y otras formas de daño cromosómico que caracteriza al mesotelioma.

- El asbesto induce en las células un daño mediado por reacciones oxidativas relacionadas con el hierro, que inducen daño en el ácido desoxirribonucleico (DNA) y rupturas de su cadena.
- La fosforilación de las citoquinas que actúan sobre los factores de crecimiento induce la multiplicación de las células mesoteliales.

Histología

El mesotelio adopta multiples nombres dependiendo del órgano al que se encuentren tapizando, en el caso de los pulmones, se llama pleura, alrededor de los dos tercios de pacientes con mesotelioma presentan la enfermedad en el mesotelio pleural, conocido como MPM, es un cáncer que invade localmente aunque también puede diseminarse a otros órganos durante el progreso de la enfermedad

Desde el punto de vista histológico o según el aspecto microscópico del tumor el MPM se clasifica en tres subtipos que son: 1) epitelioide, 2) sarcomatoide y 3) mixto. El subtipo epitelioide esta coligado con un mejor pronóstico, simboliza entre el 60% y 70% de los casos, el sarcomatoide representa entre el 10% y 15% de los casos relacionandolo con una forma más agresiva de manifestación de la enfermedad y el bifásico o mixto representa el mismo porcentaje que el sarcomatoide con la diferencia de que se lo relaciona con una peor supervivencia que el epitelioide⁵.

Desde el punto de vista patológico, el mesotelioma se diferencia del adenocarcinoma metastásico en los siguientes aspectos:

Propiedad	Mesotelioma	Adenocarcinoma
Glucógeno en el citoplasma	Abundante	Poco

⁵ Center, MD Anderson. Mesotelioma . s.f. <http://www.mdanderson.es/cancer/mesotelioma> (último acceso: 21 de noviembre de 2017).

Tinción con mucicarmina	Negativo	Positivo
Producción de ácido hialurónico	20% lo producen	No hay
Citoqueratina 5/6, calretinina y trombomodulina	Positivas	Negativas
CEA	negativo	Positivo
(Maligno s.f.)		

Gracias a estudios histológicos de las lesiones se ha podido diferenciar el mesotelioma de una paquipleuritis de diferente etiología, de un sarcoma o del adenocarcinoma pulmonar. El mesotelioma forma estructuras papilares que hacen difícil diferenciarlo de un adenocarcinoma con una tinción H&E, los estudios inmunohistoquímicos permiten asegurar el diagnóstico, ya que los adenocarcinomas se distinguen porque se tiñen con el CEA o antígeno carcinoembrionario y el mucocarmín, de los sarcomas se diferencian debido a que se tiñen con el azul anciano y son positivos a la tinción de las citoqueratinas. Los mesoteliomas epitelioides dan reacción positiva a la calretinina, citoqueratina 5/6, HBME-1, y mesotelina. En tanto que, el adenocarcinoma pulmonar da positivos CEA, TTF-1, Ber-EP4. El mesotelioma sarcomatoso tiene queratina positiva con extensos depósitos de colágena, si ésta predomina se llama desmoplástico. Cuando la inmunohistoquímica se encuentra insegura el estudio de inmunohistoquímica con microscopia electrónica ayuda a diferenciar. La SMRP (Serum Mesothelin-Related Protein) es una proteína de superficie, circulante de mesotelina, que tiene importancia en la adhesión de las células mesoteliales. Se encontró elevada en el 84% de los pacientes con mesotelioma y sólo en 2% con otra patología pleural o pulmonar, por lo que puede ser un elemento útil en el diagnóstico del mesotelioma (Carmona y Rosa María Rivera Rosales 2013, 1)

Manifestaciones clínicas

El mesotelioma pleural maligno generalmente se presenta con mayor incidencia en los adultos mayores, aproximadamente entre los 50 y 70 años, aunque también existen casos en niños⁶. La sintomatología más frecuente es dolor torácico que suele ser sordo, difuso y localizado en zonas como abdomen superior, región escapular y hombro, la intensidad del mismo varía según la extensión del MP y la infiltración que pueda tener en la pared torácica. La disnea se debe a la presencia de derrame pleural o a la encarcelación del pulmón debido a un engrosamiento pleural extenso. En ocasiones suelen presentarse manifestaciones clínicas generales como fiebre, sudoración, pérdida de peso, anorexia, astenia, tos, sensación de pesadez en el tórax, ronquera y expectoración hemoptoica sobre todo cuando se ve afectada la pleura visceral.

Es frecuente que un solo lado de la pleura se encuentre afectado, pero cuando la enfermedad progresa puede aparecer una afectación pleural bilateral, inclusive infiltración pericárdica con taponamiento cardíaco, compresión de la VCS, ascitis y dolor abdominal. Las manifestaciones paraneoplásicas como hipoglucemia, embolismo pulmonar, hipercoagulabilidad, hipercalcemia, anemia hemolítica autoinmune y SIADH no son habituales (Dueñas y Vaquero Barrios 2013, 582)

Diagnóstico

Para un diagnóstico preciso de MPM se debe realizar un análisis inmunohistoquímico del líquido pleural o de biopsias obtenidas de:

- Toracocentesis para estudio citológico del líquido pleural, presencia de glucosa menor a 50mg/dl y un pH menor de 7,20, concentraciones altas de ácido hialurónico.
- Biopsia por aspiración de aguja de Abrams

6 Lin-Chu M, Lee Y-J Ho MY. Malignant mesothelioma in infancy. Arch Pathol Lab Meth.1989;113:409

- Toracoscopía, permite visualizas lesiones pleurales y pulmonares
- Broncoscopía, permite observar lesiones endobronquiales
- Mediastinoscopía, localiza metástasis en los nódulos mediastínicos

Imagenología

Puede ayudarnos para confirmar el diagnóstico una radiografía de tórax, en la cual se pueden ver reflejadas las irregularidades de la pleura o masas pleurales también, la tomografía por emisión de positrones PET, se utiliza para identificar la extensión que presentan los ganglios linfáticos u otros órganos (Carmona y Rosa María Rivera Rosales 2013, 1)

Pruebas funcionales respiratorias

La espirometría y la pletismografía⁷ confirman el diagnóstico al engrosamiento pleural que limita la distensibilidad pulmonar e incrementa el encogimiento elástico pulmonar logrando así disminuir la capacidad vital y el flujo de aire en el primer segundo y alargamiento de flujo espiratorio máximo. En la gasometría se puede ver reflejada un grado de hipoxemia que es resultado de una insuficiencia respiratoria restrictiva y obstructiva por lo antes mencionado, en algunas ocasiones suele aparecer hipercapnia.

Diagnóstico Diferencial

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con⁸:

- Tumor fibroso solitario
- Adenocarcinoma pleural
- Metástasis pleurales
- Linfomas pleurales y subpleurales

⁷ MedLine Plus. Pletismografía. Tomado de:
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003771.htm> Último acceso: 21 de noviembre de 2017

⁸ Dueñas, A.M. Escribano, y J.M. Vaquero Barrios. «Neumosur.» *Mesotelioma pleural Maligno*. 22 de mayo de 2013. <https://www.neumosur.net/files/EB03-50%20mesotelioma.pdf> (último acceso: 21 de noviembre de 2017).

Tratamiento

El tratamiento del mesotelioma indeciso, los pésimos pronósticos de esta patología han provocado una actitud nihilista en los médicos, según Carmona y Rosa María Rivera Rosales (2013) manifiestan que no existe ningún tratamiento que haya probado ser curativo, tan sólo logran reducir el tumor, aliviar el dolor, la disnea y el estado general, por lo cuál se utiliza un tratamiento paliativo de acuerdo al estado de la enfermedad, edad y estado general del paciente.

La paliación de los síntomas es el objetivo fundamental del tratamiento del mesotelioma y se debe centrar en los que anteriormente hemos mencionado como los dos síntomas fundamentales: la disnea y el dolor torácico. Si el paciente presenta líquido pleural, se debe realizar una toracocentesis evacuadora y, si esto le alivia, valorar la realización de pleurodesis química.

Cirugía

Tres procedimientos quirúrgicos han sido utilizados en el tratamiento del mesotelioma: toracoscopia con pleurodesis, pleurectomía/decorticación y la neumonectomía extrapleurale. En cuanto a la primera de ellas, una revisión reciente ha concluido que el talco es el mejor agente esclerosante y la videotoracoscopia el mejor procedimiento para llevarla a cabo.

Quimioterapia

No existe un tratamiento quimioterápico estándar para el MP. La doxorubicina, epirubicina, mitomicina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino y carboplatino provocan una respuesta clínica y anatómicamente evidente en el 10-20% de los pacientes. En estudios recientes la combinación de cisplatino y premetrexed aumentan la supervivencia con respecto al cisplatino solo. En la mayoría incorporan un antibiótico antitumoral con una antraciclina o un derivado del platino. La quimioterapia intrapleurale está indicada en pacientes en estadios tempranos, actualmente se realizan ensayos clínicos con resultados esperanzadores.

Futuros tratamientos

Inmunoterapia: Basada en la utilización de citocinas con función proinflamatoria. En los estudios se están obteniendo los mejores resultados con interferón-g e interleucina 2 intrapleurales. Terapia fotodinámica: consiste en la administración sistémica de sustancias fotosensibilizadoras, produciendo lisis tumoral tras la aplicación de luz con una longitud de onda determinada. Terapia génica: Las mayores esperanzas se sitúan en este tratamiento, a pesar de estar todavía en fases de ensayo clínico. Existen varias líneas de investigación: Quimioterapia molecular se utilizan genes cargados con DNA viral como mecanismo suicida de células tumorales¹³. Interferencia autocrina-paracrina: mediante el uso de factores de crecimiento se interfiere en el desarrollo tumoral. Inmunopotenciación genética. Inhibidores de la angiogénesis, bevacizumab, talidomida y ZD1839 (Dueñas y Vaquero Barrios 2013, 586)

CONCLUSIÓN

- El MPM es una enfermedad que tiene un período de incidencia algo largo y además se presenta de manera insidiosa en las personas que se ven expuestas a los factores de riesgo mencionados en el desarrollo del ensayo, repercutiendo muy gravemente en su salud, puesto que es una enfermedad que no tiene tratamiento curativo si no sólo paliativo, por lo tanto además de un padecimiento que sufrirá el paciente por presentar la enfermedad también se verá afectado su entorno familiar, laboral, social y económico, considerándola en lo personal una enfermedad de carácter laboral muy grave.
- Se deberían tomar las medidas preventivas, capacitando a los/as trabajadores/as expuestos a estos factores y así evitar que contraigan esta enfermedad crónica.

BIBLIOGRAFÍA

Carmona, Rufino Echegoyen, y Rosa María Rivera Rosales. «Abestosis y Mesotelioma pleural maligno.» *Scielo*, 2013: 1.

CEMDES. *Revista Verde*. 26 de julio de 2011.
<http://blog.cemdes.org/noticias/item/361-el-asbestoen-ecuador.html>
(último acceso: 21 de noviembre de 2017).

Center, MD Anderson. *Mesotelioma*. s.f.
<http://www.mdanderson.es/cancer/mesotelioma> (último acceso: 21 de noviembre de 2017).

Dueñas, A.M. Escribano, y J.M. Vaquero Barrios. «Neumosur.» *Mesotelioma pleural Maligno*. 22 de mayo de 2013.
<https://www.neumosur.net/files/EB03-50%20mesotelioma.pdf> (último acceso: 21 de noviembre de 2017).

Infante, B. Fernández, y F. J. Michel. «Mesotelioma pleural maligno .» *Scielo*, 2005: 1.

Maligno, Mesotelioma. *Cáncer*. s.f.
<http://www.iqb.es/cancer/mesotelioma/mesotelioma01.htm> (último acceso: 21 de noviembre de 2017).