

TUMOR ANEXIAL FEMENINO DE PROBABLE ORIGEN WOLFFIANO: REPORTE DE UN CASO

SABRA BERBESÍ, VICTORIA BARRIOLA, CARLOS SUCRE, LILIAM VIVAS, HÉCTOR SALAZAR, MARÍA ELENA GÓMEZ

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA ARSUE, DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El tumor anexial de probable origen Wolffiano, es una entidad ginecológica extremadamente rara, siendo reportado hasta la fecha aproximadamente 100 casos en la literatura. **CASO CLÍNICO:** Presentamos el caso de una paciente femenina de 56 años con diagnóstico inicial de carcinoma endometrioide poco diferenciado de ovario estadio IIC (FIGO) y cuya segunda opinión histopatológica lo concluyen como sarcoma de bajo grado, ameritando la revisión exhaustiva del tejido tumoral, tanto en nuestra institución como en centros internacionales, determinando el diagnóstico final como un tumor Wolffiano de trompa uterina y por consiguiente, modificando su manejo médico. **CONCLUSIÓN:** Siendo la resección quirúrgica el tratamiento indicado, sin evidencia bien establecida de tratamientos adicionales por lo infrecuente de la patología.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, tumor Wolffiano, carcinoma endometrioide, sarcoma, bajo grado, trompa uterina.

SUMMARY

OBJECTIVE: The adnexal tumor of probable Wolffian origin is an extremely rare gynecological entity, with approximately 100 cases reported in the literature to date. **CLINICAL CASE:** We present the case of a 56-year-old female patient with an initial diagnosis of stage IIC poorly differentiated endometrioid carcinoma of the ovary (FIGO) and whose second histopathological opinion concluded it as a low-grade lesion, warranting exhaustive review of the tumor tissue, both at our institution as in the international centers, determining the final diagnosis as a Wolffian tumor of the uterine tube and consequently, modifying its medical management. **CONCLUSION:** The surgical resection being the indicated treatment, without well-established evidence of additional treatments due to the infrequency of the pathology.

KEY WORDS: Carcinoma, Wolffian tumor, endometrioid carcinoma, sarcoma, low grade, uterine tube.

Recibido: 22/05/2023 Revisado: 18/06/2023

Aceptado para publicación: 10/08/2023

Correspondencia: Dra. Sabra Berbesí. Centro Médico Docente La Trinidad. Av. Intercomunal del Hatillo.
Tel: 04241121763. E-mail: berbesi@arsuve.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* License

INTRODUCCIÓN

Los tumores anexiales femeninos de probable origen Wolffiano (FATWO) son tumores que surgen en las hojas del ligamento ancho y se cree que se originan a partir de restos mesonéfricos. El FATWO es una neoplasia rara, con solo 100 casos informados desde su descripción original por Kariminejad y col., en 1973 ⁽¹⁾, siendo una entidad con bajo potencial maligno, pero con reportes de recidivas y metástasis hasta en un 11 % ⁽²⁾, motivando la revisión disponible sobre su diagnóstico, manejo y pronóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 56 años de edad, que durante evaluación ginecológica se evidencia por ultrasonido lesión en ovario derecho ecomixta de 5,5 cm x 4,9 cm, solicitándose marcadores tumorales (CA-125, CEA y CA15-3) los cuales se reportan normales y RMN abdomino-pélvica confirmando la presencia de lesión ocupante a nivel de anexo derecho, heterogénea de predominio quístico que mide 6 cm x 3,3 cm asociado a dilatación de la trompa uterina ipsilateral con presencia de componente

sólido en su interior (Figura 1); siendo llevada a mesa operatoria el 01/07/22 para histerectomía abdominal total con ooforectomía bilateral y en cuya biopsia peri-operatoria se informa tumor de células redondas por lo que se toma muestra de lavado de cavidad abdominal y se evalúa resto de órganos de la cavidad, sin signos de infiltración tumoral y culminando el acto operatorio sin complicaciones.

Se realiza reporte por Anatomía Patológica de la pieza operatoria donde se describen en ovario derecho, células predominantemente redondeadas y epiteloideas, ocasionalmente fusiformes, con citoplasma eosinofílico y nucléolos evidentes; patrón de crecimiento sólido, se cuenta 4 a 7 mitosis en 10 campos de mayor aumento (40x), entremezclado con segmento de la porción fimbria tubárica derecha siendo compatible con carcinoma endometriode poco diferenciado de ovario derecho con infiltración de la trompa uterina, grado histológico 3, grado nuclear 3, invasión linfovascular no evidenciada y líquido peritoneal positivo; el resto de las estructuras evaluadas (cuello uterino, cuerpo uterino, ovario izquierdo y trompa uterina izquierda) sin presencia de atipias (Figura 2). Adicionalmente se realiza estudio de inmunohistoquímica reportando alfa

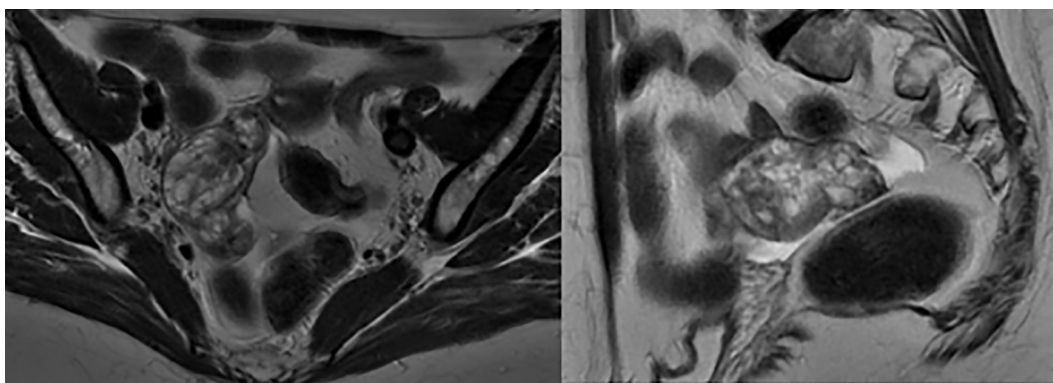


Figura 1. RMN

inhibina negativa, receptor de estrógeno (RE) positivo en el 80 % de las células, receptores de progesterona (RP) positivo en el 20 % de las células, Vimentina positivo, WT1 y CK7 negativos y actividad proliferativa en 8 %, siendo concluida como: carcinoma endometriode poco diferenciado de ovario. Por lo que se solicita evaluación a cargo de Oncología Médica para tratamiento adyuvante.

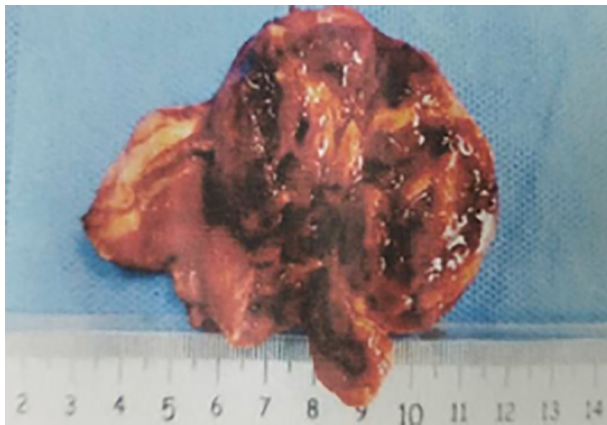


Figura 2.

En nuestra consulta, inicialmente se decide solicitar revisión histopatológica de la biopsia en la institución, realizándose un segundo estudio inmunohistoquímico, reportando: vimentina positivo, ki67 positivo 30 % y calponina positiva, CD34, CD68, proteína S-100, calretinina, alfa inhibina, citoqueratina 7, actina músculo liso, alfafetoproteína y PAX 8 negativas, siendo concluido como un sarcoma de bajo grado según la FNCLCC, bien diferenciado, índice mitótico de 0 en 10 CAP y sin evidencia de necrosis (Figura 3).

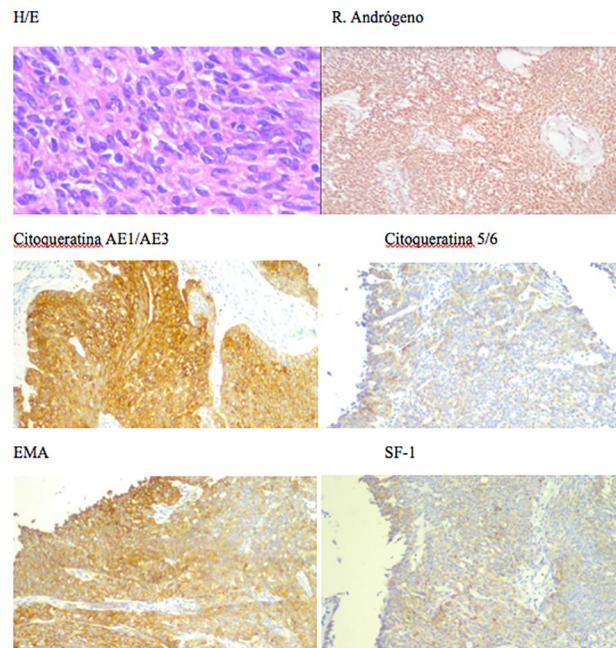


Figura 3.

En vista de la discrepancia histológica y en la necesidad de definir la conducta médica posquirúrgica más adecuada, se procede a solicitar la evaluación de biopsia en 2 centros internacionales, más una segunda revisión a cargo de nuestra institución, concluyendo con diagnóstico definitivo un tumor anexial de probable origen Wolffiano (FATWO), los marcadores a favor de esta interpretación se describen: cocktail de keratinas o pankeratinas positivas, receptores de andrógenos (RA) positivo, RE positivos 99 %, RP positivo 30 %, CD10 y EMA positivos, con negatividad para CK7, CK20, calretinina, SF-1, PAX-8, WT-1, GATA-3 y TTF-1 (Cuadro 1).

Cuadro 1.

	Número 1	Número 2	Número 3	Número 4	Extensión número 2
RE	Positivo		Negativo	Positivo	
RP	Positivo		Negativo	Positivo	
KI67	8 %	30 %			
WT1	Negativo		Negativo		
CK7	Negativo	Negativo		Negativo	
P53	Positivo debil				
Proteína s-100		Negativo			
Calretinina		Negativo		Negativo	
Panqueratina			Positivo	Positivo	Positivo
R. Andrógeno			Positivo		Positivo
PAX-8		Negativo	Negativo	Negativo	
AE1/AE3		Negativo			
Vimentina		Positivo		Positivo	
Diagnóstico	Ca. Endometriode poco diferenciado	Sarcoma de bajo grado	Tumor Wolffiano	Tumor Wolffiano vs. Neoplasma epiteloide	Tumor Wolffiano de trompa uterina

En vista de tratarse de un tumor anexial de origen Wolffiano, de comportamiento benigno, resecado en su totalidad y posterior a realizarse estudios complementarios que se encontraron normales, se toma como conducta médica el seguimiento regular de la paciente, llevando hasta la fecha un intervalo libre de enfermedad 14 meses.

DISCUSIÓN

El tumor anexial de probable origen Wolffiano (FATWO) es una entidad rara, descrita por primera vez en 1973 ⁽¹⁾, es considerado como una tumoración benigna y la edad media del diagnóstico es de 50 años que se origina a partir de restos del conducto mesonéfrico (de Wolff) en el tracto genital femenino superior y hasta la fecha se han reportado aproximadamente 100 casos ⁽³⁾.

Los conductos de Wolffian, o conductos mesonéfricos, son estructuras embrionarias pares

que sirven como progenitores de los genitales internos masculinos y están involucrados en el desarrollo incipiente del sistema renal en ambos sexos. Los conductos de Wolffian (WD) se desarrollan en embriones masculinos y femeninos, pero solo se mantienen en el hombre mediante testosterona, y dan lugar al epidídimo, los conductos deferentes y las vesículas seminales. Por lo tanto, en las mujeres, las gónadas se diferencian en ovarios y la falta de testosterona secretada por las células de Leydig da como resultado la regresión gradual de las WD. Sin embargo, pequeñas inclusiones o remanentes de WD pueden persistir en las hembras ⁽⁴⁾.

Los pacientes con FATWO a menudo presentan síntomas abdominales vagos, como dolor abdominal o una masa palpable si el tumor es lo suficientemente grande ⁽⁴⁾. Muchos pacientes permanecen asintomáticos y los tumores se descubren incidentalmente durante el examen físico o cirugías abdominales realizadas por otras patologías. La edad de los pacientes

diagnosticados de FATWO oscila entre los 15 y los 83 años. Se informa que la edad media en el momento del diagnóstico es de 50 años ⁽³⁾. La localización más frecuente de los FATWO es en el ligamento ancho, pero también se pueden encontrar en ovario, trompa de Falopio, zona paravaginal o retroperitoneo ⁽⁵⁾. Los niveles preoperatorios del antígeno 125 (CA-125) del cáncer sérico, suelen estar dentro del rango de referencia en FATWO y actualmente no existen biomarcadores séricos que estén directamente asociados con el desarrollo de la enfermedad ⁽⁷⁾.

En pacientes con FATWO que presentan síntomas, la ecografía pélvica se usa comúnmente como técnica de diagnóstico por imagen inicial. La ecografía generalmente demuestra una masa semisólida bien vascularizada, lo que conduce a más imágenes. Las tomografías computarizadas muestran lesiones sólidas, quísticas o con realce heterogéneo y son más precisas que las ecografías para determinar el origen de la lesión y las características anatómicas del tumor y los posibles implantes metastásicos ⁽⁶⁾.

Además, los FATWO pueden mostrar una alta variabilidad intra-tumoral e inter-tumoral y exhibir una variedad de patrones arquitectónicos ⁽⁷⁾. Los patrones histológicos pueden incluir: sólidos (que consisten en láminas de células fusiformes), tubulares (con túbulos delgados estrechamente empaquetados, sinuosos, ramificados y anastomosados o en forma de tamiz (con túbulos huecos que varían en tamaño y forma con formación de quistes. También se pueden observar patrones trabeculares o microquísticos raros. En la mayoría de los casos, es la combinación de patrones lo que es diagnóstico y distingue a los FATWO de otros tumores como los tumores de células de Sertoli, los tumores adenomatoides y los carcinomas de células claras ⁽⁵⁾.

No existe una única tinción inmunohistoquímica (IHC) específica para FATWO. Sin embargo, el uso de paneles IHC es crucial para

hacer el diagnóstico y diferenciar las FATWO de otras entidades similares. Se ha informado que los FATWO son inmunorreactivos para la pancitoqueratina (AE1/3; 100 %), CAM 5.2 (100 %), citoqueratina 7 (88 %), queratina 903 (17 %), CK8, CK18, CD10, calretinina (91 %), inhibina-A (68 %) y vimentina (100 %) ⁽⁷⁾. Por lo general, son negativos para el antígeno de membrana epitelial (EMA), S100, actina, CD15, marcador endotelial de médula ósea humana-1 (HBME-1) y CK20. La tinción con cromogranina, sinaptofisina y enolasa específica de neuronas suele ser débilmente positiva. Se informó la expresión variable del receptor de estrógeno, receptor de progesterona, receptor de andrógenos, tumor de Wilms 1 (WT1) y CD117 (c-Kit) ⁽⁴⁾.

La patogenia y las alteraciones moleculares de FATWO no se comprenden bien. Mirkovic y col., utilizaron un panel de 300 genes en una serie limitada de 7 casos para identificar mutaciones impulsoras en FATWO y para identificar posibles diferencias genéticas entre FATWO y otras entidades patológicamente relacionadas utilizando secuenciación paralela masiva. FATWO se caracterizó por una carga mutacional baja y por la ausencia de mutaciones KRAS / NRAS (características del carcinoma mesonéfrico) la ausencia de mutaciones DICER1 (características del tumor de células de Sertoli-Leydig). La ausencia de PTEN, Mutaciones en PIK3CA, KRAS y CTNNB1 (características del carcinoma endometriode) y mutaciones frecuentes en KMT2D de importancia biológica incierta. Todavía no está claro si las mutaciones del gen c-Kit son esenciales para FATWO ⁽⁸⁾.

El principal diagnóstico diferencial de FATWO (Cuadro 2) incluye el adenocarcinoma endometriode de la trompa de Falopio, el tumor de células de Sertoli-Leydig y el tumor de células de la granulosa del ligamento ancho (TCG). Los carcinomas endometrioides surgen

de la trompa de Falopio, mientras que FATWO es extra-tubárico y generalmente surge dentro

del ligamento ancho y el ovario ⁽⁹⁾.

Cuadro 2. ⁽³⁾

Entidad	FATWO	Adenocarcinoma Endometrioide de trompa de Falopio	Tumor de células granulosas	Tumor de células de Sertoli-Leydig
Sitios clínicos comunes	Ligamento ancho típicamente asintomático o síntoma abdominal vago patrones sólidos, tubulares o en forma de tamiz	Trompa de Falopio; puede ser asintomático o presentarse con dolor pélvico y sangrado vaginal	Ovario; manifestaciones endocrinas a menudo presentes	Ovario; manifestaciones endocrinas a menudo presentes
Características histológicas		Crecimientos glandulares, cribiformes, trabeculares o sólidos con diferenciación escamosa ocasional y mucina intracelular	Núcleos ranurados, citoplasma escaso a menudo llamados cuerpos externos	pueden verse elementos de Sertoli (túbulos, crecimiento rectiforme y células sólidas o fusiformes) y elementos de Leydig (células con núcleos redondos ovalados, nucléolos prominentes y abundante citoplasma eosinófilico)
IHC	CK7+, EMA, Calretinin+, Inhibin, ER+, PR+	CK7+, EMA+, Calretinin, Inhibin, ER+, PR+	CK7, EMA, Calretinin, Inhibin, SF-1	CK7+, EMA, Calretinin, Inhibin, SF-1+

Abreviación: CK7, Citoqueratina 7, EMA, antígeno de membrana epitelial, ER, receptores de estrógenos, IHC, inmunohistoquímica; PR, receptores de progesterona; SF-1, factor esteroideogénico-1

Aunque la mayoría de los casos de FATWO exhiben un comportamiento clínico benigno, algunos casos se comportan de manera agresiva ⁽²⁾. Se han informado metástasis y recurrencias en aproximadamente el 11 % de los casos y pueden ocurrir tan pronto como 2 años después del diagnóstico ⁽⁸⁻¹⁰⁾. El hígado y el pulmón fueron los sitios metastásicos más frecuentes ⁽²⁾. La

mediana de tiempo para las recurrencias fue de 48 meses con un rango de 13 a 96 meses y en algunos casos las recurrencias ocurrieron un largo intervalo después del diagnóstico ⁽³⁾. No se ha encontrado que el pronóstico de FATWO se correlacione con su presentación clínica o características histopatológicas, y la recurrencia puede ocurrir en ausencia de hallazgos

histopatológicos agresivos ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, la presencia de necrosis, invasión capsular, alto número de mitosis, pleomorfismo celular, positividad inmunohistoquímica para CD117 y, probablemente, sobreexpresión de Ki-67 son las propiedades actualmente conocidas de las FATWO con potencial maligno ⁽¹¹⁾.

Debido a los pocos casos informados, no existen recomendaciones integrales con respecto a la evaluación inicial, el tratamiento, el seguimiento o la terapia adyuvante y de rescate para FATWO. Varias opciones terapéuticas han sido discutidas en la literatura. La resección quirúrgica completa con histerectomía, anexectomía bilateral y reducción del tumor se considera la terapia más efectiva para FATWO primario. La quimioterapia y la radioterapia tienen un papel controvertido en el tratamiento de FATWO recurrente y maligno. El régimen de quimioterapia más utilizado en casos de malignidad es paclitaxel y carboplatino ⁽¹²⁾. Los inhibidores de la tirosina cinasa como el imatinib también se utilizaron en algunos pacientes con tumores c-Kit+ ⁽¹³⁾. Sin embargo, para determinar la efectividad de esta opción, se necesitan datos colectivos de múltiples centros.

El tumor anexial femenino de probable origen Wolffiano es una neoplasia ginecológica extremadamente infrecuente que se cree que se deriva de los restos mesonéfricos en el tracto genital femenino superior. Puede exhibir diferentes patrones de crecimiento y características arquitectónicas. Se recomienda reconocer la morfología variable y el uso adecuado de tinciones inmunohistoquímicas para hacer el diagnóstico de FATWO y diferenciarlo de las entidades similares más comunes. Algunos estudios han investigado las anomalías moleculares observadas en FATWO. Se necesitan más estudios para caracterizar aún más los mecanismos moleculares que subyacen a la patogénesis de FATWO. Actualmente no existen criterios histológicos específicos

o biomarcadores séricos que puedan predecir el pronóstico en pacientes con FATWO. Este tumor generalmente presenta un comportamiento clínico benigno; sin embargo, existe un riesgo potencial de recurrencia. La escisión quirúrgica mediante histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral en el momento del diagnóstico puede ser el mejor modo de tratamiento recomendado. El papel de la radioterapia o la quimioterapia adyuvantes sigue siendo cuestionable.

REFERENCIAS

1. Kariminejad MH, Scully RE. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin. A distinctive pathologic entity. *Cancer*. 1973;31(3):671-677.
2. Siríaco S, Durie N, Kesterson J, Lele S, Mhawech-Fauceglia. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) with recurrence 3 years post-surgery. *Int J Gynecol Pathol*. 2011;30(3):231-235.
3. Shalaby A, Shenoy V. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A review. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(1):24-28.
4. Crum CP, Quick CM, Laury AR, Peters WA III, Hirsch MS, editores. *Gynecologic and Obstetric Pathology PA*. Filadelfia: Elsevier High-Yield Pathology Series; 2016.
5. Cossu A, Casula M, Paliogiannis P, Tanda F, Palomba G, Sini M, et al. Female adnexal tumors of probable Wolffian origin (FATWO): A case series with next-generation sequencing mutation analysis. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(6):575-581.
6. Liu L, Fang Q, Xing Y. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin arising from mesosalpinx: A case report and review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(9):1859-1863.
7. Lucas E, Zheng W. Fallopian tubes and broad ligament. Broad ligament Wolffian tumor / Female adnexal tumor of probable Wolffian. 2002-2022, PathologyOutlines.com, Inc. Disponible en URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorfatwo.html>
8. Mirkovic J, Dong F, Sholl LM, Garcia E, Lindeman N, MacConaill L, et al. Targeted genomic profiling of female adnexal tumors of probable Wolffian origin (FATWO). *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(6):543-551.

-
9. Kommos F, Bahn U, Young RH, Scully RE. Inhibin expression in ovarian tumors and tumor-like lesions: An immunohistochemically study. *Mod Pathol.* 1998;11(7):656-664.
 10. Atallah D, Rouzier R, Voutsadakis I, Sader-Ghorra C, Azoury J, Camatte S, et al. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin relapsing after pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2004;95(2):402-404.
 11. Kahyaoglu S, Kahyaoglu I, Sirvan L, Sengul I, Timur H, Mollamahmutoglu L. Female adnexial tumor of probable Wolffian origin (FATWO) without Ki-67 expression reflecting low malignant potential in a 55-year-old woman. *Eurasian J Med.* 2012;44(3):172-175.
 12. Kwon MJ, Yun MJ, Kim MK. A female adnexal tumor of probable Wolffian origin showing positive O-6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(4):328-332.
 13. Steed H, Oza A, Chapman WB, Yaron M, De Petrillo D. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A clinicopathological case report and a possible new treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(3):546-550.