

UTILIDAD DEL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO EN DERMATOPATOLOGÍA

Dra. Carmen López A.
Dr. Oscar Reyes Jaimes **
Dr. Félix J. Tapia ***
Dra. Margarita Oliver Llull **

López C, Reyes J O, Tapia FJ, Oliver M. **Utilidades del Antígeno Carcinoembrionario en Dermatología.**

Derm

Venez 1997; 35: 146-150.

RESUMEN

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína de composición heterogénea, normalmente detectada en las células epiteliales fetales y en gran variedad de carcinomas, particularmente en adenocarcinomas del tubo digestivo (incluyendo páncreas). Por esta característica es referido como un antígeno oncofetal. También se ha observado en la piel en las glándulas apocrinas y ecrinas y en sus tumores, en la Enfermedad de Paget mamaria y extramamaria y en la mayoría de adenocarcinomas metastásicos. En el presente trabajo se hace una revisión de sus usos en Dermatología

Palabras clave: antígeno carcinoembrionario, glándulas apocrinas, ecrinas.

ABSTRACT

The carcinoembryonic antigen (CEA) is a glycoprotein of heterogeneous composition, normally detected in fetal epithelial cells and variety great of carcinomas, particularly in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract (including pancreas). For this feature, it is referred to as an oncofetal antigen. Also, have been observed in the skin, in apocrine and eccrine gland and their tumors, and mammary and extra-mammary Paget's disease and majority of metastatic adenocarcinomas. This paper is a review of usefulness of CEA in dermatopathology.

Key words: carcinoembryonic antigen, apocrine and eccrine gland.

INTRODUCCION

El Antígeno Carcinoembrionario (CEA) fue descrito por primera vez por Gold y Fredman^{1,2} en 1965, cuando demostraron una proteína asociada a tumores

de colon, la cual también se expresaba en el intestino fetal durante el segundo y tercer mes de vida, característica que determinó el nombre de la molécula.

El CEA es una glicoproteína con un peso molecular aproximado de 180000 Kd que además de estar presente en tumores de colon se puede observar en otras neoplasias del tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, mama y en tumores de origen ginecológico.^{3,4}

Esta glicoproteína forma parte de una gran familia de moléculas relacionados.⁵ Los anticuerpos se pueden generar en forma monoclonal por la técnica de hibridomas o en forma policlonal a partir de extractos intestinales purificados. En la forma policlonal por ejemplo, el anti-PSBG y el anti-CEA (DAKO) reaccionan con diferentes epítomos del antígeno, permitiendo la inmunolocalización de los principales determinantes antigénicos. Sin embargo, su principal desventaja es que casi invariable-

* Residente de Post-Grado de Dermatología. Instituto de Biomedicina

** Adjuntos del servicio de Dermatología y Dermatología. Instituto de Biomedicina

*** Jefe del Laboratorio de Biología Molecular. Instituto de Biomedicina

blemente, los anticuerpos generados frente a CEA están contaminados con otros anticuerpos. En contraste, los anticuerpos monoclonales (por ejemplo las formas comerciales anti-CEA IM 10, o CD66 monoclonal YTH71.3) son poblaciones homogéneas que reaccionan con un solo epítipo del antígeno. Esto podría generar teóricamente dos desventajas: primero, si el epítipo por cualquier causa sufre modificaciones, se podría alterar la unión al anticuerpo específico.⁶

En segundo término, también podrían ocurrir reacciones cruzadas, ya que el antisuero puede unirse a epítipos similares no relacionados con el antígeno original, ocasionando así un patrón de reactividad cruzado.⁵⁻⁶

En la piel el CEA se observa en las glándulas apocrinas y ecrinas, y en sus tumores, en la Enfermedad de Paget mamaria y extramamaria (en donde es útil para distinguir entre melanocitos atípicos del melonoma "in situ" y las células de Paget) y en la mayoría de los adenocarcinomas metastásicos.^{7,8}

El objetivo del presente trabajo es revisar sus principales usos en patología de la piel en donde sirve par establecer diagnósticos diferenciales y el origen de ciertos tumores.

TUMORES DE GLÁNDULAS ECRINAS Y APOCRINAS

La distribución de CEA en las glándulas ecrinas y apocrinas normales, se manifiesta en las porciones ductales, y en menor proporción en las secretorias.

la inmunotinción se puede apreciar en el borde luminal y en el citoplasma celular, en los canalículos intercelulares de las células claras, en el citoplasma granular de las células mucosas oscuras, y en el borde cuticular adyacente al lumen de las células ductales, incluyendo el acrosiringio.⁷

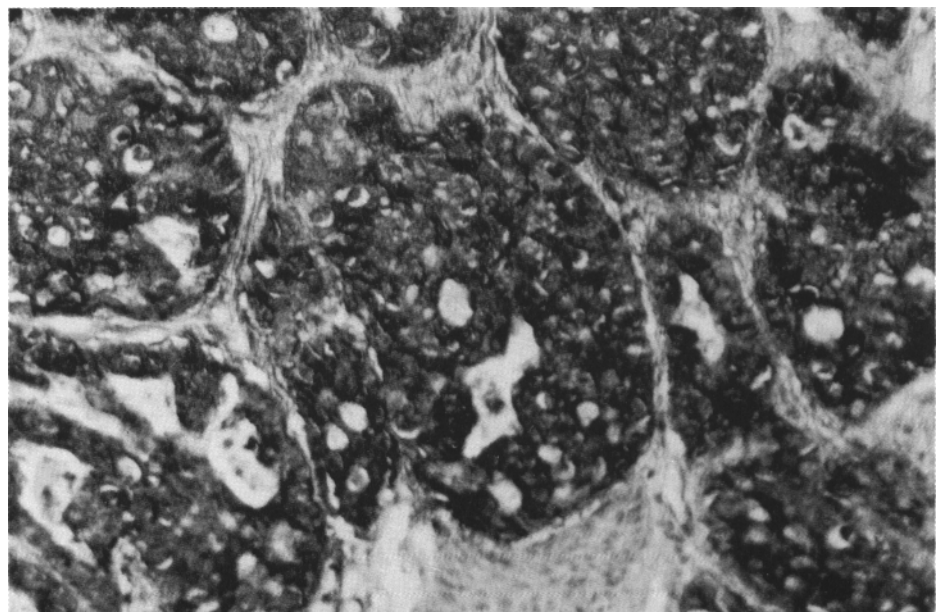
La mayoría de los tumores derivados de estas estructuras expresan CEA, tales como el siringoma ecrino (borde luminal), el hidradenoma o acrosiroma ecrino (tanto en las células eosinofílicas como en las claras, focalmente) el siringoma condroide o tumor mixto de piel (la capa de células internas expresan tanto CEA como el antígeno de membrana epitelial o EMA).⁸ En los cilindromas como en los poromas ecrinos existen controversias en cuanto a su inmunorreactividad para CEA, ya que pocos investigadores la han observado. Penneys y colaboradores,⁸ han observado una inmunotinción foca-

lizada en el citoplasma de algunas células de estos tumores.

En las neoplasias de diferenciación apocrina también se observa la expresión de CEA similar a la presente en tumores ecrinos, sin embargo, algunos investigadores han detectado CEA en las células adyacentes al lumen del ducto apocrino. Actualmente, se utilizan anticuerpos dirigidos a la Proteína Fluida de Enfermedades Quísticas-15 6 GCDFF-15, como una sonda específica para la caracterización del epitelio apocrino, tanto en la porción ductal como secretoria, estando ausente en las unidades ecrinas.⁹

los carcinomas derivados de estas glándulas (hidradenocarcinoma, cilindroma, maligno, carcinoma adenoideo-quístico, adenocarcinoma mucinoso, y los carcinomas con diferenciación apocrino) la mayoría presentan inmunorreactividad para CEA (Figs. 1 y 2) incluyen-

FIGURA 1



Adenocarcinoma apocrino. CEA. (24x)

FIGURA 2



Tumor del ducto dérmico. CEA (97,5x)

do el porocarcinoma ecrino, el cual fue positivo en 93% de los casos estudiados por Ansai y colaboradores.¹⁰

ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

Aunque en algunos casos la Enfermedad de Paget extramamaria deriva de la extensión de un carcinoma ecrino o apocrino subyacente a la epidermis, en muchas circunstancias su origen puede ser intraepidérmico, tal como se puede demostrar en cortes seriados donde las estructuras ductales apocrinas adyacentes están en condiciones normales o ausentes y los focos de invasión se originan desde la epidermis hacia la dermis. Pero independientemente de su origen, todas las cé-

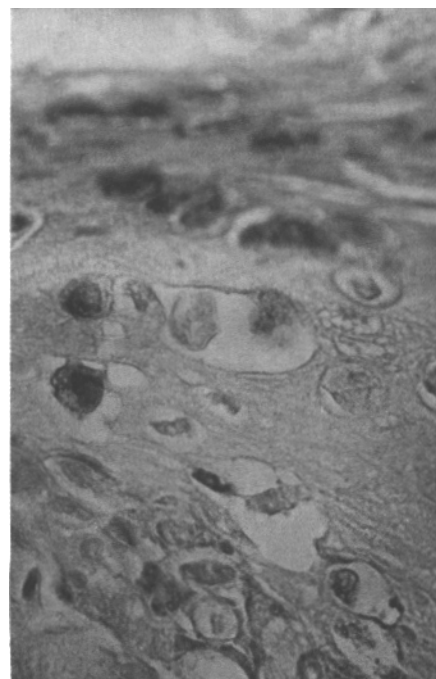
lulas de Paget expresan CEA (Fig. 3) y diferentes citoqueratinas epiteliales.^{1,11}

Ahora bien, uno de los principales problemas que se plantea cuando se presenta una neoplasia de este origen, es diferenciarla del melanoma "in situ" o de diseminación superficial con patrón pagetoide, ya que algunas células de Paget pueden presentar pigmento melánico derivado de los melanocitos o de células basales adyacentes. Además de los criterios citológicos (pleomorfismo, atipio nuclear, mitosis), la tinción de PAS con y sin digestión, la cual demuestra la presencia de glicoproteínas en su citoplasma, ayudan a diferenciarlos de los células del melanoma. la detección de CEA es útil en estos casos, donde invariablemente, los células de

Paget son positivos y los melanocitos son negativos.^{1,1,12}

Sin embargo, es importante reconocer que un número significativo de melanomas exhibe inmunorreactividad para CEA e inclusive para citoqueratinas de bajo peso molecular. En los estudios de Sanders y colaboradores,¹⁴ el 70% de los células tumorales en melanomas de diseminación superficial, y el 60% en melanomas nodulares, así como en melanomas metastásicos, expresaron CEA. Estos resultados sugieren que esta reactividad está más relacionado con la presencia de Antígenos Cruzados noespecíficos (NCAs), que con la molécula del CEA, lo cual se sustenta por el hecho de que este tipo de reacción sólo se observa con anticuerpos policlonales no absa- hidos, y no con los anticuerpos monoclonales para CEA.

FIGURA 3



Enfermedad de Paget extramamaria. CEA (600x)

A pesar de estas consideraciones, el uso de otras sondas dirigidas a moléculas como el HMB-45 y la proteína S-100, contribuyen a diferenciar entre estas dos entidades.^{11,13}

ADENOCARCINOMAS METASTÁSICOS

Las metástasis cutáneas son infrecuentes, sin embargo cuando se presentan, las más frecuentes en mujeres son las de mama (69%), en su mayoría, seguidas de las de colon (9%), pulmón y ovario en aproximadamente un 4%. En hombres las más frecuentes son las de pulmón (24%), colon (19%) cavidad oral (12%), estómago y riñón cada una con un 6%. Mucho más raras son las de carcinomas de tiroides, páncreas, vejiga, vesícula, endometrio, próstata, testículos y sistema neuroendocrino.¹⁵

La mayoría de estas neoplasias son fuertemente positivas para CEA, junto al antígeno epitelial EMA y citoqueratinas, tales como los carcinomas de mama, pulmón y colon (Fig. 4). También es de utilidad para diferenciar carcinomas metastásicos de células pequeñas o neuroendocrinos del carcinoma de Merkel, ya que más del 50% de los carcinomas secundarios son positivos para CEA.¹ Una excepción a esta regla, lo constituye el hecho de que en raras ocasiones el carcinoma de Merkel puede tener estructuras parecidas a ductos, las cuales expresan CEA. Se cree que la presencia de estas estructuras es indicio de diferenciación ecrina dentro de la neoplasia.¹⁷

También es de relevante importancia el uso de CEA para diferenciar adenocarcinomas de células claras metastásicos, principalmente de riñón, de neoplasias primarias cutáneas con células claras como el carcinoma sebáceo o el acrospiroma ecrino. En primera instancia, las características morfológicas del adenocarcinoma renal, el cual presenta un estroma marcadamente vascularizado con abundante hemorragia y la tinción de PAS, ayudan a diferenciarlo de las neoplasias antes mencionadas. El CEA está ausente en los adenocarcinomas renales, siendo positivo para EMA y citoqueratina.

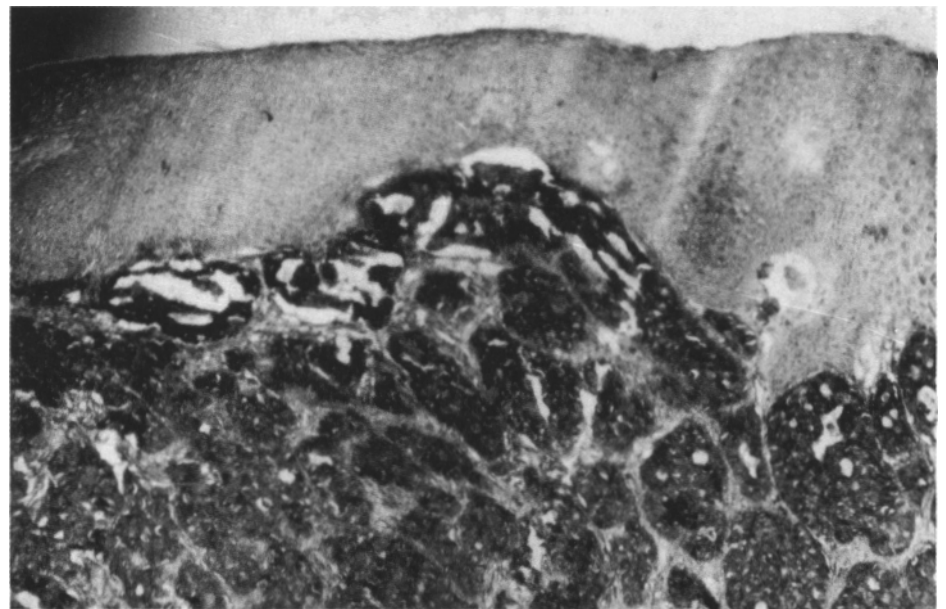
MISCELÁNEOS

El CEA también puede ser detectado en carcinomas espinocelulares bien diferenciados y localmente en algunos

menos diferenciados, y en displasias y queratoacantomas, resultados que fueron publicados por Heyderman¹⁸ en 1984 en donde 12/15 carcinomas fueron positivos para CEA. A su vez Ariano⁹ en 1985, observó que 10/15 carcinomas, 5/17 displasias y 7/10 queratoacantomas expresan CEA en la membrana y el citoplasma de las células tumorales. La explicación de este resultado se basa principalmente en el origen eminentemente epitelial de estas neoplasias.

Otro tumor en donde se puede detectar inmunorreactividad para CEA es el carcinoma sebáceo, resultado controversias, ya que normalmente las glándulas sebáceas, los adenomas y otros tumores de esta diferenciación no exhiben reactividad para CEA.¹⁰ Sin embargo, Heyderman y colaboradores¹⁸ en un estudio de 65 carcinomas primarios de la piel demostraron focal

FIGURA 4



Adenocarcinoma metastásico (primario gástrico). CEA. (37,5x)

mente, algunas células positivas para CEA en esta neoplasia.

Este antígeno tampoco está presente en los carcinomas basocelulares convencionales ni en sus otros subtipos histológicos, sin embargo, Kidd y colaboradores²⁰ observaron positividad en ocho carcinomas basocelulares en personas negras, y los compararon con 16 tumores similares en personas caucásicas, en las cuales no se evidenció inmunorreactividad. Estos investigadores sugieren que estos tumores en personas negras (los cuales son bastante infrecuentes), son de origen o diferenciación anexial.

También se ha observado inmunorreactividad para CEA en otras patologías no neoplásicas tales como en la psoriasis,²¹ en donde las células suprabasales de la epidermis, por debajo de la capa de células paraqueratóticas expresan el antígeno, quizás debido a la desdiferenciación de los queratinocitos suprabasales en estadios tempranos del desarrollo y a su migración epidérmica.

CONCLUSIONES

El Antígeno Carcinoembrionario (CEA), es una glicoproteína compleja que se expresa no solamente en las células gastrointestinales fetales sino también en una vasta mayoría de adenocarcinomas (colon, tracto biliar, estómago, páncreas, mama, pulmón, etc).

En Dermatología, sus principales aplicaciones son en tumores de origen glandular, ecrinos o apocrinos y en adenocarcinomas metastásicos, ade-

más de estar presente en otras patologías, tales como la Enfermedad de Paget extra mamaria.

Es recomendable, en lo posible, el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a la molécula para evitar posibles errores de interpretación. Además siempre se debe acompañar la caracterización de un panel de anticuerpos como EMA, citoqueratinas de alto peso molecular, HMB45 y proteína S-100, para poder diferenciar de melanomas, usando controles positivos y adecuados en cada caso.

BIBLIOGRAFIA

1. Elenitsas R, Van Belle P, Elder D. Laboratory Methods. En: Elder D, Elenitsas R, Joworsky C, Johnson B, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997:51-62.
2. Gold P, Fredman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965;121:467-481.
3. Isaacson P, Judd MA. Immunohistochemistry of carcinoembryonic antigen in the small intestine. *Cancer* 1978;42:1554-1559.
4. Heald J, Buckley CH, Fox H. An immunohistochemical study of distribution of carcinoembryonic antigen in epithelial tumors of the ovary. *J Clin Pathol* 1979;32:918-926.
5. Isaacson P, Judd MA. Immunohistochemistry of carcinoembryonic antigen: Characterization of cross-reactions with other glycoproteins. *Gut* 1977;18:779-785.
6. Burtin P, Chavanel G, Hirsch-Marie H. Characterization of a second antigen that crossreact with CEA. *J Immunol* 1973;111:1926-1928.
7. Pennys NS, Nadji M, Morales AR. Carcinoembryonic antigen in benign sweat gland tumors. *Arch Dermatol* 1982; 118:2252-227
8. Penneys NS. Immunohistochemistry of adnexal neoplasms. *J Cutan Pathol* 1984;11:357-364.
9. Erlandson RA. Ultrastructural features of specific human neoplasms. En: Erlandson RA. *Diagnostic Transmission Electron Microscopy of Tumors with Clinicopathological, Immunohistochemical and Cytogenetic Correlations*. Raven-Press. New York. 1994:736-757

10. Ansai S, Hashimoto H, Aoki T, Hozumi H, Aso K. A histochemical and immunohistochemical study of extraocular sebaceous carcinoma. *Histopathology* 1993;22:127-133.
11. Mazoujian, Pinkus GS, Haagensen DE. Extramammary Paget's disease: evidence for an apocrine origin. An immunoperoxidase study of gross cystic disease fluid protein 15, carcinoembryonic antigen and keratin proteins. *Am J Surg Pathol* 1984;8:43-50.
12. Vanstapel MJ, Gatter KC, DeWolf-Peter C, Millard PR, Desmet VJ, Mason DY. Immunohistochemical study of mammary and extra-mammary Paget's disease. *Histopathology* 1984;8:1013-1023.
13. Rosai J. Skin. Tumors and tumor-like conditions. En: Rosal Juan. *Ackerman's Surgical Pathology*. Mosby-Year-Book eight ed. 1996:118-133.
14. Sanders DS, Evans AT, Allen CA, Bryant FJ, Johnson GD, Hopkins J, Stocks SC, and cols. Classification of EA-related positivity in primary and metastatic malignant melanoma. *J Pathol* 1994;172:343-348.
15. Johnson WC. Metastatic Carcinoma of the Skin. Incidence and dissemination. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, editors. *Leves. Histopathology of the Skin*. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997:1011-1018.
16. Wick MR, Swanson PE, Ritter JH, Fitzgibbon JF. The immunohistology of cutaneous neoplasia: A practical perspective. *J Cutan Pathol* 1991;20:481.
17. Smith KJ, Skelton HG, Holland TT. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma with an intraepidermal component. *Am J Dermatopathol* 1993;15:528-530.
18. Heyderman E, Groham RM, Chaprnan DV, Richardson TC, McKee PH. Epithelial markers in primary skin cancer: an immunoperoxidase study of the distribution of epithelial membrane antigen (EMA) and carcinoembryonic antigen (CEA) in 65 primary skin carcinomas. *Histopathology* 1984;8:423-434.
19. Ariano MC, Wiley EL, Ariano I, Coon JS, Tetzioff LH. Peanut lectin receptor and carcinoembryonic antigen in keratoacanthomas, squamous dysplasias and carcinomas skin. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:1076-1083.
20. Kidd MK, Tschen JA, Rosen T, Altman AR, Goldberg L. Carcinoembryonic antigen in basal cell neoplasms in block patients: an immunohistochemical study. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1007-1010.
21. Hagemeyer HH, Bhardwaj R, Grunert F, Buchegger F, Goero S, Sorg C. Carcinoembryonic antigen and related glycoproteins in psoriasis. *Pathology* 1993;61:19-24.