

Sarcoma epitelioides

Epithelioid sarcoma

Valeria Barbaro¹, Carla Minaudo², Margarita Rey Campero³, Mario Marini⁴, Miguel A. Allevato⁵, María de los Angeles Juárez⁶

RESUMEN

El sarcoma epitelioides es una neoplasia maligna de partes blandas, infrecuente. Suele ser diagnosticada en forma tardía, debido a que su presentación clínica y morfológica es similar a la de otras afecciones. Presenta un alto índice de recurrencia local y de metástasis, principalmente en ganglios y pulmón.

Se comunican dos pacientes jóvenes de sexo femenino con sarcoma epitelioides, una con la variante distal, con afectación de mano izquierda y la otra, embarazada, con la variante proximal en región inguinovulvar.

(*Dermatol Argent. 2014; 20 (2): 113-118*)

Palabras clave:

sarcoma epitelioides

ABSTRACT

Epithelioid sarcoma is a soft tissue malignant neoplasm, rare parts. It is often diagnosed late, because its clinical and morphological presentation is similar to other conditions. It has a high rate of local recurrence and metastasis, especially in lymph nodes and lung.

Two young female patients with epithelioid sarcoma, one with the distal variant, with involvement of the left hand and the other, pregnant with inguinovulvar variant proximal region. (*Dermatol Argent. 2014; 20 (2): 113-118*)

Keywords:

epithelioid sarcoma

Fecha de recepción: 18/5/2014 | Fecha de aprobación: 26/5/2014

¹ Médica del tercer año de la Carrera de Médico Especialista en Dermatología - UBA

² Médica de Planta

³ Médica Dermatóloga- Instructora de residentes

⁴ Profesor Titular Consulto

⁵ Jefe de División

⁶ Dermatopatólogo

División Dermatología. Hospital de Clínicas "José de San Martín".

Correspondencia: Av. Córdoba 235, 4 Piso, CP 1120 Buenos Aires, Argentina.

E-mail: divisiondermatologia@gmail.com

Introducción

El sarcoma epitelioides (SE) fue descrito por Franz Enzinger en 1970.¹

Corresponde a una neoplasia maligna de partes blandas que afecta más comúnmente a adolescentes y adultos jóvenes.

Si bien su etiología se desconoce, en el 20-25 % existe el antecedente de un traumatismo o una cicatriz en el área.²

Se suele categorizar al SE como un tumor de diferenciación incierta y linaje desconocido, de posible origen mesenquimático, con capacidad para diferenciarse en varias direcciones, la epitelial, la principal.³⁻⁴ Se localiza en especial en zonas distales de miembros superiores.

Se describen dos variantes clínicas, la clásica, distal o usual que es la más frecuente y se localiza en extremidades superiores, principalmente muñeca y mano, y la variante proximal que se ubica en región inguinal, vulva, perineo, espalda y pared torácica y la que se considera con un comportamiento más agresivo.⁵

Caso N° 1

Paciente sexo femenino de 30 años de edad que consultó por una lesión indurada localizada en la eminencia tenar de mano izquierda de un año de evolución, que le ocasionaba dolor, retracción y limitación de la movilidad.

Al examen físico presentaba una tumoración de aproximadamente 3 cm, levemente eritematosa, con superficie multilobulada, de consistencia duropétreas, algo ulcerada, que producía retracción y limitación al movimiento del dedo pulgar (Foto 1).

No se palpaban adenopatías epitrocleares, axilares ni supraclaviculares.

Biopsia: proliferación de células tumorales a nivel de la dermis que adquirieron una disposición nodular, entre los haces de colágeno. (Foto 2). A mayor aumento se observó que esta proliferación era mixta, con células redondeadas de citoplasma eosinófilo con escasa atipia correspondiente a las células de aspecto epitelioides, y células ahusadas, alargadas de aspecto fusiforme. (Foto 3)

La inmunohistoquímica informó positividad para vimentina, citoqueratinas, CD 34 y EMA. Diagnóstico: Sarcoma epitelioides variante distal

Estudios complementarios: radiografías de mano izquierda sin alteraciones óseas, TAC de abdomen y pelvis sin particularidades.

En cuanto al tratamiento, la paciente se negó a la ampu-

tación de la mano, por lo que se le realizó la amputación del primer y segundo dedo de la mano izquierda.

En la histología se comprobó que los márgenes tumorales, tanto profundos como superficiales, estaban libres de tumor.

En la actualidad continúa en seguimiento por nuestro servicio y no mostró recidivas locales en los controles posteriores a la cirugía.

Caso N° 2

Paciente femenina de 16 años, embarazada, se le diagnosticó sarcoma epitelioides en región inguinovulvar derecha, en otra institución mientras cursaba el segundo trimestre de gestación. Allí fue intervenida quirúrgicamente, realizándosele tumorectomía más vaciamiento inguinal derecho y reconstrucción plástica con colgajo abdominal. No se dispone del informe histopatológico del material quirúrgico ni detalles sobre el compromiso de los márgenes.

Posteriormente fue derivada para internación en el servicio de obstetricia de nuestro hospital, por embarazo de alto riesgo, de 22 semanas.

Al momento del ingreso, se constató al examen físico una solución de continuidad a nivel del abdomen inferior, en relación al colgajo abdominal, de aproximadamente 15 x 10 cm. con fondo granulante. (Foto 4)

En la semana 27 por ausencia de latidos cardíofetales se le realizó cesárea. Durante la cirugía se constató a nivel inguinal derecha una tumoración de 6 cm que fue biopsiada.

Biopsia: proliferación de células epitelioides con nucléolo y citoplasma escasamente eosinófilo, algunas más grandes con un núcleo excéntrico correspondiente a la morfología rabdoide. Se observa áreas de necrosis y leve infiltrado inflamatorio peritumoral (Foto 5). La inmunohistoquímica informó positividad para vimentina, citoqueratinas, CD 34 y EMA. Diagnóstico: sarcoma epitelioides variante rabdoide.

El servicio de Cirugía Oncológica realizó una lumbotomía exploradora con resección radical de tumor inguinal que informaron márgenes quirúrgicos libres.

Tres meses más tarde se realizaron tomografías de tórax, abdomen y pelvis con contraste. Se evidenciaron imágenes nodulares de densidad de partes blandas en la región de flanco y fosa ilíaca derecha que se extendía hacia la región hipogástrica y la pelvis en probable relación a progresión de enfermedad de base.



FOTO 1: Tumoración de superficie multilobulada, duropétre, ulcerada, que produce retracción y limitación al movimiento del dedo pulgar izquierdo.

Se consideró en junta médica como enfermedad progresiva y recidivante, se la deriva a la paciente a un lugar de cuidados paliativos donde al mes falleció.

Discusión

El sarcoma epitelióide es una neoplasia de crecimiento lento que tiene su mayor prevalencia en adolescentes y adultos jóvenes (45% se encuentra entre los 17 y los 45 años), aunque puede aparecer en todo el espectro de edades. Presenta el doble de incidencia en varones que en mujeres y sin diferencias étnicas. Se localiza con más frecuencia en la zona distal de las extremidades superiores, en concreto en dedos, mano y antebrazo, aunque también se puede asentar en rodilla, región pretibial, nalgas y muslos. Otras localizaciones descritas son el cuero cabelludo, la vulva y el pene.²⁻⁶

Su etiopatogenia se desconoce. La posibilidad de localización sobre zonas sometidas a traumatismos repetidos o cicatrices antiguas, pueden hacer pensar en estos factores como promotores del sarcoma epitelióide.^{7,17}

En cuanto a la clínica, se describen la variante clásica, distal o usual, que es la más frecuente, y la variante proximal. La variante distal se presenta como una lesión tumoral de aspecto nodular, polilobulado, de consistencia firme, única o múltiple, de tamaño variable y crecimiento lento. Suele extenderse en superficie y puede ulcerar la epidermis. Suele ser asintomático, aunque algunos refieren dolor a la palpación.⁸

La localización característica es en zonas distales de miembros superiores. Es el tumor más frecuente de mano y muñeca de pacientes jóvenes.

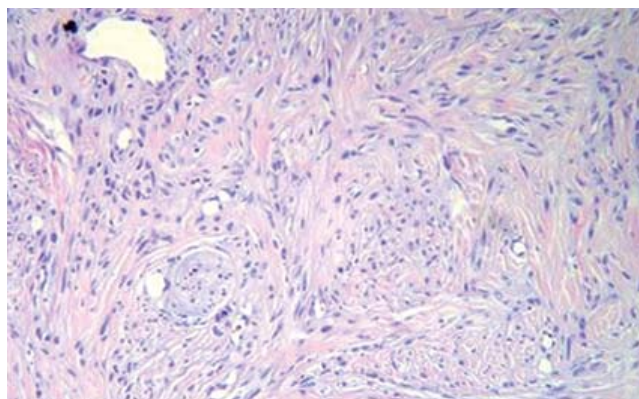


FOTO 2: Tinción H-E (100x). Proliferación de células tumorales a nivel de la dermis que adquieren una disposición nodular, entre los haces de colágeno.

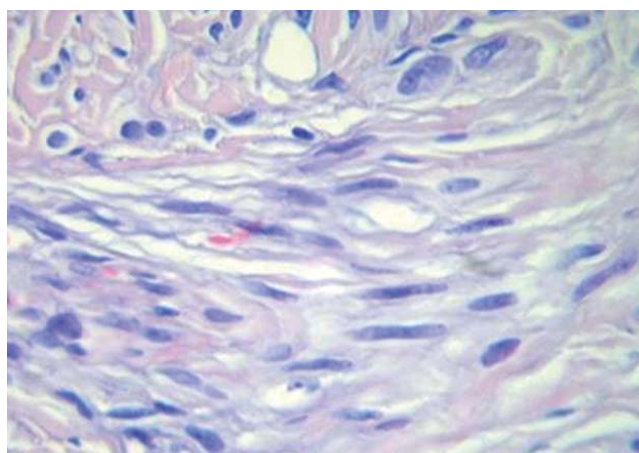


FOTO 3: Tinción H-E (400x). Células redondeadas de citoplasma eosinófilo con escasa atipia, células de aspecto epitelióide y células alargadas de aspecto fusiforme.



FOTO 4: Solución de continuidad a nivel del abdomen inferior, en relación al colgajo abdominal, de aproximadamente 15 x 10 cm. con fondo granulante.

Muchas veces no se lo diagnostica en un estadio temprano, localizado.

La variante proximal, descrita en 1997 por Guillou, es poco frecuente. Puede afectar región inguinal, glúteos, muslo, vulva, región perineal, espalda y pared torácica, afecta personas de mediana edad.

Clínicamente se presenta como un nódulo o masa mal delimitada, frecuentemente ulcerada.

Esta variedad parecería mostrar un comportamiento más agresivo, mayor incidencia de recurrencias, metástasis y resistencia al tratamiento.¹⁰

Se describen en la literatura 19 casos de SE vulvar, dos de los cuales se desarrollaron durante el embarazo y la mayoría presentó una evolución agresiva, como en nuestra paciente.

Para el diagnóstico de certeza es necesario el estudio histopatológico, aunque, en ocasiones se requieren varias biopsias en diferentes momentos evolutivos.

En la mayoría de los casos, al momento del diagnóstico, infiltra dermis y/o hipodermis y puede adherirse a la fascia o al tendón, lo que origina una tumoración mal delimitada.

Es muy característico el patrón nodular coalescente de las células tumorales que afectan a la dermis y al tejido celular subcutáneo. La celularidad está constituida por una proporción variable de células de morfología fusiforme y células epitelioides poligonales, con núcleo grande y citoplasma amplio, muy eosinófilo, que se sitúan alrededor de áreas de necrosis y de degeneración del colágeno con una disposición que recuerda a los granulomas “en empalizada”²⁻¹⁰. A menudo existe un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario que rodea a los nódulos tumorales, y pueden observarse zonas con áreas quísticas y hemorrágicas, como resultado de la pérdida de cohesión celular y de necrosis, lo que origina un aspecto pseudoangiomatoide. En algunos de estos tumores se aprecian células rabdoideas grandes, muy atípicas, con núcleo excéntrico y citoplasma globoide eosinófilo.

Se describen otras variantes clínico-patológicas como la angiomatoide que muestra espacios quísticos hemorrágicos que recuerdan al angiosarcoma; en la forma similar a un fibroma predominan las células fusiformes con patrón estoriforme parecido al histiocitoma fibroso celular; la forma rabdoide está constituida por una sábana de gran-

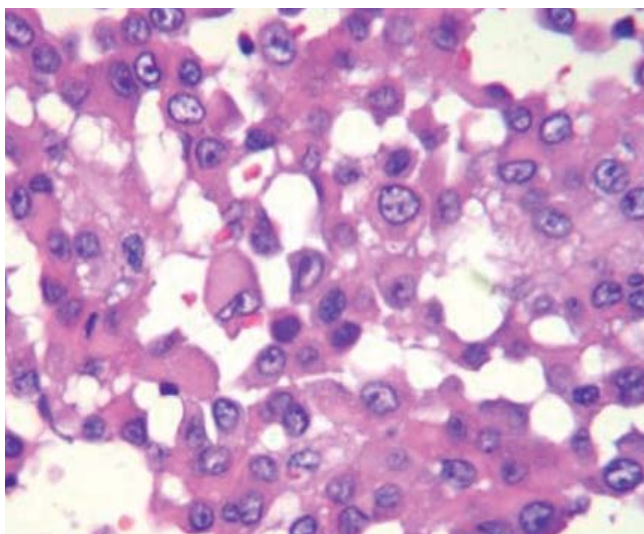


FOTO 5: Tinción H-E (400x). Proliferación de células epitelioides con nucléolo y citoplasma escasamente eosinófilo, algunas más grandes con un núcleo excéntrico correspondiente a la morfología rabdoide.

des células rabdoide que simulan un tumor rabdoide de tejidos blandos y que suelen ser características de la variante proximal, cuyos rasgos destacados son la localización, sobre todo proximal en extremidades y tronco, con un patrón de crecimiento multinodular.¹¹⁻¹²

El estudio inmunohistoquímico (marca células epitelioides y mesenquimáticas), es muy esclarecedor, aunque no decisivo, ya que suelen existir diferentes variantes de tinciones y aún dentro de un mismo tumor puede haber zonas de alternancia. Las citoqueratinas de bajo y alto peso molecular son positivas hasta en el 75 % de los casos, siendo en general más marcadas en las zonas donde predominan las células epitelioides que las fusiformes.

El EMA y la vimentina son positivos entre el 95 y el 100% de los casos. En el 60-70% de estos tumores existe positividad para CD-34, y este marcador es útil para los que no son positivos para vimentina. La S-100, neurofilamentos, factor VIII y CD-31 son típicamente negativos.⁵⁻¹²

Las características morfológicas de sarcoma epiteliode pueden estrechamente imitar a los de las neoplasias epiteliales (como el carcinoma espinocelular), tumores mesenquimales (como el histiocitoma fibroso benigno y el sarcoma sinovial) y lesiones no neoplásicas, como el granuloma anular.¹³

La inmunohistoquímica, particularmente para marcadores epiteliales y CD-34, juega un papel importante en el diagnóstico diferencial de SE. Sin embargo, algunos SE pueden mostrar ausencia de expresión de dichos marcado-

res y puede ser difícil de distinguir de diversos imitadores morfológicos.¹³

El INI1 también conocido como hSNF5 y SMARCB1 forma parte del complejo remodelador del nucleosoma SWI/SNF ubicado en el brazo largo de cromosoma 22 (22q11.2). Este complejo moviliza nucleosomas y expone ADN para los factores de la transcripción, que funciona como un gen supresor de tumor. Todas las células normales muestran una expresión nuclear del producto de la proteína de INI1. Estudios recientes sugieren que más del 90 % de los SE, distales (91%) y proximales (95%), muestran la inactivación del INI1, por lo que su ausencia podría ser un marcador diagnóstico.^{14,15}

Existen neoplasias como el angiosarcoma, el hemangioendotelioma epiteliode y el carcinoma metastásico que se pueden confundir histológicamente con el SE, como ninguno de estos otros tipos de tumores presentan pérdida de expresión de INI1, este puede ser particularmente útil para confirmar el diagnóstico.^{14,15}

La inactivación del INI1 también es característica del tumor maligno rabdoide de la infancia y los tumores de la vaina nerviosa periférica.¹⁵

Dada la morfología y heterogeneidad de la expresión inmunofenotípica del SE, deben considerarse numerosas entidades en el diagnóstico diferencial, principalmente con el amplio grupo de sarcomas que pueden tener morfología epiteliode (sarcoma sinovial, tumor maligno de nervio periférico, angiosarcoma, hemangioendotelioma, leiomiomasarcoma, rhabdomiosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, etcétera), tumor rabdoide extrarrenal maligno, carcinoma indiferenciado y melanoma.^{14,15}

El tratamiento de elección del sarcoma epiteliode es la exéresis quirúrgica tumoral con márgenes amplios. Es de elección la cirugía ampliada (escisión intracompartimental por tejido sano y con un margen mayor que 3 cm. libre de tumor) o la cirugía radical (remoción de todo el compartimento).^{6, 8, 9}

La amputación del miembro afectado es la intervención terapéutica más adecuada cuando el tumor primario está localizado en los dedos de la mano o el pie y en todos los casos de recidiva local del tumor primario.

A pesar de ello no está totalmente comprobado si este tipo de cirugía agresiva influye en la futura aparición de metástasis a distancia, que parece estar más relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad que con el tipo de tratamiento inicial.^{6-8, 9, 17}

La radioterapia es recomendada en los tumores de alto grado o con márgenes quirúrgicos inadecuados.¹⁶

Algunos han intentado la cirugía conservadora del miembro, combinada con radioterapia preoperatoria o posterior y sus resultados, han sido comparables a los de la amputación radical.¹⁸

En caso de demostrar afectación de ganglios está indicada la linfeadenectomía regional.

La quimioterapia adyuvante es discutida y se reserva como último recurso. La doxorubicina o epirrubicina combinadas con ifosfamida son las más utilizadas.⁹

Se consideran tres características anatomopatológicas que parecen influir en la supervivencia: la invasión vascular, que es la de mayor valor predictivo, el tamaño del tumor mayor de 5 cm y la presencia de más de un 30% de necrosis.¹⁹

El tumor tiene tasas de recurrencia que oscilan entre el 50 y 77%.⁹

El compromiso ganglionar oscila entre el 36 al 44 %. Las metástasis a distancia se encuentran entre el 30 al 45 % de los pacientes, su localización más frecuente es la pleuropulmonar, seguida de las cutáneas, óseas y cerebrales. Este porcentaje aumenta a un 75 % para la variante proximal.^{17,20,21}

La supervivencia a 5 años oscila entre 56-70%, y entre 25-50% a los 10 años.^{20, 21}

Conclusión

Se presentaron dos variantes de SE, la distal con muy buena evolución posterior a la cirugía sin metástasis a distancia, y por otro lado la presentación proximal con mala evolución llevando al óbito de la paciente a pesar del tratamiento quirúrgico.

Se debe sospechar esta patología en todo paciente joven con antecedentes de traumatismo en la región afectada.

En estos pacientes, es importante el tratamiento quirúrgico radical y el seguimiento a largo plazo, por el alto porcentaje de recidivas y metástasis.

Bibliografía

1. Enzinger FM: Epithelioid sarcoma: a sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer* 1970; 26: 1029-1041
2. Chase DR., Enzinger FM.: Epithelioid sarcoma. Diagnosis, prognostic indicators, and treatment. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 241-263
3. Daimaru Y., Hashimoto H., Tsuneyoshi M., Enjoji M. Epithelial profile of epithelioid sarcoma: An immunohistochemical analysis of eight cases. *Cancer* 1987; 59:134.
4. Navarro V., Rubio M. Nódulos subcutáneos en la mano y el antebrazo. *Piel* 2001;16:519-20.
5. Halling AC., Wollan PC., Pritchard DJ., Vlasak R. et ál. Epithelioid sarcoma: A clinicopathologic review of 55 cases. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:636.
6. Jawad MU., Extein J., Min ES., Scully SP. Prognostic factors for survival in patients with epithelioid sarcoma: 441 Cases from SEER Database. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 2939-2948
7. Puissegur-Lupo ML., Perret WJ., Millikan LE. Epithelioid sarcoma. Report of a case. *Arch Dermatol* 1985;121:394-395.
8. Marini M., Allevato M., Mestroni M. Sarcoma epiteloide. En Marini M., Casas J., Saponaro A. et ál. Tumores cutáneos malignos infrecuentes. *Sarcomas. Ed Alfaomega, Buenos Aires*, 2012: 145-153
9. Ross HM., Lewis JJ., Woodruff JM., Brennan MF. Epithelioid sarcoma: clinical behavior and prognostic factors of survival. *Ann Surg Oncol* 1997;4:491-495
10. Heenan P., Quick CH., Papadimitron JM. Epithelioid sarcoma. A diagnostic problem. *Am J Dermatopathol* 1986;8: 95-104.
11. Miettinen M., Fanburg-Smith JC., Virolainen M., Shmookler BM., et ál. Epithelioid sarcoma: an immunohistochemical analysis of 112 classical and variant cases an discussion of the differential diagnosis. *Hum Pathol* 1999;30: 934.
12. Guillou L., Wadden C., Coindre JM., Krausz T., et ál. Epithelioid sarcoma, a distinctive aggressive neoplasm showing rhabdoid features. Clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of a series. *Am J Surg Pathol* 1997;21:130-145.
13. Orrock JM., Abbott JJ., Gibson LE., Folpe AL.: INI1 and GLUT-1 expression in epithelioid sarcoma and its cutaneous neoplastic and nonneoplastic mimics. *Am J Dermatopathol*; 2009 Apr;31(2):152-6
14. Hornick J., Dal Cin P., Fletcher C. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:542-550.
15. Modena P., Lualdi E., Facchinetti F., Galli L. et ál. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. *Cancer Res*. 2005; 65:4012-4019.
16. Shimm DS., Suit HD. Radiation therapy of epithelioid sarcoma. *Cancer* 1983;52:1022-1025.
17. Castillo R., Bosch R., Sáez S., et ál. Sarcoma epiteloide. Un tumor de difícil diagnóstico. *Actas Dermosifiliograf* 2004;95: 183-186.
18. Lindberg R., Martin R., Romsdahl M., Barkley H. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1975;35:1478-1483.
19. Prat J., Woodruff JM, Marcove RC. Epithelioid sarcoma: an analysis of 22 cases indicating the prognostic significance of vascular invasion and regionallymph node metastases. *Cancer*. 1978;41:1472-1478.
20. Chan J., Batsakis J: News in brief: epithelioid sarcoma: consistently a bad actor. *Advances in Anatomic Pathology* 1998; 5: 191
21. Del Pozo LM., Gorrion MR., Poblete SMT. Sarcoma epiteloide de localización proximal: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Cuadernos de Cirugía (Valdivia)* 2002;16:54-57