

Casos Seminario Patología Quirúrgica.

Dr. Saul Suster

CASO NO. 6

Historia Clínica: Un hombre de 63 años fue atendido por dolor de pecho y dyspnea. A la radiografía de torax muestra ensanchamiento del mediastino por una masa bien delimitada de 10 cm de diametro mayor. Se le practica una reseccion quirurgica.

Hallazgos Patologicos: la pieza macroscopica mostro una tumoracion bien circunscrita y encapsulada de 10 x 8 x 6 cm. La superficie exterior era blaquecina y cubierta parcialmente por tejido graso. A la superficie de corte, la lesion mostro un aspecto lobulado, carnosos, de color blanco-grisaceo, homogéneo, y sin evidencia de necrosis o hemorragia. Al examen histológico en baja magnificación se observa un distintivo patrón bifásico, con áreas celulares irregulares que forman cordones anastomosantes compuestos de células ovaladas o poligonales, circundadas por un estroma altamente celular compuesto de células fusiformes. Al mayor aumento, las áreas celulares tienen un aspecto cohesivo conformado por células grandes de aspecto epitelial, con núcleos ovalados o redondos y abundante citoplasma eosinofílico. Muchas de las células epiteloides muestran la presencia de nucleolos prominentes, en otras áreas se logra apreciar más marcada atipia nuclear con hiper cromasia, multinucleación, y en algunos casos, inclusiones citoplasmáticas claras intranucleares. No se observó actividad mitótica ni necrosis tumoral. El componente stromal se caracterizó por una densa proliferación de células fusiformes de aspecto fibroblástico con núcleos alargados, con cromatina fina y rodeados de un reborde de citoplasma amfófilico. No se observó atipia celular, pleomorfismo nuclear o figuras de mitosis en el componente estromal.

Al estudio inmunohistoquímico, el componente de células epiteliales mostro fuerte positividad para los marcadores de queratina de bajo peso molecular (CAM 5.2) y AE1/AE3, y positividad focal para el antígeno de membrana epitelial (EMA). Las tinciones de vimentina, desmina, actina, CD34, proteína S-100, CEA y el antígeno CD5 fueron negativos. El componente stromal fusocelular en cambio mostro únicamente positividad para la vimentina, y fue uniformemente negativo para la citoqueratina, CEA, desmina, proteína S-100, y el anticuerpo CD34. Los marcadores linfocitarios CD3, CD5, CD45, CD45RO y CD99 mostro tinción positiva de numerosos linfocitos pequeños entremezclados con las células epiteliales.

Diagnostico: *Timoma con estroma pseudosarcomatoso.*

Discusion: El timoma con estroma pseudosarcomatoso es una entidad recientemente descrita que representa una variante rara de tumor primario epitelial del timo (1). Este tumor esta caracterizado por un patrón bifásico de crecimiento que puede dar lugar a confusión con una variedad de otros tumores. En el estudio original de la entidad, varios de los casos fueron interpretados como lesiones altamente malignas por el patólogo inicial. Sin embargo, el seguimiento clínico (seguimiento promedio= 10 años) demostro que todos los pacientes estaban vivos y sin evidencia de recurrencia o metastasis. Tan solo un limitado número de casos (~10) han sido descritos en la literatura (1-3). Yoneda et al (2, 3) han propuesto la designación de “carcinoma metaplasico de bajo grado del timo” para esta lesión. En la nueva clasificación de tumores del mediastino propuesta por la WHO, el título de esta tumoración ha sido reducido a “timoma metaplasico” (4).

Estos tumores tienen la tendencia a presentarse en pacientes adultos con una edad promedio de 50 años con marcada predilección masculina (H:M; 3:1). La mayoría de los pacientes son asintomáticos y la lesión es descubierta incidentalmente en el curso de un examen físico de rutina. Ninguno de los pacientes hasta aquí reportados han mostrado síntomas de miastenia gravis u otra manifestación de síndrome paraneoplásico. Los tumores generalmente son bien circunscritos y completamente encapsulados, y varían de tamaño entre los 6-16 cm (promedio= 10 cm). La mayoría de los casos reportados presentan con un estadio I, a pesar que uno de los casos descritos por Yoneda mostró infiltración de la capsula con recurrencia local (3).

Estudios inmunohistoquímicos han demostrado consistente positividad para la citoqueratina en el componente epitelial, más tinción focal para el antígeno de membrana epitelial (EMA). Ninguno de los tumores ha mostrado tinción para el antígeno CD5 en el componente epitelial. El componente fusocelular muestra fuerte tinción para vimentina y ocasionalmente para la actina. Varios casos han mostrado débil positividad focal para el EMA (1,2). En base a este hallazgo, el componente fusocelular estromal ha sido interpretado como un elemento metaplásico resultante de la transformación de las células epiteliales del tumor (2,3). Esto último no ha sido aún convincentemente demostrado; en primer lugar la positividad para el EMA no es sinónimo de diferenciación epitelial (muchos otros tipos de células no-epiteliales pueden expresar este antígeno), y en segundo lugar, los estudios ultraestructurales no han demostrado evidencia de organelas epiteliales sino más bien características fibroblásticas en las células del estroma.

Diagnostico Diferencial: El diagnóstico diferencial de estos tumores es importante para evitar una malinterpretación por un tumor más agresivo. Existen dos condiciones en el mediastino anterior que pueden mostrar una histología similar: carcinosarcoma tímico, y el carcinoma sarcomatoide de células fusiformes del timo. El carcinosarcoma verdadero del timo es un tumor sumamente raro que se caracteriza por una población bifásica compuesta de elementos malignos claramente epiteliales junto a elementos malignos claramente sarcomatosos (5-7). El componente epitelial generalmente se caracteriza por la presencia de elementos claramente carcinomatosos; el elemento sarcomatoso en cambio es generalmente comprendido por áreas francamente sarcomatosas, con el elemento sarcomatoso siendo generalmente pobremente diferenciado con marcada actividad mitótica simulando un fibrohistiocitoma maligno. Esto contrasta con el aspecto claramente benigno y reactivo de el timoma con estroma pseudosarcomatoso en el cual los elementos fusocelulares están desprovistos de atipia citológica o figuras de mitosis. La separación de estas dos entidades es de importancia puesto que los carcinosarcomas primarios de timo son altamente agresivos con una supervivencia media de tan solo 24 meses.

El Segundo tipo de tumor que debe ser diferenciado de estas lesiones es el carcinoma sarcomatoide de células fusiformes del timo (8). Estos tumores se caracterizan por la presencia de elementos de células fusiformes de alto grado con marcado hiper cromatismo nuclear, nucleolos prominentes y frecuentes figuras de mitosis. En la mayoría de los casos se pueden apreciar transiciones entre elementos pre-existentes de timoma de células fusiformes, las cuales pueden semejar muy de cerca el componente epitelial del timoma con estroma pseudosarcomatoso. Debido al aspecto bifásico de las lesiones es posible confundirlas con los tumores aquí descritos. La presencia de marcada atipia celular en el componente fusocelular será de utilidad para separar estas dos condiciones. El carcinoma sarcomatoide se diferencia del carcinosarcoma en que tanto los elementos precursores bien diferenciados y el

componente maligno fusocelular son claramente epiteliales ya que ambos marcan fuertemente con marcadores inmunohistoquimicos de citoqueratina.

El comportamiento biologico de los timomas pseudosarcomatosos es sumamente indolente en la generalidad de los casos, sin evidencia de recurrencias o metastasis a largo plazo. Esto probablemente este relacionado a la buena circunscripcion y completa encapsulacion de las lesiones, aun a pesar de la presencia de ocasional atypia focal en algunos de estos tumors. Lesiones invasivas pueden estar potencialmente asociadas a recurrencias locales.

Referencias:

- 1) Suster S, Moran CA, Chan JKC. Thymoma with pseudosarcomatous stroma: report of an unusual variant of thymic epithelial neoplasm that may simulate carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:1316-1323.
- 2) Yoneda S, Marx A, Muller-Hermelink HK. Low-grade metaplastic carcinoma of the thymus. *Histopathology* 1999; 35:19-30.
- 3) Yoneda S, Marx A, Muller-Hermelink HK. Low-grade metaplastic carcinoma of the thymus: biphasic thymic epithelial tumors with mesenchymal metaplasia – an update. *Pathol Res Pract* 1999; 195:555-563.
- 4) Travis WD, Brambilla E et al. Pathology and genetics: Tumors of the lung, pleura, thymus and heart; in: World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon, France, 2004, pp.169-170.
- 5) Suarez-Vilela D, Salas-Valien JS, Gonzalez-Moran MA, Izquierdo-Garcia F, Riera-Velasco JR. Thymic carcinosarcoma associated with a spindle cell thymoma: an immunohistochemical study. *Histopathology* 1992; 21:263-268.
- 6) Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991; 67:1025-1032.
- 7) Wick MR, Scheithauer BW, Weiland LH, Barnaz PE. Primary thymic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:613-630.
- 8) Suster S, Moran CA. Spindle cell carcinoma of the thymus. Clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases of a novel form of thymic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:691-700.

CASO NO. 7

Historia Clínica: Una mujer de 53 años sin antecedentes clínicos previos presenta con una tumoración de partes blandas superficiales del brazo derecho. La lesión mide 5 x 4.5 x 3.5 cm. Se practica una resección quirúrgica completa.

Hallazgos Patológicos: La pieza quirúrgica consiste en un fragmento de tejido de partes blandas cubierto por un segmento elíptico de piel. A la superficie de corte se observa un área firme, irregular, blanco-grisácea en el tejido celular subcutáneo que infiltra irregularmente la dermis. Al examen histológico se observa una proliferación vagamente nodular de células fusiformes que muestran áreas colagenizadas alternando con áreas mixoides. Mezclados con las células fusiformes se aprecian abundantes elementos inflamatorios, que incluyen linfocitos pequeños, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos. A mayor aumento, las células fusiformes muestran núcleos ovalados con nucleolos pequeños rodeadas de escaso citoplasma. Entremezcladas con las células fusiformes se observan además células mucho más grandes con núcleos agrandados y nucleolos eosinofílicos prominentes. Algunas de estas células semejan células ganglionares; otras muestran formas binucleadas y multinucleadas indistinguibles de las células de Reed-Sternberg. No se observa evidencia de hemorragia o necrosis tumoral y tan solo pueden identificarse escasas figuras de mitosis. Las tinciones de inmunohistoquímica mostraron fuerte positividad solamente para la vimentina. Unas pocas células también mostraron positividad focal para la pan-actina (HHF-35) y para el antígeno CD68. Tinciones para citoqueratinas, desmina, actina de músculo liso, proteína S-100, HMB45, CD15, CD30, CD45, y el CD45RO fueron negativas en las células atípicas.

Diagnóstico: *Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio* (Tumor mixohialino inflamatorio de las extremidades distales con células virocíticas o que semejan células de Reed-Sternberg).

Discusión: El sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio (SFM) es una entidad recientemente descrita en los últimos diez años que fue presentada por primera vez en un abstracto por la Dra. Montgomery (1) bajo el nombre de “Tumor mixohialino inflamatorio de las extremidades distales con células virocíticas o simulando células de Reed-Sternberg”. Los autores indicaron en su estudio que las lesiones podían confundirse con el fibrohistiocitoma maligno mixoide de Enzinger, con la enfermedad de Hodgkin, o con una variedad de procesos inflamatorios. Durante el siguiente año salieron publicados tres artículos simultáneamente describiendo esta condición ofreciendo tres designaciones distintas, incluyendo: “Tumor mixohialino inflamatorio de las extremidades distales” (2), “Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio acral” (3), y “Tumor mixoide inflamatorio de partes blandas con células gigantes bizarras” (4).

Un total de aproximadamente 90 casos han sido reportados hasta la actualidad. La edad de los pacientes varía desde la infancia hasta más de 90 años, pero la mayoría son de edad media entre las 5ta y 6ta décadas. La mayoría de las lesiones se presentan en las extremidades distales (manos, dedos, pies, pantorrillas, muñeca). Sin embargo, estos tumores no están limitados a las extremidades distales y pueden ocurrir en áreas más proximales. En un estudio reciente demostramos la presencia de estas lesiones en distribución proximal, incluyendo brazo, antebrazo y muslo (5). Por esta razón hoy en día se favorece eliminar la designación de “acral”.

Los pacientes con SFM presentan típicamente con historia de una lesión de lento crecimiento en tejido celular subcutáneo que puede variar entre 1 – 8 cm. de diámetro mayor. Los tumores frecuentemente infiltran el tejido sinovial, tejido celular subcutáneo y la dermis. Sin embargo, infiltración de la epidermis o de hueso adyacente no han sido descritos. Clínicamente, las lesiones son frecuentemente confundidas por quistes sinoviales, tenosinovitis, o tumor de células gigantes tendinoso. El comportamiento clínico es de bajo grado, con recurrencias locales en 30% de los casos pero sin evidencia de metastasis distales. Hasta ahora, tan solo un caso ha sido documentado con metastasis a ganglio regional.

El inmunofenotipo de estas lesiones es inespecífico y no tiene mayor valor para el diagnóstico. La mayoría de los casos muestran positividad solo para la vimentina. Ocasionalmente células pueden mostrar positividad para la pan-actina y para el marcador histiocitario CD68 o el CD34. Algunos estudios también han documentado positividad ocasional para la citoqueratina y para la actina de músculo liso. La proteína S-100, el HMB45 y la EMA han sido uniformemente negativos. Estudios ultraestructurales han mostrado esencialmente características fibroblásticas (5). Existe tan solo un caso reportado en que se demostró mediante la citogenética una translocación t(1;10)(p22;q24) además de pérdidas de los cromosomas 3 y 13 (6).

Diagnóstico diferencial: El diagnóstico diferencial de esta lesión incluye una variedad de lesiones benignas y malignas de partes blandas. El pseudotumor inflamatorio miofibroblástico es una lesión que puede mostrar una proliferación fusocelular admixta con elementos inflamatorios. Dicho proceso, sin embargo, rara vez se observa en partes blandas superficiales de las extremidades y además no se acompañan de las células atípicas con nucleolos prominentes del SFM. La fasciitis proliferativa es otro proceso fusocelular que también muestra un componente de células atípicas ganglionares; sin embargo, las células ganglionares en el SFM muestran mucho más marcada atipia celular que en la fasciitis proliferativa. El fibrohistiocitoma maligno mixoide es otra condición que puede confundirse con el SFM debido a la presencia de células atípicas y el prominente estroma mixoide; sin embargo, las células fusiformes en el fibrohistiocitoma maligno mixoide son mucho más atípicas y estos tumores raramente se presentan en partes blandas superficiales.

Tratamiento y Pronóstico: La tasa de recurrencia para los pacientes reportados en la literatura varía entre el 22% y el 67%. Algunas de las recurrencias fueron múltiples y lo suficientemente agresivas para requerir una amputación. En un paciente, la recurrencia se extendió proximalmente hacia el antebrazo. Recurrencias tardías también han sido documentadas. La eficacia del tratamiento con radiación ha sido difícil de evaluar debido al curso prolongado de la enfermedad. Debido al generalmente lento crecimiento y ausencia de metastasis distales, este tumor es considerado hoy en día como un sarcoma de bajo grado. Hasta la fecha, ningún paciente ha sucumbido a la lesión. Resección quirúrgica conservadora con amplios márgenes es considerado como el tratamiento óptimo actual.

Referencias:

- 1) Montgomery EA, Devaney K, Weiss SW. Inflammatory myxohyaline tumor of distal extremities with Reed-Sternberg-like cells: a novel entity with features simulating myxoid malignant fibrous histiocytoma, inflammatory conditions and Hodgkin disease. *Mod Pathol* 10:47A, 1997.
- 2) Montgomery E, Devaney KO, Giordano TJ et al. Inflammatory myxohyaline tumor of distal extremities with virocyte or Reed-Sternberg-like cells: a distinctive lesion with

features simulating inflammatory conditions, Hodgkin's disease, and various sarcomas. *Mod Pathol* 11:384-391, 1998.

- 3) Meis-kindblom J, Kindblom L-G. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma. A low-grade tumor of the hands and feet. *Am J Surg Pathol* 22:911-924, 1998.
- 4) Michal M. Inflammatory myxoid tumor of soft parts with bizarre giant cells. *Pathol Res Pract* 194:529-533, 1998.
- 5) Jurcic V, Zidar A, Perez-Montiel MD et al. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a tumor not restricted to acral sites. *Ann Diagn Pathol* 6:272-280, 2002.
- 6) Lambert I, Debiec-Rychter M, Guelinkx P et al. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma with unique clonal chromosomal changes. *Virchows Arch* 438:509-512, 2001.

CASO NO. 8

Historia Clínica: Un hombre de 75 años con historia previa de diabetes mellitus y enfermedad coronaria se presenta a la consulta con una tumoración de partes blandas profundas de 6 cm. de diámetro mayor localizada en el tercio medio inferior del muslo derecho. Se practica una aspiración por aguja fina, la cual es interpretada como mostrando evidencia de un sarcoma de alto grado. Tras un chequeo radiológico de rutina negativo, la masa es resecada en su totalidad con amplias márgenes.

Hallazgos Patológicos: Las láminas del aspirado por aguja fina previos a la resección mostraron una población de células fusiformes atípicas y pleomorfas formando pequeños acumulos o dispersadas individualmente contra un estroma mixoide. El espécimen macroscópico obtenido a la extirpación quirúrgica mostraba una masa bien circunscrita pero no encapsulada de 6.5 x 5.5 x 4.5 cm rodeada de músculo esquelético. A la superficie de corte se observó una tumoración carnosa, homogénea de color blanco grisáceo y brillante sin evidencia de hemorragia o necrosis tumoral. Al examen histológico se observó una proliferación de células fusiformes onduladas formando fascículos irregulares. Las células tumorales mostraban tan solo leve atipia celular y estaban imbuidas en abundante estroma mixoide. A mayor aumento, las células fusiformes mostraban un aspecto ondulado semejante al de células neurales. En algunas áreas se lograba apreciar un nivel más marcado de hiper cromatismo y atipia nuclear, con la presencia de ocasionales nucleolos. Se observaron entre 1 a 2 mitosis por cada 10 campos de mayor aumento. Ocasionalmente figuras de mitosis anormales también se pudieron divisar. A pesar de estar el tumor bien circunscrito, en algunas áreas se podía observar infiltración focal del músculo esquelético circundante.

El estudio inmunohistoquímico mostró leve positividad focal de membrana para el antígeno de membrana epitelial (EMA) y fuerte positividad citoplasmática para la vimentina y el antígeno CD34. Las tinciones para la proteína S-100, desmina, citoqueratina, H-caldesmon, actina de músculo liso, CD56 (N-CAM) y la calponina fueron negativas. Al estudio ultraestructural se podía apreciar una población de células no cohesivas y fusiformes conteniendo delicadas prolongaciones citoplasmáticas cubiertas por una capa continua de membrana basal con leve actividad pinocitótica. Las prolongaciones citoplasmáticas adoptaban una disposición característica simulando las capas de una cebolla. Los núcleos eran alargados y mostraban marginación de la cromatina hacia la periferia. El citoplasma de las células tumorales mostró abundante retículo endoplasmático y filamentos intermedios.

Diagnóstico: *Perineurioma maligno de bajo grado.*

Discusión: Los perineuriomas son tumores raros de partes blandas que recapitulan las características morfológicas, inmunofenotípicas y ultraestructurales de la vaina perineurial normal en el nervio periférico (1,2). La existencia de una contrapartida maligna de estos tumores ha sido controversial. En los primeros casos reportados, los autores consideraron que las células neoplásicas podrían representar células de Schwann incompletamente diferenciadas en lugar de verdaderas células perineuriales (3,4). Sin embargo, más recientemente el concepto de la existencia de una variante maligna de tumor perineurial de partes blandas ha ganado aceptación (5-7). En un estudio por Hirose et al (6), los autores clasificaron sus casos en dos grupos: lesiones de alto y de bajo grado. La diferenciación entre estos dos grupos estaba basada en la presencia de necrosis, actividad mitótica, y el grado de celularidad de la tumoración. Los autores recalcaron que algunos de los tumores de bajo grado

podrian representar variantes atipicas de tumores benignos, pero el verdadero potencial maligno de las lesiones no pudo establecerse con certeza debido al limitado seguimiento clinico. Nosotros concordamos con los criterios de Hirosa et al (6) de que el aumento de celularidad, localizacion profunda, presencia de mitosis atipicas e infiltracion de musculo esqueletico requieren la designacion de “perineurioma maligno de bajo grado” para estos tumores (8).

Las características histológicas de estas lesiones son muy poco distintivas y se prestan a confusión con una variedad de otras tumoraciones de células fusiformes de partes blandas. Las células tumorales generalmente adoptan un aspecto fasciculado y pueden mostrar un prominente patrón verticilado. El grado de atipia celular puede variar desde mínimo a marcado, con mitosis atípicas y núcleos bizarros y multinucleados. El estroma varía de colagenizado a mixoide, a pesar que este último tiende a predominar en las lesiones de bajo grado. A la inmunohistoquímica, las células tumorales son fuertemente positivas para la vimentina y el marcador CD34 (7,9). Los tumores perineuriales malignos también marcan con el antígeno de membrana epitelial (EMA), a pesar que esta tinción suele ser muy débil y focal, y puede requerir de incubación prolongada para poder apreciarse. Uno de los problemas asociados con esta tinción es que también se la ha documentado en tumores malignos de vaina periférica de células de Schwann (10,11), lo cual limita su utilidad para diferenciarlos de los Schwannomas malignos.

El “estándar de oro” para el diagnóstico de estos tumores continúa siendo la microscopía electrónica (6,7,8). El diagnóstico diferencial principal es con los tumores de células de Schwann. A pesar que ambos tipos de células comparten ciertas características en común, tales como la presencia de prolongaciones citoplasmáticas alargadas cubiertas de lámina basal, en los tumores Schwannianos dichas prolongaciones generalmente muestran complejas interdigitaciones, a diferencia de los tumores perineuriales, en que las prolongaciones citoplasmáticas se disponen de forma paralela sin entrelazarse similar a las capas de una cebolla.

Diagnostico Diferencial: El diagnóstico diferencial de estas lesiones comprende los tumores de vaina nerviosa periférica (Schwannoma maligno), el sarcoma fibromixoide de bajo grado de Evans, y el tumor fibroso solitario mixoide. El diagnóstico diferencial con el Schwannoma maligno ya ha sido mencionado. El sarcoma fibromixoide descrito por Evans es otro tumor de partes blandas compuesto por una proliferación de células fusiformes de aspecto benignas mezcladas con estroma colagenizado y mixoide (12). La inmunohistoquímica puede ser de ayuda ya que las células fusiformes en dichos tumores son negativas para la EMA. La microscopía electrónica muestra solo características fibroblásticas sin prolongaciones citoplasmáticas. El tumor fibroso de partes blandas también puede mostrar una población de células fusiformes de aspecto blando rodeadas de estroma colagenizado o mixoide (13). La inmunohistoquímica, sin embargo, es bastante distintiva y demuestra fuerte positividad para el antígeno CD34 y bcl-2.

Referencias:

- 1) Ariza A, Bilbao JM, Rosai J. Immunohistochemical detection of epithelial membrane antigen in normal perineurial cells and perineurioma. *Am J Surg Pathol* 1988, 12:678-683.
- 2) Mentzel T, Dei Tos AP, Fletcher CDM. Perineurioma (storiform perineurial fibroma): clinicopathological analysis of four cases. *Histopathology* 1994; 25:261-267.

- 3) Erlandson RA, Woodruff JM. Peripheral nerve sheath tumors: an electron microscopic study of 43 cases. *Cancer* 1982; 49:273-287.
- 4) Fisher C. The value of electron microscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas: a study of 200 cases. *Histopathology* 1990; 16:441-454.
- 5) Karaki S. Low-grade malignant perineurioma of the paravertebral column, transforming into a high-grade malignancy. *Pathol Int* 1999; 49:820-825.
- 6) Hirose T, Scheithauer BW, Sano T. Perineurial malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): a clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1368-1378.
- 7) Zamenick M, Michal M. Malignant peripheral nerve sheath tumor with perineurial cell differentiation (malignant perineurioma). *Pathol Int* 1999; 49:69-73.
- 8) Suster D, Plaza JA, Shen R. Low-grade malignant perineurioma (perineurial sarcoma) of soft tissue: a potential diagnostic pitfall on fine needle aspiration. *Ann Diagn Pathol* (Inpress, 2005).
- 9) Erlandson RA. The enigmatic perineurial cell and its participation in tumors and tumorlike entities. *Ultrastruct Pathol* 1991; 15:335-351.
- 10) Daimary Y, Hashimoto H, Enjoji M. Malignant peripheral nerve sheath tumors (malignant schwannomas). An immunohistochemical study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9:434-444.
- 11) Wick MR. Malignant peripheral nerve sheath tumor. An immunohistochemical study of 62 cases. *Am J Clin Pathol* 1987; 87:425-433.
- 12) Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:595-600.
- 13) Suster S, Nasciminetto A, Miettinen M et al. Solitary fibrous tumor of soft tissue. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1257-1266.

CASO NO. 9

Historia Clínica: Una mujer de 56 años se presenta a la consulta con dolor de la pared costal izquierda. La paciente relata una historia de hipertensión y reflujo gastro-esofágico. Al examen clínico y radiológico no se observan anomalías con la excepción de una tumoración bien circunscrita de aproximadamente 5 cm de diámetro en el mediastino anterior. La masa es completamente extirpada quirúrgicamente.

Hallazgos Patológicos: El tumor mide 5.5 x 5.5 x 3.0 cm y consistía en una masa bien circunscrita, no encapsulada con una superficie exterior blanquecina y lisa. A la superficie de corte el tumor muestra un aspecto multiloculado formado por múltiples quistes de varios tamaños, variando de pocos milímetros hasta 1.5 cm de diámetro mayor. Los espacios quísticos estaban tapizados por paredes delgadas translúcidas conteniendo material seroso o mucoso blanquecino. Al examen histológico, el tumor se caracterizaba por múltiples espacios quísticos tapizados por células epiteliales achatadas o cuboides. Varios de los espacios quísticos estaban llenos de un material mucoso basofílico. En algunas áreas los espacios quísticos mostraban paredes muy delgadas conteniendo un denso infiltrado linfocítico que simulaba el aspecto de los higromas quísticos. En otras áreas, las paredes de los quistes estaban engrosadas y contenían pequeñas islas o cordones de células redonda o poligonales con abundante citoplasma eosinofílico. Algunos de los elementos celulares de aspecto canalicular mostraban lúmenes dilatadas e irregulares de aspecto angioma-like o la formación de espacios cribiformes. Otras áreas mostraban una proliferación más celular, de aspecto sólido compuesto de células epitelioideas. Las células mostraban núcleos pequeños redondos con ocasionales nucleolos prominentes, pero no se observó actividad mitótica o necrosis. Muchas de las células en las áreas sólidas mostraban vacuolas citoplasmáticas que desplazaban el núcleo hacia la periferia adoptando un aspecto de anillo de sello.

Al estudio inmunohistoquímico las células epitelioideas mostraron fuerte positividad para los antígenos de citoqueratina AE1/AE3 y CK5/6, al igual que para la tinción de calretinina. Las tinciones para CK7, CK20, AFP, CD31, CEA y MOC31 fueron negativas en las células tumorales. La microscopía electrónica mostró células epiteliales aplanadas o poligonales cohesivas mostrando abundantes microvellosidades alargadas en la superficie. Las células estaban unidas por uniones celulares bien desarrolladas de tipo desmosómico con la presencia de tonofilamentos.

Diagnóstico: *Tumor adenomatoideo quístico del mediastino.*

Discusión: Los tumores adenomatoideos corresponden a proliferaciones benignas de células mesoteliales que ocurren con mayor frecuencia en las regiones genitales masculinas y femeninas. Los tumores se caracterizan por la proliferación de células de aspecto epitelioide con abundante citoplasma que pueden crecer formando estructuras canaliculares, tubulares, sólidas o pseudoangiomas (1). El carácter mesotelial de las lesiones ha sido ampliamente demostrado mediante estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales (2,3). Aparte de las localizaciones relacionadas a adnexos genitales en el hombre y en la mujer, estos tumores han sido también descritos en localización intrauterina (4,5), en la glándula suprarrenal (3,6) y en la pleura (7). El presente es el primer caso publicado de tumor adenomatoide que se presentó como una masa en el mediastino anterior (8).

Una de las características inusuales del presente caso fue el aspecto quístico de la lesión. Cambios quísticos en los tumores adenomatoideos son extremadamente raros y tan solo han

sido descritos anteriormente en los tumores intrauterinos (9,10). La morfología de los tumores adenomatoides quísticos se caracteriza por el aspecto multiloculado de la lesión, con múltiples espacios quísticos tapizados por una capa de células aplanadas que simulan un linfangioma. Los espacios quísticos pueden mostrar además elementos sólidos dentro de las paredes de los quistes que estarán compuestos de elementos epiteliales sólidos o tubulares. El diagnóstico de estos tumores se basa en la demostración de positividad para la citoqueratina (en particular CK5/6) y calretinina en las células epiteliales que tapizan los espacios quísticos al igual que en los nidos celulares en las paredes de los quistes.

Diagnostico Diferencial: El diagnóstico diferencial de esta lesión en el mediastino anterior incluye una serie de lesiones congénitas, inflamatorias y neoplásicas. Las lesiones neoplásicas más comúnmente asociadas a cambios quísticos en el mediastino incluyen la enfermedad de Hodgkin, timomas, seminomas, ependimomas, y linfangiomas quísticos (higroma quístico). Otros tipos de lesiones quísticas en esta región incluyen los quistes congénitos del timo y los quistes multiloculares adquiridos secundarios a procesos inflamatorios o autoinmunes (11).

El diagnóstico diferencial principal para esta lesión, sin embargo incluye un carcinoma metastático o un hemangioendoteliooma epitelioide del mediastino. Metástasis de carcinoma metastático, particularmente de la variante de “anillo de sello”, puede representar un desafío diagnóstico. Atención a la ausencia de pleomorfismo nuclear, atipia celular, respuesta desmoplástica del estroma o a la ausencia de actividad mitótica deberían alertar al patólogo a la posibilidad de una lesión benigna. Las metastasis a ganglios mediastinales de los carcinomas metastáticos generalmente muestran más marcada atipia celular con una reacción desmoplástica del estroma y actividad mitótica. Una historia clínica bien documentada puede ser de gran utilidad para evaluar la posibilidad de una lesión metastática. Al nivel inmunohistoquímico, la ausencia de positividad para el CEA y el antígeno MOC31 son dos características que deberían hacer pensar en la posibilidad de un diagnóstico diferente al de carcinoma metastático.

Otra lesión primaria del mediastino que puede simular el caso presente es el hemangioendoteliooma epitelioide. Esta tumoración se caracteriza también por una proliferación de células epitelioides con abundante citoplasma eosinofílico que puede mostrar un aspecto cribiforme o pseudoangiomatoso (12). Una de las características distintivas de esta lesión es la presencia de abundantes vacuolas citoplasmáticas que representan la formación de espacios intravasculares abortivos. En muchas ocasiones, las vacuolas citoplasmáticas desplazan el núcleo de la célula a la periferia resultando en un aspecto de “anillo de sello”. Las características que permiten diferenciar estas lesiones de los tumores adenomatoides son la ausencia de cambios quísticos y de estructuras canaliculares. El uso de las tinciones de inmunohistoquímica también permitiría separar estas dos lesiones con facilidad, ya que el hemangioendoteliooma epitelioide muestra generalmente fuerte positividad para marcadores vasculares, incluyendo el Factor VIII y el CD31, a diferencia de los tumores adenomatoides que generalmente son negativos con estos marcadores.

Referencias:

- 1) Golden A, Ash J. Adenomatoid tumors of the genital tract. *Am J Pathol* 1945; 25:63-80.
- 2) Taxi J, Battifora H, Oyasu R. Adenomatoid tumor: a light microscopic, histochemical and ultrastructural study, *Cancer* 1974; 34:306-316.

- 3) Travis WD, Lack EE, Azumi N, Tsokos M, Norton J. Adenomatoid tumor of the adrenal gland with ultrastructural and immunohistochemical demonstration of a mesothelial origin. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:722-724.
- 4) De Rosa G, Boscaino A, Terracciano LM, Giordano G. Giant adenomatoid tumors of the uterus. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11:156-160.
- 5) Nogales FF, Isaac MA, Hardisson D, Bosincu L, Palacios J, Ordi J, Mendoza E et al. Adenomatoid tumors of the uterus: an analysis of 60 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21:34-40.
- 6) Garg K, Lee P, To JY, Qu Z, Troncoso P, Ayala AG. Adenomatoid tumor of the adrenal gland: a clinicopathologic study of 3 cases. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9:11-15.
- 7) Handra-Luca A, Couvelard A, Abd Alsamad I, Launay O, Larrousserie F, Walker F, Henin D. Adenomatoid tumor of the pleura. *Ann Pathol* 2000; 20:369-372.
- 8) Plaza JA, Dominguez F, Suster S. Cystic adenomatoid tumor of the mediastinum. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:132-138.
- 9) Bisset DL, Morris JA, Fox H. Giant cystic adenomatoid tumor (mesothelioma) of the uterus. *Histopathology* 1988; 12:555-558.
- 10) Palacios J, Suarez-Manrique A, Ruiz-Villaespesa A, Burgos-Lizalde E, Gamallo-Amat C. Cystic adenomatoid tumor of the uterus. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10:296-301.
- 11) Suster S, Rosai J. Multilocular thymic cyst: an acquired reactive process. Study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:388-398.
- 12) Suster S, Moran CA, Koss MN. Epithelioid hemangioendothelioma of the anterior mediastinum. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:871-881.

CASO NO. 10

Historia Clínica: Un hombre de 58 años sin antecedentes previos significativos se presenta a la consulta con una tumoración de partes blandas de lento crecimiento en el tejido celular subcutáneo de la región dorsal izquierda. El tumor es resecado y mide 7.5 x 6.0 x 4.0 cm. Al corte se observa una lesión pobremente circunscrita, con áreas fibrosas y áreas mixoideas pero sin evidencia de hemorragia o necrosis tumoral.

Hallazgos Patológicos: La lesión se halla compuesta de una proliferación de células fusiformes pequeñas o de aspecto estrellado con núcleos pequeños e hipercrómicos rodeadas de abundante estroma mixoide. En algunas áreas, las células fusiformes se asocian a densas fibras colágenas. Entremezclados a lo largo de la lesión se observan adipocitos maduros. La tumoración muestra prominente vascularidad. En algunas partes los vasos adoptan un aspecto curvilíneo y alargado y en otras partes los vasos adoptan un aspecto de “patas de gallina” simulando cercanamente un liposarcoma mixoide. Sin embargo, no se observan lipoblastos o figuras de mitosis.

Se practicó una batería de tinciones de inmunohistoquímica: las tinciones para la queratina de bajo peso molecular (CAM 5.2) y de amplio espectro, para la pan-actina (HHF-35), actina de músculo liso, desmina, proteína S-100, Leu7 (CD57), y el antígeno de membrana epitelial (EMA) fueron negativos en las células fusiformes y estrelladas. Las tinciones de vimentina, CD34 y bcl-2 fueron fuertemente positivas en estas células. La tinción de CD34, en particular, recalca la presencia de prolongaciones dendríticas citoplasmáticas emanando de las células fusiformes. Los adipocitos normales y el tejido conectivo circundante fueron negativos para las tinciones de CD34 y bcl-2.

Diagnóstico: *Mixofibrolipoma Dendrítico.*

Discusión: El mixofibrolipoma dendrítico es una entidad recientemente descrita (1) que representa una lesión benigna distintiva de partes blandas con características combinadas de un lipoma de células fusiformes y un tumor fibroso solitario. En el estudio original, las lesiones afectaron a 11 hombres y una mujer con edades entre los 33 a 81 años (promedio: 64 años). El tamaño de las lesiones media entre 2 a 11 centímetros de diámetro (tamaño promedio: 6 cm). Macroscópicamente, las lesiones eran bien circunscritas pero no encapsuladas. A la superficie de corte mostraban un aspecto blando, mucoide, con color amarillo-grisáceo. Todos los casos mostraron localización superficial en el tejido celular subcutáneo o en la fascia muscular de la región de cabeza y cuello, pecho y espalda. El seguimiento clínico en 5 pacientes mostró un comportamiento indolente; todos los pacientes estaban vivos sin evidencia de recurrencia o metástasis entre 5 a 13 años (seguimiento promedio: 8 años) después de una excisión quirúrgica simple.

Histológicamente los tumores se caracterizan por una proliferación de células fusiformes o de aspecto estelar mezcladas en variables proporciones con tejido fibroso o con un abundante estroma mixoide. Las células fusiformes se caracterizan por la presencia de prolongaciones dendríticas citoplasmáticas que se extienden a lo largo de los espacios intercelulares hasta conectarse con otros procesos citoplasmáticos de células adyacentes. El prominente tamaño que pueden alcanzar algunos de estos tumores, y la presencia de vasos arqueados mezclados con el abundante estroma mixoide en muchos casos puede ser altamente sugestivo de un proceso maligno.

Al estudio de la microscopia electronica se pudo confirmar el caracter dendritico de las celulas tumorales. La ultraestructura mostro procesos citoplasmaticos delicados emanando de las celulas fusiformes y estrelladas; dichos procesos carecian de lamina basal y mostraban leve actividad pinocitotica. Analisis inmunohistoquimico en 11 casos demostro fuerte positividad de las celulas fusiformes para los marcadores CD34 y bcl-2, y resultados negativos para otro tipo de marcadores de diferenciacion especifica, tales como la actina de musculo liso, desmina, proteina S-100, EMA y citoqueratina (1). Este perfil inmunohistoquimico se asemeja al de otros procesos fusocelulares de partes blandas de lineaje fibroblastico y dendritico, tal como el lipoma fusocelular y el tumor fibroso solitario de partes blandes (2,3).

Diagnostico Diferencial: Debido al gran tamaño y las características histológicas inusuales, cuatro de los casos originalmente reportados fueron mal diagnosticados inicialmente como tumores malignos por los patólogos contribuyentes. Tres casos fueron diagnosticados como liposarcoma mixoide y uno como fibrohistiocitoma maligno mixoide. El diagnostico diferencial de estos tumores puede ser amplio e incluye una variedad de tumores benignos y malignos de partes blandas.

Entre las lesiones benignas, estos tumores se pueden diferenciar de un verdadero mixolipoma debido a que estos últimos no muestran colagenización y carecen del componente de células fusiformes y estrelladas. El lipoma de células fusiformes es una lesión que comparte muchas de las características del mixofibrolipoma dendritico, tales como la localización en cabeza y cuello, la predilección por pacientes varones, y la mezcla de células fusiformes con tejido colágeno y adipocitos maduros. También comparten un inmunofenotipo idéntico (vim/CD34/bcl-2 +). Sin embargo, las células fusiformes en los lipomas fusocelulares generalmente crecen formando fascículos en lugar de estar ampliamente separadas unas de otras y desparramadas individualmente en el tejido mixoide. Recientemente, una variante “mixoide” del lipoma de células fusiformes ha sido descrita; sin embargo, a nuestro entender dichas lesiones corresponden a ejemplos de fibromixolipomas dendriticos ya que las características del patrón de crecimiento difieren significativamente de los lipomas fusocelulares convencionales. Otra característica distintiva de los fibromixomas dendriticos que permite separarlos de los lipomas fusocelulares es la presencia de prominentes prolongaciones dendriticas del citoplasma.

Otra tumoración de partes blandas superficiales que muestra características similares a los fibromixolipomas dendriticos es el tumor fibroso solitario de partes blandas superficiales (4). Dichos tumores también muestran predilección por la región de cabeza y cuello y se caracterizan por una proliferación de células fusiformes con tendencia a colagenización del estroma circundante. Sin embargo, generalmente carecen del componente de adipocitos maduros, y las células fusiformes generalmente muestran un patrón fascicular en lugar de la separación que se observa en los fibromixolipomas dendriticos. Es posible, sin embargo, que estas lesiones formen parte de un espectro de lesiones que varían de un extremo de lesiones puramente fibroblásticas, a lesiones con componente adipocítico, a lesiones con componente fibroblástico+adipocítico+mixoide. La estrecha relación entre estas tres entidades se demuestra en el inmunofenotipo compartido ya que el tumor fibroso solitario también muestra fuerte positividad para la vimentina, CD34 y bcl-2 (2,3,5,6).

La presencia de un estroma mixoide prominente junto con la presencia de abundantes vasos con aspecto de “pata de gallina” también introduce la posibilidad de liposarcoma mixoide en el diagnostico diferencial. La ausencia de infiltración de las estructuras circundantes, la

localización superficial, y la ausencia de lipoblastos o células atípicas servirá para distinguir estos tumores de los liposarcomas. Finalmente, otra entidad que puede simular esta lesión es la variante mixoide del fibrohistiocitoma maligno de bajo grado, también conocido como el mixofibrosarcoma de Angervall (7,8). En esta última entidad, sin embargo, las células fusiformes muestran más marcada atipia celular con ocasionales figuras de mitosis, y los tumores tienden a afectar pacientes mayores de edad (>65 años) en las extremidades inferiores.

El fibromixolipoma dendrítico es una entidad que claramente forma parte de un espectro de lesiones fibroblásticas y dendríticas CD34/bcl-2+ que incluyen al lipoma fusocelular y el tumor fibroso solitario. La importancia principal de reconocer esta entidad es de evitar hacer un diagnóstico errado de malignidad. El término de fibromixolipoma *dendrítico* fue propuesto como un término puramente descriptivo para recalcar la característica dendrítica de las células fusiformes y estrelladas. El significado funcional de este hallazgo todavía falta establecerse. Sin embargo, la lesión es morfológicamente distintiva lo cual permite su reconocimiento apropiado como una lesión benigna; esto último es de importancia para evitar tratamiento agresivo innecesario.

Referencias:

- 1) Suster S, Fisher C, Moran CA. Dendritic fibromyxolipoma. Clinicopathologic study of a distinctive benign soft tissue lesion that may be mistaken for a sarcoma. *Ann Diagn Pathol* 2:111-120, 1998.
- 2) Suster S, Fisher C. Immunoreactivity of the human progenitor cell antigen (CD34) in lipomatous tumors. *Am J Surg Pathol* 21:195-200, 1997.
- 3) Suster S, Fisher C, Moran CA. Expression of bcl-2 oncoprotein in benign and malignant spindle cell tumors of soft tissue, skin, serosal surfaces and gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 22:863-872, 1998.
- 4) Suster S, Nascimento AG, Miettinen M, et al. Solitary fibrous tumor of soft tissue. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 19:1257-1266, 1995.
- 5) Maggio P, Szumigala J, Brooks JJ. CD34 positive spindle cell lipoma. Are some cases incipient solitary fibrous tumors? *Mod Pathol* 9:10A, 1996.
- 6) Templeton SF, Solomon AR. Spindle cell lipoma is strongly CD34 positive. *J Cutan Pathol* 23:546-550, 1996.
- 7) Angervall L, Kindblom L-G, Merck C. Myxofibrosarcoma. A study of 30 cases. *Acta Pathol Scand A* 85:127-140, 1987.
- 8) Mentzel T, Calonje E, Wadden C et al. Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol* 20:391-405, 1996.