

Tumoración de la extremidad inferior: Mesenquimoma maligno

P. Cerezuela Fuentes¹, J. R. Ramírez García^{2a}, A. Carabot Rodríguez-Rubio^{2b},
M. J. Chillón Martín³, P. C. Menéndez Fernández⁴, M. C. Jiménez Garófano⁵,
E. Merino Royo⁶

RESUMEN

Se presenta un caso de mesenquimoma maligno localizado en la extremidad inferior derecha. Los mesenquimomas son un tipo especial de sarcomas de partes blandas de escasa frecuencia. Se comentan sus características histológicas así como los factores pronósticos y el abordaje terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Mesenquimoma maligno - Sarcoma de partes blandas

Med Mil (Esp) 1996;52 (2): 135-138

INTRODUCCIÓN

El mesenquimoma maligno es un tipo especial de sarcoma de partes blandas, los cuales engloban al menos 30 subclases de tumores histológicamente diferentes, resultando habitualmente difícil reconocer la célula origen de un determinado sarcoma. Los sarcomas de partes blandas son tumores poco frecuentes, que constituyen aproximadamente el 0,7% de los tumores del adulto (1). El mesenquimoma maligno es una neoplasia muy poco habitual, representando un 0,9% de los sarcomas de partes blandas (2); es decir, se pueden esperar no más de 7 casos de mesenquimoma maligno por 100.000 biopsias de tumores malignos realizadas.

Si bien fue Gilmour (3) en 1943 quien introdujo el término de "mesenquimoma" haciendo referencia a aquellos tumores con diferenciación mesenquimal, con dos o más componentes neoplásicos procedentes de tejidos propios de partes blandas, la definición de esta entidad se ha visto sometida a un interesante debate hasta el momento actual, destacando las propuestas de Stout en 1948 (4), o la de Sym-

mers y Nangle (5) en 1951. Actualmente la definición más aceptada es la elaborada por Enzinger y Weiss (6) en 1983, quienes propusieron que el término "mesenquimoma maligno" fuera aplicado a aquellos tumores mesenquimales compuestos histogenéticamente por diferentes tejidos, claramente reconocibles por microscopia óptica. Posteriormente estos mismos autores clasificaron los mesenquimomas malignos en dos grupos:

- Tumores compuestos por un tipo específico de sarcoma acompañado por focos de cartílago o hueso maligno.
- Tumores con componentes liposarcomatosos y rabdomiosarcomatosos.

Presentamos el caso de un mesenquimoma maligno localizado en la raíz del miembro inferior derecho, caracterizado por la presencia de un patrón de histiocitoma maligno con diferenciación cartilaginosa focal.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 69 años de edad, con los siguientes antecedentes familiares: padre fallecido por leucemia, madre fallecida por diabetes y una hermana invidente por diabetes. Entre sus antecedentes personales destacan: fumador importante hasta los 53 años de edad, hemorroidectomizado a los 30 años, intervenido a los 37 años de edad por úlcera duodenal con estenosis pilórica, y afecto de diabetes mellitus no insulino-dependiente con control adecuado con antidiabéticos orales y dieta.

El cuadro clínico comenzó dos meses antes de ser remitido a nuestro Hospital, al acusar dolor espontáneo a nivel de la cara posterior del muslo derecho donde apreció una masa, que fue aumentando progresivamente de tamaño, hasta dificultar la deambulación, sin que hubiera en ningún momento pérdida de fuerza o sensibilidad en esa extremidad. El paciente refería así mismo febrícula ocasional, anorexia y pérdida de unos 8 kilos de peso, por lo que consultó. Se evidenció en la exploración física un hábito pícnico, atelectasias en facies, ausencia de piezas dentarias, abdomen globuloso, con cicatriz de laparotomía

¹ Cap. San. Med. Oncólogo médico

^{2a} Cap. San. Med. Médico residente de Anatomía Patológica

^{2b} Cap. San. Med. Médico residente de Cirugía General

³ Cap. San. Méd. Neumólogo

⁴ Médico civil

⁵ Inmunólogo

⁶ Cte. San. Med. Anatómo-patólogo

Servicios de Oncología Médica (doctores Cerezuela y Menéndez), Anatomía Patológica (doctores Ramírez y Merino) y Cirugía General y del Aparato Digestivo (Dr. Carabot), Hospital Militar Central "Gómez Ulla"; Servicio de Neumología (Dra. Chillón), Hospital del Aire; Servicio de Inmunología (Dr. Jiménez), Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Actualmente, los doctores Cerezuela y Chillón son jefes de servicio de Oncología Médica y Aparato Respiratorio —respectivamente— del Hospital Militar de Zaragoza.

Dirección para la correspondencia: Dr. D. José Ramón Ramírez García. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Militar Central "Gómez Ulla". Glorieta del Ejército, s/n. 28047 Madrid.

Fecha de recepción del manuscrito: 13 de marzo de 1996; en forma revisada: 9 de mayo de 1996

Fecha de aceptación del manuscrito: 15 de mayo de 1996

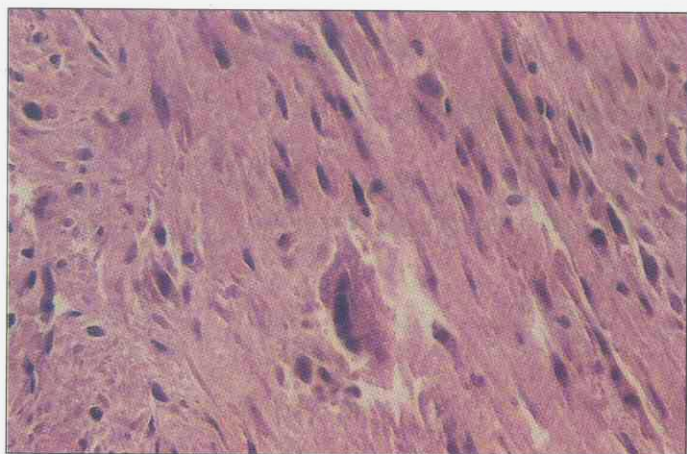


Figura 1. Área de histiocitoma fibroso maligno. HE X100.

media supra-umbilical —con eventración epigástrica— y hepatomegalia de 4 traveses de dedo. En las extremidades inferiores, se observó una clara asimetría de ambos muslos, adoptando la pierna derecha una posición antiálgica, abducida y en discreta rotación interna; se apreció una masa redondeada de gran tamaño en la cara posterior y póstero-interna de muslo derecho, con límites bien definidos, de unos 20 x 10 cm, de aspecto violáceo y con mayor temperatura que el muslo contralateral.

Se realizó estudio con resonancia magnética que mostró en la región interna del muslo derecho la existencia de una gran tumoración, de unos 22 x 9 cm de diámetro, bien delimitada, de contenido muy heterogéneo. Con el diagnóstico de sospecha de tumor de estirpe sarcomatosa se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) cuyo estudio reveló las características de un proceso inflamatorio agudo. Se realizó estudio flebo y arteriográfico que evidenció un aumento —a expensas de la arteria femoral derecha— de la vascularización de toda la zona tumoral y en todo el muslo derecho, así como una disminución del flujo en la vena femoral profunda, con recanalización de la safena interna, a través de una zona de mayor densidad, correspondiente a la masa tumoral.

Ante la discordancia entre el diagnóstico de imagen y el resultado de la PAAF se decidió realizar cirugía reglada sobre la lesión, observándose un gran hematoma organizado, que tras ser evacuado dejó ver una gran tumoración, que ocupaba la práctica totalidad del muslo en su cara póstero-interna, con grandes vejigas rellenas de líquido claro y serohemático. Se realizó biopsia intraoperatoria que fue informada como tumoración maligna. Se disecó la tumoración que presentaba restos necróticos musculares y zonas de consistencia muy firme no existiendo claros planos de clivaje, no pudiendo realizarse una cirugía radical.

El estudio anatomopatológico definitivo mostró una neoformación de estirpe mesenquimal, con dos patrones tumorales bien diferenciados. Uno de ellos correspondía a un histiocitoma fibroso maligno con áreas pleomorfas verticiladas con células de citoplasma eosinófilo mal delimitado y núcleos fusiformes, hiperromáticos y con elevado número de mitosis, encontrándose focalmente abundantes células gigantes multinucleadas; se observó así mismo la infiltración del tejido muscular esquelético y el tejido adiposo por la tumoración (figura 1). El otro patrón, sin solución de continuidad

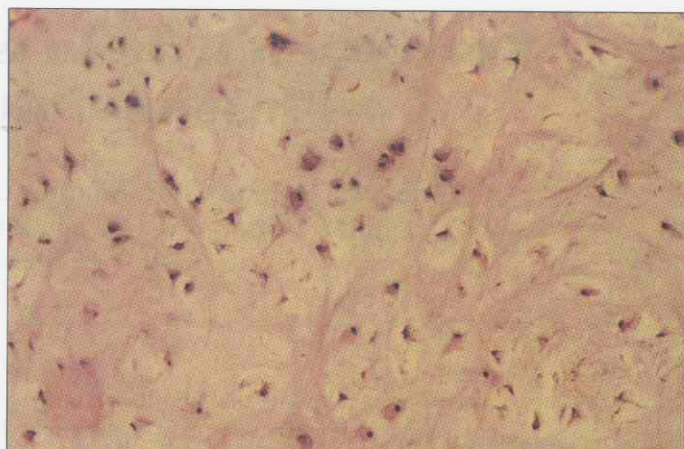


Figura 2. Diferenciación cartilaginosa con núcleos hiperromáticos y atípicos. HE X100.

con la tumoración descrita, estaba constituido por tejido cartilaginoso que mostraba condrocitos binucleados, con núcleos pleomórficos e hiperromáticos (figura 2). Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas para tipificar la tumoración, obteniéndose los siguientes resultados: vimentina (+++), lisozima en las células gigantes multinucleadas (+); actina, desmina y S-100 (-). Las adenopatías aisladas en la pieza de resección mostraron signos reactivos, no observándose metástasis organizadas.

Ante estos hallazgos se diagnosticó la lesión de histiocitoma fibroso maligno con diferenciación cartilaginosa (mesenquimoma maligno).

Dado que la cirugía no pudo ser radical se remitió al paciente al Servicio de Oncología Médica donde inició tratamiento quimio-radioterápico.

DISCUSIÓN

Los mesenquimomas malignos se definen, según Enzinger y Weiss (6) como neoplasias mesenquimales malignas que contienen diferentes tejidos, claramente distinguibles en microscopía óptica.

Los sarcomas de partes blandas son tumores de etiología incierta, barajándose en su origen factores ambientales (exposición a radiaciones, cicatriz). Su histogénesis se discute actualmente, suponiéndose una causa disontogenética al aparecer generalmente en pacientes de edad avanzada; si bien —en cuanto a los mesenquimomas— la presencia de diferentes estirpes celulares hace pensar que estos tumores derivan de diversas estructuras mesenquimales, o bien que se desarrollan a partir de células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas (7).

Dado que el mesénquima está presente en todos los tejidos, los tumores que se desarrollan a partir de éste pueden aparecer en cualquier parte del organismo, siendo las localizaciones más frecuentes el retroperitoneo y el muslo (6), como en nuestro caso. Otras localizaciones descritas son, por orden de frecuencia, las extremidades superiores, tronco, mediastino, cabeza y cuello, órbita, mandíbula, pulmón, riñón, cordón espermático y mesenterio (4,7-11). El mesenquimoma maligno debuta generalmente en edades avanzadas de la vida (edad media de 58 años), como es el caso presentado, siendo poco

Mesenchimoma maligno

habitual los casos descritos en niños (6), donde es más frecuente en varones, equiparándose la proporción entre sexos en los adultos (4). En la serie de Stout (4), de 201 tumores, sólo 33 ocurrieron en menores de 16 años, siendo nueve de ellos congénitos.

El mesenchimoma maligno es un tumor de rápido crecimiento y con mayor tendencia a la recidiva local que a las metástasis a distancia, que suelen ser vía hemática, siendo la diseminación linfática poco frecuente (4,12,13). En el caso presentado, el tumor crecía rápidamente, ocasionando invasión del músculo esquelético adyacente pero sin afectación ganglionar locorregional ni metástasis a distancia.

El diagnóstico diferencial desde el punto de vista morfológico, debe hacerse con los teratomas inmaduros, los tumores mesodérmicos mixtos malignos, de origen urológico o mamario, y con el componente sarcomatoso del carcinosarcoma y de los carcinomas fusocelulares. La realización de técnicas inmunohistoquímicas, así como el estudio de las aberraciones cromosómicas, es esencial para la tipificación del fenotipo tumoral debido a que en muchos casos las células han perdido su diferenciación y es difícil caracterizarlas. En el 40% de los sarcomas de partes blandas existen alteraciones en el locus p53 y amplificación del gen MDM2 en un 30%. Estas dos alteraciones son diferentes mecanismos que conducen a la pérdida de transcripción de genes inhibidores del crecimiento. El gen p53 codifica una fosfoproteína nuclear de 53 kD y fue inicialmente considerado como un oncogen; estudios posteriores evidenciaron que el p53 es de hecho un gen supresor de tumores, cuya proteína se cree que se une como un tetrámero a una localización específica del p53, activando así la expresión de genes adyacentes inhibidores del crecimiento. La proteína codificada por el gen MDM2 se une al p53, y la amplificación del MDM2 inhibe la capacidad del p53 para que éste estimule otros genes (14). En nuestro caso, la determinación de p53 por técnicas inmunohistoquímicas arrojó un resultado positivo en el 75% de las células tumorales.

La base del tratamiento es la cirugía, requiriéndose extirpaciones radicales; sin embargo la localización de la lesión o sus relaciones con estructuras nobles imposibilita en muchas ocasiones planteamientos agresivos (15). La enucleación de la lesión o de su pseudocápsula puede dejar restos tumorales que, junto a las áreas de biopsias y los trayectos de drenaje, son zonas potencialmente contaminadas por células tumorales que condicionarán una elevada posibilidad de recidiva (16). El 80% de los pacientes que recaen, lo hace en los dos primeros años tras la cirugía (17). Cuando la cirugía no es radical, es deseable un tratamiento postquirúrgico con radioterapia, quimioterapia o ambos. La radioterapia puede eliminar la enfermedad microscópica o mejorar la funcionalidad de un miembro. La quimioterapia podría contemplarse con carácter neoadyuvante (18), en aquellos casos inicialmente inoperables, reduciendo el tamaño del tumor hasta hacerlo resecable. La administración de quimioterapia adyuvante tras la cirugía radical no ha mostrado un beneficio claro, si bien algunos ensayos, en pacientes con sarcomas localizados en las extremidades, han demostrado cierta mejoría en el pronóstico de la enfermedad (19). Sin embargo, su utilidad es clara en la enfermedad metastásica o cuando la cirugía no ha sido radical; las combinaciones más habituales incluyen fár-

macos como la adriamicina, la ifosfamida, la ciclofosfamida y la dacarbacina (20,21).

La presencia de un subtipo histológico específico es de poco valor en los sarcomas de partes blandas a la hora de intentar predecir su comportamiento clínico. Sin embargo, el pronóstico del mesenchimoma maligno es variable; el pronóstico es más favorable si el componente liposarcomatoso prevalece, y desfavorable si lo hace el componente rhabdomyosarcomatoso (4,6,22). En cualquier caso, parece ser que su comportamiento no siempre es tan agresivo como la histología pudiera hacer pensar (23). Se han identificado también como factores pronósticos (24) el tamaño tumoral, la presencia de necrosis y el número de mitosis, así como la localización del tumor ya que la localización retroperitoneal, por ejemplo, se asocia a una menor supervivencia libre de enfermedad (25). Se ha comprobado también una correlación entre el grado de diferenciación tumoral, la ploidia y el índice de proliferación (26).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés-Funes H, Gravalos C. Sarcomas Oseos y de Partes Blandas. En: *Controversias en Oncología 2*. Cap. 6. Barcelona: Doyma, 1993;143-163
2. Suit HD. Patterns of failure after treatment of sarcoma of soft tissue by radical surgery or by conservative surgery and radiation. *Cancer Treat Symp* 1983;2:241-246.
3. Guilmour JRA. Recurrent tumor of the mesenchyma in an adult. *J Pathol Bacteriol* 1943;55:495-499.
4. Stout AP. Mesenchymoma, the mixed tumor of mesenchymal derivatives. *Ann Surg* 1948;127:128.
5. Symmers WSC, Nangle EJ. An unusual recurring tumor formed of connective tissues of embryonic type (so called mesenchymoma). *J Pathol Bacteriol* 1951;63:417.
6. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue tumors*. St Louis:Ed. Mosby, 1983;166-198.
7. Kalus M, Rahman F, Jenkins ED, Beall AC. Malignant mesenchymoma of the lung. *Arch Pathol* 1973;94:199-202.
8. Ashbell TS, Baffes TC, Ibillo-Calla S. Congenital malignant mesenchymoma of the face. Case report. *Plast Reconstr Surg* 1972;49:348.
9. Haust MD, Wallace AC, Sterns EE. Differentiation of a malignant mesenchymoma into vascular, chondroblastic and fibroblastic components: light and electronic microscopic study. *Am J Pathol* 1968;52:36.
10. Hyde WR, White JE, Stout AP. Mesenchymoma of the mesentery. *Cancer* 1950;3:365.
11. Tereda Y, Saito I, Morohoshi T, Nijima T. Malignant mesenchymoma of the bladder. *Cancer* 1987;60:858-863.
12. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph Node Metastasis From Soft Tissue Sarcoma in Adults: Analysis of Data From a Prospective Database of 1772 Sarcoma Patients. *Ann Surg* 1993;217:72-77.
13. Sharma TC, Huvos AG, Grabstald. Retroperitoneal Malignant Mesenchymoma. *J Urol* 1971;106:60-66.
14. Deryx LY, Van Oosterom AT. Diagnosis and Treatment of Soft Tissue Sarcomas in Adults. *Curr Op Oncol* 1994;6(4):372-383.
15. Abbas JS, Holyoke ED, Moore CL, Karakusis CP. The surgical treatment and outcome of soft tissue sarcoma. *Arch Surg* 1981;116:765-769.
16. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, White DE, Seipp CA, Wesley R, Rosenberg SA. Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985;3:353-366.
17. Cantin J, McNear GP, Chu FC, Booher RJ. The problem of local recurrence after treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 1968;168:47-53.
18. Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, Panicek DM, Hadju SI, Brennan MF. Preoperative and Postoperative Adjuvant Combination Chemotherapy for Adults with High Grade Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 1994;73(6):1644-1651.

19. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, Santoro A, Buesa J, Thomas D. Five years research of CIVADIC adyuvant, chemotherapy for soft sarcoma and EORTC randomized trial. *Eur J Cancer* 1991;27:161.
20. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1276-1285.
21. Elias A, Ryan L, Sulkes A, Collins J, Aisner J, Antman K. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989;7:1208-1216.
22. Lawrence W Jr., Donegan WL, Nachimuth N, Smith G. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1987;205:349-359.
23. Newman PL, Fletcher CD. Malignant Mesenchymoma. Clinicopathologic Analysis of a Series with Evidence of Low-Grade Behavior. *Am J Surg Pathol* 1991;15(7):607-14.
24. van Unnik JAM, Coindre JM, Contesso C, Albus-Lutter Ch E, Schoidt T, Sylvester R, et al. Grading of Soft Tissue sarcomas: Experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1993;29A:2089-2093.
25. Rosenberg SA, Antman KH, Yang JC, Glatstein EJ. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, vol. 2, ed. 4. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993;1436-1488.
26. Pappe H, Pöttgen C, Ploem JS, Van Driel-Kulker AMJ, Wurm R, Schmitt G. The Prognostic value of DNA Content Measured by Image Cytometry in Soft Tissue Sarcomas. *Ann Oncol* 1992;3:89-92