

SESIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA

Tumor de células epitelioides perivascular (PEComa) uterino, un raro tumor

Dra. Kenia González Valcarcel, Dr. Eliecer Anoceto Armiñana, Dr. Osmani Alba Turiño, Dra. Irene Carmen Rodríguez Santos, Lic. Yandi Ariel Machado Hernández, Dr. Armando Eugenio Iglesias Yera, MSc. Dr. Juan Antonio Suárez González, Msc. Dr. Joel Alsina Vázquez, Dr. Alexander Miguel Martínez Pérez, Dra. Yarisleidy Cabrera Abreu

Hospital Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Se trata de una paciente de 47 años de edad, de raza blanca, con antecedentes de ser sordo-muda y de retraso mental así como de padecer diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial esencial, para lo que lleva tratamiento. Acudió a su área de salud por sangramiento vaginal de seis meses de evolución; le realizaron examen físico y ultrasonido ginecológico y le diagnosticaron un fibroma uterino, por lo que fue remitida al Hospital Ginecoobstétrico “Mariana Grajales” para ser intervenida quirúrgicamente. En el acto quirúrgico la maniobra de extracción del cuello uterino fue difícil; fue recibido en varios fragmentos. El estudio anatomopatológico informó la presencia en el cuello uterino de un tumor de células epitelioides perivascular, de una familia de tumores de origen mesenquimal con características citomorfológicas e inmunohistoquímicas similares dadas por la presencia de células epitelioides y fusocelulares con citoplasma eosinófilo o claro que tienen íntima relación con la vasculatura y característicamente co-expresan marcadores melanocíticos y mioides. Son tumores extremadamente raros que, debido a su disposición perivascular, pueden ubicarse en cualquier parte del cuerpo (en la literatura se describen en diversas partes), así como afectar a cualquier edad o sexo; aunque llama la atención su mayor predisposición hacia el sexo femenino.

Palabras clave: neoplasias de células epitelioides perivasculares; útero

ABSTRACT

A female patient of 47 year olds, of white race, with a history of being deaf-mute and mentally retarded as well as having type 2 diabetes mellitus and essential hypertension for which she is being treated. She went to her health area due to vaginal bleeding of six months of evolution; Performed a physical examination and gynecological ultrasound and were diagnosed with a uterine fibroma, so she was referred to the Gynecological Obstetrical Hospital “Mariana Grajales” to undergo surgery. In the surgical act the removal of the cervix was difficult; Was received in several fragments. The anatomopathological study reported the presence in the cervix of a perivascular epithelial cell tumor, are a family of tumors of mesenchymal origin with similar cytomorphological and immunohistochemical characteristics due to the presence of epithelioid and fusocellular cells with eosinophilic or clear cytoplasm that are closely related to the vasculature and characteristically co-express melanocytic and myoid markers. They are extremely rare tumors that, due to their perivascular disposition, can be located in any part of the body (in the literature they are described in diverse parts of the organism), as well as to affect any age or sex; although it draws attention its greater predisposition towards the female sex.

Key words: perivascular epithelioid cell neoplasms; uterus

PRESENTACIÓN DE LA PACIENTE

Datos generales:

Ingresó: 12-1-2016 Egresó: 15-1-2016 Estadía: tres días

Servicios implicados: Ginecología.

Se trata de una paciente de 47 años de edad, de la raza blanca, con antecedentes de ser sordo-muda y de retraso mental, así como de padecer diabetes mellitus tipo 2 desde hacía siete años (controlada con dieta) e hipertensión arterial esencial, para la que lleva tratamiento con atenolol -media tableta diaria- e hidroclorotiazida -una tableta diaria-. En esta ocasión comenzó con sangramiento vaginal (desde hacía seis meses) acompañado de coágulos y dolor bajo vientre, por lo que acudió a su área de salud, en la que le realizaron el examen físico y un ultrasonido ginecológico; le diagnosticaron un fibroma uterino de 14cm y fue remitida al Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, para ser intervenida quirúrgicamente.

Se le realizaron los siguientes complementarios:

Hematocrito: 0,30vol%

Tiempo de coagulación: 6xminutos

Tiempo de sangramiento: 1xminuto

Conteo de plaquetas: 250×10^9 /l

Glicemia: 6,8mmol/l

Grupo y factor: O⁺

Durante el acto operatorio la maniobra de extracción del cuello uterino fue difícil debido a la presencia de gran tumoración a este nivel; fue extraído en varios fragmentos.

La evolución postoperatoria de la paciente fue satisfactoria, por lo que se decidió su egreso a los tres días de estadía hospitalaria.

DISCUSIÓN CLÍNICA

Dra. Yarisleidy Cabrera Abreu. Residente de tercer año en Ginecología y Obstetricia.

Debido a que el principal síntoma referido por la paciente es el sangrado vaginal anormal hay que tener en cuenta que la fase de sangrado menstrual puede durar de dos a siete días, con un volumen de entre 30 y 80ml (cualquier alteración de los límites establecidos anteriormente se conoce como un sangrado uterino anormal). Entre las causas más probables del sangrado vaginal anormal se encuentran los pólipos endocervicales (protuberancias pequeñas en forma de dedos que se originan en la superficie del cuello uterino y suelen aparecer durante el embarazo, pueden ser benignos y se extirpan, en el caso de que fuera necesario, con una intervención rutinaria, sin ningún tipo de riesgo, pueden producir sangrado vaginal, sobre todo durante las relaciones sexuales), los problemas hormonales (también son causa de sangramiento vaginal anormal: en la gran mayoría de los casos este sangrado anormal se produce por un desequilibrio en el nivel hormonal entre la progesterona y los estrógenos, este desequilibrio puede ser natural o producido por cualquier tratamiento médico), los tratamientos hormonales (métodos anticonceptivos, menopausia, etc.), los problemas con la tiroides (los trastornos en la secreción de la glándula del

tiroides pueden afectar la función de los ovarios y, por tanto, de la menstruación) y, por último, el cáncer de cuello de útero, de ovario, de la vagina o del útero; este último es una causa importante a descartar en esta paciente debido a la evidencia de una tumoración uterina que fue interpretada por un Especialista en Imagenología como un fibroleiomioma.

Dr. Alexander Miguel Martínez Pérez. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente.

Los tumores uterinos pueden ser causa de sangrado uterino anormal y pueden ser de origen epitelial, mesenquimal o mixtos. Entre los tumores más frecuentes de origen mesenquimal localizados en el útero que causan sangramiento uterino anormal se encuentran los fibroleiomiomas, fundamentalmente los de localización submucosa. Son tumores benignos que se presentan en más del 30% de las mujeres de entre 40 y 60 años (hay una clara asociación con la estimulación estrogénica); se ha observado como factor protector la actividad física y son raros en la posmenopausia. Otro tumor de origen mesenquimal, en este caso maligno, que constituye uno de los diagnósticos diferenciales a plantear en esta paciente, son los leiomiomas, la contraparte maligna de los fibroleiomiomas. Los leiomiomas suelen presentarse en mujeres jóvenes y suelen diagnosticarse en estadios tempranos, su origen puede asociarse a un mioma uterino, aunque en la mayoría de los casos surge independientemente de la neoplasia benigna y son comúnmente muy voluminosos en la presentación. No existen hallazgos por ecografía para separarlos de los fibromas benignos. La señal más útil es la de crecimiento rápido y, entre ambos, la diferencia es el número de mitosis, por lo que la histología se requiere para el diagnóstico.

Msc. Dr. Joel Alsina Vázquez. Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Asistente.

Otros tumores de origen mesenquimal que se deben tener en cuenta como diagnósticos diferenciales en esta paciente son los sarcomas del estroma endometrial. El sarcoma de estroma endometrial uterino es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 0,4-3,4 por 100 000 mujeres, que comprende menos del 1% de los tumores malignos ginecológicos y del dos al 5% de los tumores malignos uterinos. El sarcoma de estroma endometrial afecta a mujeres entre 42 y 53 años, la mitad de ellas premenopáusicas, aunque puede afectar a niñas y suele debutar como hemorragia vaginal anormal o dolor abdominal bajo. Entre los factores de riesgo establecidos están la radioterapia previa (generalmente muchos años antes), la raza (son un poco más frecuente en la negra) y los factores hormonales (aún no bien establecidos). Se debe establecer un diagnóstico diferencial con una serie de enfermedades como el nódulo de estroma endometrial, que constituye la contraparte benigna del sarcoma del estroma endometrial, que presentaría menos de tres mitosis por 10 campos de gran aumento y bordes no infiltrativos, a diferencia del sarcoma de estroma endometrial y el leiomioma celular y el leiomioma que, aparte de la imagen histológica, presentarían inmunohistoquímicamente marcadores musculares y positividad frente al Fli-1.

MSc. Dr. Juan Antonio Suárez González. Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar.

No se pueden dejar de mencionar los tumores epiteliales, tanto benignos como malignos. Dentro de los benignos están los pólipos endometriales, que son causa de sangrado uterino anormal y, dentro de los malignos, los adenocarcinomas de endometrio, que pudieran corresponderse con el diagnóstico de esta paciente pues el adenocarcinoma de endometrio es el tipo más común de cáncer uterino. No se conoce su causa exacta; un aumento de los niveles de estrógeno parece ser un factor influyente. La mayoría de los casos de cáncer endometrial ocurre entre los 60 y los 70 años de edad; en unos pocos casos se pueden presentar antes de los 40 años. Los siguientes factores relacionados con las hormonas incrementan el riesgo de padecer cáncer endometrial: estrogenerapia sin el uso de progesterona, antecedentes de pólipos endometriales, períodos menstruales infrecuentes, no haber estado nunca embarazada, obesidad, síndrome del ovario poliquístico, inicio de la menstruación a temprana edad (antes de los 12 años), comenzar la menopausia después de los 50 años y el uso de tamoxifeno, un fármaco para el tratamiento del cáncer de mama.

Las mujeres con las siguientes afecciones también parecen estar en mayor riesgo de cáncer endometrial: cáncer de colon o de mama, diabetes, colecistopatía e hipertensión arterial.

Los síntomas fundamentales relacionados con el cáncer endometrial abarcan el sangrado anormal de la vagina (incluye sangrado entre períodos normales o manchado/sangrado después de la menopausia), síntoma presente en el caso que se discute, episodios de sangrado vaginal frecuentes, fuertes y extremadamente prolongados después de los 40 años, dolor abdominal bajo o calambres pélvicos (fue referido por la paciente) y flujo vaginal.

Dr. Armando Eugenio Iglesias Yera. Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar.

La posibilidad de un tumor localizado a nivel del cuello uterino debe ser valorada en esta paciente porque los tumores en esta localización también son causa de sangramiento vaginal anormal. A este nivel también se pueden observar tumores mesenquimales, como el fibroleiomioma, y tumores epiteliales, como el carcinoma epidermoide de cuello uterino, que es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo y tiene la cuarta tasa de mortalidad más alta de los cánceres en las mujeres. La mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino se puede prevenir con exámenes de detección de rutina y con el tratamiento de las lesiones precancerosas; como consecuencia, la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino se diagnostican en mujeres que viven en regiones desprovistas de protocolos de detección adecuados. En esta paciente pudiera descartarse su presencia con la realización un examen colposcópico adecuado y por una citología vaginal negativa. El otro tumor de origen epitelial que, aunque es menos frecuente, afecta el cuello uterino, es el adenocarcinoma de endocérvix, que representa entre el ocho y el 26% de los tumores infiltrantes del cérvix, del que se ha informado un incremento en los últimos años; la edad media es de 47 a 53 años. Los factores de riesgo son semejantes a los del carcinoma epidermoide y el papiloma virus humano se ha encontrado en casi el

80% de los adenocarcinomas. También se ha señalado la ingestión de pastillas anticonceptivas como agente etiológico.

DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Dra. Kenia González Valcárcel. Especialista de I Grado en MGI y en Anatomía Patológica. Profesora Asistente.

Dr. Eliecer Anoceto Armiñana. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar.

Dr. Osmani Alba Turiño. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar.

Dra. Irene Carmen Rodríguez Santos. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesora Consultante.

Lic. Yandi Ariel Machado Hernández. Licenciado en Citohistopatología.

En la descripción macroscópica de la pieza quirúrgica se informó que el espécimen se correspondía con una histerectomía subtotal. El útero pesó 130g y midió 10x6x4cm; la porción más interna estaba muy dilatada, no se advirtió la presencia de exocérvis y el canal se encontraba permeable y dilatado. Adyacente a la serosa del canal y en forma de colgajo se observó un fragmento de tejido de aspecto irregular que parecía corresponder con una gran tumoración. El cuerpo uterino midió 7,5x6x4cm y presentaba, a los cortes seriados, una tumoración intramural muy cercana al cuerno, de color blanquecino y aspecto arremolinado, bien delimitada y no encapsulada de 3cm de diámetro; el endometrio midió 1mm.

Se recibieron, además, múltiples masas de tejido de forma irregular que promediaron, en su conjunto, 15x10x7cm, de bordes muy anfractuados y superficie irregular que, a los cortes seriados, se correspondieron con tejido amarillento y masa de tejido de 7x4x0,5cm que, en una de sus caras, se encontraba recubierta por mucus.

Al realizar el examen microscópico se diagnosticó un endometrio en fase proliferativa, un fibroleiomioma uterino intramural y, a nivel del cuello uterino, en el estroma, se observó una proliferación tumoral de células de aspecto epitelióide que crecían alrededor de los vasos sanguíneos (figura 1) y presentaban áreas con células de aspecto fusiforme que rodeaban las zonas hialinizadas (figura 2), con un patrón de crecimiento en nidos (figura 3). La talla tumoral fue mayor de 5cm, con bordes tumorales no bien circunscritos (figura 4), la celularidad alta en algunas áreas, no se observaron permeación angiolímfática, necrosis ni atipia nuclear y la actividad mitótica fue baja (menos

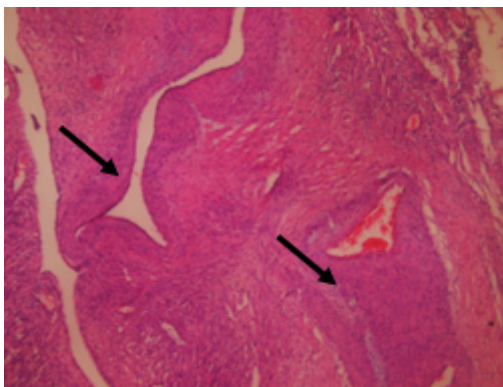


Figura 1. PEComa. H.E. 4X Crecimiento tumoral alrededor de los vasos sanguíneos

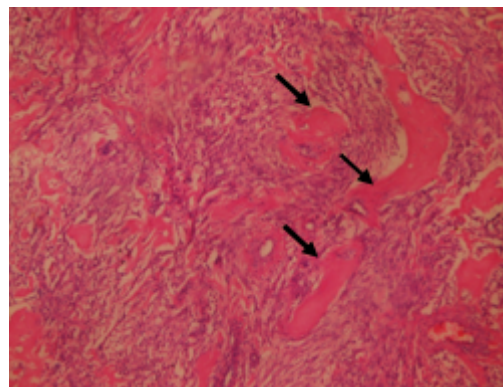


Figura 2. PEComa. H.E. 20X. Estroma hialinizado. Hialinización de la pared de vasos sanguíneos

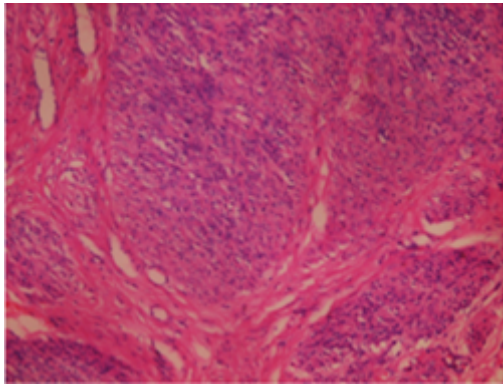


Figura 3. PEComa. H.E 20X.
Crecimiento tumoral en nidos

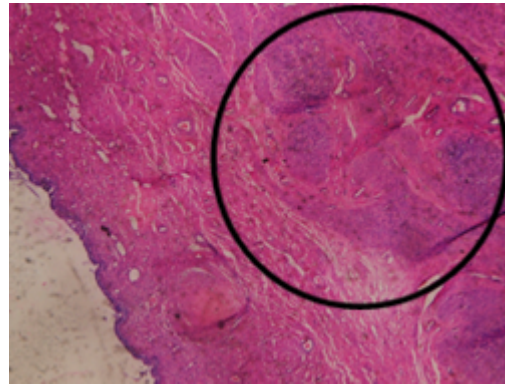


Figura 4. PEComa. H.E 4X. Tumor mal delimitado

de una mitosis por 10 campos de mayor aumento); el aspecto histológico fue consistente con un tumor de células epitelioides perivascular (PEComa), sin otra especificación.

El tumor epitelial perivascular (PEComa) pertenece a una familia de tumores de origen mesenquimal, con características citomorfológicas e inmunohistoquímicas similares, dadas por la presencia de células epitelioides y fusocelulares con citoplasma eosinófilo o claro que tienen íntima relación con la vasculatura y característicamente co-expresan marcadores melanocíticos y mioides.¹

El prototipo de tumor de este grupo (PEComa) es el angiomiolipoma; otros como la linfangiomatosis y el tumor de células claras del pulmón también pertenecen a esta familia.^{1,2}

El PEComa sin otra especificación (NOS) es el miembro más recientemente incluido dentro en este grupo; ha sido informado en diferentes sitios, pero su localización más común es el útero.¹ En la paciente que se presenta se corresponde con esta variedad.

Mientras el angiomiolipoma y la linfangiomatosis tienen una fuerte asociación con el complejo de la esclerosis tuberosa,³ el PEComa NOS en órganos ginecológicos o tejidos blandos se asocia a esta enfermedad en menos del 10% de los casos.¹

La localización más frecuente de estos tumores en el tracto ginecológico es en el cuerpo uterino, con un rango de edad de siete a 79 años (37 años de edad media), y la forma de presentación más frecuente es el sangramiento uterino anormal; también se han informado dolor y hemoperitoneo.⁴

Se han informado casos que envuelven el cérvix uterino y, más raramente, en la pelvis vulva, la vagina, el ligamento ancho y el ovario.^{5,2}

La paciente presentada en este informe comenzó con sangramiento vaginal y dolor de seis meses de evolución, su presentación fue a nivel del cérvix.

El rango de crecimiento de estos tumores es entre uno y 30cm y son frecuentemente bien circunscritos, pero pueden ser francamente infiltrantes, con extensiones en forma de lengüetas, en las que se observan células epitelioides y un número variable de células fusiformes con citoplasma de eosinofílico pálido o claro. En ocasiones el citoplasma se condensa alrededor del núcleo y se retrae de la membrana celular para dar la apariencia de célula en araña. Los núcleos son redondos u ovals en las células epitelioides y más grandes en las fusocelulares. En la mayoría de los casos los núcleos son relativamente uniformes, con solo ligera atipia.¹

Algunos tumores tienen atipia significativa y pleomorfismo; se pueden observar células gigantes multinucleadas dispersas. Las mitosis son difíciles de encontrar pero pueden ser abundantes y atípicas en los ejemplos malignos.^{1,5}

Se observa la presencia de pequeños capilares dispersos en el tumor con hialinización de las arteriolas o de otros vasos de pared gruesa. El crecimiento de las células tumorales se produce alrededor de los vasos sanguíneos en íntima relación con ellos. El patrón de crecimiento de las células neoplásicas puede ser una combinación de nidos, fascículos y sábanas. Algunos tienen abundante estroma fibrótico o hialinizado.^{1,2}

El diagnóstico microscópico de la paciente presentada en este informe mostró una proliferación tumoral de células de aspecto epitelioide que crecen alrededor de los vasos sanguíneos y presentan áreas con células de aspecto fusiforme que rodean las zonas hialinizadas. La talla tumoral fue mayor de 5cm, con bordes tumorales no bien circunscritos, la celularidad alta en algunas áreas y el índice mitótico bajo; no se observaron necrosis.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico son positivos para HMB-45 o melan A, usualmente también son positivos para alfa actina (70-80%); otros marcadores que pueden ser positivos son el caldesmon, la desmina y la actina musculoespecífica y los receptores de estrógeno y progesterona. Un pequeño por ciento expresan S-100, el CD34 y el CD117 son negativos.^{2,3,5}

El estudio inmunohistoquímico de la paciente que se presenta fue positivo para vimentina, alfa actina, desmina y HMB-45; negativo para S-100 y presentó un índice de proliferación menor del 5% (Ki 67<5%).

El diagnóstico diferencial es con el tumor de músculo liso epitelioide y, menos comúnmente, con la metástasis de un melanoma o un sarcoma de células claras.¹

Los criterios para distinguir un PEComa benigno de uno maligno están en estado de evolución. Folpe y colaboradores¹ proponen clasificarlos como malignos cuando presentan dos o más de los siguientes criterios: tamaño mayor de 5cm, patrón infiltrativo, alto grado nuclear y celularidad, necrosis coagulativa, invasión vascular y actividad mitótica mayor de uno en 50 campos de gran aumento.^{1,2}

Estos tumores son considerados de potencial maligno incierto si tienen pleomorfismo nuclear y talla tumoral grande (mayor de 5cm).⁴

En los PEComas de origen ginecológico los criterios más importantes para definir la malignidad son la talla tumoral, la presencia de necrosis coagulativa y la actividad mitótica. El pleomorfismo nuclear es un criterio que aún requiere estudio adicional. La ausencia de actividad mitótica no garantiza la benignidad del tumor.⁴

Cuando los PEComas metastizan, generalmente lo hacen los pulmones, el hígado, los huesos y el ganglio linfático; también se han visto en los ovarios y el omento. Se ha informado enfermedad morfológicamente benigna multifocal.¹

En la actualidad, el único tratamiento que parece mejorar la supervivencia de estos pacientes es la intervención quirúrgica, que ha sido curativa, hasta el momento, en algunos casos presentados en la literatura.⁶

DIAGNÓSTICO FINAL

- Endometrio en fase proliferativa
- Fibroleiomioma uterino intramural

- Tumor de células epitelioides perivascular (PEComa) sin otra especificación con los siguientes factores pronósticos: la talla tumoral fue mayor de 5cm, con bordes tumorales no bien circunscritos, la celularidad alta en algunas áreas, no se observaron permeación angiolinfática, necrosis ni atipia nuclear y la actividad mitótica fue baja (menos de una mitosis por 10 campos de mayor aumento).

Diagnóstico inmunohistoquímico del tumor: positivo para vimentina, alfa actina, desmina y HMB-45; negativo para S-100 y presentó un índice de proliferación menor del 5% (Ki 67<5%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kurman R, Hedrick L, Ronnett B. Blausteins pathology of the female genital tract [Internet]. 6th ed. New York: Springer; 2011 [citado 17 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.springer.com/us/book/9781441904881>
2. Christopher F, Krishnan K, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone [Internet]. Lyon, France: IARC Prees; 2002 [citado 17 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf>
3. Rosai J. Rosai and Ackermans Surgical pathology [Internet]. 10th ed. New York: Mosby; 2011 [citado 17 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/rosai-and-ackermans-surgical-pathology-2-volume-set/rosai/978-0-323-06969-4>
4. Nucci MR. Foundation in Gynecologic pathology [Internet]. Boston: Elsevier; 2009 [citado 17 Ene 2017]. Disponible en: <https://elsevier.ca/product.jsp?isbn=9780443069208>
5. Weidner N, Dabbs DJ, Peterson M. Female reproductive system. En: Weidener N, Cote RI, Suster S, Weiss LM. Modern Surgical Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders - Elsevier; 2009. p. 1330.
6. Cuevas Herreros Ó, Escobar Lezcano L, Rodríguez Blaco M, Artigas Raventós V. PEComa, un raro tumor de células epitelioides. Rev Esp Cir [Internet]. 2015 Ago [citado 17 Ene 2017]; 93(7): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-pecoma-un-raro-tumor-celulas-S0009739X13002571>

Recibido: 17-5-2017

Aprobado: 23-8-2017

Kenia González Valcárcel. Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales". Avenida 26 de Julio. Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200
Teléfono: (53)42270884 keniagv@infomed.sld.cu