

PEComa maligno uterino asociado con complejo de esclerosis tuberosa. Diagnóstico por biopsia aspirativa y revisión de PEComas del aparato genital femenino

Olga F. García Galvis,* Alina Nicolae,** Manuel Cuevas Beltrán,* Alfredo García*** Francisco F. Nogales*

RESUMEN

Introducción: los tumores de células epitelioides perivasculares (PEComas) son un grupo raro de neoplasias descritas en múltiples localizaciones.

Objetivo: reportar un caso de tumor de células epitelioides perivasculares maligno uterino en una mujer de 40 años de edad.

Material y métodos: se realizó la ecografía pélvica, en la que se observó una tumoración en la cavidad uterina; se obtuvo una biopsia por aspiración, que mostró fragmentos de endometrio secretor con cambios deciduoides, mezclados con un tumor, cuyas características más relevantes fueron células epitelioides, abundante material hialino extracelular y disposición perivascular de las mismas, con índice mitótico elevado.

Resultados: los diagnósticos diferenciales planteados, dada la edad de la paciente y los hallazgos histológicos, fueron lesiones del trofoblasto intermedio (tumor trofoblástico epitelioide, tumor trofoblástico del lecho placentario, lecho placentario exagerado), coriocarcinoma y leiomirosarcoma. El estudio de inmunohistoquímica mostró positividad para marcadores de músculo liso y melanocitarios, con índice de proliferación Ki67 de 50%.

Discusión: la historia clínica de la paciente mostró datos complementarios, con los que se estableció el diagnóstico de tumor de células epitelioides perivasculares (PEComa) maligno uterino asociado con el *complejo de esclerosis tuberosa*.

Conclusión: estudios posteriores darán mayor claridad en la histogénesis de estos tumores; es prudente considerarlos una enfermedad aislada, provocada por la asociación con el complejo de esclerosis tuberosa, como ocurrió en la paciente de este estudio.

Palabras clave: PEComas, células epitelioides, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Background: Perivascular epithelioid cells tumors (PEComas) conform a rare group of tumors that have been described preferentially in the uterus.

Objective: To report a case of malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor in a 40-years-old woman.

Material and methods: Pelvic ultrasonography revealed a polypoid mass in uterus. Pipelle biopsy showed a secretory endometrium with decidual change containing tumor with atypical epithelioid cells and abundant extracellular hyaline material.

Results: The differential diagnoses considered according with the age of the patient and histologic findings were lesions of the intermediate trophoblast (epithelioid trophoblastic tumor, placental site trophoblastic tumor and exaggerated placental site), choriocarcinoma and leiomyosarcoma. The immunohistochemical study showed positivity for smooth muscle and HMB45, melan-A and smooth muscle actin with a proliferative index Ki67 of 50%.

Discussion: Biopsy results were determinant of further clinical workup that prompted the diagnosis of a tuberous sclerosis complex.

Conclusions: The complementary studies have been clearance of these tumors. We suggest considered an isolated entity, by association to tuberous sclerosis complex, like this patient.

Key words: PEComas, epithelioid cells, immunohistochemical test.

* Departamento de Patología, Universidad de Granada Facultad de Medicina, Granada, España.

** Hospital Universitario de Urgencias, Bucarest, Rumanía.

*** Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Colombia.

Correspondencia: Dr. Francisco F. Nogales. Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, 18012 Granada, España. Fax: +34958243510. E-mail: fnogales@ugr.es
Recibido: julio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicamexicanas.com.mx

Los tumores de células epitelioides perivasculares (PEComas) son un grupo raro de neoplasias, distinguidas por células de apariencia epitelioide, de disposición perivascular, que expresan marcadores miogénicos y melanocíticos, y de los cuales no se conoce la contrapartida equivalente celular no neoplásica.¹

La Organización Mundial de la Salud los define como “tumores mesenquimales compuestos por células

epiteloides, histológica e inmunohistoquímicamente característicos".²

Las células epiteloides fueron descritas por Apitz en 1943, específicamente en el angiomiolipoma del riñón, y después se observaron y describieron en pacientes con tumores pancreáticos.³ Posteriormente, se reportaron en tumores de útero,⁴ vagina,⁵ cuello uterino,⁶ tejidos blandos,⁷ próstata,⁸ vejiga,⁹ hígado y otras localizaciones.¹

Hasta el momento se han comunicado 41 casos de tumor de células epiteloides perivasculares, localizados en el cuerpo y cuello uterino, 14 de estos con comportamiento maligno, tres de forma polipoide con crecimiento en la cavidad endometrial. La mayor parte se diagnosticaron en piezas de histerectomía y sólo en un caso mediante biopsia. Aunque en raras ocasiones presenta una forma polipoide, únicamente en estos casos puede establecerse el diagnóstico mediante biopsia endometrial aspirativa.

Este es el primer caso de tumor de células epiteloides perivasculares maligno uterino diagnosticado en biopsia aspirativa, después de descartar otros diagnósticos diferenciales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los tejidos de la biopsia y resección quirúrgica se fijaron en formol amortiguado, tampón neutro al 10%. Se realizaron cortes para teñirse con hematoxilina-eosina y efectuar los estudios de inmunohistoquímica mediante el método peroxidasa estreptavidina-biotina con los siguientes anticuerpos: HMB45 (Master Diagnostica, Granada, España (MD, monoclonal HMB-45+HMB-50, prediluido), melan-A (MD, monoclonal M2-7010+M2-9E3, prediluido), receptor de estrógenos (MD; monoclonal SP1, prediluido), receptor de progesterona (MD; monoclonal SP2, prediluido), vimentina (MD; monoclonal SP20, prediluido), antígeno epitelial de membrana (MD; monoclonal ZCE113, prediluido), CAM5.2 (MD, monoclonal CAM 5.2, prediluido), citoqueratina AE1-AE3 (MD, monoclonal AE1-AE3, prediluido), actina de músculo liso (AML) (MD, monoclonal HHF35, prediluido), caldesmon (MD, monoclonal TD107, prediluido), desmina (MD, monoclonal ZC18, prediluido), fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) (MD, monoclonal 8A9, prediluido), lactógeno placentario humano (hPL) (MD, policlonal, prediluido), gonadotropina coriónica humana (hCG) (MD; policlonal, prediluido), inhibina- α (MD; monoclonal R1, prediluido),

p53 (MD; monoclonal 8PG, prediluido), CD10 (MD; monoclonal 56C6, diluted), CD1a (MD; monoclonal 010, prediluido) proteína S100 (MD; monoclonal 4C4.9, prediluido) y CD117 (c-Kit) (MD; policlonal, prediluido).

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

Mujer de 40 años de edad, con tres embarazos, tres partos y metrorragia. La ecografía pélvica mostró una tumoración de 42 x 40 mm en la cavidad uterina. Se obtuvo una biopsia por aspiración. Después de efectuar el diagnóstico se realizaron diversos estudios, incluidos la determinación sérica de alfa-fetoproteína, CA19.9, antígeno carcinoembriónico y subunidad beta de gonadotropina coriónica, con resultados normales. El CA125 fue de 297 u/L. La exploración física reveló múltiples angiofibromas en la barbillla, presentes desde la niñez. La ecografía pélvica mostró, incidentalmente, múltiples nódulos en ambos riñones. En la resonancia magnética encefálica se observaron diversos nódulos subependimarios calcificados. La tomografía axial de tórax fue normal.

Se realizó histerectomía abdominal total con doble anexectomía. No se observaron lesiones intraperitoneales durante la intervención quirúrgica. Los estudios genéticos mostraron la mutación del gen TSC2, con lo que se estableció el diagnóstico de *complejo de esclerosis tuberosa*.

Hallazgos histopatológicos

La biopsia aspirativa se constituyó por dos cilindros de tejido correspondientes a fragmentos de endometrio secretor, con cambios deciduoides, mezclados con un tumor de celularidad densa, organizado en sábanas, nidos o cordones. (figura 1A). La mayor parte de las células eran epiteloides, con núcleo ovoide hipercromático y moderado pleomorfismo, citoplasma claro o eosinófilo bien delimitado. Otro tipo de células eran multinucleadas y tenían mayor hipercromasia y atipia nuclear. Un hallazgo importante fue el abundante material hialino entre las células tumorales y la disposición perivascular de las mismas (figura 1B a D). El índice mitótico fue de 9 x 10 campos 40x. Posteriormente, el útero tuvo, en la cavidad endometrial, una tumoración de 6 x 4 x 3 cm, de aspecto polipoide, firme y tallo de inserción ancho que no afectaba el istmo. Al corte era de color blanquecino, homogéneo con áreas de hemorragia, quizás correspondientes a la muestra de la biopsia. No se

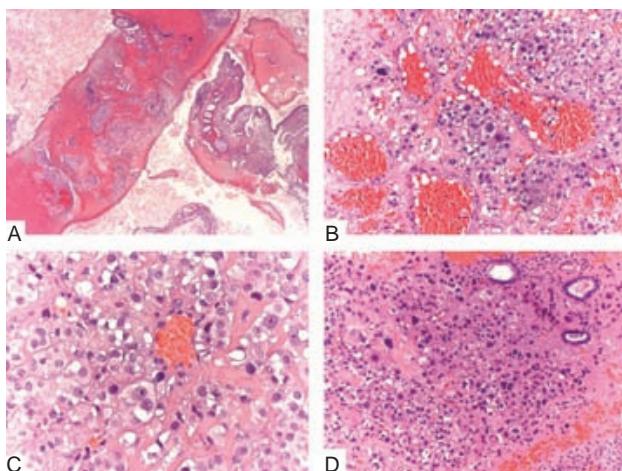


Figura 1. A: fragmento de endometrio secretor. B a D: abundante material hialino y disposición perivascular.

observó infiltración tumoral en el miometrio (figura 2). El cuello uterino, ambos ovarios y las trompas uterinas eran de aspecto habitual. Los hallazgos histológicos obtenidos en la histerectomía fueron similares a los encontrados en la biopsia, además de áreas de necrosis y patrón de crecimiento circunscrito.



Figura 2. Miometrio sin infiltración tumoral.

Hallazgos inmunohistoquímicos

Las células tumorales fueron difusamente reactivas para actina de músculo liso (figura 3A) y h-caldesmon. Focalmente, positivas para HMB45 (figura 3B). Hubo reactividad nuclear para receptores de estrógenos y pro-

gesterona. La desmina y el melan-A fueron negativos. El Ki67 mostró índice de proliferación de 50%. Las citoqueratinas AE1/AE3 y CAM 5.2, EMA, proteína S-100, CD10, CD117, p53, inhibina, hCG, PLAP, hPL y CD1a resultaron negativos.

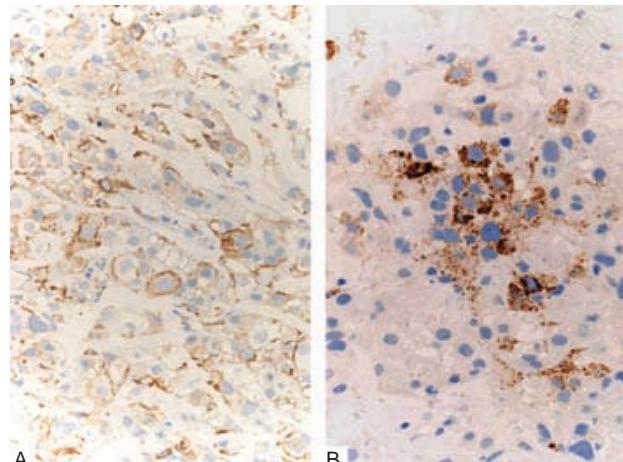


Figura 3. A: reacción difusa a la actina del músculo liso. B: positividad focal a HMB45.

DISCUSIÓN

Paciente en edad fértil cuyo síntoma inicial fue sangrado genital, con tumoración en la cavidad uterina diagnosticada por ecografía. Se realizó una biopsia aspirativa, procedimiento que aunque es un método utilizado ampliamente para diagnosticar alteraciones endometriales, tiene limitaciones en el caso de lesiones tumorales intrauterinas.¹⁰ En la paciente de este estudio se plantearon diversos diagnósticos diferenciales antes de llegar a uno concluyente. Los hallazgos histológicos descritos en la biopsia correspondieron a una lesión tumoral de apariencia epitelioide, asociada con endometrio secretor y cambio deciduoide, por lo que inicialmente se pensó en alteraciones relacionadas con el embarazo.

Entre las lesiones relacionadas con el trofoblasto intermedio se plantea la posibilidad de tumor trofoblástico epitelioide, distinguido por poblaciones uniformes de células trofoblásticas mononucleares de aspecto epitelioide, rodeadas de abundante material hialino y áreas de necrosis,^{11,12} similares a las observadas en esta paciente. El tumor trofoblástico del lecho placentario es de aspecto epitelioide monomórfico, con esporádicas células gigantes multinucleadas, dispuestas en cordones y nidos,

cuya característica principal es el abundante material hialino extracelular y la infiltración hacia el miometrio por células de manera individual, con invasión en las paredes vasculares y depósito del material hialino descrito. En la paciente de este estudio se observó la apariencia histológica similar a dichos tumores, especialmente por la disposición perivascular de las células tumorales y el material hialino extracelular abundante; sin embargo, el estudio inmunohistoquímico mostró resultados negativo para CD10 y citoqueratinas, e índice de proliferación celular superior a 50%, que los hacen diagnósticos poco probables de establecer, pues estos tumores suelen ser positivos para CD10 y citoqueratinas, con índice de proliferación celular inferior a 18%, además de concentraciones moderadamente elevadas de β -hCG.^{11,12}

Otro diagnóstico diferencial importante, dentro de las neoplasias trofoblásticas gestacionales, es el coriocarcinoma, distinguido por la proliferación bifásica de células del sincitio y citotrofoblasto con marcada atípia, ausencia de vellosidades coriales y alto índice de proliferación celular. El examen de inmunohistoquímica muestra reactividad para citoqueratinas CAM5.2, AE1-E3, CK18, β -hCG y CD10.^{12,13} En esta paciente, las células epiteloides mononucleares y otras multinucleadas con importante pleomorfismo nuclear, sugerían el patrón bifásico del tumor, y el conteo mitótico elevado, alto índice de proliferación celular y la ausencia de vellosidades coriales favorecían el diagnóstico; sin embargo, la negatividad para estos marcadores inmunohistoquímicos, y de igual forma la negatividad para β -hCG, descartaron su posibilidad.

Se descartó, asimismo, el diagnóstico de *lecho placentario exagerado*. En esta alteración las células del trofoblasto intermedio rodean las glándulas endometriales y arterias espirales, infiltran las fibras de músculo liso, hay numerosas células mono y multinucleadas de trofoblasto intermedio, pero no se observan mitosis ni necrosis. Difiere del patrón normal por la exuberante proliferación celular y es posible observar vellosidades coriales. El inmunofenotipo es positivo focal para CD10, hPL y hCG, con índice de proliferación celular cercano a cero.^{11,12} En la paciente de este estudio, los marcadores fueron negativos y el índice de proliferación celular muy elevado.

Cuando se descartaron estas posibilidades diagnósticas, se revisó su historia clínica, en la que se registró el hallazgo incidental, durante la ecografía pélvica, de múltiples nódulos en ambos riñones, diagnosticados como

angiomiolipomas. La exploración física reveló múltiples angiofibromas en la barbillia, presentes desde la niñez.

Al utilizar nuevos marcadores de inmunohistoquímica se observó positividad para actina de músculo liso, caldesmon y HMB-45. Los tumores de músculo liso, como el leiomiosarcoma epiteliodo, son poco probables de detectar, ya que suele haber pérdida de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, sin positividad para HMB45.⁴

Las células epiteloides de disposición perivascular, de crecimiento circunscrito, con estroma hialinizado y células neoplásicas, focalmente positivas para HMB45 y extensamente reactivas para AML, junto con los datos de la historia clínica, llevaron a la conclusión de establecer *tumor de células epiteloides perivasculares uterino maligno*, correspondiente al grupo B de la clasificación de Vang y Kempson.¹⁴

Los tumores de células epiteloides perivasculares (PEComas), en conjunto con angiomiolipomas, linfangioliomatosis, tumor *sugar* de células claras del pulmón y tumor miomelanocítico de células claras del ligamento falciforme/ligamento teres, forman un grupo de neoplasias con similares características histológicas, inmunohistoquímicas, genéticas y ultraestructurales.^{1,2,15-18} La localización genital es frecuente, con distribución análoga entre tumores benignos y malignos. Algunos PEComas uterinos malignos tienen comportamiento más agresivo,⁴ con metástasis hacia el riñón o pulmón.¹⁹

Los tumores de células epiteloides perivasculares y sus neoplasias relacionadas se han asociado con el *complejo de esclerosis tuberosa*:^{4,20,21} una enfermedad sistémica autosómica dominante distinguida por la mutación del gen TSC1 en el cromosoma 9q34²² y TSC2, ubicado en el cromosoma 16p13.3.²³ Ésta última detectada en la paciente del estudio aquí realizado.

En la actualidad se discute si los tumores de células epiteloides perivasculares, llamados *PEComas*, son una alteración aislada, con las características ya descritas, o verdaderas neoplasias de músculo liso. La expresión de HMB45 en leiomiosarcomas, con áreas de células claras^{24,25} y su hallazgo en algunos leiomiosarcomas metastáticos,²⁶ sumado a que no se ha demostrado la contraparte normal de la célula tumoral del PEComa, apoyan la hipótesis de que los PEComas uterinos y los tumores de músculo liso pueden tener diferentes estadios en un espectro común.^{27,28} Los estudios posteriores darán mayor

claridad en la histogénesis de dichos tumores; es prudente considerarlos una enfermedad aislada, provocada por la asociación con el complejo de esclerosis tuberosa, como ocurrió en la paciente de este estudio.

Es importante señalar que la biopsia aspirativa endometrial muestra limitaciones para establecer el diagnóstico de tumores intrauterinos, especialmente cuando se trata de uno muy poco habitual como el tumor de células epitelioides perivasculares. La historia clínica completa proporcionará datos importantes para efectuar el diagnóstico final.

REFERENCIAS

- Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008;452:119-32.
- Hendrickson MR, Tavassoli FA, Kempson RL, McCluggage WG, et al. Mesenchymal tumours and related lesions of the uterine corpus. In: Tavassoli FA and Stratton MR, editors. WHO Classification of Tumours (Blue Books) III. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: FARC, 2003;pp:243.
- Zamboni G, Pea M, Martignoni G, Zancanaro C, et al. Clear cell "sugar" tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol* 1996;722-30.
- Bosincu L, Rocca PC, Martignoni G, Nogales FF, et al. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: a clinicopathologic study of two cases with aggressive features. *Mod Pathol* 2005;1336-42.
- Ong LY, Hwang WS, Wong A, Chan MY, Chui CH. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. *J Pediatr Surg* 2007;564-6.
- Fadare O, Parkash V, Yilmaz Y, Mariappan MR, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intraabdominal "PEComatosis": A clinicopathological study with comparative genomic hybridization analysis. *World J Surg Oncol* 2004;2:35.
- Calder KB, Schlauder S, Morgan MB. Malignant perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa'): a case report and literature review of cutaneous/subcutaneous presentations. *J Cutan Pathol* 2008;35:499-503.
- Pan CC, Yang AH, Chiang H. Malignant perivascular epithelioid cell tumor involving the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:96-98.
- Pan CC, Yu IT, Yang AH, Chiang H. Clear cell myomelanocytic tumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2003;27:689-92.
- Naim NM, Mahdy ZA, Ahmad S, Razi ZR. The Vabra aspirator versus the Pipelle device for outpatient endometrial sampling. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:132-6.
- Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001;31-47.
- Ordi J, Romagosa C, Tavassoli FA, Nogales F, et al. CD10 expression in epithelial tissues and tumors of the gynecologic tract: a useful marker in the diagnosis of mesonephric, trophoblastic, and clear cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2003;178-6.
- Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology* 2007;88-96.
- Vang R, Kempson RL. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1-13.
- Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Zamboni G. PEC and sugar. *Am J Surg Pathol* 1992;16:307-8.
- Pea M, Bonetti F, Zamboni G, Martignoni G, et al. Clear cell tumor and angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 1991;199-202.
- Pan CC, Jong YJ, Chai CY, Huang SH, Chen YJ. Comparative genomic hybridization study of perivascular epithelioid cell tumor:molecular genetic evidence of perivascular epithelioid cell tumor as a distinctive neoplasm. *Hum Pathol* 2006;37:606-12.
- Park SH, Ro JY, Kim HS, Lee ES. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: immunohistochemical, ultrastructural and molecular study. *Pathol Int* 2003;53:800-5.
- Armah HB, Parwani AV. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol* 2007;2:45.
- Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1065-73.
- Liang SX, Pearl M, Liu J, Hwang S, Tornos C. "Malignant" uterine perivascular epithelioid cell tumor, pelvic lymph node lymphangiomyomatosis, and gynecological pectomatisis in a patient with tuberous sclerosis: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:86-90.
- van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277:805-8.
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305-15.
- Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, Malpica A. Uterine epithelioid leiomyosarcomas with clear cells: reactivity with HMB-45 and the concept of PEComa. *Am J Surg Pathol* 2004;28:244-9.
- Hurrell DP, McCluggage WG. Uterine leiomyosarcoma with HMB45+ clear cell areas: report of two cases. *Histopathology* 2005;47:540-2.
- Silva EG, Bodurka DC, Scouros MA, Ayala A. A uterine leiomyosarcoma that became positive for HMB45 in the metastasis. *Ann Diagn Pathol* 2005;9:43-45.
- Fadare O. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) and smooth muscle tumors of the uterus. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1454-5.
- Simpson KW, Albores-Saavedra J. HMB-45 reactivity in conventional uterine leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2007;31:95-98.