

Reporte de caso

Sarcoma sinovial digital

Digital Synovial Sarcoma

**Alfredo Ernesto Romero Rojas¹, Ligia Inés Restrepo Escobar¹, Mario Alexander Melo-Uribe^{1,2},
Julio Alexander Díaz-Pérez^{1,2}**

¹ Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

² Universidad Industrial de Santander (PATUIS), Bucaramanga, Colombia.

Resumen

El sarcoma sinovial es una entidad bien definida clínica y morfológicamente y, a pesar de su nombre, es muy raro en las cavidades articulares. Este sarcoma afecta zonas sin relación aparente con las estructuras sinoviales y representa entre el 5% y el 10% de todos los sarcomas de los tejidos blandos. Se encuentra con mayor frecuencia en las extremidades, especialmente en las inferiores, donde tiende a localizarse en la vecindad de las grandes articulaciones; se han informado muy pocos casos de sarcomas sinoviales en las manos o los pies, con una evolución clínica favorable. Así mismo, es más frecuente de 15 a 40 años de edad (con una edad media de 34 años). Este artículo presenta el caso de una mujer adulta a quien se le realizó el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico de un sarcoma sinovial en el quinto dedo de la mano derecha.

Palabras clave: sarcoma sinovial, mano, inmunohistoquímica.

Abstract

Synovial sarcoma is a clinically and morphologically well defined entity which, in spite of its name, is rare in joint cavities. This sarcoma affects zones without any apparent relation to synovial structures and represents from 5% to 10% of all sarcomas in soft tissues. It is most frequently found in the extremities, especially the lower ones, where it tends to be located in the vicinity of the major articulations; there are very few favorable reports on the clinical evolution of synovial sarcomas in the hands or feet. It is most frequent between the ages of 15 to 40 (median age, 34). This article presents the case of an adult woman who underwent histopathologic and immunohistochemical diagnosis of a synovial sarcoma on the little finger of her right hand.

Key words: Synovial sarcoma, hand, immunohistochemistry.

Correspondencia

Alfredo Ernesto Romero Rojas, Grupo de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Av. 1^a No 9-85, Bogotá, Colombia.
Correo electrónico: aromero@cancer.gov.co

Fecha de recepción: 12 de mayo del 2009. Fecha de aprobación: 22 de septiembre del 2009.

Introducción

El sarcoma sinovial es una entidad bien definida tanto desde el punto de vista clínico como desde el morfológico, y que, a pesar de su nombre, es extraordinariamente raro en las cavidades articulares, pues afecta, más bien, a zonas sin relación aparente con las estructuras sinoviales. Estas zonas afectadas se localizan, principalmente, en las regiones pararticulares de las extremidades; en general, con relación cercana a las vainas tendinosas, bursas y cápsulas articulares.

En las primeras descripciones que se hicieron del sarcoma, se puntuó su similitud histológica con la sinovia en desarrollo, pero no existen pruebas de que este tumor se origine a partir de la sinovial, ni de que se diferencie en este sentido. En 1927 Smith utilizó el término de sinovioma (1), mientras que Lejars y Rubens-Duval (2) prefirieron el de endotelioma sinovial. Actualmente se sabe que las diferencias inmunohistoquímicas y ultraestructurales entre el sarcoma sinovial y la sinovial normal son tales que la mayoría de los autores consideran al nombre de sarcoma sinovial una denominación procedente de los primeros trabajos publicados, y que su nombre debería cambiarse.

El sarcoma sinovial representa entre el 5% y el 10% de todos los sarcomas de los tejidos blandos (3). En una revisión de 6.000 pacientes con sarcomas de partes blandas el 6% de los casos eran sarcomas sinoviales (4). Es más habitual en adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 40 años de edad, con una edad media de 34 años, y se presentan casos en edades extremas desde los 6 años hasta los 82 años (5); incluso existen casos informados en recién nacidos (6). Es más frecuente en los hombres que en las mujeres, con una relación hombre/mujer de 1,2:1, sin predilección por una raza específica (5).

En este trabajo se propone describir un caso de sarcoma sinovial localizado en un dedo de la mano y realizar una discusión sobre el tema.

Caso clínico

Mujer de 65 años con una masa lobulada en tejidos blandos de 1 cm de diámetro, localizada en lado ra-

dial del quinto dedo de la mano derecha, de 6 meses de evolución. Se le realizó una resección con una impresión diagnóstica de quiste sinovial. El informe de patología informó un carcinoma papilar digital; posteriormente se hizo revisión del caso, así como estudios de inmunohistoquímica, que mostraron un tumor bifásico fusocelular con múltiples estructuras glandulares de epitelio columnar, cuboidal y focos escamoides (Figura 1).

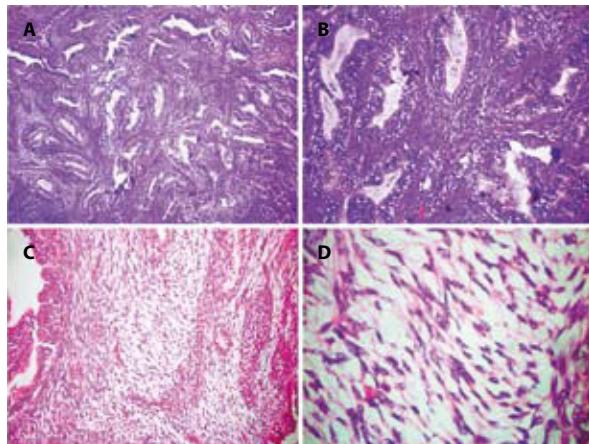


Figura 1. Características histopatológicas de la lesión. A y B: se reconocen elementos epiteliales glandulares bien diferenciados (H&E 4x y 40x). C y D: componente de células fusiformes con atipia nuclear (H&E 4x y 40x).

Tanto el componente estromal como el epitelial mostraron reactividad fuerte para el antígeno epitelial de membrana Bcl-2 y CD99; la citoqueratina AE1-AE3 fue positiva en los elementos epiteliales y focal en el estroma. El índice de proliferación celular Ki67 es alto; sobre todo, en el epitelio. Se realizaron otros marcadores adicionales, con positividad para citoqueratina 7 y WT1. La citoqueratina 20, CA 125, receptores de estrógenos, CEA, TTF1 y tiroglobulina fueron todos negativos (Figura 2). Los aspectos más relevantes del estudio de inmunohistoquímica se encuentran descritos en la Tabla 1.

Estrategia de búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura utilizando las bases de datos MedLine, Scielo, e Imbiomed, con los términos *synovial sarcoma*, *hand* y *limb*, desde enero de 1950 hasta enero de 2009. Con posterioridad a la búsqueda, fueron analizados los artículos considerados relevantes por parte de los autores para la discusión de este tema.

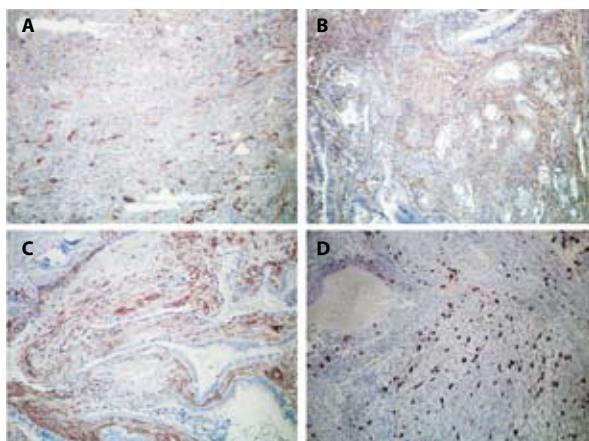


Figura 2: Hallazgos de inmunohistoquímica en la lesión. A: reactividad del componente fusocelular para CD99. B: positividad del componente fusocelular para Bcl2. C: marcación positiva para EMA en los dos componentes de la lesión, el epitelial y el fusocelular. D: Ki67 en el cual se observa proliferación celular elevada en el componente epitelial y fusocelular.

Tabla 1. Resumen de condiciones inmunohistoquímicas.

Anticuerpo primario	Clonalidad	Laboratorio	Dilución
AE1AE3	Monoclonal	Dako	1:100
CK7	Monoclonal	Dako	1:100
EMA	Monoclonal	Dako	1:100
Bcl-2	Monoclonal	Dako	1:50
CD99	Monoclonal	Dako	1:100
WT1	Policlonal	Novocastra	1:100
CK20	Monoclonal	Dako	1:25
Estrógenos	Monoclonal	Dako	1:50
CA125	Monoclonal	Novocastra	1:100
CEA	Policlonal	Novocastra	1:50
TTF1	Monoclonal	Dako	1:50
Tiroglobulina	Policlonal	Novocastra	1:100
Ki67	Monoclonal	Dako	1:50

Discusión

El sarcoma sinovial ha sido clasificado dentro de un grupo heterogéneo de neoplasias, denominado “tumores malignos de tipo incierto de partes blandas”, los cuales se consideran de histogenia incierta porque no tienen una contrapartida precisa en los tejidos normales (7). Son más frecuentes en las extremidades; especialmente, en las inferiores, donde tienden a localizarse en la vecindad de las grandes articulaciones; sobre todo, en la región de la rodilla (Tabla 2).

Tabla 2. Localización anatómica del sarcoma sinovial (4).

Localización anatómica	Porcentaje
Cabeza y cuello	9
Tronco	8
Extremidades superiores	23
Extremidades inferiores	60

Los tumores de las extremidades superiores, que representan alrededor del 10% al 15% de todos los casos, se distribuyen en la región del antebrazo y la muñeca, el hombro, el codo y el brazo, y menos frecuentemente, en la mano; se han informado muy pocos casos de sarcomas sinoviales menores de 1 cm en las manos o los pies con una evolución clínica favorable (8), como en el caso objeto del presente estudio. Estas lesiones guardan íntima relación con tendones y vainas tendinosas. Son raros en las cavidades articulares, donde representan menos del 5% de los casos (8).

Después de las extremidades, la segunda localización en frecuencia es la región de la cabeza y el cuello: entre el 5% y el 10% de todos los casos; se han descrito casos en los senos paranasales (9), la mandíbula y la glándula parótida (10). Generalmente, el sarcoma sinovial se ha descrito en cualquier localización anatómica, como el corazón (11), la región pleuropulmonar (12), el riñón (13), la próstata (14), el hígado (15), el mediastino (16), el retroperitoneo (17) y el aparato gastrointestinal (18).

La imagen macroscópica es variable: tienden a ser masas lobuladas o multilobuladas, muy bien delimitadas y recubiertas por una pseudocápsula fibrosa; pueden formar estructuras quísticas y calcificaciones. Al corte son de color amarillento, y pueden alcanzar un tamaño de 15 cm o incluso más, pero la mayoría miden entre 3 y 6 cm al momento del diagnóstico.

El sarcoma sinovial está conformado por dos tipos de células de distinta morfología: células epiteliales similares a las de un carcinoma y células fusiformes. Estas últimas se combinan en diferentes proporciones, forman un espectro morfológico continuo y pueden clasificarse en *tipo bifásico*, con componentes epitelial y fusiforme claramente identificables; *tipo monofásico fibroso*; *tipo monofásico epitelial*, raro, y *tipo poco diferenciado* de células redondas (19).

El tipo bifásico es fácil de reconocer, por la coexistencia de células epiteliales y fusiformes de tipo fibroblástico, las cuales, aunque de distinta morfología, están relacionadas histogenéticamente; las células epiteliales son cúbicas o cilíndricas y se disponen en cordones sólidos, nidos o estructuras glandulares que contienen secreciones eosinofílicas homogéneas. El componente de células fusiformes que rodea a las células epiteliales está formando, en su mayor parte, por células alargadas de aspecto uniforme con citoplasma pequeño y núcleos ovalados, y que se disponen formando sábanas sólidas, las cuales recuerdan a muchos aspectos de un fibrosarcoma (8), como en nuestro caso. Las mitosis se encuentran tanto en las células epiteliales como en las fusiformes, pero, en general, el conteo de mitosis es menor de dos mitosis por campo de alto poder. Las áreas celulares del sarcoma sinovial alternan habitualmente con otras menos celulares, que muestran hialinización, degeneración mixoide o calcificación; este último elemento, sólo presente en el 20% de los sarcomas sinoviales (19-22). Los mastocitos son otra característica típica del sarcoma sinovial, y son más numerosos en las zonas de células fusiformes.

El tipo monofásico fibroso es relativamente frecuente, y su existencia se confirma por la positividad de las células fusiformes para antígenos epiteliales y las características ultraestructurales y de genética molecular; además, comparte características morfológicas con el tipo bifásico, como el aspecto de las células (8).

El tipo monofásico epiteliodo es una neoplasia mucho más rara, y este diagnóstico es difícil de establecer con cierto grado de certeza si no se recurre a estudios de genética molecular; de otra manera, serían diagnosticados como tumores epiteliales benignos o malignos (8).

Es importante reconocer el sarcoma sinovial mal diferenciado porque se comporta de manera más agresiva y produce metástasis (23-25). El estudio histológico puede mostrar tres tipos de patrones: un patrón epiteliodo de células grandes con núcleos redondos y nucleolos prominentes; el segundo, un patrón de células pequeñas y redondas; y el tercero, un patrón de células fusiformes, con alto conteo mitótico y áreas de necrosis (26).

La mayoría de los sarcomas sinoviales tienen positividad focal para el antígeno epitelial de membrana (EMA), en el 97% de los casos, y para citoqueratinas, en el 69%; y la intensidad de la tinción es mayor en el componente epitelial que en el fusiforme (27). Así mismo, los sarcomas sinoviales expresan individualmente citoqueratinas 7, 19 y 18 en porcentajes variables, como 79% para citoqueratina 7, 60% para citoqueratina 19 y 45% para citoqueratina 18, en el sarcoma sinovial monofásico (28). CD 99 es positivo en el 60% al 70% de los casos (29). La proteína Bcl2 se expresa de manera difusa en la casi totalidad de los sarcomas sinoviales; sobre todo, en las células fusiformes (30). Un 30% de los sarcomas sinoviales muestran inmunorreactividad focal para la proteína S-100 (29), y la mayoría de no expresan CD34 (31).

El presente caso tiene positividad para EMA, Bcl2 y CD99 tanto en el componente epitelial como en el fusocelular (Figura 2); la citoqueratina AE1-AE es positiva en los elementos epiteliales, y focal en el estroma.

En la totalidad de los sarcomas sinoviales, independientemente de su tipo, se encuentra la translocación $t(X;18)(p11;q11)$ (32). Esta translocación implica la fusión del gen SYT del cromosoma 18 con los genes SSX1, o SSX2 del cromosoma X (los dos en Xp11), o menos frecuentemente, con el gen SSX4 (33). Una observación constante es el aumento de la expresión de los genes que intervienen en la vía de señalización Wnt; entre ellos, el TLE1 (34).

El sarcoma sinovial bifásico puede ser similar a otras neoplasias, como los carcinosarcomas, el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) glandular y el mesotelioma maligno. El sarcoma sinovial monofásico fibroso plantea como diagnósticos diferenciales otras neoplasias fusocelulares, como el fibrosarcoma, el leiomiosarcoma, el TMVNP, el hemangiopericitoma y el carcinoma fusocelular. Para distinguirlos hay que recurrir, a menudo, a un conjunto de técnicas de inmunohistoquímica, y en los casos difíciles, a estudios citogenéticos o de genética molecular (32).

La distinción de las formas epiteliales puras del sarcoma sinovial de los carcinomas anexiales o metastáticos es prácticamente imposible si no se

encuentra focos de patrón bifásico (32). El sarcoma sinovial mal diferenciado se parece a los tumores de células pequeñas y redondas, como los tumores de la familia del sarcoma de Ewing, el neuroblastoma, el rabdomiosarcoma, el condrosarcoma mesenquimal y el linfoma. La identificación de un componente de bajo grado típico de un sarcoma sinovial monofásico o bifásico facilita el diagnóstico de sarcoma sinovial poco diferenciado, pero si no existe este componente, para su distinción se debe recurrir a técnicas complementarias (8).

La supervivencia a los 5 años de los sarcomas sinoviales oscila entre el 36% y el 76%, según las series revisadas (5, 35), con un porcentaje de recidivas menor del 40% al haber una resección quirúrgica adecuada y amplia, y radioterapia complementaria (36). En la mayoría de los casos de recidivas, estas se manifiestan en los dos primeros años del tratamiento inicial.

Las lesiones metastásicas se desarrollan en alrededor de la mitad de los casos, tienden a ser tardías (hasta 26 años después) y la localización más frecuente es el pulmón, seguida de los ganglios linfáticos y la médula ósea (26); la imagen histológica suele ser similar a la de la lesión primaria, con un patrón fusocelular más prominente y una mayor actividad mitótica. Se han descrito como factores de bajo riesgo de metástasis la edad del paciente (menor de 25 años), el tamaño del tumor (menos de 5 cm) y ausencia de áreas poco diferenciadas (36).

En conclusión, el sarcoma sinovial se constituye en uno de los sarcomas de tejidos blandos de presentación más frecuente, posee características clínicas y anatomo-patológicas distintivas, y pese a su baja frecuencia de aparición en las partes distales de las extremidades, se deben considerar por parte de los médicos clínicos y patólogos entre los posibles diagnósticos al momento de enfrentarse a un paciente con una lesión de tejidos blandos en las manos.

Referencias

- Smith LW. Synoviomata. Am J Pathol. 1927;3(4):355-64.
- Lejars F, Rubens-Duval H. Les sarcomes primitifs des synoviales articulaires. Rev Chir (Paris). 1910;41:751-83.
- Kransdorf MJ. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. AJR Am J Roentgenol. 1995;164(1):129-34.
- Herzog CE. Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(4):215-8.
- Ladanyi M, Antonescu CR, Leung Dh, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. Cancer Res. 2002;62(1):135-40.
- Raney RB. Synovial sarcoma in young people: background, prognostic factors, and therapeutic questions. J Pediatr Hematol Oncol. 2005; 27(4):207-11.
- Weiss S. Tumores malignos de origen incierto de partes blandas. En: Weiss S, Goldblum J. Tumores de partes blandas. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2009. p. 1161-82.
- Namba Y, Kawai A, Naito N, Morimoto Y, Hanakawa S, Inoue H. Intraarticular synovial sarcoma confirmed by SYT-SSX fusion transcript. Clin Orthop Relat Res. 2002;(395):221-6.
- Gallia GL, Sciubba DM, Hann CL, Raman SP, Westra WH, Tufaro AP, et al. Sinovial sarcoma of the frontal sinus. Case report. J Neurosurg. 2005;103(6):1077-80.
- Barkan GA, El-Naggar AK. Primary synovial sarcoma of the parotid gland. Ann Diagn Pathol. 2004;8(4):233-6.
- Hazelbag HM, Szuhai K, Tanke HJ, Rosenberg C, Hogendoorn PC. Primary synovial sarcoma of the heart: a cytogenetic and molecular genetic analysis combining RT-PCR and COBRA-FISH of a case with a complex karyotype. Mod Pathol. 2004;17(11):1434-9.
- Begueret H, Galateau-Salle F, Guillou L, Chetaille B, Brambilla E, Vignaud JM, et al. Primary intrathoracic synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from the French Sarcoma Group and the Mesopath Group. Am J Surg Pathol. 2005;29(3):339-46.
- Taylor SM, Ha D, Elluru R, El-Mofty S, Haughey B, Wallace M. Synovial sarcoma of the pericricoidal soft tissue. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;126(4):428-9.
- Pan CC, Chang YH. Primary synovial sarcoma of the prostate. Histopathology. 2006;48(3):321-3.
- Srivastava A, Nielsen PG, Dal Cin P, Rosenberg AE. Monophasic synovial sarcoma of the liver. Arch Pathol Lab Med. 2005;129(8):1047-9.
- Suster S, Moran CA. Primary synovial sarcomas of the mediastinum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 15 cases. Am J Surg Pathol. 2005;29(5):569-78.
- Ulusan S, Kizilkilic O, Yildirim T, Hurcan C, Bal N, Nursal TZ. Radiological findings of primary retroperitoneal synovial sarcoma. Br J Radiol. 2005; 78(926):166-9.
- Billings SD, Meisner LF, Cummings OW, Tejada E. Synovial sarcoma of the upper digestive tract: a report of two cases with demonstration of the X;18 translocation by fluorescence *in situ* hybridization. Mod Pathol. 2000;13(1):68-76.

19. Winnepenninckx V, De Vos R, Debiec-Rychter M, Samson I, Brys P, Hagemeijer A, et al. Calcifying/ossifying synovial sarcoma shows t(X;18) with SSX2 involvement and mitochondrial calcifications. *Histopathology*. 2001;38(2):141-5.
20. Krane JF, Bretoni F, Fletcher CD. Myxoid synovial sarcoma: an underappreciated morphologic subset. *Mod Pathol*. 1999;12(5):456-62.
21. Varela-Duran J, Enzinger FM. Calcifying synovial sarcoma. *Cancer*. 1982;50(2):345-52.
22. Milchgrub S, Ghandur-Mnaymneh L, Dorfman HD, Albores-Saavedra J. Synovial sarcoma with extensive osteoid and bone formation. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(4):357-63.
23. Folpe AL, Schmid RA, Chapman D, Gown AM. Poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical distinction from primitive neuroectodermal tumors and high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(6):673-82.
24. Van de Rijn M, Barr FG, Xiong QB, Hedges M, Shipley J, Fisher C. Poorly differentiated synovial sarcoma: an analysis of clinical, pathologic, and molecular genetic features. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(1):106-12.
25. De Silva MV, McMahon AD, Paterson L, Reid R. Identification of poorly differentiated synovial sarcoma: a comparison of clinicopathological and cytogenetic features with those of typical synovial sarcoma. *Histopathology*. 2003;43(3):220-30.
26. Meis-Kindblom JM, Stenman G, Kindblom LG. Differential diagnosis of small round cell tumors. *Semin Diagn Pathol*. 1996;13(3):213-41.
27. Guillou L, Wadden C, Kraus MD, Dei Tos AP, Fletcher CDM. S-100 protein reactivity in synovial sarcomas: a potentially frequent diagnostic pitfall; immunohistochemical analysis of 100 cases. *Appl Immunohistochem*. 1996;4:167-75.
28. Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, Lasota J. Patterns of keratin polypeptides in 110 biphasic, monophasic, and poorly differentiated synovial sarcomas. *Virchows Arch*. 2000; 437(3):275-83.
29. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod Pathol*. 2006;19(5):659-68.
30. 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*. 1998;22(7):863-72.
31. Smith TA, Machen SK, Fisher C, Goldblum JR. Usefulness of cytokeratin subsets for distinguishing monophasic synovial sarcoma from malignant peripheral nerve sheath tumor. *Am J Clin Pathol*. 1999;112(5):641-8.
32. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. *Synovial sarcoma*. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;133(1):1-23.
33. Ladanyi M. Fusions of the SYT and SSX genes in synovial sarcoma. *Oncogene*. 2001; 20(40):5755-62.
34. Nagayama S, Katagiri T, Tsunoda T, Hosaka T, Nakashima Y, Araki N, et al. Genome-wide analysis of gene expression in synovial sarcomas using a cDNA microarray. *Cancer Res*. 2002;62(20):5859-66.
35. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3794-803.
36. Trassard M, Le Doussal V, Hacene K, Terrier P, Ranchère D, Guillou L, et al. Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):525-34.