

Anemia microcítica e hipocroma como consecuencia de un sarcoma pleomorfo indiferenciado de alto grado

Pablo Menéndez^a, Teófilo Cubo^a, David Padilla^a, Pedro Villarejo^a, Daniel Gambí^a, Rafael López^b, Jesús Martín^a, Ricardo Pardo^a, Roberto de la Plaza^a, Alberto Jara^a, Bruno Menchén^a, Fernando Martínez^a, Aurora Gil^a, Antonio López^a, Juan Manuel Molina^a, Carmen Manzanares^a y José María Menéndez Rubio^c

^aServicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

^cServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo «A». Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

RESUMEN

El sarcoma indiferenciado (embrionario) del hígado es una neoplasia primaria maligna, que se diagnostica de forma excepcional en el adulto. La ausencia de síntomas específicos, el rápido crecimiento tumoral y la normalidad de los marcadores tumorales hacen de esta neoplasia un proceso de mal pronóstico. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de una matriz mesenquimal y un pleomorfismo nuclear. Diversas características histológicas y cromosómicas harían pensar en una posible relación con el hamartoma mesenquimal. El tratamiento de elección es la cirugía, y puede recurrirse a la quimioterapia como tratamiento coadyuvante.

MICROCYTIC AND HYPOCHROMIC ANEMIA DUE TO A HIGH-GRADE UNDIFFERENTIATED, EMBRYONAL, PLEOMORPHIC SARCOMA

Undifferentiated (embryonal) sarcoma (UES) of the liver is a primary malignant tumor, rarely diagnosed in adults. Because of the absence of specific symptoms, rapid tumor growth, and normality of the common tumor markers, this neoplasm has a poor prognosis. Histologically, UES of the liver is characterized by anaplastic cells within myxoid matrix. Histological, immunohistochemical and chromosomal alterations are similar in UES and in mesenchymal hamartoma, suggesting a relation between these entities. The mainstay of treatment is surgery, while adjuvant treatment could increase survival.

Correspondencia: Dr. P. Menéndez Sánchez.
Hospital General de Ciudad Real.
Julio Palacios, 29, Esc. B, 7.º B. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: pablomensen@hotmail.com

Recibido el 1-12-2006; aceptado para su publicación el 6-2-2007.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma indiferenciado (embrionario) hepático es un proceso neoplásico infrecuente en la edad adulta, con mal pronóstico. Clínicamente no presenta manifestaciones específicas, y para el diagnóstico se considera de elección la resonancia magnética (RM) y/o la tomografía computarizada (TC).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante un estudio anatomopatológico, que se caracteriza por mostrar un hábito mesenquimal, con un patrón de crecimiento fasciculado y pleomorfismo nuclear. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Exponemos el caso de un paciente con sarcoma pleomorfo hepático, por su excepcionalidad en el adulto y la presentación de alteraciones hematológicas, además de la necesidad de caracterizar histológicamente esta neoplasia y realizar el tratamiento correcto.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 57 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que ingresó por presentar debilidad y episodios sincopales. En la exploración física destacaba una palidez cutaneomucosa y una hepatomegalia palpable no dolorosa. En la analítica, el hemograma presentaba un recuento de 5×10^6 hematíes/ μ l; hemoglobina, 11,7 g/dl; hematocrito, 35,9%; volumen corpuscular medio, 70,6 fl, hemoglobina corpuscular media, 23 pg, y LE, 9.900/ μ l (72%). La ecografía y la TC abdominopélvicas constataron la presencia de tumoración hepática no filiada en el segmento VII, que contactaba con la vena cava inferior y la vena suprahepática derecha (fig. 1). La punción-aspiración con aguja fina no fue concluyente. Ante la falta de un diagnóstico preoperatorio certero y la evidencia de sintomatología acompañante, se decidió intervenir quirúrgicamente al paciente, realizándose una hepatectomía derecha reglada. El examen macroscópico de la pieza quirúrgica presentó una masa de diámetro máximo de 12 cm, con escasa consistencia y zonas necróticas, espacios quísticos y aspecto hemorrágico (fig. 1). El examen microscópico mostró una neoplasia de hábito mesenquimal con patrones fasciculados en empalizada. Las células presentaron citoplasmas fusiformes, núcleos atípicos y pleomorfos con cromatina vesiculosa y nucléolo prominente. Se constató la positividad para vimentina, clusterina y fascina, tinción focal para desmina, y negatividad para actina de músculo liso, ealdesmón, CD1A, CD21, CD23, CD34, CD79, AFP, HMB45, células dendríticas, S-100, panqueratinas AE1-AE3. La tinción fue abe-

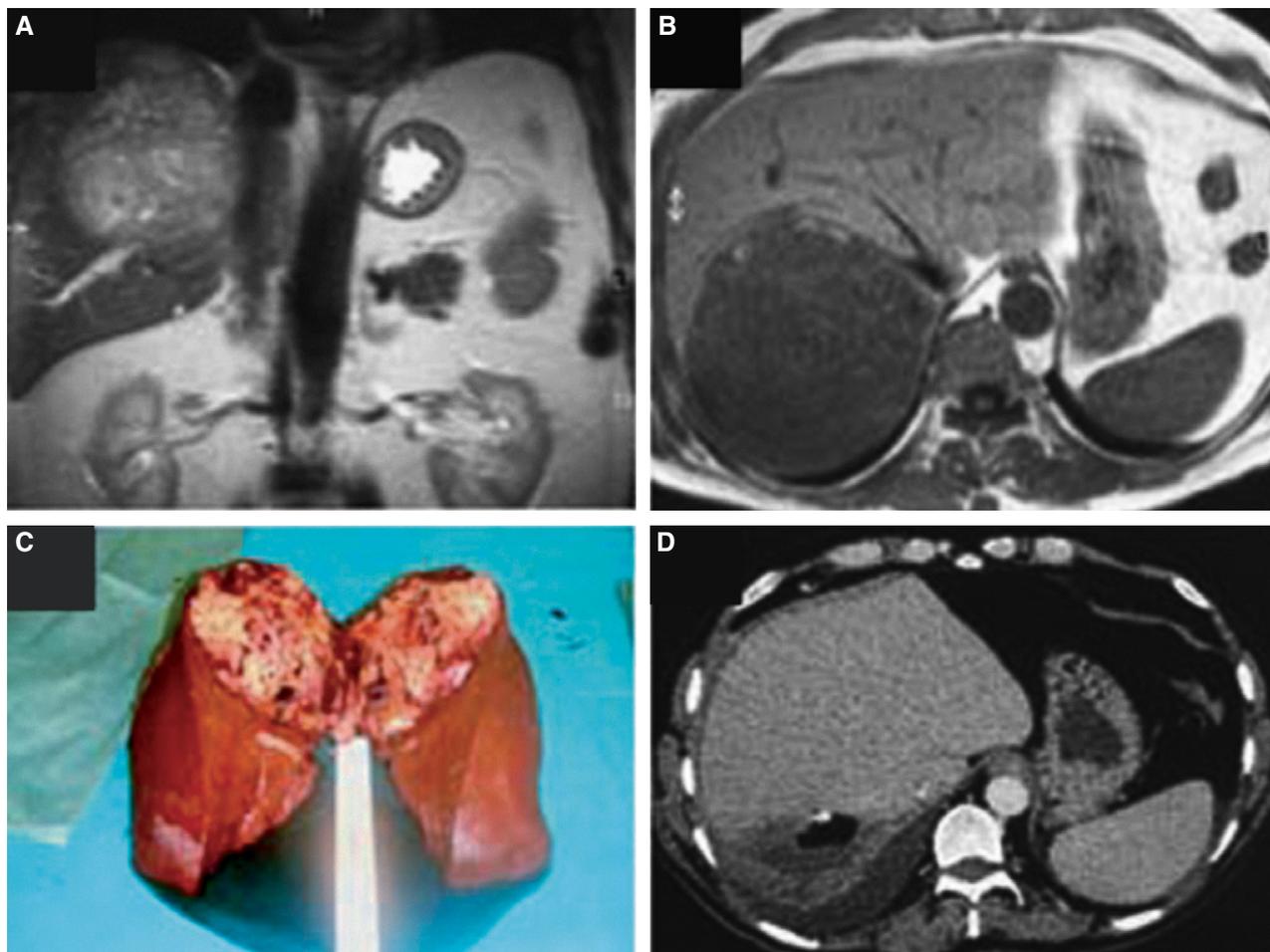


Fig. 1. A-B) Resonancia magnética, que muestra la lesión neoplásica en el lóbulo hepático derecho (A, imagen coronal; B, imagen axial). C) Pieza quirúrgica que muestra el lóbulo hepático derecho tras su sección longitudinal, en la que se aprecia la delimitación del tumor. D) Tomografía computarizada al mes de la intervención quirúrgica, donde puede apreciarse la hipertrofia hepática, a expensas del lóbulo hepático izquierdo, que ocupa la práctica totalidad del espacio subfrénico derecho.

rrante para análisis clínicos y citoplásmica para MyoD1 (fig. 2). Se estableció el diagnóstico de sarcoma pleomorfo indiferenciado de alto grado.

El período postoperatorio fue satisfactorio, con tratamiento adyuvante mediante 3 ciclos de quimioterapia con ifosfamida (3 g) y doxorubicina (92 mg). El paciente al cabo de 6 meses, se encuentra asintomático y libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El sarcoma indiferenciado hepático fue descrito por primera vez en 1978. Suele presentarse entre los 6 y los 10 años de edad^{1,2}, y es infrecuente su aparición en adultos³. No se han descrito factores de riesgo que predispongan a su aparición, y tampoco hay una relación con la variación de los marcadores tumorales¹.

Se caracteriza por un rápido crecimiento tumoral y una clínica inespecífica. Los síntomas y signos más frecuentes son: hepatomegalia, masa abdominal, pérdida de peso y, ocasionalmente, dolor abdominal en relación con las complicaciones de su excesivo crecimiento^{3,4}. De forma excepcional, como en este caso, los signos iniciales son los hallazgos hematológicos, con anemia normocítica e

hipocroma, seguramente por focos hemorrágicos intratumorales, que indicaría la conveniencia de realizar un estudio de extensión. Habitualmente, la complicación hemorrágica intraperitoneal se manifiesta como hemoperitoneo sintomático⁵.

Las pruebas complementarias a la exploración clínica y a la analítica son fundamentalmente la TC y la RM³.

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad en la edad adulta, además del resto de sarcomas hepáticos, se debería establecer respecto al adenoma hepatocelular, la hiperplasia nodular focal, el hemangioma hepático, el cistoadenoma, el carcinoma hepatocelular y el tumor metastático, por lo que es necesario hacer un diagnóstico precoz para llevar a cabo un tratamiento adecuado⁶.

Histológicamente, se caracteriza por la presencia de una pseudocápsula fibrosa³, que no impide la infiltración del tejido hepático, y un abundante pleomorfismo nuclear. El estudio inmunohistoquímico muestra habitualmente positividad para vimentina y desmina, y puede asimismo presentarla para α_1 -antitripsina, α_1 -antiquimotripsina y lisozima, y negatividad para AFP y S100^{2,7}. También podría

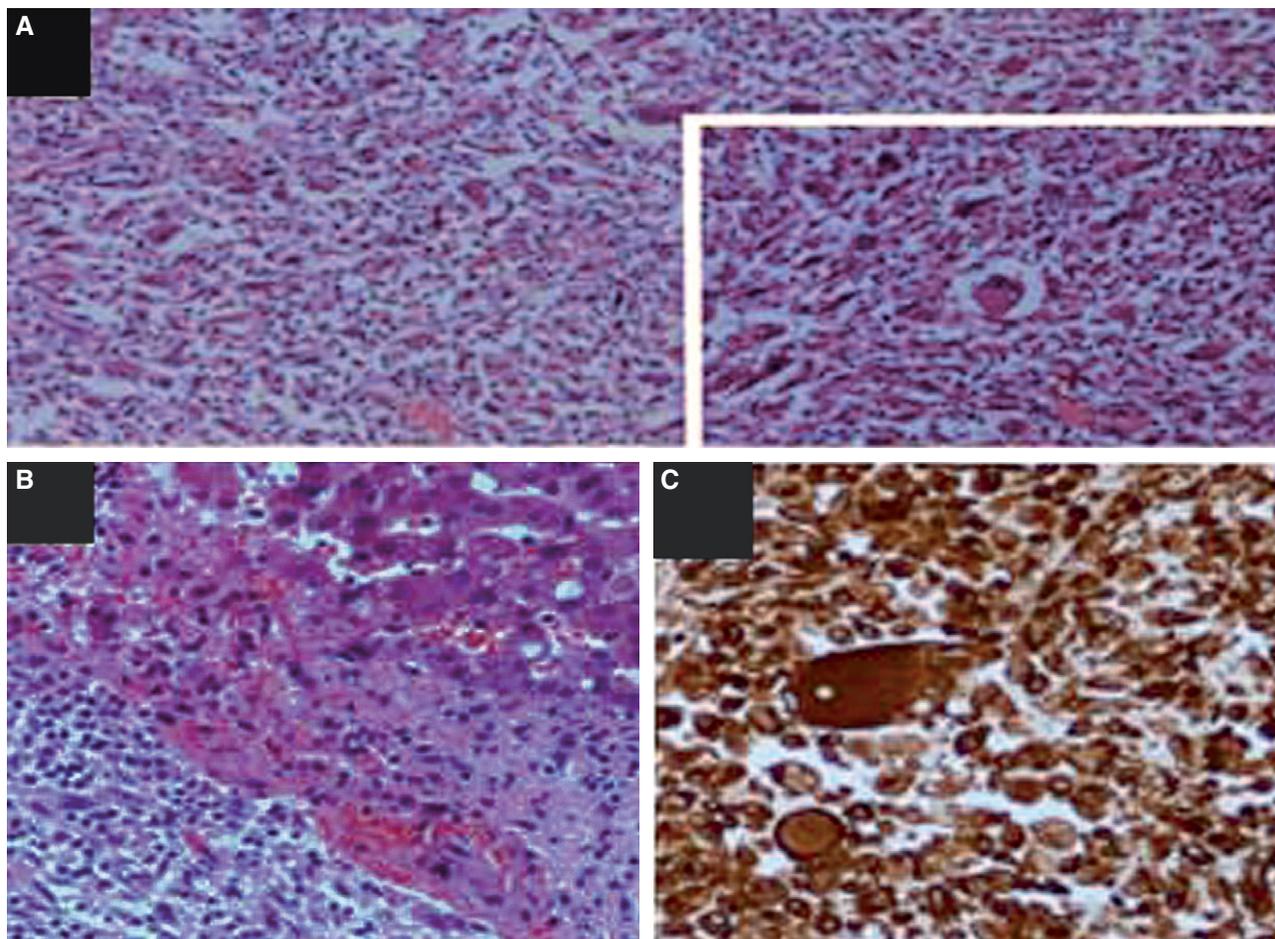


Fig. 2. A) Examen microscópico de la neoplasia que muestra un hábito mesenquimal, con patrón de crecimiento ligeramente fasciculado e intenso pleomorfismo celular, acompañado de un moderado infiltrado inflamatorio polinuclear y linfocitario. B) Zona de transición entre el parénquima hepático y la neoplasia. C) Positividad citoplasmática intensa para vimentina de las células tumorales.

haber mutaciones cromosómicas en p53 en el sarcoma indiferenciado infantil, que no aparecerían en el hamartoma mesenquimal. Además, algunos autores⁸ tras identificar una sobreexpresión de la proteína p53 en esta neoplasia, resaltan su papel carcinogénico y la posibilidad de establecer una terapia adyuvante específica. El diagnóstico diferencial fundamental se realizará con el hamartoma mesenquimal, que presenta una arquitectura anormal de los conductos biliares en el seno de un estroma mixoide⁹. La característica común que compartirían sendas neoplasias sería una célula indiferenciada mesenquimal, en la que aparece una alteración cromosómica en la región 19q13⁹. El tratamiento es la extirpación quirúrgica de la tumoración. El trasplante hepático está indicado por determinados grupos¹⁰, aunque su realización ha presentado altas tasas de recidiva^{11,12}. No hay un protocolo definitivo para el tratamiento adyuvante, y éste se fundamenta en el protocolo IRS III para el rhabdomyosarcoma y el sarcoma de partes blandas. En las neoplasias irresecables se ha utilizado el régimen 35 (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida, cisplatino, doxorrubicina y radioterapia). En las neoplasias resecables se aconseja el régimen 38 (vincristina, adriami-

cina y cisplatino durante un año, más radioterapia)^{13,14}. En cuanto al pronóstico, éste se ha relacionado con el tamaño del tumor, los márgenes de resección y el grado histológico¹⁵. La recidiva de la enfermedad se ha asociado sobre todo a la presencia de bordes de resección quirúrgicos afectados¹. El pronóstico es infausto, y la mayoría de los pacientes fallece en el plazo de 2 años a causa de las recidivas o la aparición de metástasis a distancia, fundamentalmente en el pulmón, la pleura y el peritoneo³.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), muy especialmente a los doctores M.A. Piris y S. Montes por su desinteresada colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almogly G, Lieberman S, Gips M, Pappo O, Edden Y, Jurim O, et al. Clinical outcomes of surgical resections for primary liver sarcoma in adults: results from a single centre. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:421-7.

2. Scudiere JR, Jakate S. A 51-year-old woman with a liver mass. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:24-6.
3. Sakellaridis T, Panagiotou I, Georgantas T, Micros G, Rontogianni D, Antiochos C. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver mimicking acute appendicitis. Case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2006;4:9.
4. Stringer MD, Alizai NK. Mesenchymal hamartoma of the liver: a systematic review. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1681-90.
5. Suárez Y, De Lacy AM, Llovet JM. Intrahepatic bleeding due to undifferentiated (embryonal) hepatic sarcoma. *J Hepatol.* 2000;2:361.
6. Sala M, Varela M, Forner A, Bruix J. Early diagnosis of liver cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:292-7.
7. Kiani B, Ferrell LD, Qualman S, Frankel WL. Immunohistochemical analysis of embryonal sarcoma of the liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2006;14:193-7.
8. Lepreux S, Rebouissou S, Le Bail B, Saric, J, Balabaud C, Bloch B, et al. Mutation of TP53 gene is involved in carcinogenesis of hepatic undifferentiated (embryonal) sarcoma of the adult, in contrast with Wnt or telomerase pathways: an immunohistochemical study of three cases with genomic relation in two cases. *J Hepatol.* 2005;42:424-9.
9. Hernández JC, Alfonso C, González L, Samada M, Ramos L, Cepero-Valdez M, et al. Solid mesenchymal hamartoma in an adult: a case report. *J Clin Pathol.* 2006;59:542-5.
10. Jara P, Hierro L. Pediatric liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:493-508.
11. Catalina MV, De Diego A, García-Sánchez A, Escudero M, Salcedo M, Banares R, et al. Characterization of de novo malignancies in liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26: 57-63.
12. Husted TL, Neff G, Thomas MJ, Gross TG, Woodle ES, Buell JF. Liver transplantation for primary or metastatic sarcoma to the liver. *Am J Transpl.* 2006;6:392-7.
13. Kim DY, Kim KH, Jung SE, Lee SC, Park KW, Kim WK. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: combination treatment by surgery and chemotherapy. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1419-23.
14. Crist W, Gehan E, Ragab A, Dickman P, Donaldson S, Fryer C, et al. The third intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol.* 1995;13:610-30.
15. Poggio JL, Nagorney DM, Nascimento AG, Rowland C, Kay P, Young RM, et al. Surgical treatment of adult primary hepatic sarcoma. *Br J Surg.* 2000;87:1500-5.