

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Facultad de Medicina

TÍTULO:

HEMANGIOENDOTELIOMA ANÁLISIS Y ALTERNATIVAS DIAGNÓSTICAS Y
TERAPEÚTICAS.

Reporte de Caso Clínico del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito – Ecuador en el año 2016.

AUTOR:

Ricardo Alejandro Villamarín Batallas, estudiante del pregrado de medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

JUSTIFICACIÓN:

El caso clínico ha sido elegido tomando en cuenta que el hemangioendotelioma es una patología de aparición rara en nuestro medio, poco frecuente, y pobremente comunicada a nivel hospitalario nacional. Ha sido descrita en la literatura como una entidad que se encuentra dentro de la clasificación de Sarcomas de partes blandas, y en reportes de casos clínicos de forma anecdótica, representando menos de 4% de estos tumores.

RESUMEN:

El hemangioendotelioma es un tumor vascular que se deriva del endotelio el cual embriológicamente proviene del mesodermo, su agresividad es intermedia y suele aparecer de forma inusual en adultos, así como también en pacientes pediátricos, y por lo general se

relaciona con tumores de partes blandas, hueso y con menos frecuencia en pulmón e hígado. Excepcionalmente afecta a la dermis de la piel existiendo pocos casos descritos en este sitio.

Los tumores vasculares sin duda representan una gran desafío interdisciplinario en la medicina para un acercamiento diagnóstico acertado y así optar por opciones terapéuticas como intervenciones que favorezcan la condición del paciente afectado, logrando proponer un tratamiento que sea individualizado, razonado y que favorezcan en riesgo/beneficio al paciente y disminuya la incidencia de efectos indeseables que estos puedan tener.

IMPORTANCIA Y UTILIDAD:

La validez de este reporte radica en brindar información actual sobre los manejos del hemangioendotelioma, que como enfermedad inusual no se trata a menudo en centros hospitalarios de este país. Este tipo de enfermedades representan un gran desafío diagnóstico y terapéutico, así como de conocimientos médicos interdisciplinarios que fortalezcan las capacidades de razonamiento clínico así como ampliar los conocimientos de esta patología poco usual en nuestra comunidad y a la cual estamos expuestos como médicos.

PALABRAS CLAVE: Hemangioendotelioma, sarcoma de partes blandas, tumores vasculares, clasificación y descripción.

METODOLOGÍA:

La recolección de la información se realizará de los expedientes clínicos del Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital Oncológico de SOLCA – Núcleo de Quito, al igual que con la realización de una entrevista personal con el paciente. Con base de esto se aplicará un estudio de caso clínico de carácter exploratorio, con un diseño, de tipo descriptivo; con el objetivo de desarrollar una actualización de conocimientos en el aspecto tanto diagnóstico como terapéutico del hemangioendotelioma.

OBJETIVOS GENERALES

Analizar información relevante, actualizada, fundamentos teóricos, clasificación y conceptos básicos sobre las neoplasias vasculares en general, y hemangioendoteliomas, en particular; así como las estrategias diagnósticas y terapéuticas de tumores vasculares malignos para lograr realizar un tratamiento eficaz, minimizando la aparición de efectos secundarios indeseables y obtener el mayor beneficio terapéutico.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Analizar los aspectos más importantes dentro de los diferentes diagnósticos diferenciales de masas de tejido blando.
- Analizar el manejo, tanto clínico como quirúrgico durante la estancia hospitalaria.
- Valorar el tratamiento menos agresivo y con baja posibilidad de secuelas o reacciones adversas, como opciones terapéuticas en lesiones de esta índole, considerando que el pronóstico de respuesta terapéutica de la extremidad no es claro al haber pocos casos descritos.

INTRODUCCIÓN:

Los tumores vasculares constituyen un grupo de neoplasias que comparten un origen común con los componentes del sistema vascular, poseen múltiples y variadas presentaciones clínicas, características biológicas y opciones terapéuticas. Los más frecuentes son denominados hemangiomas infantiles y constituyen tumores de estirpe tanto benigna como maligna siendo esta última una patología de presentación inusual. (Farreras-Rozman, 21 de abril de 2015).

Los hemangiomas son el tumor más frecuente en los lactantes, presentándose en el 1 a 2% de los recién nacidos y en el 10% de los lactantes de raza blanca en el primer año de vida, con predominio en el sexo femenino (3 – 5 veces). El marcador inmunohistoquímico GLUT-1 diferencia los hemangiomas del resto de los tumores vasculares de aparición en los lactantes. (Rober M.Kliegman, 2013).

Para el caso de las personas adultas son los hemangiomas hepáticos con una prevalencia de aproximadamente 4-20% los más frecuentes. La gran mayoría de los hemangiomas son asintomáticos y de tamaño pequeño por lo cual suelen no tener mayor relevancia clínica. Sin embargo existen lesiones voluminosas, ocasionalmente múltiples, que generan sintomatología propia o alteraciones como el síndrome de Kasabach-Merritt y que motivan problemas tanto diagnósticos como de orden terapéutico. (Benavides Carlos, junio 2006).

El hemangioendotelioma es un tumor vascular que deriva del endotelio y, por lo general, aparece en partes blandas y hueso y con menos frecuencia en pulmón e hígado. Su incidencia es poco usual y no se cuenta con estadísticas de prevalencia o incidencia a nivel nacional. Están reconocidos varios tipos de hemangioendoteliomas: el hemangioendotelioma epiteloide, la variante de células fusiformes, el hemangioendotelioma kaposiforme, el hemangioendotelioma endovascular papilar maligno, el hemangiopericitoma, el angiosarcoma, y el sarcoma de Kaposi.

Hay cuatro formas epidemiológicas del Sarcoma de Kaposi, todas las cuales han sido relacionadas con la infección por HHV-8 (herpes virus tipo 8). El sarcoma de Kaposi epidémico es el tumor más frecuente que surge en las personas infectadas por el VIH y se manifiesta en adultos jóvenes de aproximadamente 30 a 45 años. El sarcoma de kaposi se considera una enfermedad definitoria de sida en los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención (CDC) en los Estados Unidos, antes del uso generalizado de la terapia

antirretroviral de gran actividad (TARGA), el sarcoma de Kaposi fue 20.000 veces más común en personas con SIDA que en la población general, aunque su incidencia ha disminuido sustancialmente desde la utilización de TARGA. (Jerome.E.Groopman,MD, 2016).

Los tipos histológicos de los tumores de partes blandas son variables, los subtipos histológicos hemangiosarcoma, linfangiosarcoma, y hemangiopericitoma maligno suelen clasificarse como sarcomas de partes blandas de origen vascular y representan menos del 5% de estos tumores en el adulto. (Martin D.Abeloff, J. E, 2005)

La variante de hemangioendotelioma epiteliode es un tumor vascular raro del adulto que suele ser multifocal se localizada frecuentemente en hígado o pulmón y tiene una tasa de mortalidad alta (35 y 65 %, respectivamente). Esto hace que algunos autores lo consideren como un tumor realmente maligno.

En el hemangioendotelioma epiteloide es característico el aspecto epiteliode de las células endoteliales neoplásicas y la tendencia a formar canales vasculares. Desde el punto de vista histológico los tumores se ubican en una zona limítrofe en cuanto a malignidad y expresan el antígeno del factor VIII, lo cual confirma su origen endotelial. (Anthony S.Fauci, 2009).

El hemangioendotelioma, con independencia de su localización, afecta a ambos sexos por igual y con frecuencia aparece en la edad media aunque se han comunicado casos en la infancia. No se han descrito factores predisponentes para su aparición. Clínicamente suele presentarse como una masa única en partes blandas en cualquier localización anatómica. Cuando se origina de componentes del sistema vascular y su localización es en pulmón, hígado y hueso tiende a ser multifocal. En algunos pacientes puede haber afectación

multiorgánica y visceral. No está muy claro si se debe a que el hemangioendotelioma tiene capacidad de aparición multicéntrica o si constituyen verdaderas metástasis a distancia.

REPORTE DEL CASO CLÍNICO:

Paciente masculino de 37 años, quien aproximadamente en el año 2012 y posterior a un antecedente traumático, presenta una masa de consistencia fibroelástica no dolorosa que mantiene un crecimiento lento en la extremidad inferior izquierda. Es estudiada en el 2014 en Hospital Oncológico de SOLCA Núcleo de Quito por biopsia abierta la cual es reportada como benigna. Posterior a la resección de esta misma recidiva luego de 5 meses con características similares a la anterior más adenopatías inguinales regionales y sangrado mínimo por la herida anterior, por estas razones acude al Hospital Delfina Torres en el año 2016 requiriendo limpieza quirúrgica, posterior a la cual aparece sangrado moderado a intenso que lleva a inestabilidad hemodinámica, por lo cual acude con familiar al hospital Carlos Andrade Marín en el año 2016 donde es estabilizado en el servicio de críticos de emergencia e ingresado al servicio de medicina interna para el estudio de dicha masa en miembro inferior izquierdo.

Al examen físico el paciente ingresa desorientado, con piel y mucosas pálidas y secas, con presencia de masa ulcerada de aproximadamente 10 cm de diámetro ubicada en el tercio medio de la extremidad inferior izquierda con presencia de sangrado activo, limitación funcional leve, pulsos distales presentes, llenado capilar de 3 segundos y adenopatías de 2 cm en región inguinal izquierda, sin alteraciones en el resto de aparatos y sistemas.

MARCO TEÓRICO:

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Los Sarcomas de partes blandas corresponden a un grupo de neoplasias que

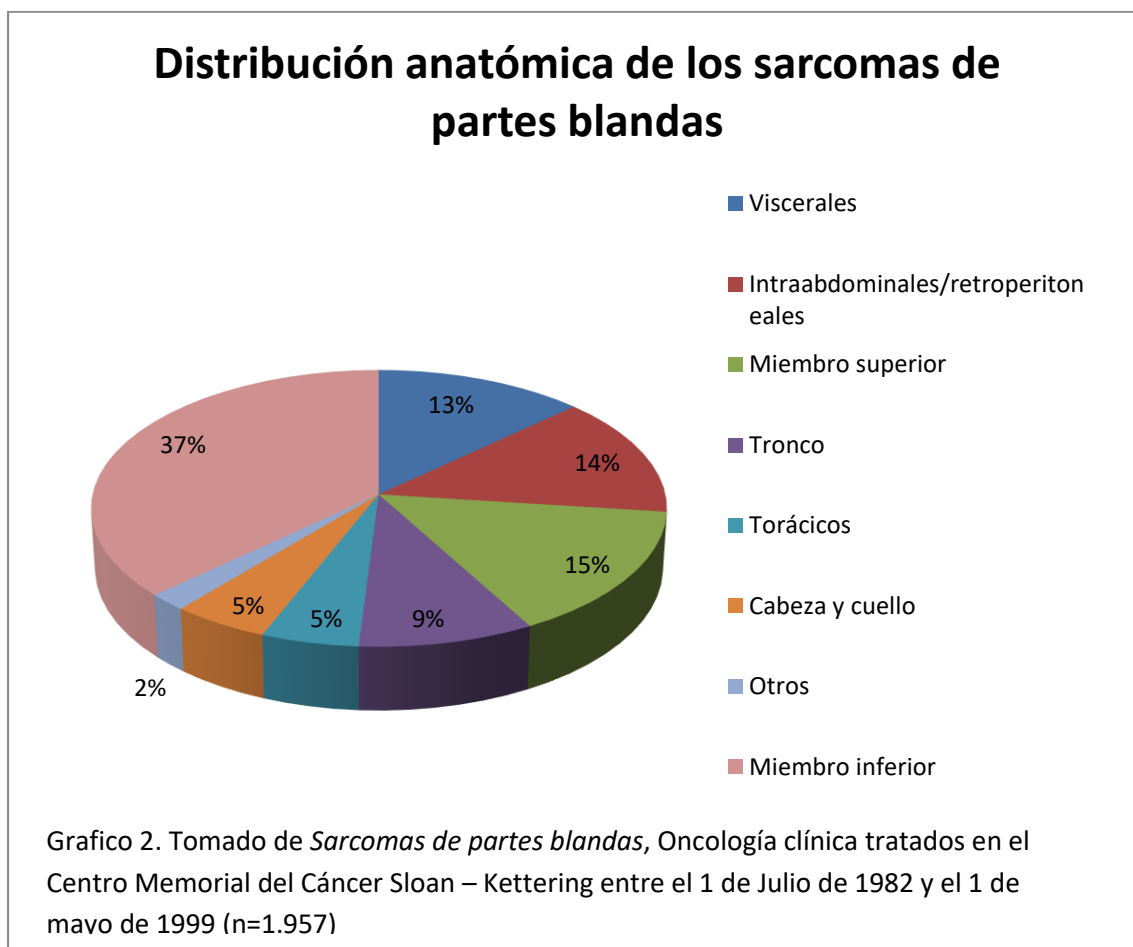
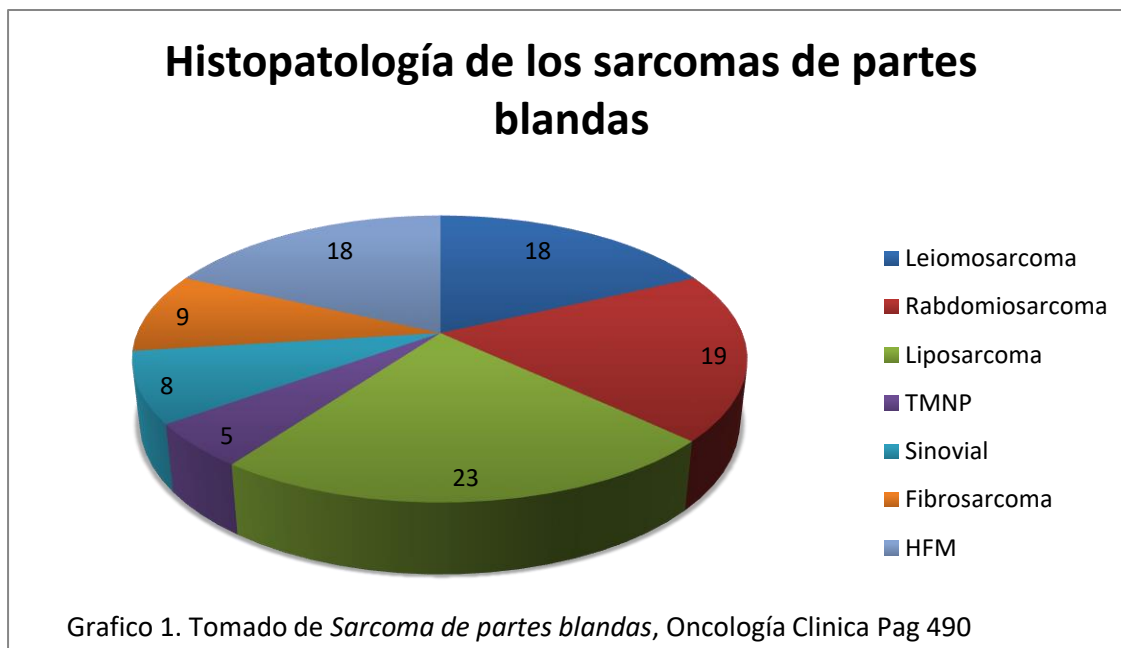
comparten su origen embriológico común de tejidos derivados del mesodermo o tejido mesenquimal. Una excepción son los neurosarcomas y el sarcoma de Ewing que se cree surgen de tejidos de origen ectodérmico pero también se encuentran dentro de esta clasificación. Estas neoplasias heterogéneas, relativamente raras también difieren desde el punto de vista anatomopatológico por su variedad histológica como por su evolución biológica. (Martin D.Abeloff, 2005)

Los tejidos blandos somáticos suponen el 75 % del peso corporal sin embargo las neoplasias de esta estirpe son raras, siendo el 1% de las neoplasias malignas en el adulto y representando un 10% de los tumores malignos infantiles. Los tejidos blandos son las partes no esqueléticas y no cartilaginosas del cuerpo, con exclusión de la piel y el sistema nervioso central e incluyen los músculos, el tejido adiposo, los tejidos fibrosos y sus vasos sanguíneos. Las neoplasias de tejidos blandos tienen una alta propensión a la recurrencia local y las metástasis originadas por tumores de esta estirpe por lo general se diseminan por vía hematogena y menos frecuentemente por vía linfática. De todos estos, el rhabdomyosarcoma constituye el 50% de todos los tumores derivados de partes blandas en niños menores de 15 años de edad. (Rostion, 2007)

EPIDEMIOLOGÍA:

Los tumores benignos de tejido blando son cien veces más frecuentes que los sarcomas de tejidos blandos. La tasa de incidencia anual internacional tiene un rango entre 1.4 a 5 casos por 100000 habitantes, sin embargo los modelos de incidencia varían considerablemente según el subtipo histológico. En un estudio realizado por el Centro Memorial del Cáncer Sloan-kettering (MSKCC) entre 1982 y 1992 se recolectó una base de datos de 1957 pacientes quienes ingresaron con diagnóstico definitivo de sarcoma de partes blandas, en quienes la mediana de edad fue de 50 años, teniendo una predilección levemente

mayor por los varones que por las mujeres (relación 2:1), de los cuales 90% eran de etnia blanca, el 6% de etnia negra y el 4% de otras etnias. (Singer.MD, 2011)



Gráficos de distribución histopatológica y anatómica de sarcomas de partes blandas, Oncología Clínica, 2da Edición, Sarcomas de Partes Blandas, paginas 489-490, Manual de la American Cancer Society 1996. (Gráficos G-1 - G-2).

ETIOLOGÍA:

La etiología de los sarcomas de partes blandas sigue siendo desconocida, aunque en los últimos años se ha implicado a factores genéticos, ambientales y iatrogénicos.

Entre los factores genéticos predisponentes a sarcomas de esta clase hay que destacar los asociados a enfermedades como la neurofibromatosis que favorecen en un 7-10% la aparición de neoplasias malignas de la vaina de los nervios periféricos. Los enfermos con síndrome de Gardner tienden a desarrollar tumores desmoides intra-abdominales así como poliposis por una mutación en la línea germinal del gen APC y una activación de la transcripción de oncogenes por la B-catenina. Las mutaciones de la línea germinal del gen supresor de tumores TP53 en los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni están genéticamente predisuestas a desarrollar cáncer a edades tempranas frecuentemente cáncer de mama, tumores cerebrales, carcinomas corticosuprarrenales y sarcomas de partes blandas; así como las mutaciones en el gen (Rb1) en pacientes pediátricos con retinoblastoma familiar siendo interesante que este gen no solo está mutado en los osteoblastomas asociados al retinoblastoma sino también se ha visto anomalías en este gen en osteosarcomas esporádicos, cáncer de mama, y sarcomas de partes blandas. (Martin D. Abeloff, 2005)

Los factores ambientales también han sido descritos como agentes predisponentes y se detallan más en la tabla #1.

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS – FACTORES RIESGO AMBIENTALES			
FACTOR	MEDIADOR	POBLACIÓN	COMENTARIO
Radioterapia	Radiación de Orto y megavoltaje.	Pacientes con radiación terapéutica.	Sobre todo Osteosarcoma, relación dosis respuesta.
Quimioterapia	Alquilantes: Ciclofosfamida, melfalan, procarbacin, nitrosurea, clorambucilo	Pacientes con cáncer pediátrico.	Mayor riesgo de Osteosarcoma según la exposición al fármaco.
Exposición a químicos	Ácidos fenoxiacéticos: diclorofenoxiacético, triclorofenoxiacético, 2metil4clorofenoxiacético.	Trabajadores forestales y agricultores	Exposición a herbicidas o defoliantes.
	Dioxina	Veteranos en Vietnam	No hay una relación demostrable con dioxina (agente naranja).
	Clorofenoles	Trabajadores serrerías	Angiosarcoma hepático
	Thorotrast	Pacientes con RX diagnósticas.	Angiosarcoma hepático
	Cloruro de vinilo	Trabajadores con este químico.	Angiosarcoma hepático
	Arsénico	Trabajadores de viñedos	Angiosarcoma hepático post exposición.
Linfedema Crónico		Pacientes post radiación, post quirúrgicos o con infección por filarias.	Síndrome de Stewart-Treves (linfangiosarcoma)

Tabla #1 asociación de factores ambientales con sarcomas de partes blandas, Oncología Clínica, Martin D.Abeloff 2005, 3ra edición, sarcomas de partes blandas, pagina 2574.

Las translocaciones cromosómicas son las anomalías citogenéticas más comunes en las neoplasias de partes blandas y en muchos casos responsables de la tumorigénia, así como también se han reportado deleciones cromosómicas que tienden a dar lugar a la pérdida de genes supresores tumorales mientras que las trisomías indican la presencia de un oncogén. Los reordenamientos cromosómicos sin duda también forman parte de una etiología que a lo

largo del tiempo han ayudado en el diagnóstico y pronóstico de algunas neoplasias de partes blandas. Como por ejemplo la translocación t(X; 18) (p11-q11) confirma el diagnóstico de sarcoma sinovial en casos poco diferenciados; o la translocación t(11;22)(q24-q12) en un tumor de células pequeñas, redondas, y azules apoya el diagnóstico de Sarcoma de Ewing (tumor neuroectodérmico primitivo). (Gerald P.Murphy, 1996).

FACTORES DE RIESGO:

Radiación

Los sarcomas de partes blandas es uno de los tumores más comúnmente asociados a la exposición a la radiación por su potencial sarcogénico. Los mecanismos moleculares de esta asociación no están totalmente esclarecidos. Sin embargo, el daño incompleto de la radiación a los tejidos normales puede resultar en respuestas mutagénicas y una proliferación desorganizada en la reparación celular que pueden desencadenar la aparición de esta estirpe tumoral. Estos son vistos a menudo en enfermedades que requieren radioterapia como tratamiento específico dentro de los cuales están incluidos el cáncer de mama, linfomas, cáncer genitourinario, y cáncer de cabeza y cuello. En un estudio de 130 pacientes con sarcoma primario asociado a radiación se obtuvo un intervalo medio entre la exposición a radiación y el desarrollo de un sarcoma en un tiempo de 10 años, este intervalo varia significativamente según el subtipo histológico teniendo así tumores con recurrencia a corto plazo de 4 años aproximadamente a los liposarcomas en un 30%, y a los de largo plazo 20 años aproximadamente los leiomiomas representando un 10%. Y dentro de subtipos promedio de aparición en 10 años tenemos el histiocitoma pleomórfico fibroso (26%), angiosarcomas (21%), fibrosarcomas (12%). (Singer.MD, 2011).

Linfedema crónico

El linfedema crónico ha sido establecido como un factor de riesgo asociado a la aparición de un linfangiosarcoma. La mejor asociación reconocida de esta patología es el linfedema generado en la axila y brazo en pacientes previamente mastectomizadas y postirradiadas descrito antiguamente por Stewart and Treves. Sarcomas avanzados similares han sido vistos en linfedema crónico causado por infección de filarias. Los mecanismos de este síndrome permanecen desconocidos, sin embargo una hipótesis basada en la proliferación de vasos linfáticos en el tejido edematoso es el bloqueo de los linfáticos que estimula factores de crecimiento y citoquinas produciendo la proliferación de vasos linfáticos. (Singer.MD, 2011)

Traumatismos

Los traumatismos se han visto como factores etiológicos asociados al desarrollo de sarcomas de partes blandas aunque estos están relacionas en su mayoría con el desarrollo de tumores desmoides, algunos autores sugieren también la asociación del trauma operativo que incluyen la cirugía de artroplastia como factor de riesgo para el desarrollo de un sarcoma de partes blandas pero su mecanismo de acción fisiopatológico aún no está realmente esclarecido. (Singer.MD, 2011).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La mayoría de pacientes con lesiones en extremidades asociadas a sarcomas de partes blandas acuden al médico en las semanas siguientes al descubrimiento de una masa indolora, que por lo general no muestra sintomatología adicional. Solo un 30% de los pacientes presenta una tumefacción dolorosa como manifestación clínica dominante; aunque muchos pacientes refieren un antecedente traumático el significado etiológico de esta no está

esclarecido, haciendo que el diagnóstico incorrecto más frecuente sea el de lipoma o hematoma. (Martin D.Abeloff, 2005)

En sarcomas retroperitoneales o viscerales la presentación clínica suele ser tardía hasta que el tumor ha alcanzado un tamaño considerable, siendo el síntoma inicial más frecuente el dolor abdominal que suele ser vago e inespecífico y en un 30% aparecen concomitantemente parestesias; la pérdida de peso solo es significativa en un 15% de los casos y el 40% de ellos se observan saciedad precoz, náuseas, y vómitos. La disfagia, las regurgitaciones, el dolor torácico retro-esternal y la pérdida de peso son molestias asociados en tumores esofágicos. Mientras que el dolor abdominal, hemorragias crónicas, obstrucción intestinal, perforación, rectorragia y tenesmo nos enfocan hacia tumores intestinales. (Gerald P.Murphy, 1996)

La exploración física debe incluir la evaluación del tamaño, la forma, la consistencia, la movilidad así como la relación del tumor con la fascia (superficial frente a profunda) y con las estructuras neurovasculares y óseas adyacentes. Ha de realizarse también una evaluación de los ganglios linfáticos regionales.

CLASIFICACIÓN:

Los sarcomas de partes blandas constituyen un gran reto diagnóstico ya que contienen más de 50 subtipos histológicos con características moleculares, histológicas, clínicas, pronósticas y terapéuticas individuales. Desde el punto de vista biológico los sarcomas de partes blandas se clasifican en dos grandes grupos: los de cariotipo simple y los de cariotipo complejo; los primeros corresponden a los sarcomas que tienen simples alteraciones genéticas como translocaciones, fusiones cromosómicas o mutaciones específicas. Estas alteraciones incluyen, mutaciones en el gen APC o B-catenina, las mutaciones activadoras del gen KIT o PDGFRA de tirosin cinasa en tumores de estroma gastrointestinal (GIST). El

segundo grupo constituye un grupo de sarcomas con genomas aberrantes y complejos en donde comúnmente están reconocidas las alteraciones en genes de ciclos celulares (oncogenes) TP53, MDM2, RB1, INK4alfa y en factores de crecimiento específicos. (Singer.MD, 2011)

En términos generales los sarcomas se pueden clasificar en los que surgen de tejido óseo y los que surgen en partes blandas. Estos a su vez se pueden dividir en viscerales (de los órganos digestivos, genitourinarios, o ginecológicos) y los que aparecen en partes blandas no viscerales (músculo, tendón, tejido adiposo, pleura, tejido conjuntivo, y endotelial).

Otra forma de clasificación es mediante su diferenciación teniendo: tumores adipocíticos, fibroblásticos, miofibroblásticos, fibrohistiocíticos, del músculo liso, pericíticos (perivasculares), tumores neuroectodérmicos primitivos, así como vasculares y óseos. La disponibilidad de pruebas con anticuerpos en análisis de inmunohistoquímica han permitido identificar la estirpe celular de manera fiable, obteniendo así el marcaje de proteínas con características de músculo liso (actina de músculo liso, desmina), músculo esquelético (actina específica del músculo, desmina y miogénina), de vasos sanguíneos (factor VIII, CD34, CD31) y tejido epitelial (antígeno epitelial de membrana y citoqueratinas). (Martin D.Abeloff, 2005)

La clasificación de tejidos de origen es por lo general la más utilizada, sin embargo cuanto menor es el grado de diferenciación anatomopatológica, es más difícil determinar el tejido de origen; por lo tanto, pueden encontrarse discrepancias de hasta el 25% entre el diagnóstico anatomopatológico inicial y el posterior de un revisor experto.

GRADO ANATOMOPATOLÓGICO:

El análisis del grado anatomopatológico nos proporciona información útil a la hora de predecir su comportamiento biológico así como para planificar el tratamiento, pero no nos proporciona información sobre el comportamiento clínico de los sarcomas. Es considerado el mejor indicador pronóstico metastásico individual. Existen varios sistemas para el cálculo de este pero el más utilizado es el sistema FNCLCC que utiliza tres parámetros: diferenciación celular, índice mitótico y cantidad de necrosis tumoral, teniendo de esta manera 3 grados anatomopatológicos. Siendo factores de mal pronóstico la aneuploidia del ADN, disminución de expresión del gen de susceptibilidad al retinoblastoma (Rb) adicionalmente del grado morfológico. (Gerald P.Murphy, 1996)

Normas para la gradación histológica de los Sarcomas	
Sarcomas de Bajo Grado	Sarcomas de Alto Grado
Buena diferenciación	Escasa celularidad
Hipocelularidad	Hipercelularidad
Estroma abundante	Estroma mínimo
Hipovascularización	Hipervascularidad
Necrosis mínima	Necrosis abundante
Índice Mitótico menos de 5 CGA	Índice Mitótico más de 5 a 10 CGA

Grado Histológico (G)	
GX	El G.H no puede valorarse.
G1	Bien Diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrementemente diferenciado
G4	Indiferenciado

Tablas del grado anatomopatológico en sarcomas de partes blandas, oncología clínica, sarcomas, Comité Conjunto Estadounidense de Cáncer, pagina 495. (T2-T3).

Entre los sistemas de estadificación de malignidad se encuentra el propuesto por el COINDRE en donde se toma en cuenta: el grado de diferenciación, la extensión de la necrosis y el índice mitótico. (Rostion, 2007)

SISTEMA-COINDRE para determinar el grado de malignidad.	
Grado 1 (G1)	Tumor Bien diferenciado, ausencia de necrosis, índice mitótico menor a 5, no atipia celular. (Liposarcoma, leiomiosarcoma bien diferenciados, condrosarcoma esquelético).
Grado 2 (G2)	Índice mitótico menor de 5 a 10 x campo, ausencia de marcada atipia nuclear o celularidad, menor de 15% de necrosis. (Fibrosarcoma y hemangiopericitoma maligno sin importar celularidad o índice mitótico).
Grado 3 (G3)	15% o más de necrosis, índice mitótico mayor de 5 a 10 x campo, atipia celular marcada. (liposarcoma pleomorfo, sarcoma alveolar).

Tabla de estadificación maligna según el sistema de Coindre, (Tumores de partes blandas no rhabdomyosarcomas, Tumores en niños, Carmen Gloria Rostion 2007, (T4).

ESTADIAJE:

Los sarcomas de partes blandas requieren de un sistema de estadificación que proporcione información pronóstica sobre la capacidad de recidiva y metastásica del tumor, permitiendo realizar una correlación entre el grado histológico de la muestra con el basado por el TNM para un mejor estudio en el estadiaje de estas neoplasias. Al comparar el grado anatomopatológico con el TNM el sistema de identificación propuesto es el de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) el cuál se basa en cuatro variables grado histológico, tamaño del tumor, afectación de los ganglios linfáticos regionales, y presencia de metástasis a distancia. (Martin D. Abeloff, 2005)

Sistema de estadificación para Sarcomas de partes blandas de la AJCC	
T1	Igual a 5 cm.
T1 a	Superficial con respecto a la fascia muscular.

T1 b	Profundo con respecto a la fascia muscular.
T2	Mayor de 5 cm.
T2 a	Superficial con respecto a la fascia muscular.
T2 b	Profundo con respecto a la fascia muscular.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
Mx	No se puede evaluar metástasis a distancia.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.

Sistema de estadificación para Sarcomas de partes blandas de la AJCC				
Agrupación por estadios				
Estadio 1 A	G 1	T1 a – b	N0	M0
Estadio 1 B	G 1	T2 a – b	N0	M0
Estadio 2 A	G 2	T1 a – b	N0	M0
Estadio 2 B	G 2	T2 b	N0	M0
Estadio 3	G 3 – 4	T1 - T2 b	N0	M0
Estadio 4	Cualquier G	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M1

Sistema de estadificación de sarcomas de partes blandas de la AJCC, Oncología Clínica, página 2582,2005, (T5).

Adicionalmente al estadio se debe tener en cuenta factores pronósticos de malignidad y recidiva que a lo largo del tiempo se han investigado y se relacionan con el pronóstico clínico-patológico que deben ser evaluados de manera simultáneamente y estos incluyen: tamaño tumoral mayor de 5 cm, borde tumoral positivo microscópicamente, profundidad, grado histológico alto, cirugía conservadora de la extremidad, márgenes quirúrgicos

insuficientes, recidiva local, metástasis, supervivencia relacionada con la enfermedad, también factores moleculares como mutaciones en el gen (P53), hiperexpresión del antígeno (Ki-67), supresión del gen (Rb) y translocaciones cromosómicas específicas. (Martin D.Abeloff, 2005)

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 37 años, nacido en Tulcán y residente en San Pedro de Huaca (Carchi), soltero, instrucción primaria completa, albañil, católico, grupo sanguíneo ORH positivo.

Fecha de ingreso a Medicina interna: 07/03/2016

Fecha de egreso de Medicina interna: 28/04/2016

Antecedentes Patológicos Personales:

- No refiere

Antecedentes Quirúrgicos:

- Excéresis de masa en muslo izquierdo hace 3 años en el Hospital de SOLCA - Núcleo de Quito.

- Biopsia abierta de masa tumoral hace 3 años en el Hospital de SOLCA – Núcleo de Quito.

Alergias:

- Yodo

Hábitos:

- Miccionales: 3 veces al día.

- Defecatorios: 1 vez cada 2-3 días con dificultad.

- Sueño: dificultad para conciliar el sueño hace 1 año y medio, duerme 4 a 5 horas aproximadamente.

- Tabaco: Consumía 5 u/día, desde los 22 años, deja hábito hace 4 años

- Alcohol: Ocasional hasta llegar a la embriaguez, desde los 20 años, deja hábito hace 1 año

- Exposición a químicos:

Exposición a herbicidas que no especifica desde los 16 años hasta los 25 años al trabajar en una finca con sembríos de papas.

Humo de leña en la niñez, exposición por aproximadamente 10 años.

MOTIVO DE CONSULTA: Masa en muslo izquierdo.

ENFERMEDAD ACTUAL:

Paciente masculino de 37 años refiere que hace 4 años aproximadamente presenta la aparición de una masa en la cara interna del muslo izquierdo a nivel del tercio medio que ha incrementado su tamaño con el paso del tiempo llegando a un diámetro aproximado de 5cm x 3cm, de consistencia semi-blanda, no dolorosa, sin calor en la zona, no pigmentada, sin movilidad, sin vascularización aparente, sin úlcera, de bordes regulares, que no causa mayor molestia y sin síntomas adicionales; como causa aparente el paciente refiere un trauma directo en el muslo izquierdo con bloque de cemento por caída de 1 metro de altura al estar trabajando.

Esta lesión al paso de 5 meses logra un tamaño de aproximadamente 7cm de diámetro provocando dolor tipo punzante, de inicio insidioso, localizado, que posteriormente se irradia hacia región distal por la extremidad inferior izquierda, presentando limitación para flexionar la pierna, y dificultad parcial para la marcha especialmente al trotar.

Después de aproximadamente 8 a 10 meses la lesión tumoral llega a un tamaño de 12 cm de diámetro, acompañada de calor local, se intensifica el dolor EVA: 7/10 en miembro inferior izquierdo así como marcada limitación funcional, pese a esto sigue trabajando con estas molestias por dos meses más hasta que acude al hospital del IESS de Ibarra en donde

proceden al control sintomático con analgésicos y derivan al Hospital Oncológico de SOLCA – Núcleo de Quito.

En el hospital de SOLCA – Núcleo de Quito es valorado por el servicio de emergencia y se decide ingreso al servicio de Oncología Clínica. Se realiza biopsia abierta de la masa tumoral. El reporte histológico de la biopsia con fecha del 11/03/2014 refiere lo siguiente: "LESION EN MUSLO IZQUIERDO, CONSISTENTE CON HEMATOMA CRÓNICO TROMBOSADO EN FASE DE RECANALIZACIÓN, por lo cual realizan su resección y posteriormente dan el alta con terapia antibiótica y analgésica, con diagnóstico de histopatología de la masa extirpada con fecha del 14-03-2014 que reporta: " TROMBOSIS DE VENA FEMORAL SUPERFICIAL EN 1/3 DISTAL HEMATOMA INTRAMUSCULAR CON CAMBIOS DE ATROFIA, FIBROSIS QUISTICA Y REACCION CRONICA HISTOCITARIA HEMATOMA POST TRAUMA NEGATIVO PARA MALIGNIDAD".

En ese entonces el paciente refiere tener un peso aproximado de 153 lb.

Cinco meses posterior a la operación, el paciente presenta recidiva de la masa tumoral en el mismo sitio de la anterior con características similares, de aproximadamente 6 cm, de consistencia blanda, ligeramente adherida, levemente móvil, de bordes regulares, de crecimiento rápido en comparación con la evolución de la lesión anterior, llegando a alcanzar los 10 cm en aproximadamente 4 meses, dolorosa, de coloración rojiza brillante, calor local, con herida lineal por procedimiento de excéresis anterior con sangrado mínimo. Concomitantemente el paciente refiere hiporexia, astenia, pérdida de peso de 18,2 kg (28% del peso total) en aproximadamente 4 meses por lo cual acude al Hospital público de Tulcán donde asignan cita para la especialidad de Cirugía Vascular para luego de 3 meses , razón por la cual busca otra casa de salud, decidiendo acudir por recomendación de familiares al

Hospital Delfina Torres de Esmeraldas a la especialidad de cirugía vascular donde se realizan limpieza quirúrgica y toman muestra para biopsia, pero el reporte histopatológico de la misma no se realiza debido a que según información verbal que le proporcionaron en el hospital de Esmeraldas "las muestras fueron insuficientes". Es dado de alta con el mismo diagnóstico anterior dando indicaciones de caminata y acudir a casa de salud más cercana a su domicilio en caso de aparecer sangrado.

Posterior a su egreso del hospital Delfina Torres de Esmeraldas el paciente refiere que presenta fiebre no cuantificada y persiste con astenia, disnea grado II, hiporexia, baja de peso no cuantificado y sangrado persistente y abundante de la masa tumoral, ocho días más tarde acude al servicio de Emergencia del Hospital HCAM, ingresa el 01 de marzo del 2016 con anemia aguda y pérdida de la conciencia que requirió estabilización hemodinámica por shock hipovolémico en el servicio de Críticos de Emergencia con 11 paquetes globulares, mas limpieza quirúrgica realizada por cirugía vascular.

Examen físico de ingreso a Emergencia HCAM:

PA: 80/ 50 mmHg, FC: 115 lpm, STO2: 90 % FIO2: 0.25 % FR: 20/min

Paciente desorientado en persona, tiempo y espacio.

Piel: pálida, mucosas pálidas, secas.

Cuello: no adenopatías, no soplos, no masas palpables no ingurgitación yugular.

Tórax: Buena mecánica ventilatorio no uso de músculos accesorios ni retracción subcostal, no adenopatías supraclaviculares o axilares palpables.

Cardiopulmonar: corazón rítmico, sincrónico, taquicárdico, no ausculto soplos.

Murmullo vesicular disminuido audible, no ruidos agregados.

Abdomen: suave, depresible, no doloroso, no preciso visceromegalia, ruidos hidroaéreos presentes.

Extremidades: presencia de vendaje por encima de la rodilla en miembro inferior izquierdo, húmedo hemático que mancha sabana, limitación funcional leve, pulsos distales presentes, llenado capilar de 3 segundos adenopatías de 2 cm en región inguinal izquierda, de consistencia firme, no dolorosas, no adheridas a planos profundos, regulares.

Analítica de Exámenes:

Leucocitos (WBC).....: 3,93
 Hemoglobina (HGB).....: 4,6
 Hematocrito (HCT).....: 15,2
 Plaquetas.....: 622,000
 Neutrófilos %.....: 50,1
 Tiempo de Protrombina (TP).....: 16,2
 Tiempo de trombolastina (TTP).....: 34,5
 INR.....: 1,48
 CREATININA.....: 0,6
 GLUCOSA.....: 76
 CLORO.....: 104
 POTASIO.....: 4,0
 SODIO.....: 140

Posterior a la reanimación dada en este servicio y con signos vitales estables se solicita valoración por medicina interna y oncología clínica para estudio de masa en muslo izquierdo.

Es ingresado para estudio al servicio de Medicina Interna el 7 de marzo del 2016. A su ingreso al piso el paciente persiste con sangrado activo de la lesión por lo que se continúa

estabilizando con paquetes globulares, y cristaloides con controles diarios de hemoglobina / hematocrito más curaciones diarias.

El paciente es valorado por parte de Oncología Clínica, pero al no tener diagnóstico histopatológico con estirpe celular determinado es dado de alta por ese servicio ya que no es posible dar tratamiento oncológico activo y se sugiere valoración por traumatología o cirugía oncológica

Examen Físico de ingreso a Medicina interna:

PA: 100/63 mmHg, FC: 92 lpm, SO₂: 93 % FIO₂: 0.21 %, T°:36.4

Paciente despierto orientado en tiempo espacio y persona.

Piel: Pálida, mucosas orales secas.

Cuello: no adenopatías, no soplos, no masas palpables.

Corazón: rítmico, audible, no se ausculta soplos.

Tórax: murmullo vesicular disminuido audible, no ruidos sobreañadidos, buena mecánica respiratoria, sin uso de musculatura accesorio, no adenopatías supraclaviculares o axilares palpables.

Abdomen: Suave, depresible, no doloroso, no preciso visceromegalia, ruidos hidroaéreos presentes.

Extremidades: Presencia de masa elevada ulcerada sangrante de aproximadamente 5cm con vendaje en tercio medial del miembro inferior izquierdo, por encima de la rodilla húmedo hemático, impotencia funcional leve, pulsos presentes, llenado capilar 3 segundos. Adenopatías no mayores de 2 cm en región inguinal izquierda, de consistencia firme, no dolorosas, no adheridas a planos profundos, regulares.

Analítica de Exámenes de Ingreso a Medicina Interna – (07/03/16):

Leucocitos (WBC).....: 5.55

Hemoglobina (HGB).....	: 8.5
Hematocrito (HCT).....	: 26.8
Volumen corp. Medio (MCV).....	: 84.80
Conc.media hemoglobina (MCH).....	: 26.9
Conc.corp.media (MCHC).....	: 31.7
Volumen Medio Plaquetario (MPV).....	: 8.5
Monocitos.....	: 0.43
Eosinófilos.....	: 0.05
Linfocitos.....	: 1.35
Neutrófilos.....	: 3.72
Basófilos.....	: 0.00
Plaquetas.....	: 578.000
Recuento de glóbulos rojos.....	: 3.10
Monocitos %.....	: 7.7
Eosinófilos %.....	: 0.9
Linfocitos %.....	: 24.3
Neutrófilos %.....	: 67.1
Basófilos %.....	: 0.0
Ancho distribución G.R.C.V%.....	: 17.3
Glucosa.....	: 83
Cloro.....	: 107
Potasio.....	: 4.3
Sodio.....	: 142
Urea.....	: 6.8
Creatinina.....	: 0.6

TP.....: 16.2

INR.....: 1.48

DIAGNOSTICOS DE INGRESO:

- Tumor de partes blandas a descartar hemangioendotelioma vs sarcoma
- Shock hipovolémico
- Hematoma post quirúrgico con sangrado activo

DESCRIPCION DEL DIAGNÓSTICO

Durante su estadío en el servicio de Medicina Interna se mantiene álgico con dolor tipo punzante localizado en la masa tumoral EVA 6/10, mantiene sangrado activo el cual es compensado diariamente con cristaloides y transfusiones sanguíneas de 2 paquetes globulares de 4 a 5 veces por semana en promedio, manteniendo presiones arteriales en valores limítrofes bajos PA: 90/50 mmHg, FC:88 lpm , FR: 18/min, y valores de hemoglobina y hematocrito que varían entre 8,2 a 9,5 y 28 a 35 respectivamente entre día y día. Para el estudio de la masa es valorado por Onco-traumatología el 12/03/2016 quienes toman muestras para biopsia y también revisan estudios imagenológicos actualizados en los cuales se reporta:

TC DE TORAX:

No se observan lesiones nodulares ni focos de consolidación en el parénquima pulmonar. Ganglio de menos de un centímetro de diámetro a nivel torácico 4R. Corazón y grandes vasos sin alteraciones. No hay derrame pleural.

TC DE ABDOMEN Y PELVIS:

Estudio limitado por no ser contrastado. Hígado con discreto incremento en su tamaño, sin lesiones ocupantes de espacio.

Vesícula, vías biliares, páncreas, bazo y riñón derecho sin alteraciones. Riñón izquierdo con un quiste cortical hacia el polo inferior de 2cm de diámetro mayor. Estómago no valorable. adenomegalia de características infiltrativas en cadena inguinal profunda izquierda.

RM DE MIEMBRO INFERIOR IZQUIERDO:

Reporta: Lesión hiperintensa en tercio medio de miembro inferior izquierdo impresiona colección vs masa dependiente de musculo probable sarcoma, no invasión ósea.

GAMAGRAFIA OSEA: 23 DE MARZO DEL 2016

Foco hipercaptante en proyección de diáfisis de fémur izquierdo en su tercio medio, en relación con antecedentes. Resto del estudio con distribución fisiológica del trazador acorde a la edad. Riñones en situación usual de apariencia normal.

Comentario: La imagen en tercio medio de fémur izquierdo, deberá correlacionarse con estudio morfológico para su mejor caracterización. Resto del estudio sin evidencia de lesiones óseas vinculables.

ANGIOTAC DE MIEMBROS INFERIORES:

En región inguinal izquierda, paquete vascular firmemente adherido a masa tumoral en toda su extensión, anatomía vascular distorsionada desde origen de vasos femorales arterias nutricias tumorales a expensas de arteria femoral superficial.

Se interrumpe el procedimiento por presentar signos de urticaria en cuello y dificultad respiratoria en el paciente, por lo cual se administra 100mg de hidrocortisona IV y loratadina 10mg cediendo la sintomatología aguda.

El 11/04/2016 es valorado por el servicio de cirugía vascular quienes al objetivar persistencia del sangrado indican realizar embolización de las ramas vasculares nutricias del tumor.

El 12/04/2016 se realiza embolización guiada por ecografía y TC con esclero-espuma a base de polidocanol al 3%, a nivel de vena que alimentan masa en muslo, mas vendaje compresivo de toda la extremidad.

Hallazgos: Lesión expansiva de tejidos blandos, en el espesor muscular y tejido celular subcutáneo, a nivel del tercio medio - inferior del muslo izquierdo, con reacción perióstica y engrosamiento cortical de la cara medial de la diáfisis femoral correspondiente. Dicha lesión mide aproximadamente 15x8-5x9cm, siendo su eje mayor el longitudinal. Se identifica vascularización peritumoral, marginal de predominio por femoral profunda en su borde lateral y por femoral superficial en el medial, a través de pequeñas arterias laterales musculares. Se emboliza totalmente el componente femoral profundo y el superior del aporte femoral superficial.

Conclusión: Embolización endovascular parcial de lesión tumoral hipervasculada, en el tercio medio - inferior del muslo izquierdo.

Tomando en cuenta la existencia de masa tumoral previamente visualizada en exámenes imagenológicos, se estudia por biopsia abierta la cual reporta:

BIOPSIA: 15/03/2016 "CURETAJE DE MUSLO IZQUIERDO"

Estudio Microscópico:

Neoplasia vascular muestra proliferación de vasos alargados revestidos por células endoteliales prominentes hipercromáticas con una mezcla de células endoteliales epiteloideas,

el estroma circundante presenta fibrosis, hemosiderofagos y linfocitos. Se acompaña de fibrina y necrosis

Imunohistoquímica:

CD31: positivo en células endoteliales tumorales

CD34: no hay reactivo

FVIII: no hay reactivo

D240: positivo en células endoteliales tumorales

KI67: no hay reactivo

Diagnósticos Patológicos Finales: Hemangioendotelioma Mixto

“Con este resultado se puede concluir que paciente presenta cuadro de lesión tumoral compatible con Hemangioendotelioma Compuesto. Se discutirá caso en staff médico para tomar decisión terapéutica. Requiere valoración por Oncología Clínica para manejo integral”
(Nota de historia clínica).

"CANAL MEDULAR" 15/03/2016

Se recibe dos fragmentos irregulares rojizos, friables de tejido blando que miden entre 0.9 y 1.1 cm.

Estudio Microscópico:

Tejido conectivo adiposo con infiltrado inflamatorio conformado por linfocitos, células plasmáticas y algunos neutrófilos. No se observa medula ósea

Diagnósticos Patológicos Finales: Biopsia de canal medular, tejido conectivo adiposo, inflamación crónica activa, no se observa medula ósea.

"TEJIDO DE CARA LATERAL DE FEMUR" 15/03/2016

Se recibe seis fragmentos irregulares rojizos de tejido blando que miden entre 0.4 y 1.2 cm.

Estudio Microscópico:

Fascículos de musculatura estriada y estructuras vasculares y nerviosas sin alteraciones morfológicas.

Diagnósticos Patológicos:

Músculo estriado y estructuras vasculares y nerviosas sin patología.

RECOMENDACIONES DIAGNOSTICAS:

Métodos Imagenológicos:

TC: Es la modalidad más comúnmente utilizada para descartar metástasis pulmonares, pleurales o mediastínicas que son el sitio más común de metástasis en tumores malignos de tejido blando. Así como también para el estudio de extensión y compromiso de tejidos adyacentes en sarcomas de tejido blando. (Singer.MD, 2011)

La RM contrastada es el método más utilizado en la determinación de la enfermedad local y regional al igual que la tomografía. Nos permite distinguir con mayor exactitud las densidades de diferentes tipos de tejidos. (Rostion, 2007)

PET-CT: esta modalidad de examen siempre debe ser relacionada con exámenes histológicos, características clínicas, y exámenes de laboratorio para su mejor interpretación y nos proporciona información útil del pronóstico vital individual de pacientes con dificultad de diagnóstico entre tumores benignos y sarcomas de partes blandas de bajo grado. Ya que nos permite descartar metástasis a distancia por la presencia de focos hipercaptantes de FlurodeoxiGlucosa. También ha sido usado como un predictor de respuesta al tratamiento de

quimioterapia adyuvante en pacientes con sarcomas de partes blandas con un valor predictivo positivo de 92% con el objetivo de continuar, discontinuar o cambiar ciertos manejos terapéuticos. (Singer.MD, 2011)

Biopsias:

El procedimiento de elección para la obtención de tejido sospechoso de sarcoma de tejido blando es la biopsia incisional, esta técnica proporciona una cantidad de tejido adecuado para su estudio sin alterar los planos tisulares que rodean al tumor dejando intacto el volumen tumoral ayudando así a que posteriormente pueda realizarse la escisión local amplia. Sin embargo, en ocasiones se necesita una reevaluación con una cantidad mayor de tejido para el diagnóstico, caso en el cual la técnica de biopsia abierta es la adecuada. (Rostion, 2007)

Se recomienda la comparación del tejido biopsiado por un patólogo experto en un centro regional de sarcomas ya que existe un margen de error del 25% entre el diagnóstico patológico inicial y el posterior dado por un revisor experto. (Martin D.Abeloff, 2005)

En general debe biopsiarse cualquier masa de partes blandas que aparezca en un adulto que sea o no sintomática, que crezca, que sea de más de 5 cm de diámetro, y que persista por más de 6 semanas. (Martin D.Abeloff, 2005)

En las lesiones de las extremidades, el estudio clínico debe ir dirigido a determinar la localización, el tamaño aproximado, y la profundidad en relación con la fascia del tumor. También debe valorarse un posible compromiso óseo o neurovascular y el estado de los ganglios linfáticos regionales. (Gerald P.Murphy, 1996)

Además del estudio histológico habitual con microscopía óptica, en tumores vasculares se deben realizar estudios completos de Inmunohistoquímica, microscopía electrónica y citogenética para un mejor enfoque diagnóstico. (Gerald P.Murphy, 1996)

DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO:

JUNTA MULTIDISCIPLINARIA:

Con diagnóstico de hemangioendotelioma compuesto establecido por biopsia, el día 13/04/2016 en junta multidisciplinaria conformada por Cirugía Vasculuar, Patología, Oncología Clínica, Medicina Interna se concluye lo siguiente:

“Se trata de un tumor con proliferación vascular y características de agresividad local al momento con un ganglio de 4 cm inguinal izquierda que impronta a vejiga sin evidencia de actividad tumoral, tampoco en otros órganos y sistemas, se requiere resolución quirúrgica de momento clínico actual con excéresis de la masa del muslo izquierdo, en primera intención pero con alto riesgo de cirugía ablativa a nivel de desarticulación de cadera en el caso de que ocurra una lesión severa al paquete neurovascular principal (arteria femoral superficial, vena femoral y/o pérdida considerable de sustancia muscular dada las características de la localización”.

“Para la cirugía se necesita un equipo multidisciplinario conformado por cirugía vascular, ortopedia oncológica y cirugía oncológica y el paciente debe conocer y firmar el consentimiento informado, caso contrario no podemos ofrecer más alternativas y se sugiere realizar biopsia guiada por eco de ganglio inguinal izquierdo”. (Nota de historia clínica)

“La presentación de estos tumores es muy poco frecuente (1 caso por 100000 habitantes según reportes de literatura), y ya que el panel de inmunohistoquímica no se encuentra completo, se requiere ampliación del panel para confirmación diagnóstica, en principio el

manejo de estos tumores es quirúrgico, con comportamiento metastásico incierto y altas tasas de recurrencia local. Debido al reporte de enfermedad ganglionar de localización inguinal izquierda el tratamiento quirúrgico debería incluir vaciamiento ganglionar de ser factible. En caso de que no sea factible la intervención quirúrgica como abordaje primario lo cual se recomienda en la literatura, deberá considerarse tratamiento oncológico con paclitaxel - bevacizumab u otros esquemas factibles reportados en informes de caso de forma anecdótica con tasas de respuesta pobremente conocidas y previa confirmación histopatológica de diagnóstico establecido". (nota de historia clínica).

PACLITAXEL:

El paclitaxel pertenece a una clase de agentes quimioterapéuticos llamados taxanos. Fue aislado de la corteza del tejo del Pacífico, (*Taxus brevifolia*), y muestra una actividad antitumoral frente a diversos tipos de tumores. El paclitaxel se utiliza para tratar a muchos tipos de cáncer incluyendo, cáncer de mama, cánceres cervicales, endometriales, ováricos, del pulmón, de la vejiga, de la cabeza y del cuello, sarcoma de Kaposi, y leucemia.

Mecanismo de acción: el paclitaxel es un fármaco antimicrotúbulos que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización. Esta estabilización inhibe la dinámica de reorganización normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitótica e interfase. Además, paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y de husos múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

Farmacocinética: después de la administración intravenosa de paclitaxel, las concentraciones plasmáticas del fármaco se reducen de forma bifásica. El rápido declive inicial representa la distribución al compartimento periférico y la eliminación del fármaco. La

fase posterior se debe, en parte, a un flujo de salida relativamente lenta de paclitaxel desde el compartimento periférico.

El paclitaxel se une extensamente a las proteínas del plasma (89-98%). La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó a la unión del paclitaxel a las proteínas.

El metabolismo de paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y CYP3A4. La principal ruta metabólica en humanos es el metabolismo de paclitaxel a 6-hidroxi paclitaxel mediado por CYP2C8.

Reacciones Adversas: El efecto adverso más frecuentemente significativo fue la mielosupresión. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante > 7 días. Se detectó trombocitopenia en el 11% de los pacientes.

BEVACIZUMAB

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, fue la primera molécula aprobada por la FDA dirigida específicamente a la angiogénesis. Como único fármaco retrasa la progresión del adenocarcinoma renal y, en combinación con quimioterapia citotóxica, trata de manera eficaz los cánceres pulmonar, colorectal y mamario.

Mecanismo de acción: El bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, se inhibe el crecimiento del tumor.

Farmacocinética: El bevacizumab se administra en perfusión intravenosa, durante 30 a 90 minutos. La farmacocinética del bevacizumab es lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg. Después de una dosis única de bevacizumab de 0.1– 10 mg/kg se observan unas concentraciones máximas de 2.8–284 $\mu\text{g/mL}$. El área bajo la curva oscila entre 31 a 87 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ después de una dosis de 0.3-mg/kg a 2480–6010 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ después de una dosis de 10-mg/kg.

Contraindicaciones y precauciones:

El bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, con hipersensibilidad a otros anticuerpos humanizados o anticuerpos recombinantes humanos y en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC. El bevacizumab está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de hemoptisis, metástasis cerebrales, o diátesis hemorrágicas.

Los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto y con un proceso inflamatorio intra-abdominal pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con bevacizumab y quimioterapia. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

EXAMENES DE LABORATORIO:

Los resultados de marcadores tumorales y virales solicitados por el servicio de medicina interna fueron:

Marcadores Tumorales / Virales: 2016/04/13:

Antígeno Carcino Embrionario CEA.....:	0.81	0 – 10
CA-125.....:	873.20	1 - 35
CA 19-9.....:	4.62	0 - 39
CA 15-3.....:	27	0 - 51
VDRL.....:	NO REACTIVO	
HIV 1+2.....:	0.65	
Fosfatasa – Alcalina.....:	276	0 - 270
GGT.....:	262	8 - 61
Citomegalovirus IGG.....:	237.40	
Citomegalovirus IGM.....:	0.16	
Hepatitis C.....:	0.08	
PCR.....:	0.10	

CIRUGÍA:

El día 19/04/2016 se realiza la resección de la masa tumoral con un equipo interdisciplinario. El reporte postoperatorio menciona lo siguiente:

- Ganglios necróticos en región inguinal izquierda
- Paquete vascular firmemente adherido a masa tumoral en toda su extensión.
- Anatomía vascular distorsionada desde origen de vasos femorales
- Arterias nutricias tumorales a expensas de arteria femoral superficial.
- Abundante cantidad de coágulos de mal olor
- Tejido muscular friable

Procedimiento Vascular:

- Diéresis parainguinal izquierda que profundiza hasta vaina femoral
- Identificación, disección e individualización con cintas de hilera de arteria y vena femorales.
- Control vascular atraumático proximal y distal de arteria femoral común.
- Diéresis descrita por ortopedia Oncológica
- Identificación disección e individualización de arteria femoral superficial y profunda con liberación parcial de tejido fibroso que adhiere paquete vascular a superficie tumoral.
- Control de hemostasia con puntos hemostáticos de prolene y pega biológica.
- Procedimiento realizado por ortopedia oncológica.

Complicaciones:

- Difícil liberación de los principales vasos sanguíneos del tumor
- Sangrado: 1500cc.

En el transquirúrgico se transfunde 2PG y se infunde 2L de SS 0.9% con diuresis en el transquirúrgico de 900ml, al final del procedimiento paciente con hidratación total de 3L + 3PG.

BIOPSIAS POST-CIRUGÍA:

El servicio de histopatología reporta:

"Ganglio inguinal izquierdo"

Se recibe dos formaciones nodulares que miden entre 1.5 x 1 cm y 2 x 1 cm, de superficie externa marrón lisa. Al corte superficie interna grisácea.

Diagnóstico patológico descriptivo: Ganglio inguinal izquierdo, hiperplasia nodular negativo para metástasis 0/2.

"Tumor de muslo"

Se recibe fragmento irregular de tejido blando que pesa 500 g , mide 20 x 11 x 9cm. Viene marcado con hilos de reparo que indican (2 hilos largos) borde lateral, (1 hilo largo) proximal (2 hilos cortos) borde posterior una de sus caras está cubierto parcialmente por elipse de piel que mide 14.5 x 4 cm. En la cara epidérmica se identifica cicatriz blanquecina que mide 7 x 0.5 cm. La otra cara está totalmente desgarrada con áreas necróticas friables donde se identifica un segmento de músculo que mide 7 x 3.5 cm. El tejido necrótico está comprometiendo todos los bordes quirúrgicos. Adicionalmente en el mismo recipiente se reciben 4 fragmentos irregulares de tejido blando que en conjunto pesan 140 g, miden entre 4 x 3 y 10 x 6 cm.

Estudio microscópico:

Neoplasia vascular infiltrante, pobremente circunscrita con una mezcla de componentes en patrón retiforme y epiteloide; se observa canales vasculares arborizantes en disposición angiocéntrica y con presencia de células endoteliales hipercromáticas con prominente infiltrado linfocitario, se acompaña de nidos de células epiteloideas en un fondo hialinizado. Bordes lateral, proximal y posterior comprometidos por la neoplasia. Borde anterior libre de tumor.

Diagnósticos Patológicos Finales:

- Tumor de muslo izquierdo. Resección: Hemangioendotelioma mixto (compuesto)
- Tamaño tumoral 20x11x9cms, bien diferenciado, Coindre grado 1, bordes de crecimiento infiltrativos y expansivos.
- Ganglio inguinal izquierdo: negativo para metástasis 0/2
- Invasión linfovascular: no se observa
- Márgenes quirúrgicos lateral, proximal y posterior comprometidos por la neoplasia, borde anterior libre de tumor. Estadío: PT2B

"Tejido Óseo"

Se recibe fragmento irregular de tejido óseo que mide 2 x 1 cm, spt-1c.
Diagnóstico patológico descriptivo: hueso libre de tumor.

RECOMENDACIONES TERAPEÚTICAS:

Los hemangioendoteliomas primarios en general son, en principio de resolución quirúrgica, sin embargo las tasas de recidiva local tienen a ser de un 25% aproximadamente y varían según el subtipo histológico, su potencial metastásico si bien suele ser intermedio aparece por lo general por vía hematogena, principalmente a pulmón y por invasión linfática a ganglios regionales que requieren quimioterapia adyuvante. (Singer.MD, 2011)

Cada vez más se aprecia que los sarcomas tienen una heterogeneidad propia en cuanto a su biología y su sensibilidad a la quimioterapia en el tratamiento de sarcomas de partes blandas metastásico, por esta razón se ha visto que la quimioterapia adyuvante ha sido particularmente útil en el tratamiento de sarcomas pediátricos como Rabdomiosarcoma y Sarcoma de Ewing y cierto beneficio para sarcomas sinoviales y liposarcomas mixoides en el tratamiento de cáncer metastásico. (Singer.MD, 2011).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En la unidad de recuperación postquirúrgica el paciente se encuentra con función neurológica conservada Glasgow: 15/15, con buena conexión con el medio, en su parte hemodinámica se encuentra con TAM: 62, FC: 97 lpm sin trastorno en la microdinamia, en la parte respiratoria se mantuvo con O2 por tienda facial con lo que se ha mantenido, mecánica ventilatoria adecuada, en el control gasométrico no presenta alteración en la oxigenación ni en la ventilación, sitio quirúrgico en buenas condiciones.

Posterior a la operación el paciente se mantiene hemodinámicamente estable con signos vitales dentro de parámetros normales: PA: 100/55, FC: 97, SO₂: 92%, FR: 19, T: 36,5

Es valorado por UCI quienes indican que el paciente no necesita de manejo intensivo.

Paciente que retorna al servicio de Medicina Interna para observación postoperatoria. En el servicio de medicina interna el paciente refiere dolor en miembro inferior izquierdo, a 24 horas postoperatoria, maneja parámetros vitales de:
TA: 100/58, FC: 75, T: 36, SatO₂: 96%, FR: 18

Paciente consciente orientado, pálido, afebril, mucosas orales hidratadas, extremidades: muslo del miembro inferior izquierdo con vendaje limpio y seco, presencia de hemovac con 150 cc de líquido hemático en reservorio, el cual es retirado al quinto día posoperatorio con un cese del sangrado. Sitio quirúrgico en buenas condiciones generales y con mejoría clínica evidente; es observado por 4 días adicionales por oncología clínica y medicina interna sin encontrar recaída clínica ni recidiva del sangrado. Por lo cual con diagnóstico establecido de hemangioendotelioma compuesto, resuelto quirúrgicamente el servicio de medicina interna y de oncología clínica deciden alta del paciente sin tratamiento quimioterápico adyuvante el 28/04/2016 para control posterior por consulta externa de oncología clínica.

DISCUSIÓN:

HEMANGIOENDOTELIOMA

Hemangioendotelioma es el término utilizado para nombrar a neoplasias vasculares que se originan de tejido mesenquimal y que muestran un comportamiento biológico límite o intermedio entre los hemangiomas benignos y angiosarcomas altamente malignos pero desde el punto de vista inmunohistoquímico, la proliferación de células tumorales de todos los

hemangioendoteliomas expresan un inmuno-fenotipo de células endoteliales linfáticas ya que expresan varios marcadores vasculares incluyendo CD31, CD34, ERG, D2-40 y Factor VIII.

Los hemangioendoteliomas afectan a los tejidos de la piel y tejidos blandos teniendo su origen en el endotelio de los vasos sanguíneos y dentro de este grupo están incluidos el: angioendotelioma papilar endovascular maligno (también conocido como tumor Dabska), hemangioendotelioma retiforme, hemangioendotelioma kaposiforme, hemangioendotelioma epiteloide, hemangioendotelioma pseudomiogénico, y el hemangioendotelioma compuesto. Cada una de estas neoplasias exhibe características histopatológicas individuales así como un comportamiento biológico singular. (Requena & Kutzner, 2013).

El hemangioendotelioma epiteloide (EHE) representa una neoplasia vascular distintiva caracterizada por nidos y cordones de células tumorales endoteliales epiteloideas con vacuolas citoplásmicas, que son fijados en una matriz mixoide-hialina. Las tasas reportadas de metástasis sistémicas (20-30%), y la muerte relacionada con el tumor de los pacientes (13-17%) en el EHE, y la aparición suele ser multicéntrica por lo cual es considerado como un tumor vascular claramente maligno. El hemangioendotelioma kaposiforme se asocia con una alta tasa de mortalidad, aunque las muertes están casi siempre relacionadas con efectos localmente invasivos o como consecuencia de una hemorragia y una coagulopatía de consumo. Su pronóstico vital está principalmente relacionado con la localización anatómica, profundidad de la lesión, y el tamaño; tiene un bajo grado metastásico, por lo cual se lo considera un tumor localmente agresivo. (Mentzel.T.MD, 2002).

El tumor de Dabska es un neoplasia vascular con un bajo grado de malignidad y por lo general se presenta en pacientes pediátricos, la aparición en un paciente de edad se considera poco frecuente. La proliferación endotelial papilar con un núcleo central hialino es uno de los rasgos más característicos del angioendotelioma papilar endovascular maligno, sin

embargo este tipo de proliferación se ha observado en otros tumores vasculares tales como el angiosarcoma y el hemangioendotelioma retiforme.(Yamada et al., 1998).

El resto de entidades (hemangioendotelioma retiforme RHE, tumor de Dabska, hemangioendotelioma pseudomiogénico PHE, y hemangioendotelioma compuesto CHE) se caracterizan por un crecimiento infiltrante, una alta tasa de recurrencias locales, y un riesgo definitivo de metástasis, por lo que son consideradas verdaderas neoplasias vasculares malignas de bajo grado. El hemangioendotelioma compuesto es el término utilizado para nombrar a los tumores vasculares localmente agresivos de bajo grado de malignidad que muestra diferentes combinaciones histológicas de bajo grado maligno, y los componentes histológicos vasculares malignos de alto grado. (Mentzel.T.MD, 2002)

CLASIFICACIÓN:

Los tumores de origen vascular además de los estadios propuestos por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y su grado anatomopatológico, se los clasifica según su histología y grado de malignidad en la siguiente tabla.

CLASIFICACION HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES VASCULARES	
TUMORES BENIGNOS	Angiomatosis, Hemangioma capilar/cavernoso/epiteliode/intramuscular/sinovial/perineural, Linfangioma, hemangioma venoso.
TUMORES BORDERLINE INTERMEDIOS	O Angioendotelioma papilar endovascular maligno (Tumor de Dabska), Hemangioendotelioma Pseudomiogénico.
TUMORES LOCALMENTE AGRESIVOS	Hemangioendotelioma Kaposiforme
TUMORES METASTÁSICOS DÉBILES	Hemangioendotelioma Retiforme, Sarcoma de Kaposi, Hemangioendotelioma Compuesto.
TUMORES METASTÁSICOS FUERTES	Hemangioendotelioma Epiteloide, Angiosarcoma de tejido blando.

Tabla de clasificación según su histología y grado maligno de tumores vasculares, Cancer Principles and Practice of Oncology, pagina 1538, 2011. (T6)

FISIOPATOLOGÍA:

Los mecanismos de acción fisiopatológica para el desarrollo de hemangioendotelioma si bien están relacionados a factores ambientales, iatrogénicos y genéticos no han sido dilucidados totalmente. Sin embargo, algunos estudios han aclarado fusiones cromosómicas específicas de (WWTR1-CAMTA1) o (YAP1-TFE3) en hemangioendoteliomas epitelioides. El WWTR1-CAMTA1 fusión derivada de la translocación de t (1; 3) (p36; q25) y se observa a menudo en la mayoría de los casos hemangioendoteliomas epitelioides.

Así como la fusión cromosómica de *SERPINE1-FOSB* derivada de la translocación cromosómica de t (7; 19) (q22; q13) que refleja una expresión significativamente mayor de FOSB mRNA en las células tumorales del hemangioendotelioma pseudomiogénico. Por lo cual la expresión nuclear específica de CAMTA1 en inmunohistoquímica es una herramienta útil para el diagnóstico del hemangioendotelioma epiteloide y la expresión de FOSB se considera un marcador específico de hemangioendotelioma pseudomiogénico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MORFOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS

Hemangioendotelioma Pseudomiogénico (PHE)

El hemangioendotelioma pseudomiogénico es un tumor de tejido blando, que se define como un tumor vascular de malignidad intermedia que raramente produce metástasis. Por lo general afecta a adultos jóvenes y niños con un predominio masculino notable y con frecuencia aparece en la segunda a quinta década de la vida. La forma de presentación clínica es con múltiples nódulos que tienden a surgir en las extremidades inferiores y, con menos frecuencia, en las extremidades superiores y tronco; en algunos

pacientes estos nódulos pueden ser dolorosos mientras que en otros casos los pacientes se mantienen asintomáticos.(Wisell, 2012)

Histológicamente el hemangioendotelioma pseudomiogénico aparece como una lesión mal delimitada, muestra bordes infiltrantes que afectan a tejidos blandos adyacentes, por lo cual la neoplasia puede ser enteramente dérmica o extenderse a la grasa subcutánea o al musculo esquelético subyacente. La mayoría de las lesiones exhiben un patrón fascicular de células fusiformes o epitelioides y zonas de estroma mixoide, y neutrófilos dispersos en los fascículos neoplásicos, las células neoplásicas muestran una forma ovalada con núcleos vesiculares y abundante citoplasma eosinófilo homogéneo. (Departamento de Patología Quirúrgica de la Universidad Médica de Sapporo Hokkaido Japón, 2016)

El PHE tiende a surgir con múltiples lesiones musculo esqueléticas, al igual que el hemangioendotelioma epiteloide (EHE) que también tiene tendencia a formar lesiones multifocales en el hueso por lo cual es primordial diferenciar entre estas dos entidades.

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS:

Por inmunohistoquímica, las células tumorales son generalmente positivas para vimentina, citoqueratina AE1 / AE3, y algunos marcadores vasculares incluyendo ERG y CD31. Pero son negativas para desmina, CD34, la proteína S-100 y actina muscular, y no exhiben ninguna diferenciación miogénica. Se realiza el diagnóstico diferencial con sarcoma epiteloide (ES) por su similitud morfológica, por lo tanto, la importancia de distinguir entre PHE y ES está en el estudio inmunohistoquímico, ya que las células neoplásicas de hemangioendotelioma pseudomyogénico mantienen su expresión de INI1 intacta en contraste con el sarcoma epiteloide. (Departamento de Patología Quirúrgica de la Universidad Médica de Sapporo Hokkaido Japón, 2016)

FOSB es uno de los factores de transcripción de las proteínas de la familia FOS que regulan la proliferación y diferenciación celular. La proteína FOSB puede formar dímeros con proteínas de la familia Jun y constituyen los componentes principales de la proteína activadora complejo 1 que regula diversos tipos de la expresión génica.

Un estudio en pacientes con hemangioendotelioma pseudomiogénico (PHE) demostró positividad difusa y fuerte para FOSB, mientras que los casos de hemangioendotelioma epiteliode (EHE), angiosarcoma (AS), sarcoma de kaposi (KS) y sarcoma epitelial (ES) exhiben poca o ninguna expresión de FOSB en inmunohistoquímica. Esto sugirió que FOSB es un marcador específico de PHE y FOSB positiva en inmunohistoquímica es una herramienta conveniente y eficaz para excluir PHE de otros tumores vasculares epitelioides y de los tejidos blandos. (Departamento de Patología Quirúrgica de la Universidad Médica de Sapporo Hokkaido Japón, 2016)

TRATAMIENTO:

La mayoría de los pacientes con hemangioendotelioma pseudomiogénico han sido tratados con escisión simple del tumor y sólo unos pocos de estos, en los cuales se ha visto afección ganglionar regional, recibieron radioterapia postquirúrgica.(Requena & Kutzner, 2013)

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIODE (EHE)

El hemangioendotelioma epiteliode es un distintivo angiosarcoma de bajo grado, con un fuerte potencial metastásico, por lo general la neoplasia se presenta como una masa dolorosa y mal circunscrita que involucra los tejidos blandos subcutáneos de las extremidades, aunque también se han notificado ejemplos que involucran la piel y la cavidad oral. En algunos casos el hemangioendotelioma epiteliode se presenta como un nódulo ulcerado. La neoplasia afecta ambos sexos indistintamente y puede aparecer a cualquier edad,

aunque es poco frecuente en niños. En algunos casos, la neoplasia estaba en conexión con un vaso preexistente, casi siempre de una vena grande, y la oclusión de esta suele generar edema y tromboflebitis en el área involucrada.(Fj & Ma, 2013)

Histopatológicamente, el hemangioendotelioma epitelioides se compone de cordones, hilos, y agregados sólidos redondos u ovalados; las células poligonales, contienen abundante citoplasma pálido eosinófilo, núcleos vesiculares y pocos nucleolos, dispuestos en un estroma fibromixoides o esclerótico. La mayoría de células neoplásicas exhiben prominente vacuolización citoplásmica como expresión de la diferenciación vascular y en raros casos se ha observado material necrótico y haces de colágeno denso. Ocasionalmente la metaplasia ósea ha sido descrita en el estroma de estas lesiones. El hemangioendotelioma epitelioides cutáneo se presenta como un nódulo dérmico bien circunscrito, que a veces está cubierto por la epidermis hiperplásica. En algunos casos, esto también implica la hiperplasia de los conductos écrinos adyacentes.(Requena & Kutzner, 2013)

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS:

Antes de que se establezca un diagnóstico de hemangioendotelioma epitelioides cutáneo, la posibilidad de metástasis cutánea de un hemangioendotelioma epitelioides visceral debe ser descartada.

La inmunohistoquímica expresan inmunoreactividad para marcadores endoteliales, tales como factor de von Willebrand (FVIII), CD31, y CD34. También expresan positividad para podoplanin, Lyve-1, y Prox-1, que admite una línea de diferenciación linfática. En un estudio, todos los casos de EHE demostraron una expresión de moderada a fuerte a CAMTA1 sin reactividad para FOSB. Con base en los resultados, la combinación de FOSB y CAMTA1 en inmunohistoquímica podría ser una herramienta de diagnóstico útil para distinguir PHE de EHE. La expresión nuclear específica de CAMTA1 en inmunohistoquímica es una

herramienta útil para el diagnóstico del hemangioendotelioma epiteloide. Por microscopía electrónica las células neoplásicas muestran características ultraestructurales de las células endoteliales, con la membrana basal bien desarrollada, vesículas pinocíticas, y los cuerpos de Weibel-Palade ocasionales. (Departamento de Patología Quirúrgica de la Universidad Médica de Sapporo Hokkaido Japón, 2016)

TRATAMIENTO:

La escisión quirúrgica con márgenes libres es el mejor tratamiento de esta neoplasia, la extirpación quirúrgica del tumor primario y los ganglios linfáticos afectados suele ser curativa. Los ganglios linfáticos regionales deben ser evaluados también, ya que son los sitios más frecuentes de metástasis. Aunque un caso anecdótico de hemangioendotelioma epiteloide fue tratado con éxito con imiquimod. (Requena & Kutzner, 2013)

HEMANGIOENDOTELIOMA RETIFORME (RHE)

Es un angiosarcoma de bajo grado metastásico, que se produce por lo general como una sola lesión cutánea, o una masa solitaria exo-endofítica con un crecimiento lento, lo que resulta en algunos casos en una placa o un nódulo subcutáneo de consistencia firme. Por lo general afecta a adultos de edad media. La edad de los pacientes osciló entre 9 y 78 años, con una predilección especial por las extremidades inferiores y el tronco con una alta tasa de recurrencia local. (Sanz-Trelles, 2006).

Histopatológicamente el hemangioendotelioma retiforme muestra un patrón distintivo con vasos sanguíneos arboriformes dispuestos en un patrón retiforme (similar al tejido de la red de testis), inmersos en un estroma colagenoide, los vasos sanguíneos están revestidos por células endoteliales monomorfas, con frecuencia presenta un patrón hobnail (forma de fósforo), que es el modelo distintivo de esta entidad. Sin embargo en ciertos casos han sido descritos papilas focales con núcleos fibroescleróticos o hialinos similares a los encontrados

en el tumor de Dabska así como vacuolas intracitoplasmáticas en células endoteliales pero sin citoplasma eosinófilo con escaso infiltrado linfocitario. (Pathology, 1997).

La neoplasia implica a todo el grosor de la dermis y a menudo se extiende a tejido subcutáneo. Los núcleos de las células endoteliales son hiper cromáticos, mientras que su citoplasma es escaso. Las figuras mitóticas están ausentes o son escasas. En algunas áreas vasculares se observa una densa infiltración linfocítica.

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS:

El examen diagnóstico necesario en esta entidad es la histopatología que refleja en su estudio las características distintivas anteriormente descritas del hemangioendotelioma retiforme. La inmunohistoquímica mostro positividad para vimentina y el antígeno de factor VIII, CD31, CD34 como marcadores vasculares en las células tumorales.

Mientras que los marcadores de citoqueratinas y SMA son negativos en todas las células neoplásicas del hemangioendotelioma retiforme. El infiltrado linfocítico se compone de una mezcla de linfocitos B CD20, aunque en la región intravascular en su mayoría son linfocitos T.(Requena & Kutzner, 2013)

TRATAMIENTO:

Todos los pacientes con hemangioendotelioma retiforme han sido tratados mediante extirpación quirúrgica de la lesión con amplios márgenes de seguridad por su alta recidiva local. A partir de estudios con un seguimiento medio de 7,25 años en 14 pacientes, la recurrencia local es común, pero la enfermedad metastásica es rara, con sólo 2 pacientes con desarrollo regional de metástasis de los ganglios linfáticos y ningún paciente murió de su neoplasia.(Requena & Kutzner, 2013)

ANGIOENDOTELIOMA PAPILAR ENDOVASCULAR MALIGNO O TUMOR DE DABSKA (PILA)

Fue descrito por María Dabska en 1969, como un angioendotelioma papilar endovascular maligno una neoplasia vascular localmente destructiva que implica sobre todo el tejido de la piel y tejidos subcutáneos de la cabeza y el cuello, aunque han sido reportados casos infrecuentes localizados en lengua, testículos, bazo, y hueso. Estas neoplasias se presentan por lo general, en lactantes y niños de edades comprendidas entre 4 meses y 15 años y es rara su aparición en adultos. (Yamada et al., 1998)

Algunos casos diagnosticados como tumor de Dabska surgieron de anomalías vasculares preexistentes, incluyendo malformaciones vasculares, hemangioma intramuscular, y linfedema crónico de la extremidad afectada.

Histopatológicamente, el tumor de Dabska se caracteriza por canales vasculares irregulares tapizados por células endoteliales hobnail (forma de fosforo) y prominente infiltrado linfocitario. Los espacios vasculares varían en tamaño y forma y los vasos están conformados por paredes delgadas alargadas estrechas y dilatadas. El hallazgo distintivo de esta neoplasia consiste en mechones papilares, con un núcleo central de hialina bordeada por las células endoteliales hobnail, que sobresalen en los lúmenes y, en algunos casos, existe oclusión de los espacios vasculares. Estos hallazgos morfológicos guardan relación a nivel citológico con los hallazgos encontrados en algunos casos de hemangioendotelioma retiforme por lo cual se debe realizar un diagnóstico diferencial entre estas dos entidades. (Requena & Kutzner, 2013)

El núcleo central hialino exhibe positividad al ácido peryódico de Schiff, y los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que los núcleos centrales de las estructuras papilares están conformados por material de la membrana basal. En algunas áreas, las

estructuras papilares forman un patrón glomeruloide y las células endoteliales que recubren las formaciones papilares muestran una forma redonda o poligonal, con núcleos grandes e hipercromáticos excéntricamente localizados en la frontera luminal de la célula y muestran una vacuolización citoplasmática que refleja su diferenciación vascular primitiva. (Yamada et al., 1998)

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS:

Por inmunohistoquímica las células endoteliales que revisten las estructuras papilares de esta neoplasia muestran reactividad para el factor de von Willebrand, C 3.1 (otro marcador endotelial), CD31, CD34, y SMA, pero no expresan reactividad a la proteína S-100, citoqueratinas, EMA, desmina, Leu-M1, HLA-DR, y alfa-1 antiqumotripsina.

El marcador de VEGFR3 también ha sido reportado en las células endoteliales del angioendotelioma papilar endovascular maligno. Los estudios ultraestructurales han demostrado que las células neoplásicas del PILA exhiben núcleos irregulares y un amplio citoplasma, con filamentos citoplasmáticos abundantes, los cuales se encuentran alrededor del núcleo y numerosas vesículas pinocíticas; en algunas células se han identificado los cuerpos de Weibel-Palade. (Requena & Kutzner, 2013)

TRATAMIENTO:

El tumor de Dabska debe ser extirpado quirúrgicamente con márgenes quirúrgicos amplios y claros, así como también los ganglios linfáticos afectados. Ya que pacientes han desarrollado metástasis a los ganglios linfáticos, y existen pocos casos que reportaron muerte como consecuencia de la enfermedad metastásica extensa de pulmón.

HEMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME (KHE)

El hemangioendotelioma kaposiforme es una neoplasia vascular poco frecuente que se presenta principalmente en niños, siendo la piel es el lugar más común para esta neoplasia. Cuando la lesión afecta al tejido subcutáneo, el mediastino o el retroperitoneo, puede causar el síndrome de Kasabach-Merritt.

El hemangioendotelioma kaposiforme cutáneo aparece como una placa eritematosa-violácea que implica todo el grosor de la piel y se extiende dentro de los tejidos subcutáneos. A veces, la superficie de la piel muestra áreas hemorrágicas como la primera señal de un síndrome de Kasabach-Merritt acompañante. En algunos casos, el hemangioendotelioma kaposiforme se asocia con linfangiomatosis o con linfedema congénito (enfermedad de Milroy). Es Infrecuente que el hemangioendotelioma kaposiforme surja dentro de una malformación vascular preexistente, y se han descrito lesiones multifocales que involucran la piel, los ganglios linfáticos y la glándula tiroides.(Requena & Kutzner, 2013)

Histopatológicamente, la lesión se compone de varios nódulos mal circunscritos y sólidos separados por el tejido conectivo. Los nódulos se componen de una mezcla de pequeños capilares y lóbulos sólidos de células endoteliales dispuestas en un patrón glomeruloide.

Las células que proliferan en esta patología tienen una forma redondeada u ovoide y pueden contener glóbulos hialinos o hemosiderina, y la vacuolización citoplasmática denota una diferenciación vascular primitiva. En la periferia de los nódulos, puede haber pequeños capilares que a menudo contienen microtrombos.

El patrón multinodular del hemangioendotelioma kaposiforme es similar al hemangioma en penacho, aunque los nódulos del hemangioendotelioma kaposiforme son más

grandes y mal circunscritos en comparación con los del hemangioma en penacho. Dentro de los nódulos sólidos, hay células fusiformes entremezcladas con pequeños lúmenes con una forma de hendidura o una media luna, que también puede contener microtrombos.(Requena & Kutzner, 2013)

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS:

El estudio del hemangioendotelioma kaposiforme en inmunohistoquímica muestra una reactividad hacia los marcadores para vimentina, FLI 1, CD31, y CD34 que reflejan su estirpe endotelial, mientras que es negativa para los marcadores tipo LeY, VHH-8, y la SMA. El marcador inmunohistoquímico GLUT-1 es el más específico, en la proliferación de células endoteliales en hemangioma infantil, y este es negativo en hemangioendotelioma kaposiforme.

TRATAMIENTO:

El hemangioendotelioma kaposiforme no muestra ninguna tendencia a la regresión espontánea en sus lesiones. Las lesiones grandes de los tejidos subcutáneos, mediastino, retroperitoneo y no pueden ser extirpados por completo y pueden causar complicaciones mortales debido a la asociación con el síndrome de Kasabach-Merritt. En estos casos varias terapias médicas se han ensayado, incluyendo corticosteroides sistémicos; interferón alfa-2; tratamientos combinados con corticosteroides sistémicos, interferón alfa, vincristina y radioterapia; embolización, interferón sistémico, ciclofosfamida, ácido épsilon aminocaproico, y la quimioterapia combinada con vincristina, ciclofosfamida y actinomicina-D113; vincristina y ticlopidina.(Requena & Kutzner, 2013)

HEMANGIOENDOTELIOMA COMPUESTO: (CHE)

Hemangioendotelioma compuesto es un término que se ha utilizado para nombrar neoplasias vasculares agresivas de bajo grado de malignidad que muestran diferentes combinaciones de bajo grado benigno y maligno, y neoplasias vasculares malignas de alto grado.

El hemangioendotelioma compuesto se presenta en pacientes adultos jóvenes. Los sitios de predilección de esta entidad son las manos y los pies y, en la mayoría de los casos, la lesión ha estado presente durante varios años antes de que se establezca el diagnóstico. El aspecto clínico de las lesiones es variable, incluyendo nódulos, placas y tumores ulcerados. Se describió también de forma inusual un hemangioendotelioma compuesto en un paciente con síndrome de Maffuci.(Requena & Kutzner, 2013)

Histopatológicamente el hemangioendotelioma compuesto es caracterizado por una combinación de diferentes modelos de proliferaciones vasculares benignas y malignas. Los hallazgos característicos varían entre caso y caso, pero el hemangioendotelioma retiforme, hemangioendotelioma epitelioide, y el hemangioma de células fusiformes son los componentes predominantes en la mayoría de los casos. En algunos casos, también se observan estructuras papilares similares a los del tumor de Dabska.

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS:

El hemangioendotelioma compuesto combina diferentes patrones histopatológicos en la misma lesión. El estudio por inmunohistoquímica de las células neoplásicas del hemangioendotelioma compuesto expresan reactividad en marcadores endoteliales habituales, el factor de von Willebrand y CD31, CD34. En algunas células estromales se ha encontrado reactividad para SMA y de forma infrecuente los núcleos de las células neoplásicas expresan

inmunoreactividad para Prox-1, una línea de apoyo linfático de la diferenciación de esta neoplasia.(Requena & Kutzner, 2013)

TRATAMIENTO:

El tratamiento de elección para el hemangioendotelioma compuesto ha sido, en todos los casos reportados, la extirpación quirúrgica con amplios márgenes quirúrgicos y la resección de ganglios regionales afectados. En 3 casos la neoplasia persistió a nivel local, y otros 3 pacientes desarrollaron metástasis a los tejidos blandos adyacentes y los ganglios linfáticos regionales varios años después de la escisión quirúrgica.

Las metástasis de ganglios linfáticos mostraron el patrón histopatológico de hemangioendotelioma epitelioide, lo que parece indicar que las lesiones con un componente epitelioide tienen un comportamiento más agresivo que aquellos que combinan otros tipos de hemangioendoteliomas no epitelioide, y solo en un caso anecdótico el paciente fue tratado con interferón.(Requena & Kutzner, 2013)

ANGIOSARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS:

Es un tumor maligno de células endoteliales que suele aparecer de novo o secundario a exposición de radiación, o linfedema crónico con un alto potencial metastásico. La mayoría de angiosarcomas se desarrollan en la piel o en el tejido blando superficial y en menos del 25 % de pacientes presentan una masa de tejido blando profunda.

En la actual clasificación OMS de tejidos de tumores blandos la presentación clásica en el síndrome de Stewart-Treves en Linfangiosarcomas es considerado similar al angiosarcoma que aparece por radioterapia previa por el manejo del cáncer en su mayoría de mama y ginecológicos, además de la asociación de la aparición de angiosarcomas por linfedema crónico en extremidades. (Singer.MD, 2011)

Histológicamente consiste en células que cambian su morfología y las características funcionales del endotelio normal. La histología similar de tumores en esta familia ha llevado a una distinción entre aquellos tumores originados de tejidos linfáticos y aquellos generados de capilares. En el angiosarcoma, el patrón celular es más desorganizado, los espacios vasculares son más irregulares y dentados. Los angiosarcomas multicéntricos del cuero cabelludo y de cara en hombres jóvenes tiene una progresión implacable la cual causa ulceración, infección, y eventualmente metástasis, al igual que el angiosarcoma de mama que es muy agresivo y con un alto grado metastásico por vía hematógica hacia el pulmón. (Singer.MD, 2011)

Características Moleculares:

Los angiosarcomas están caracterizados por una alta regulación de receptores vasculares específicos los cuales son receptores de tirosin quinasa, incluidos: TIE1, KDR, VEGFR2, TEK (TIE2), y FLT1. Por otro lado muestran una baja regulación de VEGFA, y VEGFB. (Singer.MD, 2011)

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

El hemangioendotelioma, en general, requiere de una diferenciación específica del subtipo histológico así como de un perfil de inmunohistoquímica completo que favorezca su reconocimiento para establecer cursos de acción ante este tipo de tumores vasculares. Si bien el tratamiento de primera línea es la resolución quirúrgica, se ha visto necesario el uso de quimioterapia adyuvante cuando la enfermedad es metastásica. Sin embargo, se requiere de más estudios que individualicen fármacos quimioterápicos específicos como tratamiento oncológico contra estos tumores, para dilucidar aún más el margen terapéutico de estos fármacos en tumores vasculares primarios que actualmente son inciertos.

INFORMACION SUPLEMENTARIA:

HEMANGIOENDOTELIOMA PSEUDOMIOGÉNICO (PHE)

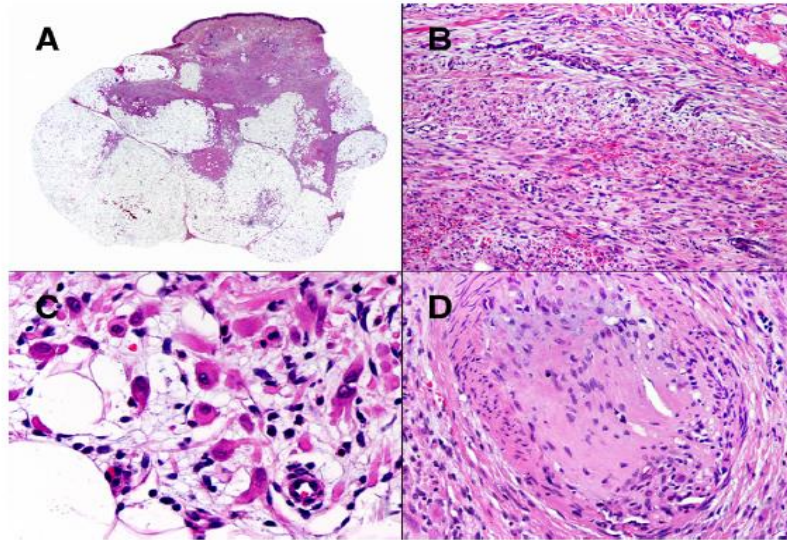


Figure 6 Pseudomyogenic hemangioendothelioma. (A) At scanning power, the neoplasm appears as a poorly circumscribed lesion with infiltrative borders. (B) The neoplasm is composed of fascicles of spindle-shaped cells. (C) In some areas, neoplastic cells show round or oval shape, with vesicular nuclei and inconspicuous nucleoli and ample homogeneous eosinophilic cytoplasm, giving them a rhabdomyoblastic appearance. (D) In some cases, intravascular invasion by neoplastic fascicles within entrapped blood vessels is seen.

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELOIDE (EHE)

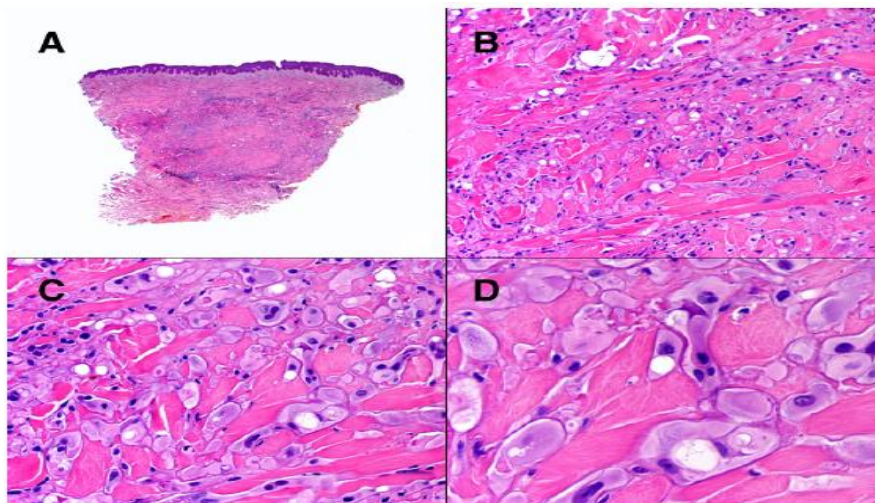


Figure 5 Cutaneous epithelioid hemangioendothelioma. (A) Scanning power showing a neoplasm that involves the entire thickness of the dermis and is covered by hyperplastic epidermis. (B) The neoplasm is composed of cords, strands, and solid aggregates of round, oval, and polygonal cells, embedded in a sclerotic stroma. (C) Neoplastic cells show abundant pale eosinophilic cytoplasm, vesicular nuclei, and inconspicuous nucleoli. (D) Many neoplastic cells exhibit prominent cytoplasmic vacuolization as expression of primitive vascular differentiation.

HEMANGIOENDOTELIOMA RETIFORME (RHE)

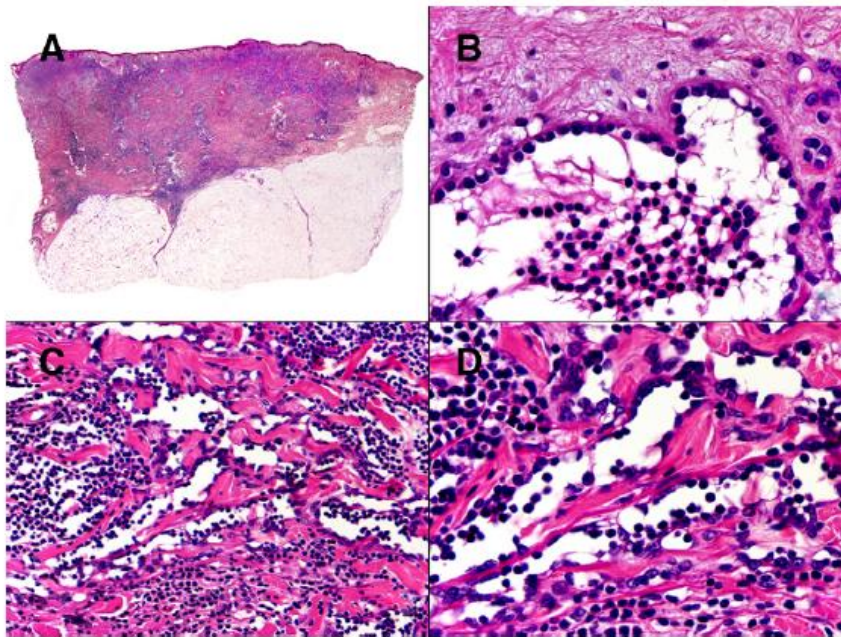


Figure 3 Retiform hemangioendothelioma. (A) Scanning power showing a poorly circumscribed neoplasm involving the full thickness of the dermis. (B) In the superficial areas, there are dilated vascular structures with intraluminal papillary structures. (C) In deeper areas, the neoplasm is composed of elongated arborizing vessels arranged in anastomosing pattern that resembles that of the rete testis. The vascular component may be obscured by a dense lymphocytic infiltrate. (D) These elongated neoplastic vessels are lined by a single layer of hobnail-like endothelial cells that protrude within the narrow lumina.

HEMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME (KHE)

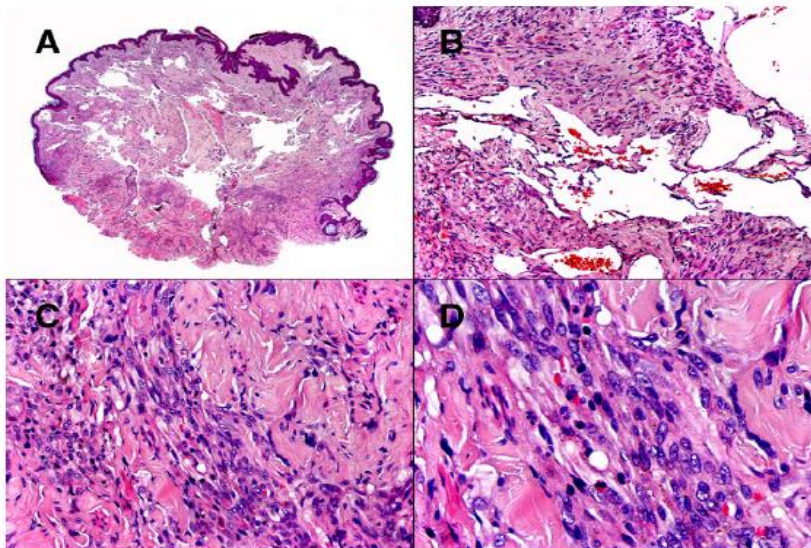


Figure 4 Kaposiform hemangioendothelioma. (A) At scanning power, the lesion combines histopathologic features of infantile hemangioma and nodular stage of Kaposi sarcoma. (B) A frequent finding consists of the presence of areas of lymphangiomatosis intermingled with fascicles of spindle cells. (C) Fascicles of spindle cells closely resembling those of nodular lesions of Kaposi sarcoma. (D) Some of the spindle cells exhibit cytoplasmic vacuolization as expression of primitive vascular differentiation.

HEMANGIOENDOTELIOMA COMPUESTO (CHE)

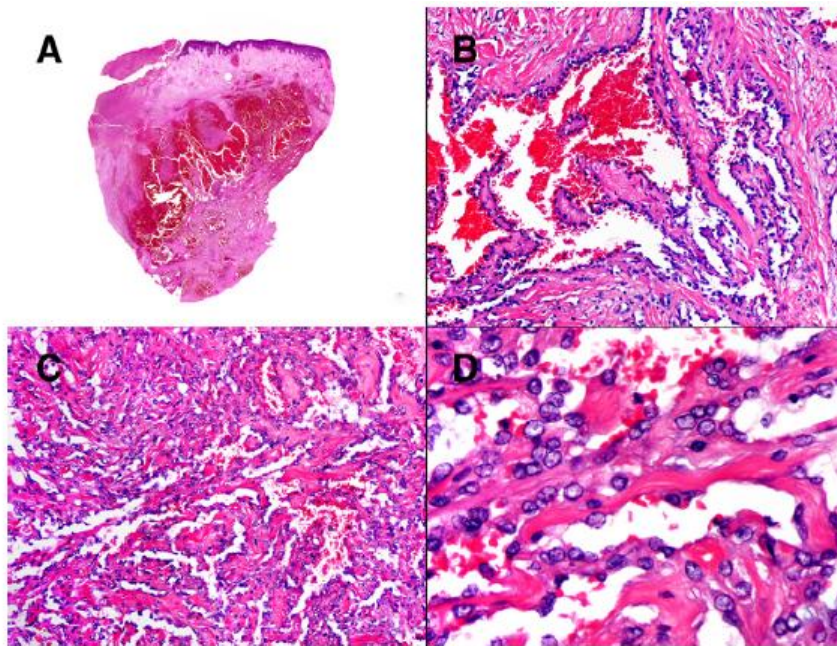


Figure 7 Composite hemangioendothelioma. (A) Scanning power showing dilated vascular spaces involving the entire dermis. (B) Higher magnification showing dilated vascular structures similar to those of spindle cell hemangioma. (C) Elongated vascular structures like those of retiform hemangioendothelioma. (D) The elongated vascular structures are lined by prominent hobnail endothelial cells. (Color version of figure is available online at www.semdiagpath.com.)

ANGIOENDOTELIOMA PAPILAR ENDOVASCULAR MALIGNO – TUMOR DE DABSKA (PILA)

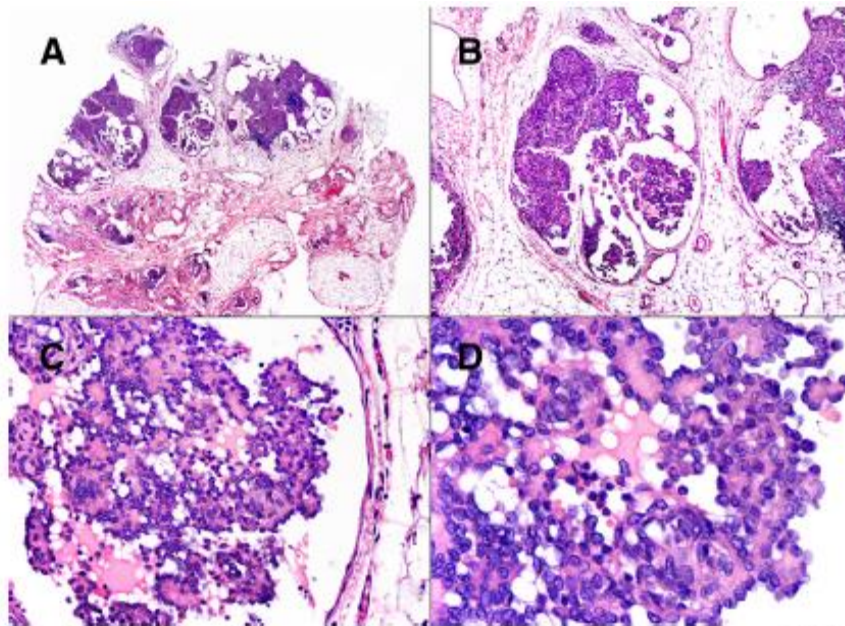


Figure 2 Papillary intralymphatic angioendothelioma. (A) Scanning power showing irregular vascular spaces filled by papillary tufts. (B) Vascular spaces range in size and shape, but most of them consist of dilated thin-walled structures. (C) The most characteristic finding consists of papillary tufts, with a central hyaline core lined by hobnail-like endothelial cells protruding into the lumina. (D) Higher magnification of the hobnail endothelial cells protruding into the lumina and almost occluding the vascular spaces. Some of these hobnail endothelial cells exhibit cytoplasmic vacuolization as expression of primitive vascular differentiation.

HEMANGIOMA DE CÉLULAS FUSIFORMES

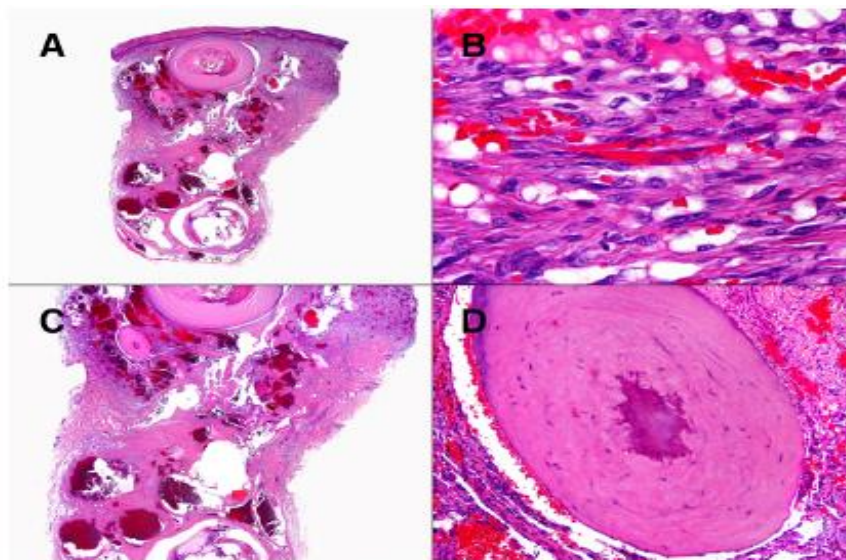


Figure 1 Spindle cell hemangioma. (A) At scanning magnification, the lesion appears composed of multiple well-circumscribed, although nonencapsulated, nodules and thin-walled dilated vessels. (B) Fascicles of spindle cells as well as round-to-ovoid cells with vacuolated cytoplasm arranged in solid aggregates. (C) Dilated vascular veins with thin walls involving the entire thickness of the dermis. (D) Some of the dilated veins contain organized thrombi or phleboliths.

BIBLIOGRAFÍA:

Anthony S.Fauci, M. B. (2009). Hemangioendotelioma Epiteliode. En M. B. Anthony

S.Fauci, *Harrison, principios de medicina interna 17 edicion* (págs. 584 - 585).

Mexico,D.F.: Mc.Graw Hill.

Departamento de Patología Quirúrgica de la Universidad Médica de Sapporo Hokkaido

Japón. (2016). Diagnostic utility of immunohistochemical FOSB in pseudo

hemangioendothelioma myogenic and histological imitators. *PubMed*, 1-5.

Farreras-Rozman. (21 de abril de 2015). Tumores Vasculares. En Farreras-Rozman, *Medicina*

interna 17 edicion (págs. 614 - 616). España: Elsevier.

- Gerald P.Murphy, M. W. (1996). Sarcomas de Partes Blandas . En M. W. Gerald P.Murphy, *Oncologia Clinica, Manual de la American Cancer Society. 2da Edicion* (págs. 489 - 500). Washington,D.C.: Organizacion Panamericana de la Salud.
- Hui Yin Lim, S. D. (27 de Mayo de 2016). *Epithelioid haemangioendothelioma infiltrating bone marrow*. Recuperado el 9 de Junio de 2016, de International Journey of Hematology: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12185-016-2029-8>
- Martin D.Abeloff, J. E. (2005). Sarcomas Vasculares. En J. E. Martin D.Abeloff, *Oncologia Clinica, Neoplasias Malignas Especificas* (págs. 2613 - 2614). España: Elsevier Churchill Livingstone.
- Mentzel.T.MD. (2002). Hemangioendotheliomas-evolution of a concept of a heterogeneous group of vascular neoplasms. *PubMed - PMID:10095422*, 82,99-111.
- Rober M.Kliegman, M. (2013). Tumores Vasculares. En S. Kliegman, *Nelson tratado de pediatria 19 edicion* (págs. 2304 - 2308). España: Elsevier Saunders.
- Rostion, C. G. (2007). Tumores de partes blandas no rabdomiosarcoma. En C. G. Rostion, *Tumores en niños* (págs. 485-504). Santiago-Buenos Aires: Mediterraneo.
- Sanz-Trelles, A. R.-F.-C.-R. (Abril de 2006). Retiform hemangioendothelioma. A new case in a child with diffuse endovascular papillary endothelial proliferation. *Journal of Cutaneous Pathology*, 440-444.
- Singer.MD, S. (2011). Molecular Biology of Soft Tissue Sarcoma. En J. Vincent T.DeVita, *Cancer Priciples and Practice of Oncology* (págs. 1522-1575). Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins/Wolters Kluwer.
- Fj, M., & Ma, F. (2013). Hemangioendotelioma epiteloide óseo solitario. A propósito de un

caso y revisión de la literatura, 27(6), 390–395.

Requena, L., & Kutzner, H. (2013). Hemangioendothelioma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 30(1), 29–44. <http://doi.org/10.1053/j.semdp.2012.01.003>

Wisell, J. (2012). Pseudomyogenic Hemangioendothelioma: A Distinctive, Often Multicentric Tumor With Indolent Behavior. *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine*, 2012(2), 78–79. <http://doi.org/10.1016/j.ypat.2011.11.127>

Yamada, A., Uematsu, K., Yasoshima, H., Sakurai, K., Hori, K., Ohya, M., ... Ogasawara, H. (1998). Endovascular papillary angioendothelioma (Dabska tumor) in an elderly woman. *Pathology International*, 48(2), 164–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9589482>