



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Relevancia del estudio genético en el diagnóstico del sarcoma de células claras



Importance of Genetic Testing in the Diagnosis of Clear Cell Sarcoma

Sr. Director:

El sarcoma de células claras (SCC) es una neoplasia maligna de tejidos blandos infrecuente. La existencia de características fenotípicas celulares similares a las del melanoma hacen necesario un diagnóstico diferencial, sobre todo en lesiones metastásicas melanocíticas de origen desconocido¹.

Por otro lado, los pecomas son unos tumores mesenquimales constituidos por células epiteloides con una localización cutánea infrecuente y con unas características inmunohistoquímicas similares a las del SCC².

Se presenta el caso de una mujer de 45 años intervenida por dolor y parestias en el territorio del nervio mediano de la mano derecha, compatible con un síndrome del túnel carpiano, confirmado con estudio electromiográfico.

Se realizó liberación del túnel del carpo y estudio anatomopatológico del ligamento de dicha región.

El estudio anatomopatológico informó de una proliferación fusocelular constituida por unas células dispuestas de forma desordenada que infiltraban el tejido conjuntivo y las estructuras nerviosas con 10 mitosis por 10 campo de gran aumento (CGA). La inmunotinción fue positiva para HMB-45, S-100 y vimentina, focalmente positiva para colágeno IV y FXIIIa y negativa para actina muscular específica, citoqueratina, enolasa neuronal específica, CD34 y CD68 (figs. 1A y B).

La identificación de la reordenación genética *EWS-ATF1* confirmó la translocación cromosómica t(12;22)(q13;q12), lo que confirmó el diagnóstico de SCC. Se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela sin evidencia de enfermedad maligna y se administró tratamiento adyuvante con dacarbazina. Se objetivó progresión de la enfermedad por metástasis óseas en ambos hombros y múltiples vértebras, por lo que se administró segunda tanda de quimioterápicos con platino, etopósido y radioterapia, que tampoco fueron efectivas. Apareció progresión pulmonar, la paciente pasó a cuidados paliativos y falleció 12 meses después de la cirugía.

Otro caso es el de una mujer de 32 años, remitida por un nódulo azul negruzco con aspecto ulcerativo que había duplicado su tamaño en 2 meses en la región lumbar izquierda y que presentaba, además, múltiples adenopatías inguinales izquierdas con biopsia previa sugestiva de melanoma. Ante sospecha de melanoma metastásico, se decidió ampliar los márgenes quirúrgicos y hacer linfadenectomía inguinal izquierda por la sospecha de metástasis ganglionares locorreregionales.

El estudio anatomopatológico informó de una infiltración de la piel y de partes blandas por un tumor maligno de células fusiformes y epiteloides perivasculares y metástasis en 2 de 8 ganglios linfáticos. La inmunotinción fue positiva para HMB-45, melan-A y vimentina, focalmente positiva para S-100 y CD68 y negativa para actina, α -1-antitripsina, CD117, CD34, CD99, CKAE1/AE13, p53, desmina y sinaptofisina (figs. 1C y D).

Ante estos hallazgos, se planteó el diagnóstico diferencial entre un SCC y un pecoma. La negatividad en el reordenamiento de *EWS-ATF1* descartó el diagnóstico de SCC, por lo que finalmente fue diagnosticada de pecoma.

Se realizó tratamiento con 4 ciclos de quimioterapia (ifosfamida/adriamicina). En la TC de control se objetivó progresión tumoral pulmonar. Se instauró tratamiento quimioterápico paliativo con dacarbazina en monoterapia y, tras una nueva progresión tumoral, se administró sunitinib 50. A pesar de dicho tratamiento, la paciente presentó un aumento de los nódulos pulmonares, así como nódulos metastásicos pericárdicos, retroperitoneales y mediastínicos, que produjeron un deterioro progresivo del estado general. La paciente falleció 11 meses después de la cirugía.

El SCC es una entidad clinicopatológica que se presenta frecuentemente en los tejidos blandos de las extremidades de adultos jóvenes con una localización cercana a los tendones y el tejido aponeurótico¹. Representa el 1% de los sarcomas de partes blandas¹.

Los SCC presentan un pronóstico desfavorable con un alto porcentaje de recidiva (21-69%)³ y porcentajes de supervivencia a los 5 años de 47-67% y a los 10 años del 33-36%³. Las variables de mal pronóstico son un tamaño tumoral mayor de 5 cm, la presencia de necrosis tumoral, una resección quirúrgica completa, un índice mitótico elevado (mayor de 2 mitosis por 10 campos de gran aumento), la profundidad, la clasificación TNM, la presencia de metástasis y de recidiva local^{3,4}.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.06.009>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

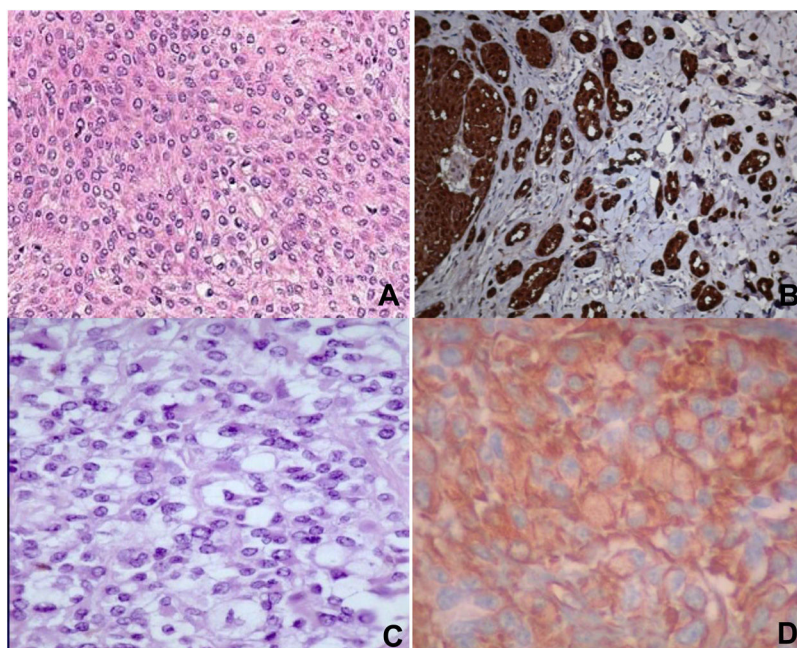


Figura 1 A) Tinción H-E que muestra células claras, células epitelioides y células fusiformes. B) Células fusocelulares que expresan proteína S-100. C) Tinción H-E que muestra células en huso con citoplasma claro y atipla citológica mínima. D) Células que expresan vimentina. (Imágenes, x40.)

Tabla 1 Características inmunohistoquímicas y alteración cromosómica t(12;22)(q13;q129, en las piezas de resección descritas

	Caso 1	Caso 2
HMB-45	+	+
S-100	+	+
Melan-A	+	+
Vimentina	+	+
Actina de músculo liso	—	—
Desmina	—	—
Citoqueratina (AE1/AE3)	—	—
CD34	—	—
CD68	—	—
Antígeno de membrana epitelial	—	—
t(12;22)(q13;q12)	+	—

El diagnóstico diferencial del SCC incluye tanto neoplasias epiteliales como mesenquimales variadas, aunque es de enorme dificultad determinarlo con una metástasis de un melanoma oculto y con el pecoma⁵. La identificación exacta de la entidad evita un tratamiento erróneo y permite establecer el pronóstico de la enfermedad (tablas 1 y 2).

Con relación al melanoma, el SCC se caracteriza por un crecimiento fusocelular o con nidos de células claras, pálidas, con unas características fenotípicas similares a las del melanoma maligno y que incluye la presencia de melanina, melanosomas, inmunotinción de S-100 y marcadores asociados al melanoma como HMB-45, melan-A y MITF¹, como ocurrió en nuestra primera enferma.

La alteración genética t(12;22)(q13;q12), que permite la fusión genética *EWS-ATF1*, es la anomalía cromosómica que permitió diferenciar el SCC y el melanoma^{1,5}. Los SCC

Tabla 2 Diagnóstico diferencial de sarcoma de células claras con relación a melanoma y pecoma, de acuerdo con las características inmunohistoquímicas y alteraciones cromosómicas

	Sarcoma células claras	Melanoma	Pecoma
S100	+	+	±
HMB-45	+	+	+
MelanA	+	+	±
MITF	+	+	+
Actina músculo liso	(+focal ocasional)	—	±
Antígeno membrana epitelial	+	—	±
Desmina	(+focal ocasional)	—	±
Vimentina	+	+	+
T(12;22)(q13;q12)	+	—	—
Mutación <i>BRAF</i>	—	+	—
CD10	—	+	+(cutáneo)

que se localizan en el tracto gastrointestinal presentan una variante en la fusión del gen *EWSR1-CREB1*^{1,5} mientras que las alteraciones genéticas más frecuentes del melanoma son las mutaciones en el gen *BRAF* (preferentemente en V600) y en el gen *NRAS*⁶.

El pecoma es un tumor mesenquimal formado por células epitelioides perivasculares (que pueden incluso infiltrar el músculo liso), expresa marcadores melanocíticos y puede tener un comportamiento variable, desde benignidad hasta alta malignidad², como en nuestro segundo caso. Presenta un fenotipo histológico e inmunohistoquímico similar al SCC, aunque el pecoma cutáneo suelen expresar CD10, lo cual es muy útil para su diagnóstico diferencial⁷. La inmunotinción negativa de actina de músculo liso y desmina permite distinguir estas entidades, así como identificar la translocación cromosómica t(12;22)(q13;q12)², como en nuestro segundo caso, donde sirvió para descartar el diagnóstico de SCC. Se han descrito alteraciones genéticas que afectan a la activación del complejo mTORC, por lo que podría tratarse con sirólimus (inhibidor de mTORC)⁸.

El tratamiento del SCC consiste en la extirpación radical del tumor y no existen datos que justifiquen una terapia adyuvante generalizada⁹.

La radioterapia se usa en pacientes con márgenes afectos¹⁰. La quimioterapia puede ser beneficiosa en pacientes con enfermedad metastásica¹⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Obiorah IE, Brenholz P, Özdemirli M. Primary clear cell sarcoma of the dermis mimicking malignant melanoma. *Balkan Med J.* 2018;35:203–7.
2. Thway K, Path FR, Fisher F. PEComa: Morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19:359–68.
3. Hocar O, Le Cesne A, Berissi S, Terrier P, Bonvalot S, Vanel D, et al. Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts: A clinicopathologic study of 52 cases. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:984096.
4. Bianchi G, Charoenlap C, Cocchi S, Rani N, Campagnoni S, Righi A, et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: A retrospective review and analysis of 31 cases treated at Istituto Ortopedico Rizzoli. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:505–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.01.016>.
5. Thway K, Fisher C. Tumors with EWSR1-CREB1 and EWSR1-ATF1 fusions: The current status. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:e1–11.
6. Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, MacLennan GT, Montironi R. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: A move toward precision medicine. *Mod Pathol.* 2018;31:24–38, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.104>.
7. Stuart LN, Tipton RG, DeWall MR, Parker DC, Stelton CD, Morrison AO, et al. Primary cutaneous perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): Five new cases and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2017;44:713–21.
8. Yu J, Parkhitko AA, Henske EP. Mammalian target of rapamycin signaling and autophagy: Roles in lymphangiomyomatosis therapy. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7:48–53.
9. Zamora E.A. Cassaro S. Cancer, soft tissue clear cell sarcoma. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538426/>.
10. Mavrogenis A, Bianchi G, Stavropoulos N, Papagelopoulos P, Ruggieri P. Clinicopathological features, diagnosis and treatment of clear cell sarcoma/melanoma of soft parts. *Hippokratia.* 2013;17:298–302.

A. Alberca Páramo^{a,*}, D. Padilla Valverde^a,
P. Villarejo Campos^b y M. García Rojo^c

^a Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Puerta del Mar de Cádiz, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alpaa2500@gmail.com

(A. Alberca Páramo).