

SARCOMA DE CELULAS FOLICULARES DENDRITICAS DE VAGINA EN PACIENTE CON CARCINOMA DE VIAS URINARIAS. A PROPOSITO DE UN CASO.

VAGINAL FOLLICULAR DENDRITIC CELL SARCOMA IN PATIENT WITH PREVIOUS URINARY TRACT CARCINOMA. CASE REPORT.

Zaya Alejandro M ^{1,2}, González Ana Carolina ^{1,2}, Sandrone Silvana ^{1,3}, Sambuelli Rubén ².

Resumen:

Introducción: El sarcoma de células foliculares dendríticas es una neoplasia poco común derivada de las células foliculares dendríticas (FDC, por sus siglas en inglés) presentes en los folículos linfoides. Su presentación habitual es en ganglios linfáticos, siendo inusual la localización extranodal.

Presentación: Paciente de sexo femenino de 78 años de edad, con nefrectomía previa por carcinoma urotelial invasor que consultó por genitorragia. Al examen físico se observó una lesión poliposa en vagina, de 3.5 cm, la cual fue informada como carcinoma epidermoide en biopsia incisional. Posteriormente se realizó polipectomía. El estudio de dicha pieza operatoria mostró una neoplasia de bordes expansivos, dispuestas en un patrón sólido de células epitelioides y fusadas, de aspecto sincitial, con numerosos linfocitos y granulocitos entremezclados. La marcación inmunohistoquímica resultó positiva para vimentina, cúmulo de diferenciación (CD) CD 68, CD 21 y fascina y focal para S-100 y CD45 en células neoplásicas; ocasionales células tumorales expresaron CD30 y CD 23, y resultó negativa para CD3, CD20, mieloperoxidasa, citoqueratinas, antígeno de membrana epitelial (EMA), HMB45, Melan A, Desmina, Cromogranina, CD1a y CD35.

La mayoría de la población linfocítica acompañante era de linaje T (CD3+).

Discusión: El presente corresponde a un caso de sarcoma de FDC en un sitio inusual, siendo a lo que a nuestro conocimiento refiere, el primero en esta ubicación. El antecedente de una neoplasia previa planteó dificultades adicionales en el diagnóstico diferencial. Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos, y en particular la expresión de un marcador específico de FDC (en este caso CD21) permitieron establecer en forma segura este diagnóstico.

Palabras clave: sarcoma, células dendríticas, vagina, vías urinarias, carcinoma

Abstract:

Introduction: follicular dendritic cell sarcoma (FDC sarcoma) is an uncommon neoplasm derived from FDC present in lymphoid follicles. It usually presents in lymph nodes, being extranodal location a very unusual event.

Case Report: A 78 year old female, with prior left nephrectomy for invasive urothelial carcinoma, consulted for genitorragia. At examination, a polypoid vaginal lesion, measuring 3.5 cm in diameter was discovered. It was reported as squamous cell carcinoma in incisional biopsy. A polipectomy was performed. Examination of resected specimen showed a tumor having pushing edges, arranged in a solid pattern with spindle and epithelioid cells, having a syncytial appearance, diffusely sprinkled with numerous lymphocytes and granulocytes. At immunohistochemistry neoplastic cells were positive for vimentin, CD 68, CD 21 and fascine, and focally positive for S-100 and CD45. Occasional scattered

1.- Servicio de Anatomía Patológica Hospital Rawson.

2.- Cátedra de Anatomía Patológica y Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba.-

3- Biología Celular, Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Córdoba, República Argentina.

neoplastic cells expressed CD30 and CD 23. They were negative for CD3, CD20, myeloperoxidase, AE1 / AE3, EMA, HMB45, Melan A, desmin, Chromogranin, CD1a and CD35. Infiltrating lymphocytes were mainly of T cell lineage (CD3 +).

Discussion: We report a case of FDC sarcoma in an unusual location, being to our knowledge, the first one at this site. The fact of having a prior neoplasia posed additional difficulties in differential diagnosis. Histological findings with expression of a specific marker of FDC (in this case CD21) allowed us to establish an accurate diagnosis.

Keywords: sarcoma, dendritic cells, vagina, urinary tract, carcinoma

Introducción:

Las células foliculares dendríticas (FDC, por sus siglas en inglés) representan un grupo de células presentadoras de antígenos, cuyo hábitat natural está representado por los folículos linfoides, donde contribuye a generar un microambiente apropiado para la función de los linfocitos B. El tumor/sarcoma de células foliculares dendríticas (sarcoma de FDC) corresponde a la contrapartida neoplásica de estas células ⁽¹⁻⁶⁾. Fue inicialmente descrito en 1986 por Monda et al, a nivel de ganglios linfáticos ⁽⁶⁻⁸⁾. De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, se hallan ubicados en el grupo de neoplasias de células histiocíticas y dendríticas, junto con el sarcoma histiocítico, la histiocitosis de células de Langerhans, el sarcoma de células de Langerhans, el sarcoma de células reticulares dendríticas interdigitadas y el sarcoma de células dendríticas sin otra especificación ^(4,7).

Si bien su ubicación habitual es en ganglios linfáticos, existen casos de presentación extraganglionar. La primera comunicación al respecto fue en 1994, por Chan et al, en la cavidad oral ⁽⁹⁾. No obstante, el diagnóstico de esta entidad fuera de los ganglios linfáticos es un evento muy poco frecuente, con 142 casos informados en la literatura inglesa a la fecha. ⁽¹⁰⁾. Los sitios más usualmente reportados corresponden a amígdalas, cavidad oral, mediastino, bazo, hígado, páncreas, peritoneo, piel y tubo digestivo ^(3-5,7-19).

Debido a la baja frecuencia de presentación, y a la similitud morfológica que suele exhibir con otras lesiones, su diagnóstico puede resultar difícil, especialmente en casos de presentación extraganglionar, presentando un amplio espectro de diagnósticos diferenciales, de acuerdo al sitio y circunstancias con las que se presenta, entre los cuales pueden citarse los carcinomas,

tumores de glándulas salivales, meningiomas, neoplasias de vainas nerviosas, linfomas, melanomas, timomas, fibrohistiocitomas u otros tipos de sarcoma; en algunos casos suelen ser diagnosticados como sarcomas sin otra especificación. Según la literatura consultada, muchos de los casos reportados fueron inicialmente diagnosticados en forma errónea ^(7,8,10-12,13,15). Se estima que esto sucede en alrededor de una cuarta parte de los mismos ⁽¹⁰⁾.

Inicialmente este grupo de lesiones fue catalogado como de sarcomas de bajo grado, aunque posteriormente fue puesto en duda tal comportamiento, y se ha intentado dividir en casos de alto y bajo grado, estableciendo una serie de criterios pronósticos, entre ellos el tamaño tumoral, recuento de mitosis y necrosis ^(3,7,10,18,19). De acuerdo a la literatura, la tasa de recidiva local es de alrededor de 40-50%, la de metástasis del 25% con un 10-13% de mortalidad. ⁽³⁻⁵⁾ Se conoce asimismo su asociación con el virus de Epstein Barr, sin embargo no todos los casos reportados mostraron evidencias de dicha infección ^(1-5,7,10,12,14,19).

Si bien el sarcoma de FDC presenta características histológicas que permiten un alto grado de sospecha, su confirmación diagnóstica requiere la expresión de al menos uno de los marcadores de FDC, los cuales incluyen principalmente los anticuerpos para los cúmulos de diferenciación (CD) CD21, CD23 y CD35, como así otros marcadores no disponibles en nuestro medio, como los anticuerpos para clusterina, KiMP4 o CNA.42 ^(1-5,7,8,10,12,20). Dicha expresión puede llegar a ser focal, débil o "en parches", particularmente en lesiones de aspecto epitelioides o de alto grado o con rasgos símil pseudotumor inflamatorio ^(3,4). El presente reporte corresponde a la presen-

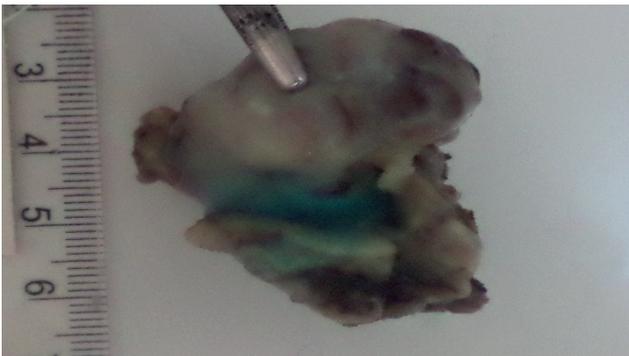
tación de un caso de esta neoplasia a nivel de vagina, en una paciente con antecedente de carcinoma invasor de células transicionales en vías urinarias superiores, circunstancia que creara a su vez dificultades adicionales en el diagnóstico. En lo que a nuestros conocimientos refiere, este representaría el primer reporte en la literatura de esta entidad en esta ubicación.-

Presentación del caso:

Paciente de sexo femenino de 78 años, que concurrió a la consulta médica por presentar ginecorragia. Presentaba el antecedente de nefrectomía radical del lado izquierdo, realizada en otra institución 9 meses antes, por lesión tumoral de pelvis y uréter proximal, informada como carcinoma invasor de células transicionales. Debido a dicho antecedente, fue vista en primera instancia por especialista en urología, quien constató la presencia de masa polipoide pediculada en tercio inferior de vagina, que protruía hacia la vulva. No se hallaron evidencias al examen físico ni a nivel imagenológico (ecografía y estudio de resonancia) de lesiones tumorales en el resto de los órganos genitales como tampoco en cavidad abdominal. Al descartarse el origen urinario del sangrado, la paciente fue derivada a Ginecología. En dicha consulta se realizó biopsia incisional de la lesión, la cual fue informada en otro servicio como carcinoma epidermoide. Se procedió a la extirpación completa de la lesión, junto con y muestreo de ganglios centinela y ganglios pélvicos.

Resultados:

Se recibió pieza de lesión poliposa pediculada, de color pardo grisáceo, que medía 3.5 cm de diámetro principal (FIGURA 1). Al corte presentaba consistencia intermedia. Se recibió asimismo muestreo de ganglios centinela y de linfadenectomía pélvica bilateral adicional.



Las secciones histológicas de la lesión vaginal mostraron una proliferación de células neoplásicas, de morfología fusocelular y epiteliode, dispuestas en un patrón de crecimiento difuso (FIGURAS 2, 3 Y 4).

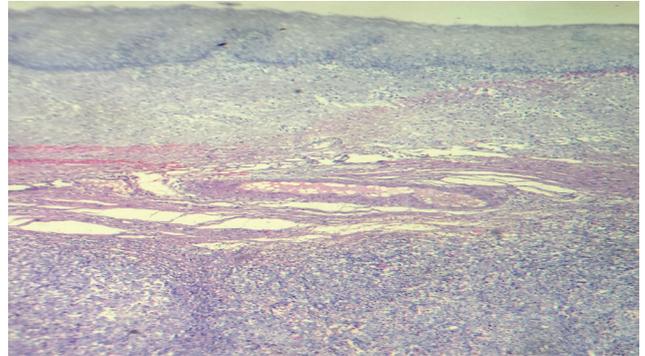


Fig.2

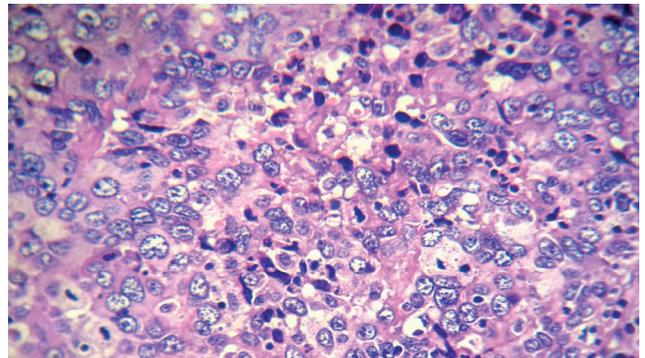


Fig.3

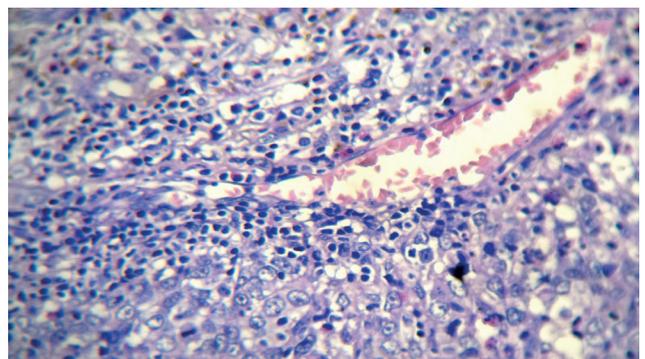


Fig.4

Las mismas eran de tamaño grande, con núcleos vesiculosos y nucléolos pequeños, citoplasmas eosinofílicos de bordes poco definidos, presentando un aspecto sincitial. Se observaron ocasionales células binucleadas con aspecto similar a las de Reed Sternberg (FIGURA 5). Destacaban asimismo numerosos linfocitos entremezclados en forma "salpicada" con las células neoplásicas y en torno a vasos sanguíneos, junto con leuco

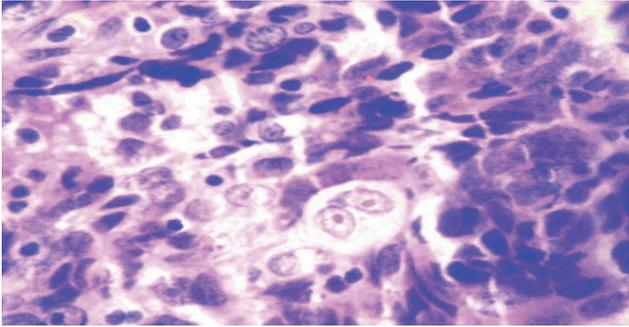


Fig.5

citos neutrófilos y eosinófilos. No se evidenciaba necrosis y el recuento mitótico era de hasta 9 mitosis/10 campos de gran aumento (CGA), algunas de estas de morfología atípica. El revestimiento epitelial suprayacente no presentaba continuidad con la neoplasia ni mostraba cambios displásicos. La lesión presentaba bordes de crecimiento expansivo, con indemnidad del pedículo y base de implantación. Las secciones histológicas de los ganglios pélvicos, no mostraron alteraciones relevantes.

La inmunomarcación reveló positividad difusa en células tumorales para vimentina, CD 68, fascina y CD 21, esta última en un patrón “en parches” y positividad focal para S-100, CD45 (antígeno común leucocitario o ACL). Ocasionalmente células neoplásicas expresaron CD30 y CD 23. Se observó negatividad para los marcadores CD3 y CD20, los cuales fueron expresados por la población de linfocitos reactivos (con franco predominio de células T CD3+). En forma similar, la mieloperoxidasa fue expresada en población de granulocitos y negativa en células neoplásicas. Por otra parte, se observó negatividad en la expresión de Citoqueratinas (AE1/AE3), antígeno de membrana epitelial (EMA), anticuerpo humano melanoma black 45 (HMB45), Melan A, Desmina, Cromogranina, CD1a y CD35. Los resultados del panel inmunohistoquímico se resumen en la TABLA 1.-

De acuerdo al estudio histológico y al panel de inmunohistoquímica observado, se arribó al diagnóstico de Sarcoma de células dendríticas foliculares. Se solicitó el envío de los tacos de biopsia de la pieza de nefrectomía, constatándose, en correspondencia con el informe inicial, la naturaleza epitelial de la neoplasia previa, concluyendo que se trataban de dos lesiones independientes.

Posteriormente, la paciente experimentó a los pocos días de emitido el diagnóstico, recidiva de la lesión neoplásica urinaria, evidenciada mediante estudio tomográfico, tras lo cual continuó su tratamiento oncológico en otra institución, perdiéndose de esta forma su seguimiento.

MARCADOR	RESULTADO
Vimentina	Positivo
CD68	Positivo
Fascina	Positivo
CD 21	Positivo
S100	Focal
CD45	Focal
CD30	Ocasionales
CD 23	Ocasionales
AE1/ AE3	Negativo
EMA	Negativo
HMB 45	Negativo
Melan A	Negativo
Desmina	Negativo
Cromogranina	Negativo
CD1a	Negativo
CD 35	Negativo

TABLA 1: Resultados de la marcación de inmunohistoquímica en células neoplásicas.-

Discusión:

El presente caso planteó numerosas dificultades diagnósticas y potenciales fuentes de confusión. En primer lugar, el antecedente de la neoplasia de vías urinarias, puso en consideración la posibilidad de una metástasis, hecho relativamente infrecuente en vagina, aunque estadísticamente posible. Esta sospecha se vio sustentada por el aspecto “epitelioide” que presentaban las células tumorales. En segundo término, la presentación de una patología infrecuente en la práctica cotidiana, como es el sarcoma de FDC, sumado al hecho de una ubicación fuera de los lugares habituales, hizo que el presente diagnóstico no fuera considerado, al menos en un primer momento. En este caso, se planteó inicialmente como posibles, una neoplasia epitelial poco diferenciada, ya sea primaria, tal cual fuera diagnosticada en la biopsia incisional, o metastásica (teniendo en cuenta los antecedentes descritos) y un melanoma. Al no haber compatibilidad de dichos

diagnósticos con el inmunofenotipo observado, nos vimos en la necesidad de replantear nuevas posibilidades, retomando la observación de las coloraciones rutinarias y procediendo a ampliar el panel de inmunohistoquímica, realizándose el mismo en varias etapas sucesivas, conforme los resultados favorecían el presente diagnóstico y descartaban otras posibilidades.

Podemos afirmar entonces que los rasgos histológicos que colaboraron en establecer el diagnóstico fueron el borde de crecimiento relativamente bien definido, el aspecto sincitial de las células, reminiscente del meningioma o del timoma, y las características del infiltrado linfoide, dispuesto en forma “salpicada”, entremezclado con las células neoplásicas. La expresión relativamente ambigua de los marcadores linfoides, si bien no estableció un diagnóstico preciso, planteó la posibilidad de una neoplasia emparentada con dicho linaje. En este caso destacó la ocasional expresión de CD30 en células neoplásicas, el cual es señalado en la bibliografía como negativo en este tipo de tumores ^(1-5,7,8,10,12,20) No obstante, se encontró un reporte de otros autores en el cual en forma similar, dicho marcador fuera expresado en células aisladas ⁽¹⁶⁾ Por otro lado, fue de ayuda la positividad para fascina, marcador frecuente de células presentadoras de antígenos y sus respectivas neoplasias, si bien es de baja especificidad, presenta una elevada sensibilidad ^(8,10,20,21) Este hecho tornó aún más factible nuestra impresión diagnóstica hacia el grupo de neoplasias de células dendríticas, y más precisamente el sarcoma de FDC. De dicho grupo, se pueden excluir las neoplasias de células de Langerhans, en base a la negatividad para CD1a, y a las neoplasias de células reticulares interdigitadas, dado que estas últimas presentan una marcación intensa para S100. Finalmente, dicha presunción diagnóstica se vio finalmente confirmada por la expresión de uno de los marcadores específicos de FDC, en este caso, el CD21

De acuerdo con los criterios pronósticos descriptos en la literatura, la presente lesión alternaba rasgos de comportamiento desfavorable (morfología epitelioides, recuento mitótico superior a 5/ 10 campos de gran aumento) con otros favorables (tamaño menor a 6 cm, ubicación extra abdominal, falta de necrosis). A estos últimos se pueden sumar características inherentes a

la intervención quirúrgica, como una extirpación completa con un aceptable margen de seguridad. No obstante, el comportamiento evolutivo se vio superpuesto con el de la neoplasia de vías urinarias, adquiriendo este último un mayor protagonismo. Esta circunstancia, junto con la pérdida del seguimiento no permitió establecer una adecuada correlación.

Quisiéramos destacar que aunque esta es una neoplasia mayoritariamente observada en ganglios linfáticos, es factible encontrarla en un gran número de sitios extraganglionares. Esto es esperable, dado que los folículos linfoides, hábitat natural de estas células, presentan una distribución ubicua en todo el organismo, si bien se encuentran en mayor proporción en ciertas ubicaciones, como por ejemplo el anillo de Waldeyer y otras estructuras correspondientes a los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT). Teniendo en cuenta esto, y apoyados por un grado considerable de sospecha ante lesiones problemáticas, comenzando por una meticulosa observación de las secciones con las coloraciones rutinarias, junto con el auxilio de un panel adecuado de inmunomarcación, es posible que podamos arribar en el futuro a este diagnóstico con mayor frecuencia y en sitios insospechados.-

Bibliografía:

- 1.- Rosai J, Ackerman's *Surgical Pathology*. Ed. Mosby 10th ed. 2011.
- 2.- Mills S, Carter D, Greenson J, Reuter V, Stoler M: *Sternberg's Surgical Pathology*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2010. fifth edition. p 732
- 3.- Medeiros J: *Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Spleen with Extranodal Lymphomas*. AMIRSYS. March 2011. p 13: 28-35
- 4.- International Agency for Research on Cancer . *Who Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: 2008.p 286-288.
- 5.- Fletcher C: *Diagnostic Histopathology of Tumors: 4th Edition*, Churchill Livingstone. 2013. p 1461-1464
- 6.- Monda L, Warnke R, Rosai J. A primary lymph node malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation. A report of 4 cases. *Am J Pathol*. 1986 Mar;122(3):562-72.
- 7.- Mondal SK, Bera H, Bhattacharya B, Dewan K. Follicular dendritic cell sarcoma of the tonsil. *Natl J Maxillofac Surg*. 2012 Jan;3(1):62-4. doi: 10.4103/0975-5950.102165.
- 8.- Biddle DA, Ro JY, Yoon GS, Yong YW, Ayala AG, Ordonez NG, Ro J. Extranodal follicular dendritic cell

- sarcoma of the head and neck region: three new cases, with a review of the literature. *Mod Pathol.* 2002 Jan;15(1):50-8.
- 9.- Chan JK, Tsang WY, Ng CS, Tang SK, Yu HC, Lee AW. Follicular dendritic cell tumors of the oral cavity. *Am J Surg Pathol.* 1994 Feb;18(2):148-57.
- 10.- Wang RF, Han W, Qi L, Shan LH, Wang ZC, Wang LF. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma: A clinicopathological report of four cases and a literature review. *Oncol Lett.* 2015 Jan;9(1):391-398. Epub 2014 Nov 7.
- 11.- Pai V D, Desai S, Desouza A, Saklani A P. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma: A frequently misdiagnosed entity. *J Postgrad Med [serial online]* 2015 [cited 2015 Apr 5];61:55-6. Disponible en : <http://www.jpjgmonline.com/text.asp?2015/61/1/55/147058>
- 12.- Ge R, Liu C, Yin X, Chen J, Zhou X, Huang C, Yu W, Shen X. Clinicopathologic characteristics of inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell sarcoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(5): 2421–2429.
- 13.- Pyo JS, Kang G, Do SI, Chae SW, Kim K, Lee SH, Choi YL, Choi JH, Sohn JH, Kim DH. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma with rapid growth in parapharynx: a case report. *Korean J Pathol.* 2012 Jun;46(3):306-10. doi: 10.4132/KoreanJ-Pathol.2012.46.3.306. Epub 2012 Jun 22.
- 14.- Gong QX, Fan QH, Zhou ZS, Zhang ZH, Yu MN, Wang Z, Wang C, Zhang WM. Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor of spleen. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2008 Jan;37(1):40-4.
- 15.- Jiang L, Admirand JH, Moran C, Ford RJ, Bueso-Ramos CE. Mediastinal follicular dendritic cell sarcoma involving bone marrow: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2006 Dec;10(6):357-62.
- 16.- Yakushijin Y, Shikata H, Kito K, Ohshima K, Kojima K, Hato T, Hasegawa H, Yasukawa M. Follicular dendritic cell tumor as an unknown primary tumor. *Int J Clin Oncol.* 2007 Feb;12(1):56-8. Epub 2007 Feb 25.
- 17.- Zivkovic V, Basic M, Gligorijevic J, Pavlovic V, Lazarevic V, Petrovic A. Follicular dendritic cell sarcoma in the lymph nodes of the neck. *Bratisl Lek Listy.* 2007;108(8):368-70.
- 18.- Dalia S, Jaglal M, Chervenick P, Cualing H, Sokol L. Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Histiocytic and Dendritic Cell Neoplasms: The Moffitt Cancer Center Experience Over the Last Twenty Five Years. *Cancers (Basel).* 2014 Dec; 6(4): 2275–2295.
- 19.- Lan Li, Yong-Hong Shi, Zhi-Juan Guo, Tian Qiu, Lei Guo, Hong-Ying Yang, Xun Zhang, Xin-Ming Zhao, and Qin Su. Clinicopathological features and prognosis assessment of extranodal follicular dendritic cell sarcoma. *World J Gastroenterol.* 2010 May 28; 16(20): 2504–2519. Published online 2010 May 28. doi: 10.3748/wjg.v16.i20.2504
- 20.- Dabbs D: *Diagnostic Immunohistochemistry. Theranostic and genomic applications.* 3° Ed. 2010. Ed. Elsevier, Philadelphia. p 141-142, 362-364.
- 21.- Fascin: Leica Biosystems. Disponible en : <http://www.leicabiosystems.com/es/ihc-ish/reactivos-novocastra/anticuerpos-primarios/detalles/product/fascin/>
- 22.- Células dendríticas e histiocitárias. Available from <http://www.conganat.org/linfo.tortosa/6curso/ihq/Histio10.htm>