SARCOMA SINOVIAL RENAL EN EDAD TEMPRANA

Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Julio Alexander Díaz-Pérez, Oscar Alberto Messa-Botero y Fabián Enrique Neira-Mejía.

Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia.

¹Departamento de Patología y Ciencias Forenses.

Universidad de Santander UDES. Bucaramanga. Colombia.

Resumen.- OBJETIVO: Describir un caso de Sarcoma Sinovial (SS) renal primario y realizar una revisión sobre este tema.

MÉTODO: Paciente masculino de 15 años de edad, con masa abdominal izquierda y pérdida de peso. A quien se documentaron por imágenes una lesión de 13 cm de diámetro, localizada en el polo inferior del riñón izquierdo, por lo cual, se realizó una biopsia renal, en la que se evidenció un tumor maligno indiferenciado, cuyos estudios de inmunohistoquímica sugerían los diagnósticos de tumor neuroectodérmico primitivo Vs SS. Con lo anterior, iniciaron quimioterapia y realizaron nefrectomía radical. Actualmente el paciente presenta una sobrevida de 1.8 años.

CORRESPONDENCIA

Alfredo Ernesto Romero Rojas
Grupo de Patología
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá Colombia

aromero@cancer.gov.co

Aceptado para publicar: 12 de mayo 2009.

RESULTADO: Se reconoció gran tumor renal izquierdo, de 22x13x12.5cm, multilobulado, con áreas de necrosis. Cuyo estudio histopatológico mostro una neoplasia maligna indiferenciada, compuesta por sabanas de células inmaduras. Los estudios de inmunohistoquímica permitieron concluir el diagnóstico de sarcoma sinovial renal pobremente diferenciado de variedad de células pequeñas. Estrategia de búsqueda de la literatura. Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura, en las bases de datos Medline, Imbiomed y Scielo.

CONCLUSIÓN: Los SS de localización renal son extremadamente infrecuentes, con menos de 40 casos reportados, del cual se presenta el caso informado a edad más temprana. Estos tumores cuando se localizan en el riñón, representan un gran reto diagnóstico que requiere de la adecuada correlación clínico, imagenológica, quirúrgica, y patológica para su adecuado diagnóstico y manejo.

Palabras clave: Sarcoma sinovial. Riñón. Neoplasias del riñón. Sarcomas del riñón (Fuente: DeCS).

Summary.- **OBJECTIVE:** We report a primary renal Synovial Sarcoma (SS) case and analyze its features.

METHOD: A 15 year old male presented with left abdominal mass and weight loss. CT scan images showed a 13 cm mass located in the lower pole of the left kidney. Renal biopsy recognized an undifferentiated neoplasm, the immunohistochemistry suggesting the probability of neuroectodermic primitive tumor versus SS. Chemotherapy and radical nephrectomy were carried out. Pathological study showed a big multilobulated necrotic tumor 22x13x12.5 cm. Histopathological study demonstrated a neoplasm composed by immature cells. Currently, patient has survived 1,8 years.

A structured bibliographical search was performed in the Medline, Imbiomed and Scielo databases.

RESULTS: The final immunohistochemistry studies gave the diagnosis of poorly differentiated renal SS small cell variety.

CONCLUSION: The renal SS is extremely infrequent, with less than 40 cases reported, of which this case reports the earlier age. These tumors, when located in the kidney, represent a great diagnostic challenge that requires adequate clinical, radiological, surgical, and pathological correlation for appropriate diagnosis and treatment.

Keywords: Synovial Sarcoma. Kidney. Neoplasias of the kidney. Sarcomas of the kidney (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas primarios del riñón son neoplasias raras que representan alrededor del 1 al 3 % de los tumores malignos renales (1). El Sarcoma Sinovial (SS) es un tumor de partes blandas, clínica, genética y morfológicamente definido como de histogénesis incierta, que se origina predominantemente en las extremidades, cerca a la región para articular, capsula articular, bursas, y tendones (1,2), en adolescentes y adultos jóvenes, de 15 a 40 años de edad, pero que puede localizarse en cualquier lugar del cuerpo (2), y en cualquier edad, afectando también diversas zonas sin relación aparente con las articulaciones (3). El representa el 5 al 10% de todos los tumores de partes blandas, y se caracteriza por presentar grados variables de diferenciación epitelial, con la presencia de una translocación cromosomal específica t(X;18)(p11.2;q11.2) (3,4). Su nombre es atribuido a Sabrazes quien lo denominó de esta forma en 1934 (5), pero el primer reporte es atribuido a Lejars y Rubens-Duval, quienes lo denominaron endotelioma sinovial en 1919, ya que ellos realizaron la primera descripción completa de esta entidad, formulando sus hallazgos morfológicos típicos, aunque también plantearon un origen en la sinovia articular (6), lo cual nunca fue comprobado y actualmente se considera refutado (2,3,7); un trabajo similar fue desarrollado por Smith en 1927 (8). La presentación de este tumor ha sido informada en diversas regiones y órganos, aunque de forma muy infrecuente, con reportes en cabeza y cuello, tórax, pared abdominal y reoperitoneo; y casos extremadamente inusuales de localización en vulva, pene, próstata, pleura, pulmón, corazón, esófago, estomago y riñón (9-12). El SS renal es extremadamente raro, del cual se han reportado 26 casos en la literatura, encontrando en todos ellos un pobre pronóstico (1-3,7,9,13). La primera descripción de esta inusual localización la realizó Arnold quien describió un sarcoma embrionario renal en 1995, y posteriormente, Argani y colaboradores, en 2000, anunciaron que estos tumores correspondían a la contraparte renal de los SS de partes blandas (13), luego de estudiar un grupo de casos diagnosticados como Sarcomas embrionarios renales, en el cual identificaron 15 casos de SS renal primario, 4 de ellos confirmados por técnicas de citogenética, aunque ya Faria en 1999 había enunciado la posibilidad de que casos de Sarcomas embrionarios renales se tratasen de SS (14). En este trabajo se describirá un caso de SS primario renal y realizara una revisión sobre este tema.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 15 años de edad, quien consultó por masa abdominal izquierda, con pérdida de 8 kg de peso en 6 meses, además de sudoración nocturna, sin otros síntomas asociados. Se realizó una Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominal que mostró masa de 13 cm de diámetro localizada en el polo inferior del riñón izquierdo, la cual evidenciaba gran trom-

bo tumoral en la vena cava que se extendía hasta aurícula izquierda, con riñón contralateral de aspecto usual (Figura 1). Con los anteriores datos, se decidió realizar biopsia renal por punción con aguja gruesa, en la cual se evidenció un tumor maligno indiferenciado, extensamente necrosado, cuyo estudio con tinciones de inmunohistoquímica fue positivo para vimentina, BCL2 y CD99, que sugería los diagnósticos de tumor neuroectodérmico primitivo Vs sarcoma sinovial renal. Posteriormente, se administraron 3 ciclos de quimioterapia prequirúrgica con vincristina, y luego se realizó nefrectomía radical,

en la cual se encontró gran tumor en polo renal inferior, el cual es disecado y extraído incompletamente, por la presencia de trombo tumoral macroscópico. El paciente continuó con vincristina, doxurubicina, isofosfamida y etoposido, además de radioterapia en el hemiabdomen anterior y posterior. Luego de un seguimiento de 1 año el paciente presentó metástasis documentada histopatológicamente en lóbulo pulmonar izquierdo y actualmente se encuentra en manejo paliativo, con una supervivencia actual total de 1.8 años.

FIGURA 1. En A se reconoce gran masa que infiltra y ocupa la fosa renal izquierda (Corte axial). Observando en B cortical renal inferior deformada y trombo tumoral en la vena cava inferior (Corte axial). En C y D se identifica masa que infiltra y ocupa la fosa renal izquierda, deforma la cortical renal inferior, y extenso trombo tumoral en la vena cava inferior (Corte coronal). (TAC contrastado).

Estudio Anatomopatológico

En el servicio de patología se recibió riñón izquierdo, que midió 22x13x12.5cm, con uréter de 3.8x0.7cm. Cuya superficie externa era multilobulada e irregular. Al corte se reconoció gran masa de aspecto carnoso, pardo oscuro, muy friable que comprometía todo el parénquima renal, el seno renal y se extendía al hilio renal. El estudio histopatológico mostro riñón comprometido por neoplasia maligna indiferenciada, compuesta por sabanas de células inmaduras de núcleos ovals, irregulares, rodeados por un citoplasma eosinófilo claro, con extensas zonas de necrosis (Figura 2), la cual comprometía los tejidos blandos perirenales, la glándula suprarrenal y borde de sección vascular (vena renal). No se observó diferenciación epitelial, ni compromiso del borde de uréter. Las tinciones de inmunohistoquímica (Tabla I para conocer sus características relevantes) mostraron reactividad en las células tumorales para vimentina, calponina, FLI 1, CD99, BCL2, EMA y AE1/AE3; con negatividad para cromogranina, sinaptofisina, WT1, enolasa neuronal específica, CD34, desmina, MYOD y LCA (CD45) (Figura 3). Con lo anterior, se realizó el diagnóstico de sarcoma sinovial pobremente diferenciado de variedad de células pequeñas.

Estrategia de búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura, con base en la metodología Cochrane, en las bases de datos Medline, Imbiomed y Scielo, utilizando las palabras clave "Sinovial sarcoma" y "kidney" desde el año 1960 a Marzo de 2009, limitando la búsqueda a artículos originales escritos en idioma inglés y español, la metodología empleada se muestra en la Tabla 2. De los artículos encontrados, se seleccionaron los considerados relevantes por los autores.

DISCUSIÓN

Los sarcomas originados en el riñón son neoplasias muy infrecuentes (2), ellos son clasificados en base a su tipo histológico en leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, angiosarcoma, liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, hemangiopericitoma, condrosarcoma, osteosarcoma y SS (2,3). El más común de estos tumores es el leiomiomasarcoma el cual representa el 40 al 60% de todos los casos reportados de sarcoma renal. El SS renal es por mucho una de las neoplasias más infrecuentes del riñón, con solo 26 casos encontra-

FIGURA 2. El estudio histopatológico mostró remplazo completo del riñón por neoplasia maligna indiferenciada, compuesta por gran cantidad de células de tamaño pequeño, de núcleos ovals, irregulares, con frecuentes mitosis atípicas, rodeados por un citoplasma eosinófilo claro, dispuestas en sabanas (A y B, HE 5 y 40x).

dos en nuestra búsqueda. El origen de estos tumores no es bien comprendido, por lo cual se les agrupa dentro de un grupo heterogéneo de neoplasias denominado tumores malignos de tipo incierto, ya que no se asemejan a los tejidos normales del organismo, aunque algunos autores consideran que se derivan de células mesenquimales con diferenciación epitelial (1,2).

Los SS renales se presentan en edades entre los 19 y los 71 años, con una media de presentación a los 38 años

de edad (3,9), por lo cual nuestro caso se constituiría en el reporte a edad más temprana. Estos tumores poseen una preponderancia por la afección al género masculino (9). Los síntomas clínicos más frecuentemente observados son similares a los evidenciados en otros tumores renales malignos, lo cuales incluyen el dolor abdominal y hematuria, como los mas referidos (7).

Macroscópicamente los SS renales se observan como grandes masas que usualmente miden entre 5 y 20 cm

FIGURA 3. En las tinciones de inmunohistoquímica se evidenció reactividad en las células tumorales para AE1/AE3 (A), BCL2 (B), calponina (C), CD99 (D), EMA (E), y Fli1 (F). (Técnica de Adivina Biotina 40x).

TABLA I. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA, SE UTILIZAN DESCRIPTORES MESH PARA LA BASE DE DATOS MEDLINE, PARA LAS DEMÁS BASES DE DATOS LA BÚSQUEDA SE REALIZÓ EN FORMA ANÁLOGA.

Paso	Descriptor (Palabra Clave)	Nº de Citaciones
1	Synovial Sarcoma	2733
2	Kidney	561166
3	1 AND 2	77
4	Limits	26

de diámetro (7,9), en los que ocasionalmente se encuentran quistes asociados, y en un porcentaje menor el compromiso de estructuras adyacentes y de los grandes vasos renales (9,10). Si se encuentran lesiones de crecimiento lento se observan como tumores lobulados,

bien delimitados y recubiertos por una pseudocapsula de tejido conectivo. Contrario a las lesiones de rápido crecimiento las cuales se observan desorganizadas, con grandes zonas de necrosis (10).

Histopatológicamente, los SS renales siguen la misma configuración y clasificación de los SS de otras localizaciones. Ellos se han clasificado en tres subtipos, monofásicos, bifásicos y pobremente diferenciados, dependiendo de sus componentes celulares. El tipo bifásico está caracterizado por la presencia de una mezcla de células epiteliales y mesenquimales malignas, fácilmente reconocibles, las cuales pueden estar presentes en proporciones diferentes, las células epiteliales con frecuencia forman elementos glandulares, las cuales suelen contener secreciones eosinofílicas homogéneas en su interior (10). El tipo monofásico está compuesto únicamente por células epiteliales o fusiformes, lo cual dificulta su diferenciación con otros sarcomas como los fibrosarcomas, hemangiopericitomas o tumores malignos de la vaina del nervio periférico, lo que hace imprescindible para su definición la utilización de tinciones de inmunohistoquímica (15) ya que con ellas se logra la diferenciación

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DEL PANEL DE INMUNOHISTOQUÍMICA EMPLEADO EN EL ESTUDIO DEL CASO.

Marcador	Clon	Dilución	Casa Comercial
Queratinas	AE1AE3	1:100	DAKO
BCL2	Bcl2/100/D5	1:50	Novocastra
Cromogranina	DAK-A3	1:100	Dako Cytomation
EMA	E29	1:50	Dako Cytomation
Calponina	CALP	1:500	Dako Cytomation
CD99	HO36-11	1:100	Neomarkers
Ki67	MIB1	1:100	Dako Cytomation
S100	4C4.9	1:50	Neomarkers
Vimentina	V-9	1:200	BioGenex
Sinaptofisina	SNP88	1:100	BioGenex
FLI1	FLI1	Prediluido	Thermo Scientific
WT1	WT49	1:49	Novocastra
Enolasa Neuronal Específica	BBS/NC	1:100	Dako Cytomation
CD34	QBEND	1:50	BioGenex
MYOD	5.8A	1:50	Dako Cytomation
LCA	PD7/26/16	1:50	BioGenex
CD99/MIC2	HO36-1.1	1:100	Thermo Scientific

de otros tumores (15,16). Finalmente, el tipo pobremente diferenciado también ha sido reportado en localización renal, este tipo aporta cerca del 20% de los casos de SS renal (7), asociándose a un pésimo pronóstico, además en el estudio de este último tipo de SS se debe subdividir en 3 categorías: 1. una variante de células grandes que tiene características intermedias entre células fusiformes y epitelioides con ocasionales elementos rabdoideas, 2. una variante de células pequeñas muy similar a un sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo, como nuestro caso, y 3. una variante fusocelular de alto grado que semeja otras lesiones de alto grado como fibrosarcomas y tumores malignos de la vaina del nervio periférico. Estas lesiones a pesar de su agresividad pueden tener un conteo mitótico bajo, lo que dificulta aun más su adecuado diagnóstico. A pesar de esta configuración bastante inespecífica, los SS poseen dos características que pueden ayudar a su diferenciación de otras lesiones, la primera de ellas es la mezcla de áreas celulares con zonas hipocelulares que muestran hialinización, degeneración mixoide o calcificación, la segunda es la presencia de mastocitos que son más numerosos en las áreas de células fusiformes (17,18).

Los SS renales al igual que los localizados en otras zonas del cuerpo muestran positividad para el antígeno epitelial de membrana (EMA, del inglés Epithelial Membrane Antigen) hasta en el 97% de los casos, y para citoqueratinas en el 69%. Porcentajes que son menores en los SS poco diferenciados (15,16). Estos tumores también son positivos para CD 99 en el 60 al 70% de los casos, proteína BCL2 se expresa de manera difusa en la casi totalidad de los SS, proteína FLI1, y proteína S-100 (13). Además se ha reportado que la calponina es un marcador útil en la identificación de los SS de tipo pobremente diferenciado, en el cual se han documentado una positividad que varía entre el 29 y el 81% (19,20).

En la totalidad de los sarcomas sinoviales, independiente de su tipo y localización, muestran la translocación t(X;18)(p11;q11) (1,4,12). Esta translocación implica la fusión del gen SYT del cromosoma 18 con los genes SSX1 o SSX2 del cromosoma X (los dos en Xp11) o con menos frecuencia con el gen SSX4. Esta alteración puede determinarse con la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) o con hibridización in situ con fluorescencia (FISH), utilizando tejido fresco o incluido en parafina (1,21,22).

Los SS se deben estudiar, al igual que los demás sarcomas renales, siguiendo el sistema de estadiaje TNM, en este caso en particular, su conocimiento es de mayor utilidad, ya que debido a la presencia del gran trombo tumoral, el estadio aumenta de un T2 a un T3b aumentando el estadio total de estadio II a estadio III.

La base del tratamiento de los SS como de otros sarcomas renales es la nefrectomía radical, la cual debe proveer márgenes libres de tumor, para considerarse exitosa (2,3). Pero esto no se logra en todos los pacien-

tes ya que el 30 al 50% de estos no tienen márgenes adecuados, lo cual se relaciona con el desarrollo de metástasis a distancia, empobreciendo así el pronóstico (7,23). La radioterapia actualmente no se usa en forma rutinaria, aunque anteriormente era pieza fundamental en el manejo de estas lesiones, donde se había usado desde 1902 (7). En el momento, solo se le considera a la quimioterapia como una medida útil en el manejo de estas neoplasias, esta se realiza generalmente con doxurubicina e ifosfamida, ya que logra aumentar el tiempo de supervivencia de los pacientes afectados por SS. En este tumor también se han utilizado esquemas de rescate con altas dosis de doxurubicina e ifosfamida combinadas con etoposido y cisplatino, con las que se ha logrado estabilizar la enfermedad durante tiempos prolongados (2,7).

CONCLUSIÓN

Presentamos un caso de SS de localización renal, la cual es una de sus presentaciones menos comunes, este caso tiene la particularidad de ser el informado a una edad más temprana. Estos tumores cuando se localizan en el riñón representan un gran reto diagnóstico que requiere de la adecuada correlación clínico, quirúrgica, y patológica para su adecuada definición y manejo.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- **1. Koyama S, Morimitsu Y, Morokuma F, Hashimoto H. Primary synovial sarcoma of the kidney: Report of a case confirmed by molecular detection of the SYT-SSX2 fusion transcripts. *Pathol Int*. 2001;51(5):385-91.
- **2. Divetia M, Karpate A, Basak R, Desai SB. Synovial sarcoma of the kidney. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12(5):333-9.
3. Perlmutter AE, Saunders SE, Zaslaw S, Chang WW, Farivar-Mohseni H. Primary synovial sarcoma of the kidney. *Int J Urol*. 2005;12(8):760-2.
4. Clark J, Rocques PJ, Crew AJ. Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat. Genet*. 1994; 7: 502-508.
5. Sabrazes J, Loubat E, de Grailly R. Synovial sarcomas. *Gaz Hebd Sc Med Bordeaux*. 1934;55:754-62.
6. Lejars M, Rubens-Duval M. Les sarcomes primitifs des synoviales articulaires. *Rev Chir*. 1910;41:751-83.
- **7. Park SJ, Kim HK, Kim CK, Park SK, Go ES, Kim ME, et al. A case of renal synovial sarcoma: complete remission was induced by chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide. *Korean J Intern Med*. 2004;19(1):62-5.
8. Smith LW. Synoviomata. *Am J Pathol*. 1927;3:355-368.
9. Paláu L MA, Thu Pham T, Barnard N, Merino MJ.

- Primary synovial sarcoma of the kidney with rhabdoid features. *Int J Surg Pathol*. 2007;15(4):421-8.
10. Cihak RA, Lydiatt WM, Lydiatt DD, Bridge JA. Synovial sarcoma of the head and neck: chromosomal translation (X;18) as a diagnostic aid. *Head Neck* 1997; 19: 549-553.
 11. Dei Tos AP, Dal Cin P, Sciò R, Furlanetto A, Da Mosto MC, Giannini C, et al. Synovial sarcoma of the larynx and hypopharynx. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 1998; 107: 1080-5.
 12. Iwasaki H, Ishiguro M, Ohjimi Y, Ikegami H, Takeuchi T, Kikuchi M, et al. Synovial sarcoma of the prostate with t(X;18)(p11.2;q11.2). *Am. J. Surg. Pathol*. 1999; 23: 220-6.
 13. Argani P, Faria P, Epstein JI, Reuter VE, Beckwith B, Ladanyi M. Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal renal sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol*. 2000; 24: 1087-96.
 14. Faria P, Argani P, Epstein JI, Reuter VE, Beckwith B. Primary synovial sarcoma of the kidney: A molecular reappraisal of a subset of so-called embryonal renal sarcoma (Abstract). *Mod. Pathol*. 1999; 12: 94A.
 15. Folpe AL, Schmidt RA, Chapman D, Gown AM. Poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical distinction from primitive neuroectodermal tumors and high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:673.
 16. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod Pathol* 2006; 19:659.
 17. Winnepeninckx V, De Vos R, Debiec-Rychter M, Samson I, Brys P, Hagemeijer A, et al. Calcifying/ossifying synovial sarcoma shows t(X;18) with SSX2 involvement and mitochondrial calcifications. *Histopathology* 2001; 38:141.
 - *18. Krane JF, Bretoni F, Fletcher CD. Myxoid synovial sarcoma: an underappreciated morphologic subset. *Mod Pathol* 1999; 12:456.
 - *19. Fisher C, Montgomery E, Healy V. Calponin and h-caldesmon expression in synovial sarcoma; the use of calponin in diagnosis. *Histopathology* 2003; 42:588.
 - *20. Ono H, Yoshikawa H, Ueda T, Yamamura H, Kudawara I, Manou M, et al. Expression of smooth muscle calponin in synovial sarcoma. *Sarcoma*. 1999;3(2):107-13.
 - *21. Mirza M, Zamilpa I, Bunning J. Primary renal synovial sarcoma. *Urology*. 2008;72(3):716.e11-2.
 22. Gabilondo F, Rodríguez F, Mohar A, Nuovo GJ, Domínguez-Malagón H. Primary synovial sarcoma of the kidney: corroboration with in situ polymerase chain reaction. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12(2):134-7.
 - **23. Kim DH, Sohn JH, Lee MC, Lee G, Yoon GS, Hashimoto H, et al. Primary synovial sarcoma of the kidney. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(8):1097-104.