

Πολύμορφο ραβδομυοσάρκωμα περιοχής έξω γεννητικών οργάνων σε μεσήλικα ασθενή

Μ. Δεσποτέλλη, Ε. Παπαλιώδη, Α. Πανταζοπούλου, Κ. Φραγκιά, Γ. Κοντογεώργος

Pleomorphic Rhabdomyosarcoma of vulva in middle-aged woman; case-report of an extremely rare neoplasm

Despotelli M, Papaliodi E, Pandazopoulou A, Frangia K, Kontogeorgos G.
Department of Pathology, General Hospital of Athens, «G. Gennimatas»

We report a case of pleomorphic rhabdomyosarcoma (RMS) of vulva in a middle aged woman with unusual correlation between patient's age and tumor localization that fulfill the newly established morphological and immunohistochemical diagnostic criteria of pleomorphic RMS; [Desmin (+), Smooth Muscle Actin (+), Sarcomeric Actin (HHF-35) (+), S-100 protein (+)]. A few scattered cells were also positive for HMB-45. In our case, patient's age, anatomical localization and type of neoplasm are unfavorable survival factors, according to clinical data⁴. Our patient was alive six months after extensive surgical therapy. Pleomorphic RMS once considered being a relatively common entity (18-20% of all soft tissue sarcomas) has been virtually ignored in the literature and in pathology practice for almost 20 years. The diagnostic criteria for pleomorphic RMS (clinical, light microscopy, immunohistochemistry, electron microscopy) have been recently reevaluated, and the biologic significance and clinical relevance reestimated.

Key words: Pleomorphic, sarcoma, rhabdomyosarcoma, vulva, adulthood

Παρουσιάζεται σπανιότατη περίπτωση νεοπλασματος σε γυναίκα 49 ετών που προσήλθε στο Νοσοκομείο μας για εξαίρεση προέχουσας υποδόριας βλάβης περιοχής έξω γεννητικών οργάνων. Η αλλοίωση εντοπιζόταν παραπλεύρως του ουρηθρικού στομίου, υπερκείμενα της εισόδου του κόλπου και προκαλούσε περιοδική αιμορραγία και δυσουρικά ενοχλήματα. Μικροσκοπικά, η παραπάνω αλλοίωση παρουσίαζε μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά πολύμορφου ραβδομυοσαρκώματος: Δεσμίνη (+), σαρκομερική ακτίνη-HHF35 (+), ακτίνη λείων μυικών ινών (+), βιμεντίνη (+), S-100 πρωτεΐνη (+) και μεμονωμένα δετικά κύτταρα

στο δείκτη HMB45. Οι ιστοχημικές χρώσεις PAS και Alcian Blue απέβησαν αρνητικές. Μετά την ευρεία χειρουργική εξαίρεση στην οποία υποβλήθηκε, η ασθενής ήταν εν ζωή 6 μήνες μετά. Σύμφωνα με τα σύγχρονα δεδομένα υφίστανται σπάνιες τεκμηριωμένες περιπτώσεις πολύμορφου ραβδομυοσαρκώματος που πληρούν τα αυστηρά μορφολογικά, ανοσοϊστοχημικά και υπερμικροσκοπικά κριτήρια που έχουν τεθεί για τη διάγνωσή του.

Λέξεις-κλειδιά: πολύμορφο, ραβδομυοσάρκωμα, περίνεο, σάρκωμα, ηλικία.

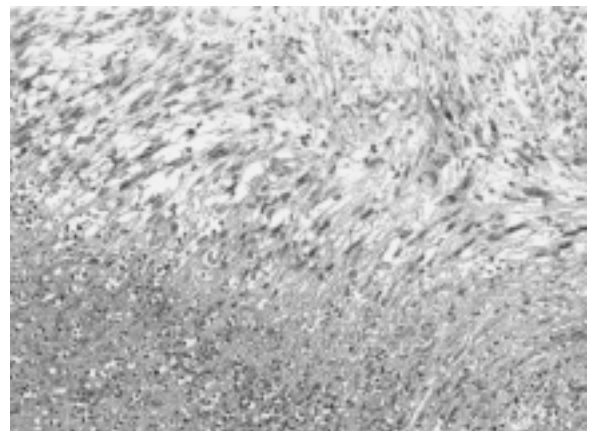
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πολύμορφο ραβδομυοσάρκωμα, ένας όγκος που παλαιότερα περιγραφόταν ως κλασικός τύπος ραβδομυοσαρκώματος, αποτελεί σύμφωνα με τα νεώτερα δεδομένα λιγότερο από 5% όλων των ραβδομυοσαρκωμάτων, το ποσοστό των οποίων ανέρχεται στο 19% όλων των σαρκωμάτων. Παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς άνω των 40 ετών και αναπτύσσεται κυρίως στους μεγάλους μύες των άκρων, ιδιαίτερα στους μύες του μηρού^{2,6,7}. Η διάγνωση είναι δυσχερής λόγω της σπάνιας παρουσίας των τυπικών ραβδομυοβλαστών με τις επιμήκεις γραμμώσεις (cross striations), αλλά και της μεγάλης ομοιότητας με κακώδεις ινώδεις ιστιοκύττωμα και άλλα πολύμορφα σαρκώματα (π.χ. λιπομυοσαρκώματα, λιποσαρκώματα)^{4,6}.

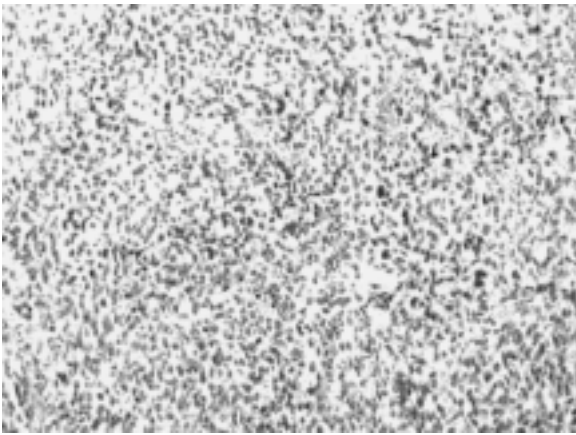
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα 49 ετών προσήλθε στην ουρολογική κλινική για εξαίρεση προέχουσας υποδόριας αλλοίωσης της περιοχής έξω γεννητικών οργάνων (αιδοίου). Η αλλοίωση εντοπιζόταν εγγύτατα του ουρηθρικού στομίου και προκαλούσε περιοδική αιμορραγία και δυσουρικά ενοχλήματα. Απεστάλησαν για ιστολογική εξέταση δύο ακανόνιστα, εν μέρει υβώδη, περιγραπτα ιστοτεμάχια μ.δ. 1,6 εκ. και 2,5 εκ. αντίστοιχα, με όψη συμπαγή, χροιά καστανόφαιη και σύσταση ελαστική. Μικροσκοπικά και στα δύο μακροσκοπικά περιγραφέντα ιστικά τεμάχια παρατηρήθηκε ανώμαλη ανάπτυξη ευμεγέθων σαρκωματοδών κυττάρων με πυκνή διάταξη και σχηματισμό ακανονίστων δεσμίδες στη μεγαλύτερή τους έκταση. Τα σαρκωματοδή κύτταρα εμφάνιζαν έντονη ατυπία, είχαν κυρίως μέσης χρωστικότητα, ατρακτόμορφους, μικροφουσαλιδώδεις πυρήνες με παρουσία γιγάντιων ή και πολυπύρηνων κυτταρικών μορφών. Οι μιτώσεις ήταν πολυάριθμες. Αρκετά κύτταρα εμφάνιζαν υποστρόγγυλους πυρή-

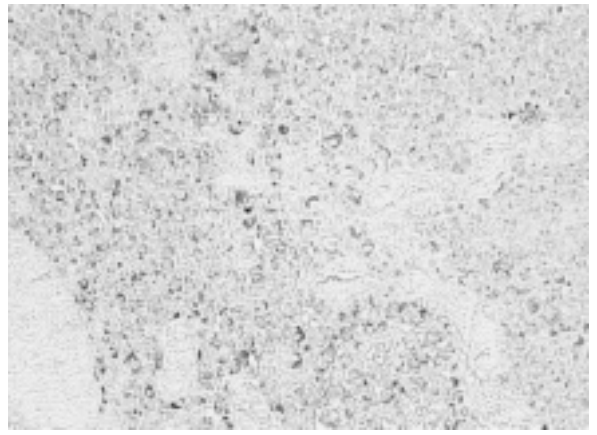
νες με έντονο πυρήνιο και άφθονο ηωσινόφιλο φουσαλιδώδες κυτταρόπλασμα, χαρακτηριστικά ανάλογα των ραβδομυοβλαστών. Τα σαρκωματοδή κύτταρα σε ορισμένες θέσεις είχαν διάχυτη ανάπτυξη, μικρότερο μέγεθος, υποστρόγγυλους πυκνοχρωματικότερους πυρήνες με έντονο πυρήνιο. Στις θέσεις αυτές διηδύσαν εστιακά το υπερκείμενο υπερπλαστικό πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο και προκαλούσαν εξέλκωση του βλεννογόνου. Τα σαρκωματοδή κύτταρα ήταν PAS και Alcian blue αρνητικά. Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος έδωσε δετικό αποτέλεσμα για δεσμίνη, ακτίνη λείων μυικών ινών (SMA), σαρκομερική ακτίνη-HHF35, βιμεντίνη και S-100 πρωτεΐνη καθώς και για HMB-45 σε μεμονωμένα σαρκωματοδή κύτταρα. Η χρωμογρανίνη και οι κερατίνες υψηλού και χαμηλού μοριακού βάρους και το EMA έδωσαν αρνητικό αποτέλεσμα. Τέθηκε η διάγνωση του σαρκώματος με μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του τύπου του πολύμορφου ραβδομυοσαρκώματος. Μετά τη διάγνωση η ασθενής απευδύνηκε στη χειρουργική κλινική ογκολογικού κέντρου όπου



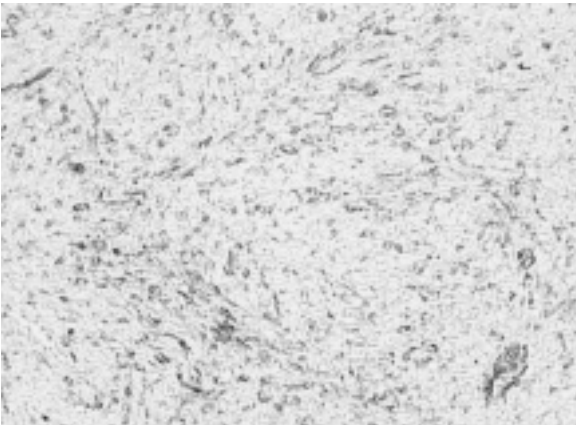
Εικόνα 1. Ατρακτοκυτταρικό σάρκωμα με ακανόνιστη δεσμιδωτή διαπλοκή των νεοπλασματικών κυττάρων (αιματοξυλίνη - ηωσίνη Χ40).



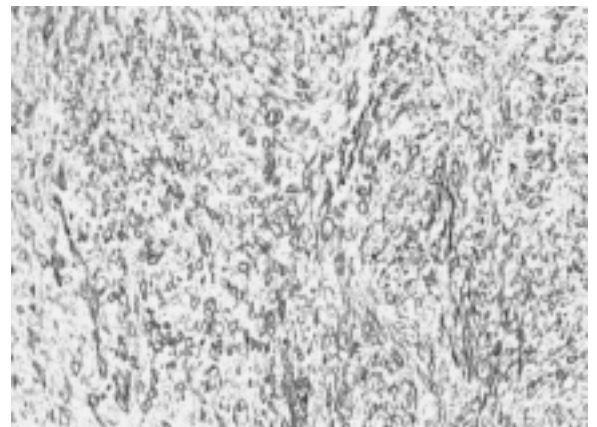
Εικόνα 2. Περιοχή σαρκώματος αποτελούμενη από μικρότερα κύτταρα με υποστρόγγυλους βαδυχρωματικούς πυρήνες (αιματοξυλίνη - ηωσίνη Χ40).



Εικόνα 4. Κυτταροβριδής περιοχή από μικρά σαρκωματώδη κύτταρα ανοσοθετική για δεσμίνη (Χ40).



Εικόνα 3. Ανοσοθετικότητα για SMA σε ατρακτοκυτταρικές περιοχές του όγκου (Χ40).



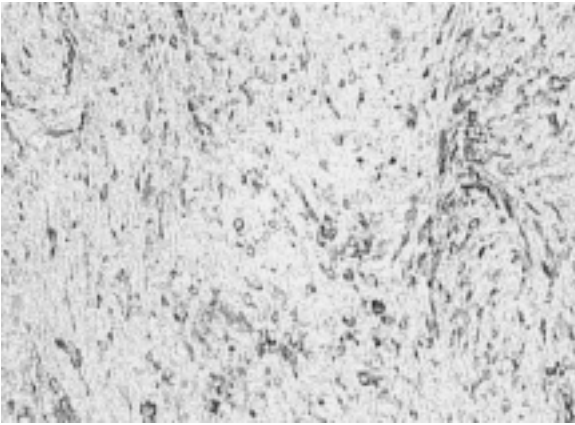
Εικόνα 5. Περιοχή του όγκου με έντονη ανοσοθετικότητα για σαρκομερική ακτίνη (Χ40).

και υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση ευρείας εξαίρεσης οργάνων του κατώτερου ουρογεννητικού συστήματος. Η ασθενής ήταν εν ζωή 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το πολύμορφο ραβδομυοσάρκωμα αφορούσε πρακτικά όλες τις περιπτώσεις ραβδομυοσαρκώματος στην παλαιότερη βιβλιογραφία, στην πραγματικότητα όμως είναι το λιγότερο συχνό από τις τρεις κατηγορίες ραβδομυοσαρκώματος (εμβρυϊκό, κυψελιδικό, πολύμορφο). Αναδρομική επανεκτίμηση των παραπάνω νεοπλασμάτων απέδειξε ότι τα περισσότερα από αυτά αποτελούσαν κακοήδη πολύμορφα ινώδη

ιστιοκυτώματα (MFH), λειομυοσαρκώματα ή λιποσαρκώματα¹, γεγονός που οδήγησε αρκετούς συγγραφείς να αμφισβητήσουν την ύπαρξή του^{1,3,4,12}. Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα¹ η διάγνωση του πολύμορφου ραβδομυοσαρκώματος πρέπει να πληρεί αυστηρά τα παρακάτω μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά κριτήρια: 1) πολύμορφο σάρκωμα που εξορμάται από γραμμωτό μυ, 2) αποτελείται από μεγάλα πολυγωνικά ή επιμήκη κύτταρα με έντονα ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, 3) παρουσιάζει δετικότητα στη δεσμίνη και τη μυοσφαιρίνη⁶⁻⁸ ή/και 4) υπάρχουν υπερμικροσκοπικές ενδείξεις σαρκομερικής διαφοροποίησης στην κυτταρική δομή (Z-ζώνες, ινίδια ποικίλου πάχους σε εξάγωνη διάταξη, A-ζώνη από παχέα ινίδια, λεπτομερικές δομές, ζώνες H και M)^{11,12}.



Εικόνα 6. Ετερογενής κατανομή ανοσοδετικότητας για θιμεντίνη (Χ40).

Το πολύμορφο ραβδομυοσάρκωμα αποτελεί λιγότερο από 5% όλων των τύπων των ραβδομυοσαρκωμάτων. Τα ραβδομυοσαρκώματα της ουρογεννητικής περιοχής και του οπισθοπεριτοναίου αφορούν το 8.2% των ραβδομυοσαρκωμάτων (Πίνακας 1) ενώ εκείνα της περιοχής του αιδoίου περιορίζονται στο 0,9% του συνόλου^{4,9,10}. Εξορμούνται από σκελετικούς μύες (προερχόμενους από μυοτόμια) γι' αυτό και εντοπίζονται συνήθως στα άκρα και κυρίως στο μηρό. Απαντώνται σχεδόν αποκλειστικά σε ενήλικες⁶.

Μακροσκοπικά, ο όγκος μπορεί να περιορίζεται μέσα σε τμήματα περιτονίας και να

έχει το σχήμα του μύος από τον οποίο προέρχεται. Μικροσκοπικά, ο όγκος είναι πολύμορφος με πολλές γιγαντοκυτταρικές νεοπλασματικές μορφές. Η διαφορική διάγνωση από το πολύμορφο λιποσάρκωμα και το MFH είναι δύσκολη γι' αυτό και η διάγνωση του πολύμορφου ραβδομυοσαρκώματος θα πρέπει να τίθεται μόνο όταν υπάρχουν αναμφισβήτητες ενδείξεις διαφοροποίησης σε σκελετικό μυ με τη μορφή επιμήκων γραμμώσεων (cross striations) ή όταν εντοπίζονται ειδικοί ανοσοϊστοχημικοί ή υπερμικροσκοπικοί δείκτες^{7,8}. Είναι αναγκαίοι οι προσεκτικοί χειρισμοί, ώστε να αποφευχθούν οι ακόλουθες διαγνωστικές παγίδες: 1) εγκλωβισμένες μη νεοπλασματικές μυϊκές ίνες, 2) απελευθέρωση μυσφαιρίνης από νεκρωτικούς μύες με συνακόλουθη μη ειδική απορρόφηση από νεοπλασματικά κύτταρα τα οποία έτσι γίνονται ανοσοδετικά^{5,8} και 3) παρουσία διαφοροποίησης σε σκελετικό μυ και σε άλλα κακοήδη νεοπλάσματα π.χ. νευρικής προέλευσης, κακοήδη θυμώματα, μικτοί όγκοι Møller, κακοήθεις σπερματικοί όγκοι (ιδιαίτερα σε εξωγοναδικές θέσεις) μυελοβλαστώματα, όγκοι Wilm's.

Συμπερασματικά, υφίστανται στη βιβλιογραφία πολύ καλά τεκμηριωμένες περιπτώσεις⁵ του πολύμορφου ραβδομυοσαρκώματος παρά το ότι είναι ένα πολύ σπάνιο νεόπλασμα⁵. Σύμφωνα με τους Gaffney et al¹, παρουσιάζει υψηλότερη πρώιμη θνησιμότητα σε σύγκριση με αυτή άλλων πολύμορφων σαρ-

Πίνακας 1. Ανατομική κατανομή ραβδομυοσαρκώματος (AFIP 558 περιπτώσεις) (Enzinger⁴, σελ. 541, πιν. 22-1).

<i>Ανατομική θέση:</i>	<i>Αριθμός</i>	<i>Ποσοστό</i>
<i>Κεφαλή και τράχηλος:</i>		
Οφθαλμικός κόγχος, βλέφαρα, κρανίο	109	19,5
Ρινική κοιλότητα, ρινοφάρυγγας, σκληρά υπερώα, στοματική κοιλότητα, φάρυγγας	73	13,1
Παραρρίνια, παρειά, αυχένας, ους, μαστοειδής απόφυση	47	8,4
	17	3,1
<i>Κορμός:</i>		
Παρα-ορχική περιοχή	114	20,4
Οπισθοπεριτόναιο, πύελος	46	8,2
Θώρακας, ράχη, λαγόνιο, κοιλιακό τοίχωμα	41	7,3
Ουροδόχος κύστη, προστάτης	25	4,5
Κόλπος, αιδoίο	5	0,9
<i>Άκρα:</i>		
Άνω άκρα	41	7,4
Κάτω άκρα	40	7,2
Σύνολο	558	100

κωμάτων γι' αυτό και πιθανόν είναι αναγκαία η τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος και με συμπληρωματική χημειοθεραπεία¹. Η πρόγνωση είναι λιγότερο ευνοϊκή από την πρόγνωση άλλων τύπων ραβδομυοσάρκωμάτων (βοτρυοειδούς, εμβρυϊκού, κυψελιδικού). Η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι μικρότερη όταν αυτά εντοπίζονται στην πυελική - γεννητική περιοχή^{4,9,10}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gaffney EF, Dervan PA, Cletcher CDM. Pleomorphic Rhabdomyosarcoma in Adulthood. Analysis of 11 cases with definition of diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 17:601-609, 1993.
2. Markku Miettinen. Rhabdomyosarcoma in patients older than 40 years of Age. *Cancer* 62:060-2065, 1988.
3. Seidal T, Kindblom LG, Angervall L. Rhabdomyosarcoma in middle-aged and elderly individuals. *APMIS* 97:236-248, 1989.
4. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumor*. 3d ed, CV Mosby, St. Louis, 539-573, 1995.
5. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed, CV Mosby, St. Louis, 2080-2087, 1996.
6. Molenaar WM, Oosterhuis AM, Ramaekers FCS. The rarity of rhabdomyosarcomas in adulthood. A morphologic and immunohistochemical Study. *Pathol Res Pract* 180:400-404, 1985.
7. De Jong ASH, van Kessel VM, Albus-Lutter CE. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults. Immunohistochemistry as a tool for its diagnosis. *Human Pathol* 18:298-303, 1987.
8. Eusebi V, Bonchi A, Rosai J. Immunohistochemical localization of myoglobin in non muscular cells. *Am J Surg Pathol* 8:51-55, 1984.
9. Huang CJ. Rhabdomyosarcoma involving the genitourinary organs, retroperitoneum and pelvis. *J Pediatric Surg* 21:101-107, 1986.
10. Exelby PR, Ghavimi F, Jereb B. Genitourinary rhabdomyosarcoma, in children. *J Pediatr Surg* 13:746-750, 1978.
11. Carstens PHB. Soft tissue tumor with prominent leptomeric fibrils and complexes (rhabdomyosarcoma). *Ultrastruct Pathol* 10:137-144, 1986.
12. Erlandson RA. The ultrastructural distinction between rhabdomyosarcoma and other undifferentiated «sarcomas». *Ultrastruct Pathol* 11 83-101, 1987.