

Sarcoma Sinovial em Mandíbula: Relato de Caso

George Washington Nascimento Souza^a, Ismário Silva de Meneses^b, Raimundo Silva Rocha^c; Allan Ulisses de Carvalho de Melo^d, Maria de Fátima Batista de Melo^{d,e}, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior^d

^(a) Graduando em Odontologia – Universidade Tiradentes; ^(b) DDS..Residente em Saúde Coletiva – Universidade Tiradentes; ^(c) MSc.Professor Adjunto do Curso de Odontologia – Universidade Tiradentes ^(d) PhD. Professor Titular do Curso de Odontologia – Universidade Tiradentes; ^(e) PhD. Professor Titular do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe.

Resumo

O sarcoma sinovial (SS) é uma neoplasia altamente agressiva de tecidos mesenquimais, que apresenta baixa responsividade a quimioterapia citotóxica convencional. Apresenta maior frequência em adultos jovens, e constitui um tumor relativamente comum, representando de 5 a 10% de todos os sarcomas de tecidos moles. Contudo, sua ocorrência em cavidade oral é extremamente rara. Histologicamente, o SS é comumente classificado em três subtipos: monofásico, composto por células fusiformes, bifásico, caracterizado por um componente parenquimatoso de células fusiformes e epitelióides, e o pouco diferenciado, que partilha características típicas de monofásico ou bifásico, associadas a áreas ricas em células redondas pouco diferenciadas. A correlação entre achados morfológicos convencionais (HE) e a imunohistoquímica tem sido uma ferramenta bastante útil para o diagnóstico do SS, especialmente a variante monofásica. Neste trabalho é relatado um caso de SS localizado em região anterior de mandíbula em paciente de 13 anos de idade. O tumor era constituído por feixes de células sarcomatóides, com elevado índice mitótico, que se mostraram positivas para pancitokeratina (AE1/AE3), antígeno de membrana epitelial (EMA) e vimentina. Existem menos de 40 casos de sarcoma sinovial em região maxilofacial descritos na literatura, indicando a relevância deste trabalho. Além disso, são discutidos os critérios morfológicos de diagnóstico diferencial e o perfil imunohistoquímico do tumor.

Palavras-chaves: sarcoma sinovial; ossos gnáticos; neoplasias de cabeça e pescoço

ABSTRACT

Synovial sarcoma (SS) is a highly aggressive neoplasm of mesenchymal tissue, which has a low responsiveness to conventional chemotherapy. It presents more frequently in young adults, and is a relatively common tumor, representing 5-10% of all soft tissue sarcomas. However, its occurrence in the oral cavity is extremely rare. Histologically, SS is commonly classified into three subtypes: monophasic, composed of spindle cells, biphasic, characterized by a parenchymal component of spindle cells and epithelioid cells, and poorly differentiated, which shares the typical features of monophasic or biphasic, associated with areas rich in cells poorly differentiated round. The correlation between conventional morphological (HE) and immunohistochemistry has been a useful tool for the diagnosis of SS, especially the monophasic variant. We report a case of SS located in the anterior mandible in patients 13 years of age. The tumor consisted of bundles of sarcomatoid cells with high mitotic index, which proved successful for Pancytokeratin (AE1/AE3), epithelial membrane antigen (EMA) and vimentin. There are fewer than 40 cases of synovial sarcoma in the maxillofacial region described in the literature indicating the relevance of this work. Furthermore, we discuss the morphological criteria for differential diagnosis and immunohistochemical profile of the tumor.

Key-Words: synovial sarcoma; gnathic bones; head and neck neoplasia.

1. Introdução

O sarcoma sinovial (SS) é uma neoplasia altamente agressiva de tecidos mesenquimais, que

apresenta baixa responsividade a quimioterapia citotóxica convencional. Apesar de seu nome, o sarcoma sinovial não parece ser de origem sinovial, no entanto, a sua etiologia é desconhecida. Acredita-se que se desenvolve a partir de células-tronco

multipotentes mesenquimais que se diferenciam em estruturas epiteliais. O termo sarcoma sinovial foi proposto pela primeira vez por Knox em 1936 porque o histológico mostrou alguma semelhança com o tecido sinovial histologicamente normal (Tilakaratne et al., 2006., Haldar et al., 2008; Gac et al., 2008).

A apresentação clínica típica desta lesão é uma massa tumoral de crescimento lento, associados com dor em cerca de 50% dos casos. A sua localização na cabeça e pescoço não é comum, e representa cerca de 9% com menos de 100 casos relatados na literatura. A localização intraoral é muito rara, 32 casos são relatados de existir no mundo, dos quais 3 são do tipo monofásico. Na cavidade oral localizam-se em 80% a 90% dos casos na mandíbula sendo ainda mais raras em maxila (Wang et al. 2008., Gac et al. 2008., Antunes et al. 2008).

Embora este tumor geralmente acometa com maior frequência adultos jovens, havendo uma ligeira predileção ao gênero masculino, e cerca de 30% dos casos relatados ocorrem em crianças e adolescentes (Sharif, et al. 2008., Antunes et al. 2008). Constitui um tumor relativamente raro. Pode surgir de vários sítios anatômicos primários, localizados principalmente em mama, próstata, pulmão, tireóide e rim, que são as que dão origem a maioria das metástases ósseas (Shi et al. 2008., Xu et al. 2010). Na maioria das vezes o tumor afeta as extremidades inferiores e superiores, especialmente nas regiões periarticulares de grandes articulações. (Wang, et al. 2008).

Histologicamente, o SS é comumente classificado em três subtipos: monofásico, composto por células fusiformes, bifásico, caracterizado por um componente parenquimatoso de células fusiformes e epitelióides, e o pouco diferenciado, que partilha características típicas de monofásico ou bifásico, associadas a áreas ricas em células redondas pouco diferenciadas. A correlação entre achados morfológicos convencionais hematoxilina, eosina (HE) e a imunohistoquímica tem sido uma ferramenta bastante útil para o diagnóstico do SS, especialmente a variante monofásica (Ruggiero et al., 2004; Tilakaratne et al., 2006).

Citogeneticamente, SS é caracterizada pela translocação cromossômica específicas t (X; 18) (p11. 2; q11. 2), encontrada em mais de 95% dos tumores. No nível molecular, esta translocação resulta em rearranjos do gene SYT em 18q11 e 1 do SSS2, SSS1 ou SSS4 genes em Xp11, criando um gene SYT-SSX1, SYT-SSX2 ou SYT-SSX4. A fusão

SYT-SSX2 geralmente está associada com o tipo monofásico, e a fusão SYT-SSX1 está presente em tumores bifásicos ou monofásicos. Esta relação não é absoluta, no entanto, o SS bifásico a fusão SYT-SSX2 foram relatados (Wang et al. 2008).

O tratamento do SS consiste, usualmente, na excisão cirúrgica radical, possivelmente com radioterapia ou quimioterapia adjuvantes. Remoção cirúrgica completa do tumor primário é à base do tratamento. A radioterapia adjuvante parece ser benéfica no tratamento da doença residual microscópica após a cirurgia. O papel da quimioterapia deve ser esclarecido a sua eficácia (Captier et al. 1999., Ruggiero et al., 2004., Neville et al. 2009).

O prognóstico é ruim, já que o tumor tem alto índice de recidiva e metástase. O índice de sobrevida relatado em cinco anos varia de 36 a 64%. Entretanto, o índice de sobrevida em 10 anos cai para 20 a 38% devido ao elevado índice de metástases tardias (Neville et al. 2009).

O propósito deste artigo é relatar um caso de SS com comportamento biológico agressivo e curso clínico fatal em mandíbula de criança. Uma discussão dos critérios de diagnóstico diferencial morfológico e imunohistoquímico também é apresentada.

2. Relato de Caso

Paciente gênero feminino, 13 anos de idade, feoderma, compareceu a Clínica Odontológica da Universidade Tiradentes, acompanhada de sua genitora, com queixa de aumento de volume na região da sínfise mandibular com evolução de dois meses segundo informações colhidas "SIC". Devido à proporção que tomara, o tumor estava prejudicando a sua função mastigatória, fonética e afastando a paciente do convívio social.

Na anamnese foram colhidos dados sobre doenças sistêmicas pré-existentes, havendo resposta negativa a todas elas. À inspeção da face notou-se assimetria resultante de aumento de volume da região da sínfise mandibular, doloroso a palpação, que dificultava em manter o selamento labial. Ao exame intraoral constatou-se a presença de uma massa tumoral de grande dimensão, de base sésil e consistência fibrosa, recoberto por mucosa ulcerada e de coloração avermelhada, estendendo-se desde o pré-molar da mandíbula direita até o pré-molar da mandíbula esquerda. Havia presença de impressões dentais na região em que o tumor estava em contato com as superfícies oclusais dos dentes superiores.

Estavam presentes também deslocamentos de dentes, mobilidade excessiva e desvio na posição natural da língua acarretado pela localização do tumor, além de precária higiene bucal evidenciada pelo acúmulo de cálculos, placa bacteriana e cárie (figura 1).



Figura 1. Exame clínico intra-oral mostra lesão tumoral de forma irregular e superfície levemente lobulada com áreas de erosão. Dentes associados mostram intensa mobilidade.

Foram solicitados exames complementares, como radiografia panorâmica e oclusal. Na radiografia panorâmica observa-se área radiolúcida irregular de bordos difuso, na região dos dentes anteriores inferiores, estendendo-se da unidade 35 até a 45, com os dentes imersos na lesão, com ausência da lâmina dura e dos ligamentos periodontais com rompimento das corticais e envolvendo os elementos em questão sugerindo lesão osteolítica com proliferação de tecido mole (Figura 2).

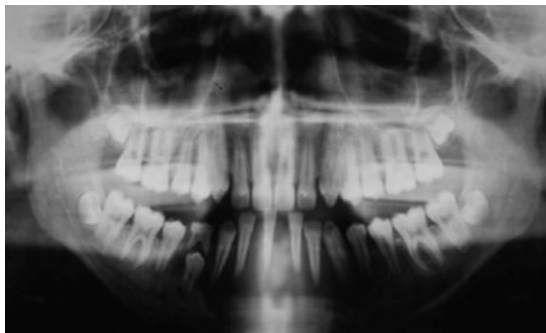


Figura 2. Exame radiográfico panorâmico mostra lesão osteolítica em região anterior de mandíbula.

Na radiografia oclusal parcial da região anterior da mandíbula observa-se área radiolúcida sem limite preciso, com expansão e destruição da

cortical vestibular, o dente 33 deslocado, o restante dos dentes imersos na lesão, com ausência da lâmina dura e dos ligamentos periodontais, sugerindo lesão osteolítica com proliferação de tecido mole (Figura 3).

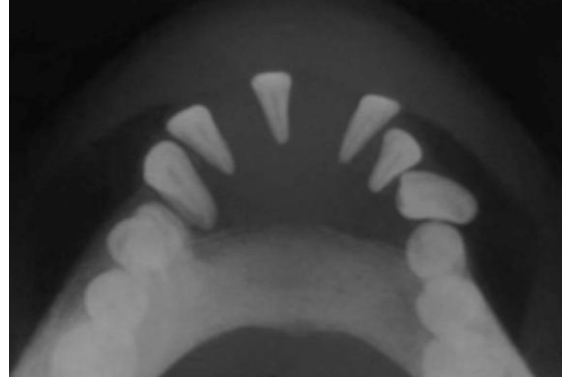


Figura 3. Exame radiográfico oclusal mostra lesão osteolítica com margens imprecisas e dentes “flutuando no espaço”.

Foi realizada a biópsia incisional e exodontia dos dentes 32, 33, 43 e 44. O espécime obtido foi enviado para o Serviço de Anatomopatológica da Universidade Tiradentes, para análise histopatológica. Cortes histológicos corados em hematoxilina e eosina (H/E) revelaram proliferação de células epitelióides, exibindo moderado pleomorfismo, com cromatina nuclear ora dispersa ora condensada, e intensa atividade mitótica, organizadas em lençóis sólidos ou, por vezes, formando arranjos pseudo-organóides. Em algumas áreas, as células tumorais assumem morfologia predominantemente fusiforme, arranjadas ora em padrão difuso históide, ora em padrão estoriforme. De permeio observa-se escassa presença de material hialino depositado em “droplets” (figura 4). Foi emitindo o laudo de Osteossarcoma Fibroblástico e solicitado uma análise imunohistoquímica complementar, que revelou fraca positividade para pancitoqueratina (AE1/AE3), e forte para vimentina e antígeno de membrana epitelial (EMA). O diagnóstico final foi de sarcoma sinovial (figura 5).

A paciente foi encaminhada para o Hospital de Urgência de Sergipe João Alves Filho, para o setor de Oncologia, sendo realizada a excisão cirúrgica com ampla margem de segurança, seguidas de quimioterapia e radioterapia adjuvante. A mesma teve baixa responsividade ao tratamento e evoluiu a óbito em razão de múltiplas metástases após 6 meses.

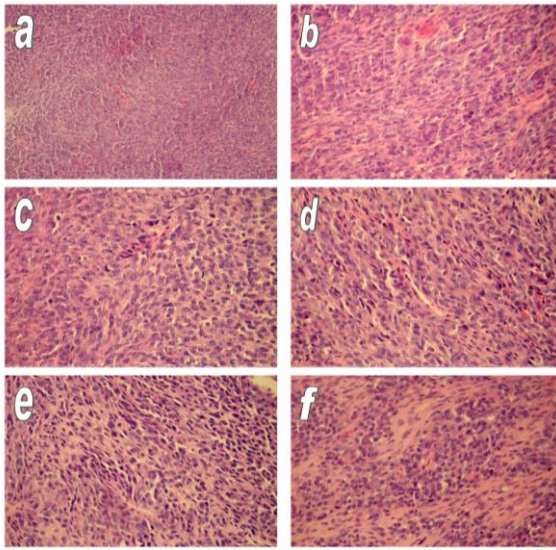


Figura 4. Secções histológicas coradas em HE. (a) Proliferação de células fusiformes, ovaladas e epitelióides em fascículos entrelaçados (100x), (b) em feixes longos (200x), (c) massas sólidas (200x) e (d) formando cordões (200x). (e) Área de marcada atipia citológica. (f) Disposição organóide de células tumorais ovaladas e epitelióides (200x).

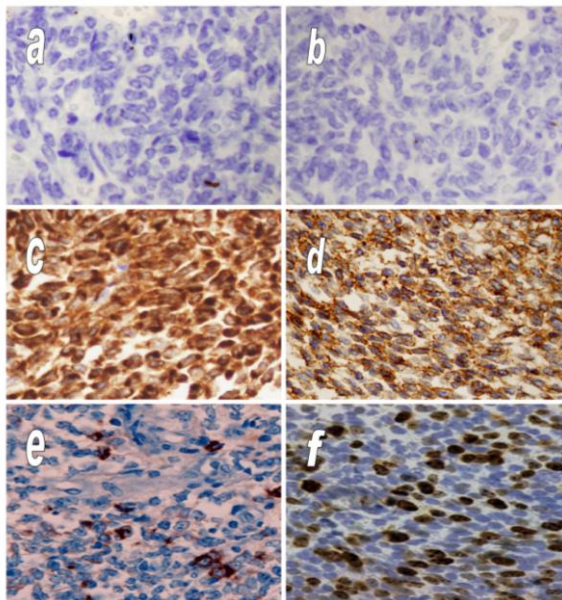


Figura 5. Painel imunohistoquímico demonstra ausência de reatividade para osteonectina (a) e osteocalcina (b), imunomarcção intensa para vimentina (c) e EMA (d), e focal para AE1/AE4 (e), e forte positividade para o marcador de proliferação celular Ki67 (f) (LSAB, 200x).

3. Discussão

O SS raramente compromete a região da cabeça e pescoço, tendo sido descrito pela primeira vez nesta localização por Jernstron em 1954 (Tilakaratne et al. 2006).

A maioria dos autores descreve em dois grandes grupos, o SS como uma massa tumoral, de crescimento lento aumentando de tamanho ao longo dois a quatro anos, com ou sem dor e sintomas estão presentes (Wang et al., 2008; Sharif et al.2008). Contrariamente a estes relatos, no presente caso o SS apresentou um comportamento biológico mais agressivo, exibindo um crescimento extremamente rápido e sintomático, e curso clínico fatal. No entanto, casos de SS com comportamento agressivo, como o apresentado, já foram relatados na literatura (Haldar et al., 2008.; Antunes et al. 2008). Estes dados sugerem que o SS apresenta comportamento biológico bastante variável e que a análise de outros fatores, como estadiamento clínico, apresentação morfológica ou mesmo estudos moleculares, se revestem de extrema relevância para estimar o prognóstico desta entidade.

Os SS têm sido classificados em 2 grupos baseados na sua morfologia microscópica: bifásico, e monofásico (Spillane et al. 2000 Harb et al. 2007.). A forma clássica da SS é um tumor bifásico composto por células epiteliais em associação a um componente sarcomatoso. Áreas epiteliais estão presentes sob a forma de estruturas pseudoglandulares revestidas por células epiteliais cubóides ou colunares arranjado em ninhos sólidos como foram observado. O componente sarcomatoso é caracterizado por hiper celularidade, e composto por células fusiformes atípicas. O padrão monofásico é composto quase exclusivamente pelo componente sarcomatóide (Xu et al. 2010).

A considerável variabilidade na apresentação morfológica do SS pode, por vezes, dificultar o estabelecimento do diagnóstico diferencial com outros tumores mesenquimais malignos, dentre os quais o fibrossarcoma, o leiomiossarcoma e, quando em situação central, com as variantes fibroblástica e epitelióide do osteossarcoma (Wang et al, 2008). Destaca-se, ainda, que, conforme relatam Rosa et al (2002), os SS monofásicos tendem a ser representados basicamente por células tumorais eminentemente fusiformes e que

os tumores predominantemente epitelióides são extremamente raros.

No presente caso, a proeminência de células com morfologia epitelióide, associada à deposição intersticial de gotículas de material hialino morfológicamente compatível com osteóide, levou ao diagnóstico de osteossarcoma epitelióide do tipo fibroblástico. Apesar de raras, as variantes epitelióides do osteossarcoma são bem descritas na literatura, e Klein, Siegal (2006) destacam que, em alguns casos, a produção de osteóide é mínima, o que pode levar a interpretações equivocadas quando do estabelecimento do diagnóstico histopatológico. Desta forma, fica patente que a utilização de técnicas imunohistoquímicas ou moleculares são, muitas vezes, demandadas a fim de se determinar a real histogênese e fenótipo destes tumores malignos epitelióides.

No presente caso, a ausência de marcação imunohistoquímica para antígenos associados ao fenótipo osteoblástico afastou o diagnóstico de osteossarcoma epitelióide, visto que expressão positiva da osteocalcina é observada em 70% dos osteossarcomas enquanto que da osteonectina em cerca de 90% destes tumores malignos ósseos (Fanburg et al, 1997).

Por outro lado, foi evidenciada co-expressão de marcadores mesenquimais (vimentina) e epiteliais (citoqueratina, EMA). Tem sido descrito que a reação positiva para a vimentina ocorre basicamente nas células fusiformes, enquanto que a imunoreatividade para o antígeno EMA e pancitoqueratina parecem ser os principais marcadores de células epitelióides tumorais (Barnes et al., 2005). Sarcomas epitelióides, carcinomas sarcomatóides e sarcomas sinoviais são os principais tumores malignos com padrão morfológico epitelióide que expressam marcadores imunohistoquímicos semelhantes àqueles observados no presente caso. No entanto, Ardeleanu et al (2005), relatam que a expressão de citoqueratinas e do EMA é apenas focal nos sarcomas epitelióides, enquanto que Singh et al (2008) destacam que, nos carcinomas sarcomatóides, a imunoreatividade para estes antígenos é homogênea e difusa. Conquanto no presente caso tenha sido evidenciada marcação difusa para EMA e apenas focal para AE1/AE3 (pancitoqueratina), este padrão fenotípico mostrou-se mais consistente com o diagnóstico de uma variante monofásica do sarcoma sinovial (Xu et al, 2010). Além disso, tem sido descrita também positividade

focal para a proteína S 100 e marcadores miofibroblásticos (α -SMA), embora a identificação desses antígenos tenha menos valor diagnóstico (Tilakaratne et al., 2006).

O tratamento de eleição é a excisão cirúrgica com ampla margem de segurança complementado com radioterapia e apresenta baixa responsividade a quimioterapia citotóxica convencional (Tilakaratne et al., 2006). O comportamento tumoral refratário a quimioterapia foi confirmada no caso relatado.

Também é válido ressaltar que, atualmente, algumas terapias alternativas tem sido preconizadas para o SS. Nesse sentido, vacinas utilizando o peptídeo da fusão SYT-SSX vem sendo estudadas, e estudos recentes demonstraram que o ácido retinóico e seus derivados poderiam induzir a diferenciação das linhas de células do SS e inibem o crescimento de células in vitro e em in vivo. No entanto, a eficácia terapêutica ainda está em avaliação (Xu et al. 2010).

O prognóstico em SS está relacionado com o estadiamento clínico, idade do paciente e a índice mitótico tumoral. Os indicadores de melhor prognóstico incluem paciente jovem, dimensões tumorais inferiores a 5 cm e a atividade mitótica inferior a 15. Por outro lado, outros critérios morfológicos como necrose, áreas pouco diferenciadas e aneuploidias são ruins indicadores de prognóstico reservado. A sobrevida global em 5 anos varia entre 36 e 76% (Sharif et al. 2008). No entanto, curso clínico rápido, com desenvolvimento de múltiplas metástases, e evolução fatal, como o relatado no presente caso, é bastante incomum e denota a variabilidade no comportamento biológico destas neoplasias malignas.

4. Considerações Finais

A baixa frequência do SS na cabeça e pescoço não deve ser um fator de exclusão desta neoplasia entre os diagnósticos diferenciais de tumores epitelióides e sarcomatosos dos maxilares. Além disso, a correlação entre achados morfológicos e imunohistoquímicos tem sido uma ferramenta bastante útil para o diagnóstico do SS.

A ampla variação observada na apresentação morfológica e no comportamento biológico do sarcoma sinovial constitui um fator complicador na determinação do melhor esquema terapêutico e estimativa do prognóstico destes tumores. Desta forma, estudos futuros são demandados a fim de

investigar que variáveis determinam padrões agressivos ou indolentes de comportamento do SS.

Referências

1. ANTUNES, A.A., ANTUNES, A.P. **Metástases dos ossos gnáticos: estudo retrospectivo de 10 casos.** Rev Bras Otorrinolaringol. 2008; 74(4): 561-5.
2. ARDELEANU,C.,COMĂNESCU,M.,COMĂNESCU,V.,ANDREL,F. **Uncommon pattern in soft tissues epithelioid sarcoma.** Romanian Journal of Morphology and Embryology 2005, 46(3):229–233.
3. BARNES, L., EVESON, J.W., REICHAERT, P., SIDRANSKY, D. **Pathology & Genetics Head and Neck Tumours.** World Health Organization Classification of Tumours 2005.
4. CAPTIER,G.,MONTROYA,P.,DUCHÉ,R.,LE BARAZER,M.,BIGORRE,M.,MARGUERITTE, G. **Synovial sarcoma of the mandible in children. Apropos of a case.** Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1999 Oct;100(4):187-91.
5. FANBURQ,J.C.,ROSENBERQ,A.E.,WEAVER, D.L.,LESLIE, K.O., MANN, K.G., TAATJES, D. J., TRACY, R.P. **Osteocalcin and osteonectin immunoreactivity in the diagnosis of osteosarcoma.** Am J. Clin Pathol. 1997 oct; 108 (4): 464-73.
6. GAC,P.,CABANÉ,P.,GALLEGOS,I., BUSLEME, E., ORTÚZAR, W., AMAT, J., MARAMBIO, A., MARTÍNEZ, F.,CAROLINA, M. **Monophasic synovial sarcoma of the oral cavity. Report of one case.** Rev. Chilena de Cirugía. Vol 60 - N° 4, Agosto 2008; págs. 326 – 331.
7. HALDAR, M., RANDALL, L.R., CAPECCHI, M.R.. **Synovial Sarcoma From Genetics to Genetic-based Animal Modeling.** Clinical Orthopaedics and Related Research 2008.
8. HARB, W. J., LUNA, M. A., PATEL, S. R., BALLO, M. T., ROBERTS, D. B., STURGIS, E. M. **Survival in patients with synovial sarcoma of the head and neck: association with tumor location, size, and extension.** Head & neck. August 2007.
9. KLEIN, M. J., SIEGAL,G.P. **Osteosarcoma Anatomic and Histologic Variants.** Am J Clin Pathol 2006;125:555-581.
10. KOMIS, C., LAGOIANNIS, G. A., FARATZIS, G., RAPIDIS, A. D. **Synovial Sarcoma of the Tongue: Report of a Case and Review of the Literature.** J Oral Maxillofac Surg 66:154-160, 2008.
11. NEVILLE, B. W., DAMM, D. D., ALLEN, C. M., BOUQUOT, J. E. **Patologia Oral & Maxilofacial.** 2. ed. Rio de Janeiro: Editora, Guanabara Koogan, 2009. Páginas 469.
12. ROSA, A.C.F., MACHADO, M.M., FILHO, L.E.G., ALBERTOTTI, F., SATO, E., FIGUEIREDO, M.A.J., ALBERTOTTI, C.J.,CERRI, G.G. **Sarcoma sinovial fibroso do pé – relato de caso.** Radiol Bras 2002;35(1):51–54.
13. RUGGIERO, A., RICCARD, R. **Synovial sarcoma.** Orphanet Encyclopedia. March 2004.<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uksynovialsarcoma>.
14. SHARIF, M.A., MUSHTAQ, S., MAMOON, N., KHADIM, M.T., ASGHAR, Z. **Biphasic Synovial Sarcoma of Oral Cavity.** Journal of The College of Physicians and Surgeons Pakistan 2008, Vol. 18 (11): 713-715.
15. SHI, H., WANG, S., WANG, P., YU, Q. **Primary Retropharyngeal Synovial Sarcoma.** AJNR Am J Neuroradiol, 2009. www.ajnr.org.
16. SINGH, R.S., BHATTACHARJEE, P.B., YOUNGBERG, G.A., AL-ALBADI, M.A. **Sarcomatoid squamous cell carcinoma: a long-standing case.** Acta Dermatoven APA Vol 17, 2008, No 4. 185-187.
17. SPILLANE, A.J., A’HERN, I.R., JUDSON, I.R., FISHER, C., THOMAS, J.M. **Synovial Sarcoma: A Clinicopathologic, Staging, and Prognostic Assessment.** Journal of Clinical Oncology, Vol 18, No 22 (November 15), 2000: pp 3794-3803.
18. XU, J., WANG, J., CUI, L., WU, X. **Malignant inguinal monophasic synovial sarcoma: report of a case and review of the literature.** World Journal of Surgical Oncology 2010, 8:102, <http://www.wjso.com/content/8/1/102>.
19. WANG, H., ZHANG, J., HE, X., NIU,Y. **Synovial Sarcoma in the Oral and Maxillofacial Region: Report of 4 Cases and Review of the Literature.** J Oral Maxillofac Surg 2008, 66:161-167.
20. TILAKARATNE,W.M. **Synovial sarcoma of the mandible.** J Oral Pathol Med. 2006 Jan;35(1):61-3.

