

CAPÍTULO 16

Patologia De Partes Moles



16.1 Introdução

Partes moles compreendem tecidos encarregados de irrigação, sustentação, inervação e locomoção e incluem tecido adiposo, fibroso ou conjuntivo, muscular liso, muscular esquelético, além das estruturas vasculares e neural periférica. Partes moles são frequentemente sítios de **afecções inflamatórias** (de etiologia infecciosa, traumática, autoimune e demais doenças imunomediadas, entre outras).

As **afecções degenerativas** são mais prevalentes em ligamentos periarticulares e tecido conjuntivo. As **afecções distróficas** ocorrem no tecido muscular esquelético por denervação central ou loco-regional (secundária a fenômenos traumáticos, inflamatórios ou genéticos, entre outros), mas também ocorrem em qualquer tecido em decorrência de isquemia crônica. **Distúrbios circulatórios** de origem cardiovascular ou loco-regional tem manifestações usualmente em partes moles de membros com edema e reação tecidual secundária a extravasamento hemático.

Depósitos metabólicos extracelulares decorrentes de disfunção renal e endócrina (primária ou secundária) em geral levam ao mixedema (do hipotireoidismo) ou acúmulos periarticulares de diversos cristais secundários ao metabolismo de purinas (uratos) e regulação de cálcio e fósforo (efetuados pelo rim e paratireoide). **Depósitos metabólicos intracelulares** podem ocorrer por inúmeros distúrbios genéticos ou adquiridos (secundários a disfunções endócrinas e do metabolismo). Em partes moles, se destaca as lipomatoses (proliferações de adipócitos) ou manifestações secundárias a dislipidemias com acúmulos xantomatosos em histiócitos.

Todas essas afecções desencadeiam reações teciduais em partes moles que apresentem peculiaridades anatomopatológicas frequentemente específicas para reconhecimento das etiopatogenias. No entanto, elas não serão abordadas em detalhes nesse capítulo, uma vez que esses fenômenos são secundários e mais bem estudados em sua totalidade em outros capítulos de patologia geral e demais especialidades da patologia especial. Esse capítulo aborda as **malformações, hamartomas e neoplasias primárias** dos tecidos de partes moles, além de algumas das **reatividades teciduais** secundárias às afecções inicialmente mencionadas que se manifestam como tumores ou condições diferenciais de neoplasias.

Os **tumores mesenquimais** são neoplasias que apresentam diferenciação para células pertencentes aos tecidos de partes moles incluindo adipócito, fibroblasto, célula muscular lisa e esquelética, células que compõem os vasos e a bainha neural, além de um grupo de neoplasias que não apresentam diferenciação específica.

De uma maneira geral os tumores malignos dessa categoria, denominados sarcomas, são menos frequentes do que a maioria dos tumores sólidos de origem epitelial visceral, além de que incidem em faixa etária mais ampla. Em geral, os sarcomas apresentam crescimento mais lento e disseminação metastática mais tardia do que os tumores viscerais epiteliais (mas há várias exceções).

Os fatores preditivos de evolução empregados em quase todas as entidades associam pior prognóstico a achados clínicos de tumor grande e de localização profunda; e achados anatomopatológicos de indiferenciação celular, índice mitótico alto e presença de necrose.

Dessa forma, a quantificação dos fatores anatomopatológicos orienta a **graduação do tumor** (Tabela 16.1.) e a integração do grau histológico com os demais fatores clínicos orientam o **estadiamento da neoplasia**.

Tabela 16.1: Graduação dos sarcomas de adultos, segundo a FNCLCC, modificada pela OMS (2013).

Diferenciação tumoral	
Escore 1	Sarcomas semelhantes ao tecido adulto normal
Escore 2	Sarcomas diferentes do tecido adulto normal, porém com diferenciação identificável ou tipo histológicos específicos
Escore 3	Sarcomas indiferenciados, com diferenciação não definida, de tipo histológico incerto, sarcomas embrionários e tipos histológicos específicos
Contagem mitótica	
Escore 1	0 a 9 mitoses/10 CGA
Escore 2	10 a 19 mitoses/CGA
Escore 3	20 ou mais mitoses/CGA
Necrose tumoral	
Escore 0	Ausência de necrose
Escore 1	Necrose inferior a 50% do tumor
Escore 2	Necrose igual ou superior a 50% do tumor
Graduação Final	
Grau 1 (G1)	Escore total 2 ou 3
Grau 2 (G2)	Escore total 4 ou 5
Grau 3 (G3)	Escore total 6, 7 ou 8

O **estadiamento** (TNM, AJCC 8a edição, 2017) leva em conta tamanho do tumor, localização topográfica e profundidade. Os tumores com localização em tronco, extremidades e retroperitônio tem escalonamentos de T1, T2, T3 e T4 iguais e respectivamente ≤ 5 cm, > 5 a ≤ 10 cm, > 10 a ≤ 15 cm e > 15 cm. Os tumores de cabeça e pescoço não orbitários tem escalonamento de T1, T2, T3 e T4 com dimensões bem menores respectivamente ≤ 2 cm, > 2 a ≤ 4 cm, > 4 cm, com invasão de estruturas adjacentes (indicando que essas neoplasias têm pior comportamento).

Os tumores orbitários e viscerais modificam o escalonamento levando em conta se o tumor está restrito ao órgão e se há invasão de estruturas adjacentes (indicando peculiaridades de comportamento de acordo com localização topográfica). Metástases linfonodais são exceção na maioria desses tumores e a disseminação metastática ocorre para pulmão na grande maioria das vezes, mas também para partes moles (loco-regionais ou não), cérebro e osso.

16.2 Tumores adipocíticos ou com componente lipogênico

16.2.1 Tumores benignos

A saber - Tumores adipocíticos benignos
São os tumores mesenquimais mais frequentes.
Ocorrência em qualquer topografia.
Podem ter componentes de outros tecidos (cartilagem, osso, vasos etc.).
Há tumores de outras histogêneses que diferenciam para adipócitos.
Podem recidivar, mas transformação maligna não ocorre.

16.2.1.1 Lipoma

Neoplasia de adipócitos maduros. É o tumor mesenquimal mais comum de partes moles de adultos. Podem ocorrer em diversas topografias incluindo subcutâneo, partes moles profundas, na superfície do osso (**lipoma periosteal**), dentro de músculo esquelético (**lipoma intramuscular**) e nas membranas sinoviais. São nódulos circunscritos. Histologicamente é composto por adipócitos monomórficos maduros. Podem apresentar degeneração mixoide (**lipoma mixoide**), estroma fibroso (**fibrolipoma**), diferenciação cartilaginosa (**condrolipoma**), diferenciação óssea (**osteolipoma**) (Figura 16-1) ou diferenciação cartilaginosa e óssea (**osteochondrolipoma**).

Os lipomas não exibem amplificação de MDM2 ou CDK4 (encontrada no lipossarcoma bem diferenciado / tumor lipomatoso com atipias). Recidivas podem ocorrer, porém sem potencial para desdiferenciação ou evolução para sarcoma.

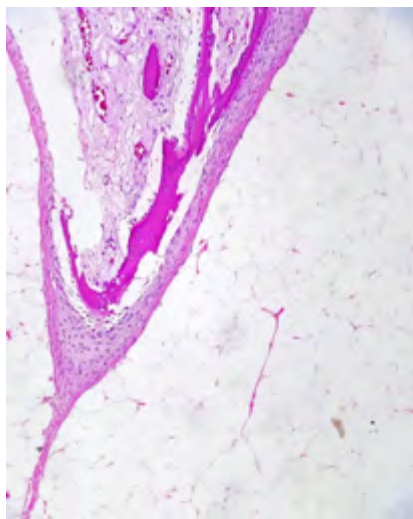


Figura 16.1: Lipoma com metaplasia óssea. células adipocíticas monomórficas benignas com osteoide sem atipias nesse exemplo.

Entidades correlacionadas:

16.2.1.2 Angiolipoma

16.2.1.3 Miolipoma

16.2.1.4 Lipoma condroide

16.2.1.5 Lipoma de células fusiformes / lipoma pleomórfico

Ocorrem predominantemente em homens de meia idade a idosos na região posterior do pescoço e na parte superior das costas, mas pode ocorrer em qualquer topografia especialmente no sexo feminino. São nódulos subcutâneos de crescimento lento que podem atingir grandes dimensões. Histologicamente apresentam combinação de células fusiformes e adipócitos maduros (**lipoma de células fusiformes**) (Figura 16.2). Podem apresentar hiperchromasia simplástica (**lipoma pleomórfico**). É uma neoplasia fibroblástica. Os adipócitos são de origem metaplásica. As células fusiformes são imunorreagentes para CD34 e há deleção do gene RB1 no cromossomo 13q14 que é encontrada em vários outros tumores fibroblásticos correlacionados. As recorrências não apresentam desdiferenciação. Variantes atípicas recorrentes são chamadas de **tumor lipomatoso atípico de células fusiformes** por alguns autores.

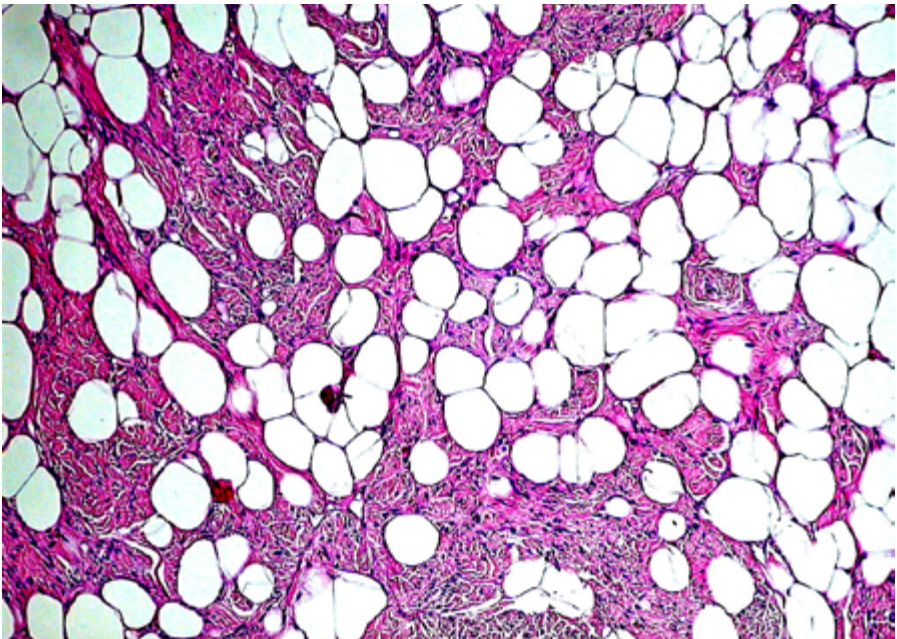


Figura 16.2: Lipoma de células fusiformes. Componente estromal fusocelular esclerótico e componente adipocítico monomórfico sem atipias.

16.2.1.6 Lipomatose

É um termo genérico para agrupar tumores não verdadeiramente neoplásicos e que ocorrem em vários contextos clínico-patológicos. Apresentam crescimento do tecido adiposo maduro entremeando difusamente tecidos originais. Inclui as entidades: **lipomatose difusa** (ocorre em crianças pode fazer parte de síndromes genéticas), **lipomatose simétrica**, **lipomatose pélvica** e **lipomatose esteroide**.

Entidades correlacionadas:

16.2.1.7 Lipodistrofia do HIV.

16.2.1.8 Lipomatose do nervo.

16.2.1.9 Lipoblastoma

Ocorre quase exclusivamente em crianças com predileção pelas extremidades e tronco, mas também no mediastino, abdome, retroperitônio, cabeça e pescoço e vísceras. São unifocais e circunscritos (**lipoblastoma**) ou exibem crescimento infiltrativo (**lipoblastoma difuso / lipoblastomatose**). Histologicamente a celularidade varia de acordo com o grau de maturação dos adipócitos. Os tumores exibem fusão do gene PLAG1 com vários parceiros diferentes. Recidivas ocorrem, sem metástases.

16.2.1.10 Hibernoma

Neoplasia composta por gordura marrom (adipócitos microvacuolizados) associada ao tecido adiposo usual. Geralmente ocorre em adultos jovens no pescoço, axila, coxa, retroperitônio, cabeça e pescoço, tronco e extremidades superiores e podem ter grandes dimensões.

16.2.2 Tumores de malignidade intermediária (localmente agressivo)

16.2.2.1 Tumor lipomatoso atípico / lipossarcoma bem diferenciado

Geralmente ocorre em adultos da quinta à oitava década, em extremidade inferior proximal e retroperitônio, região paratesticular e mediastino. Podem atingir tamanhos grandes. Microscopicamente, há três subtipos histológicos: **adipocítico (lipoma símile)**, **esclerosante** e **inflamatório** (Figura 16.3). A neoplasia exhibe amplificação do gene MDM2 detectável por hibridação fluorescente “in situ” útil para distinguir essa entidade das imitações histológicas.

Esses tumores, mesmo recorrentes, não apresentam metástases enquanto mantém parâmetros de baixo grau histológico. No entanto, as recorrências podem apresentar desdiferenciação para sarcomas de alto grau que passam a ter potencial para ocorrência de metástases.

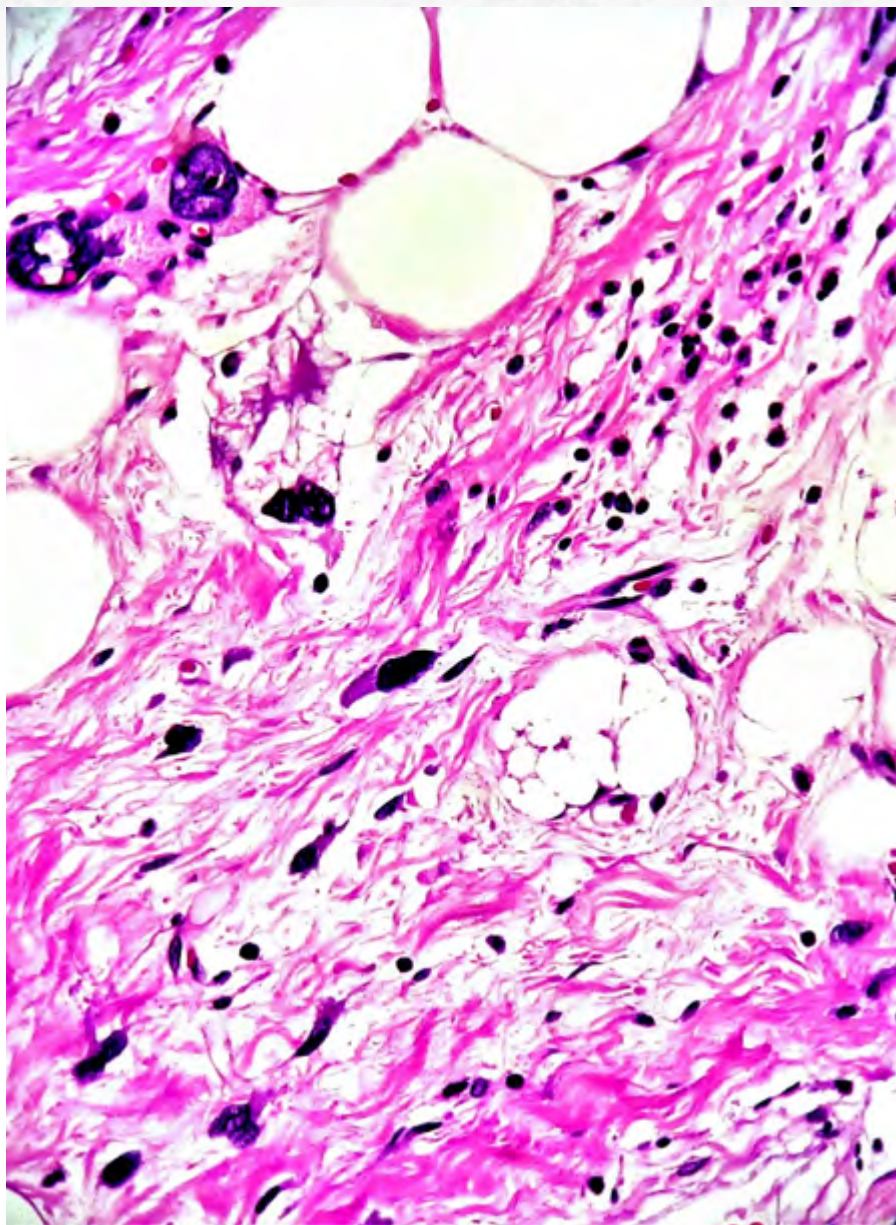


Figura 16.3: Tumor lipomatoso com atipias / lipossarcoma bem diferenciado. Componente adipocítico multivacuolizado e componente estromal esclerótico ambos com atipias citológicas.

16.2.3 Tumores malignos

A saber - Tumores adipocíticos malignos
São os tumores mesenquimais malignos mais frequentes de retroperitônio
Lipossarcoma de baixo grau lipoma-símile têm recidivas, mas não metástases.
Lipossarcoma mixoide têm recidivas e metástases em qualquer grau.
Mais frequentes em membros e excepcionais em retroperitônio.
Desdiferenciação de baixo grau para alto grau ocorre em todos os lipossarcomas.
Lipossarcomas têm melhor evolução do que os demais sarcomas de retroperitônio.

16.2.3.1 Lipossarcoma desdiferenciado

Neoplasias lipogênicas que mostram transição a partir do baixo grau para sarcoma de alto grau. Ocorre tanto na primeira apresentação (90%) como na recorrência (10%). A variação histológica é bem ampla. A maioria exhibe padrão indiferenciado. Há frequente diferenciação heteróloga (leiomiossarcomatosa, rabdomiossarcomatosa, osteossarcomatosa, condrossarcomatosa e angiossarcomatosa). A amplificação do gene MDM2 se mantém no componente desdiferenciado.

16.2.3.2 Lipossarcoma mixoide

Mais frequente entre 30 e 40 anos. Ocorre predominantemente nas extremidades. É o tipo mais comum de lipossarcoma nas duas primeiras décadas de vida. Histologicamente mostra proporção variável de células primitivas, lipoblastos e capilares em estroma mixoide (Figura 16.4). O componente de células redondas primitivas pode obscurecer as demais características e se associa a pior prognóstico e são considerados de alto grau (**lipossarcoma de células redondas**). Exibem fusões dos genes FUS-DDIT3 em mais de 95% dos casos, além de EWSR1-DDIT3 em alguns casos.

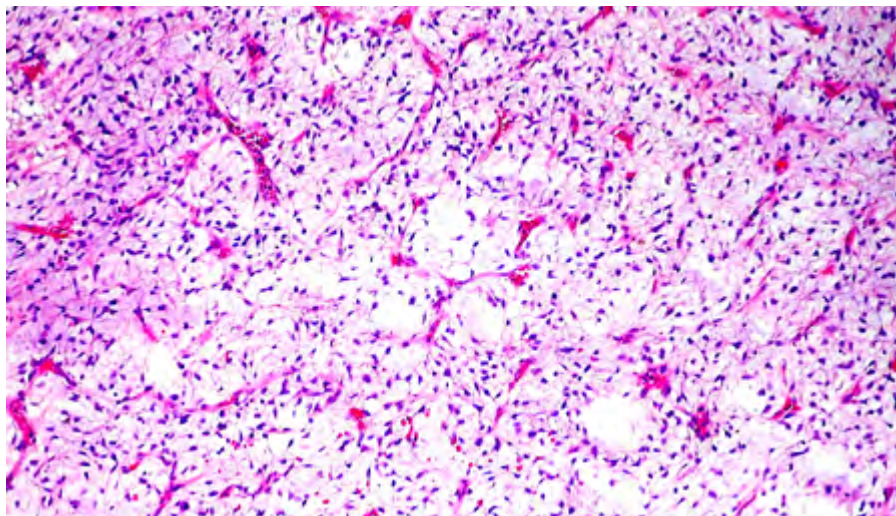


Figura 16.4: Lipossarcoma mixoide. Células imaturas pequenas em estroma mixoide com rede vascular capilar e alguns lipoblastos imaturos.

16.2.3.4 Lipossarcoma pleomórfico

Sarcoma lipogênico de alto grau com lipoblastos pleomórficos e perfil genômico complexo. Esse tumor tem predileção pelas extremidades e ocorre principalmente em indivíduos acima de 50 anos. Histologicamente tem lipoblastos pleomórficos e outros padrões indiferenciados. O lipossarcoma pleomórfico não possui amplificação de MDM2 e apresenta o pior prognóstico entre os lipossarcomas.

16.3 Tumores Fibroblásticos e Miofibroblásticos

16.3.1 Tumores benignos

A saber - Tumores fibroblásticos benignos
Tumores de origem degenerativa, reativa, hamartomatosa ou neoplásica.
Há neoplasias com componente adiposo predominante, simulando lipoma.
Muitas entidades neoplásicas são relacionadas pela mesma alteração molecular.
Algumas entidades são associadas a comorbidades genéticas.

16.3.1.1 Fasciite nodular

É uma lesão benigna, pequena, às vezes com regressão espontânea, que ocorre em todas as faixas etárias, mas tem predileção por adultos jovens. Geralmente envolve o tecido subcutâneo em várias topografias. Podem envolver veias (**fasciite intravascular**) ou couro cabeludo de bebês, onde exibe comportamento incomum com envolvimento ósseo e meníngeo (**fasciite craniana**). Microscopicamente mostra proliferação de miofibroblastos bem diferenciados (Figura 16.5). Devido a rápida instalação, infiltração no tecido adjacente, alta celularidade e atividade mitótica, alguns casos simulam sarcomas. São reagentes para actinas. Apresenta rearranjo do gene USP6 usualmente com MYH9.

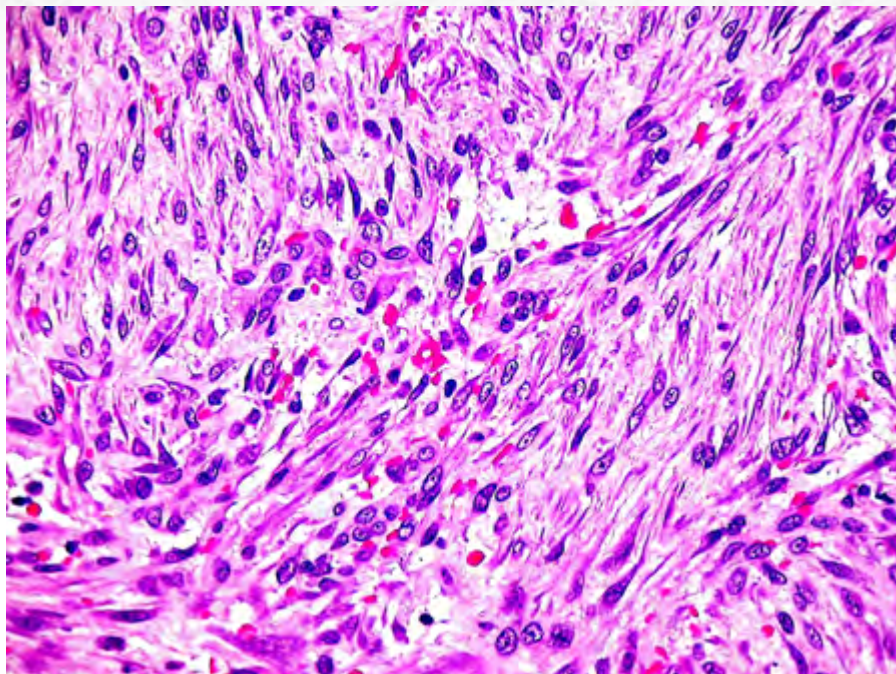


Figura 16.5: Fasciite nodular. Celularidade fusocelular miofibroblástica sem atipias em estroma edematoso com hemácias extravasadas.

Entidades correlacionadas:

16.3.1.2 Fasciite proliferativa e miosite proliferativa.

16.3.1.3 Fasciite isquêmica (fibroplasia atípica de decúbito).

16.3.1.4 Miosite ossificante e pseudotumor fibroso-ósseo dos dedos

São lesões benignas, que se assemelham e que ocorrem em uma ampla faixa etária, predominando em adultos jovens. A miosite ossificante ocorre nas extremidades, tronco, cabeça e pescoço, enquanto a pseudotumor fibroso-ósseo dos dedos ocorre no subcutâneo da falange proximal dos dedos. Tem proliferação miofibroblástica associada a formação osteoblástica.

16.3.1.5 Elastofibroma

Lesão degenerativa encontrada em indivíduos acima de 50 anos quase sempre na parede torácica subescapular (unilateral ou bilateral). Histologicamente mostra tecido adiposo entremeado por esclerose e fibras elásticas rotas.

16.3.1.6 Hamartoma fibroso da infância

É observado antes dos 2 anos de idade com especial predileção para subcutâneo de

linha axilar. Microscopicamente mostra componente fibroso imaturo, maduro e adipócitos. Tem uma baixa taxa de recorrência.

Entidades com localização preferencial em região vulvovaginal, inguinal, perineal e escrotal:

- Sem perda do gene RB1:

16.3.1.7 Angiomiofibroblastoma

Ocorre em mulheres em idade reprodutiva. Histologicamente mostra feixes imunorreagentes para actinas e CD34.

- Com perda do gene RB1:

16.3.1.8 Angiofibroma celular

Histologicamente os feixes são imunorreagentes para CD34, além de receptores hormonais. Transformação sarcomatosa é ocasionalmente relatada.

16.3.1.9 Miofibroblastoma do tipo mamário

Pode ocorrer também em tronco e extremidades de adultos. Os feixes usualmente expressam CD34, desmina, actinas e receptores hormonais.

16.3.1.10 Fibroma do tipo nugal e fibroma de Gardner

São ambos caracterizados por uma proliferação hipocelular de feixes colagenizados que envolvem cabeça e pescoço e regiões paravertebrais. Esse tumor é imunorreagente para a beta-catenina e há associação com fibromatose do tipo desmoide e síndrome de Gardner.

16.3.1.11 Fibromatose coli (torcicolo muscular congênito)

Lesão provavelmente reativa que acomete músculo esternocleidomastóideo de crianças antes de 6 meses. A maioria dos casos regride espontaneamente. Histologicamente mostra esclerose na musculatura.

16.3.1.12 Fibromatose hialina juvenil

Doença autossômica recessiva rara, manifestada por tumores recorrentes em bebês e crianças, causada por mutações germinativas no gene ANTXR2. A **hialinose sistêmica infantil** é uma variante agressiva, que se manifesta mais cedo com envolvimento visceral.

16.3.1.13 Fibromatose de corpo de inclusão (fibroma / fibromatose digital infantil)

Ocorre em bebês na forma de nódulo cutâneo acral em dígitos. Histologicamente mostram feixes com inclusões eosinofílicas características. Os tumores recidivam, embora regressão espontânea seja relatada.

16.3.1.14 Fibroblastoma desmoplásico (fibroma colagênico)

Ocorre em adultos. Histologicamente são hipovasculares e hipocelulares em estroma intensamente colagenizado com imunoexpressão de actinas. FOSL1 foi relatado como marcador útil. Translocação recorrente t (2; 11) (q31; q12) foi também relatada.

16.3.1.15 Fibroma aponeurótico calcificante

Tumor muito raro que é mais comum em crianças e adolescentes. Predomina em extremidades distais. Histologicamente é infiltrativo com feixes escleróticos e calcificações. Fusões recorrentes de FN1-EGF foram identificadas. Recidivas locais são comuns.

16.3.1.16 Tumor fibroso calcificante (pseudotumor fibroso calcificante)

Ocorre em ampla faixa etária e distribuição anatômica particularmente em extremidades, mas também em vísceras, pleura, peritônio, mesentério e omento. Histologicamente mostra hipocelularidade, esclerose e calcificações. Natureza neoplásica ou reativa não está estabelecida.

16.3.2 Tumores de malignidade intermediária (localmente agressivo)

A saber - tumores fibroblásticos de malignidade intermediária
As três entidades mais comuns dessa categoria são:
- Fibromatose de tipo desmóide (tumor recidivante geralmente em fáscia).
- Tumor fibroso solitário (tumor recidivante de várias topografias).
- Dermatofibrossarcoma protuberans (tumor recidivante de pele).
Ressecção com margens é usualmente curativa.

16.3.2.1 Fibromatose do tipo desmóide

Tumor com ampla distribuição anatômica e faixa etária. Ocorrência em parede abdominal predomina em mulheres. Fora dessa topografia não tem preferência de gênero. As ocorrências no mesentério requerem pesquisa de síndrome de Gardner. Histologicamente observa-se feixes muito infiltrativos em estroma esclerótico (Figura 16.6). Expressa actinas e mostra reatividade nuclear para beta-catenina. Os tumores esporádicos têm mutações ativadoras do CTNNB1. Os tumores associados à síndrome de Gardner apresentam mutações inativadoras da linha germinativa do gene APC.

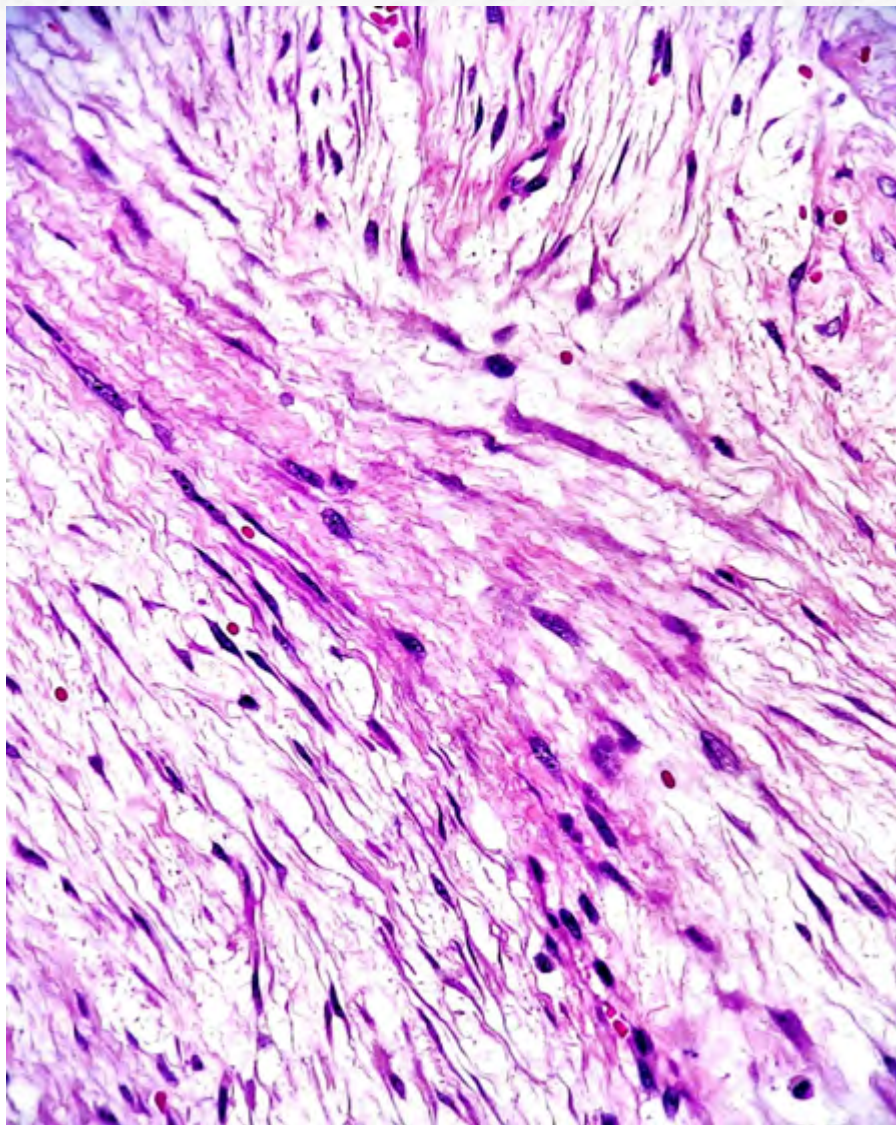


Figura 16.6: Fibromatose de tipo desmoide. Feixes alongados de células miofibroblásticas em diversos estádios de maturação e sem atipias.

16.3.2.2 Fibromatose palmar (contratura de Dupuytren)

Geralmente ocorre em adultos mais velhos na forma de nódulo palmar com contração secundária dos dedos. **Fibromatose plantar (doença de Ledderhose)** - ocorre em

adultos mais jovens na forma de nódulo ou tumores de maior dimensão na fáscia plantar. Ambas as entidades têm feixes que se restringem à fáscia. Não há mutações de CTNNB1 ou APC. Apresentam recidivas.

16.3.2.3 Lipofibromatose (fibromatose subcutânea infantil)

Tumor raro com prevalência acral na infância. Histologicamente mostra feixes infiltrativos em gordura que expressam CD34, BCL2, proteína S100, actina e CD99.

6.3.3 Tumores de malignidade intermediária (raramente metastatizante)

16.3.3.1 Tumor fibroso solitário

Ocorre em ampla faixa etária e distribuição anatômica incluindo tecidos moles, pele, subserosa de vísceras (especialmente pleura, pulmão, trato intestinal, mesentério, fígado e pulmão) além de cabeça e pescoço (especialmente dura-máter e órbita). Histologicamente apresenta celularidade fibroblástica desorganizada com ramificações vasculares (Figura 16.7). Tumor na meninge é denominado **hemangiopericitoma**. Há várias outras variantes incluindo com tecido adiposo (**lipoformadora**) e com células gigantes bizarras (**angiofibroma de células gigantes**). Tumores malignos podem ocorrer. É reagente para STAT6 e CD34. Fusões NAB2-STAT6 são características de todas as variantes.

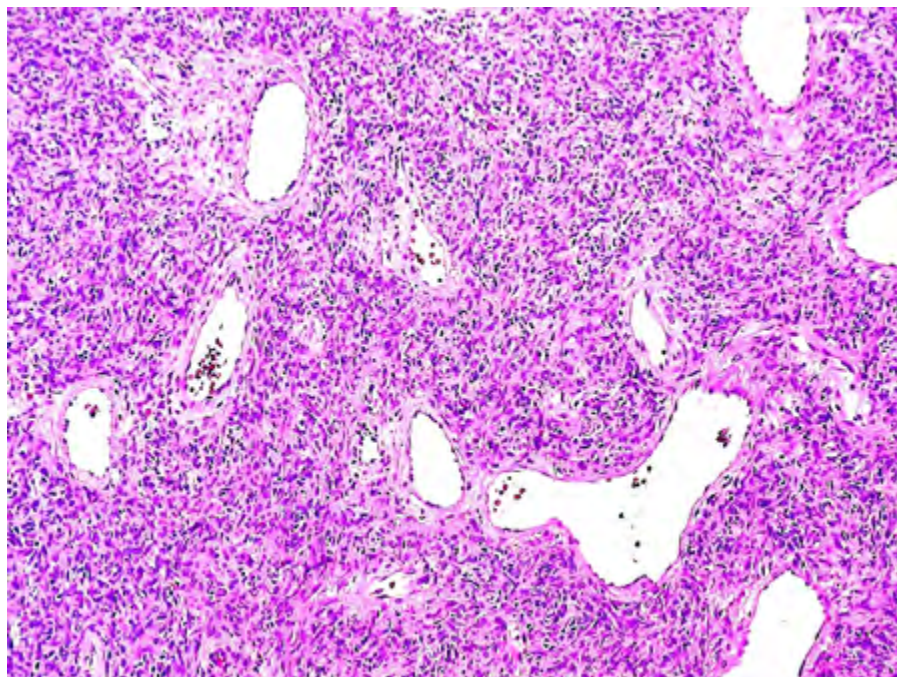


Figura 16.7: Tumor fibroso solitário. Células fibroblásticas formando feixes curtos perivascularares com esclerose perivascular e colagenização estromal cordonal hialina.

16.3.3.2 Tumor miofibroblástico inflamatório (do inglês IMT)

Tem predileção pelo omento e mesentério de crianças e adultos jovens. Pode surgir em pulmão, trato gastrointestinal, trato urinário distal, trato genital feminino, cabeça e pescoço, sistema nervoso central e pele. Podem ter comorbidades clínicas provavelmente devido à produção de IL-6. Há variantes **usual**, **mixoide** e **esclerótica**. Variante com imunexpressão de ALK ocorre em 50% dos casos, além de actinas, desmina e citoqueratinas. Rearranjos do gene ALK com vários genes parceiros ocorre em 50% dos casos. Há **variante epiteloide** mais agressiva com fusão RANBP2-ALK.

16.3.3.3 Fibrossarcoma infantil congênito

Incide ao nascimento ou no primeiro ano de vida. É mais comum nas extremidades distais. Histologicamente é infiltrativo. Expressões imuno-histoquímicas não são contributivas. O diagnóstico se faz comprovando a translocação ETV6-NTRK3. Essa alteração molecular não é específica e é encontrada no nefroma mesoblástico que deve ser entidade relacionada. Recorrências ocorrem em um terço dos casos e as metástases são raras.

16.3.3.4 Dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP)

Tumor cutâneo localmente agressivo que ocorre em uma ampla faixa etária predominando adultos jovens. Tem predileção pelo tronco e extremidades proximais. Histologicamente tem infiltração difusa em derme e tecido adiposo (Figura 16.8). Variantes são: **fibroblastoma de células gigantes** (infantil) com celularidade imatura, estroma mixoide e células gigantes bizarras em espaços pseudovasculares, **mixoide**, pigmentada (**tumor de Bednar**), **tipo placa** e com **diferenciação mioide**.

Alguns tumores podem sofrer **transformação fibrossarcomatosa** com mitoses e ocasional necrose. Raramente ocorre **desdiferenciação para sarcoma pleomórfico**. As células tumorais são reagentes para CD34. Os tumores apresentam translocação que resulta na fusão de COL1A1 com PDGFB. O tumor recorre em até 40% dos casos, mas ocorrência de metástases é baixa, exceto na transformação fibrossarcomatosa.

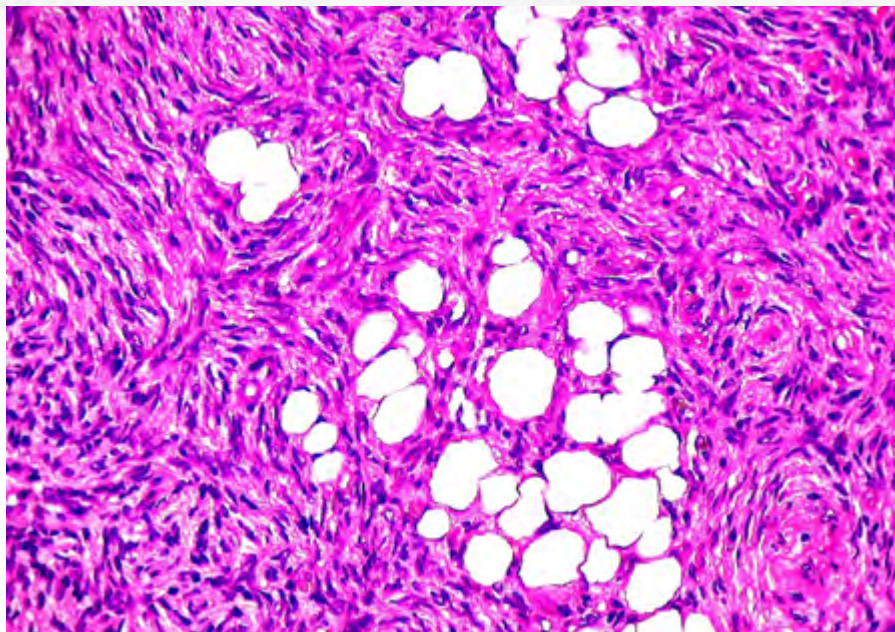


Figura 16.8: Dermatofibrossarcoma protuberans. Feixes fibroblásticos curtos estoriformes envolvendo células adiposas.

16.3.3.5 Sarcoma mixoinflamatório fibroblástico (tumor mixo-hialino inflamatório das extremidades distais com células Reed-Sternberg similares)

Neoplasia subcutânea de baixo grau de malignidade que ocorre nas extremidades distais de adultos. Histologicamente tem proporções variáveis células inflamatórias, fusiformes e semelhantes às células de Reed - Sternberg. Há imunoexpressão de CD34 e CD68. Amplificações recorrentes de VGLL3 e alterações de BRAF foram relatadas. Fusões de TG-FBR3-MGEA5 são raras. Ainda há debate na caracterização molecular dos casos híbridos com tumor angiectático hialino pleomórfico e tumor fibrolipomatoso hemossiderótico.

16.3.3.6 Sarcoma miofibroblástico de baixo grau (miofibrossarcoma)

Geralmente se apresenta na cabeça e no pescoço ou nas extremidades dos adultos. Os tumores são tipicamente infiltrativos com feixes reagentes para actinas e / ou desmina. Apresentam recidivas e metástases são raras.

16.3.4 Tumores malignos

16.3.4.1 Fibrossarcoma do adulto (do inglês AFS)

É extremamente raro, cujo diagnóstico requer exclusão imuno-histoquímica e molecular de todos os demais sarcomas diferenciais.

Sarcomas reagentes para MUC4:

16.3.4.2 Fibrossarcoma epitelióide esclerosante

Ocorre em uma ampla faixa etária, geralmente nos tecidos moles profundos das extremidades inferiores e na raiz dos membros. Há raras ocorrências em retroperitônio ou vísceras. Histologicamente mostram células epitelióides em estroma hialino. Além de MUC4 e expressam ocasionalmente EMA e citoqueratina. A maioria dos casos “puros” mostra rearranjos de EWSR1 e CREB3L1 e raramente rearranjos FUS e CREB3L2 (característico de sarcoma fibromixóide de baixo grau ou de alguns casos mistos).

16.3.4.3 Sarcoma fibromixóide de baixo grau (tumor de células fusiformes hialino com ou sem rosetas gigantes)

Incide em uma ampla faixa etária. Se apresenta mais frequentemente nas extremidades proximais ou tronco, mas também na cabeça e pescoço, cavidade torácica, cavidade abdominal e retroperitônio. Histologicamente mostram feixes em estroma esclerótico com ocasionais rosetas e focos mixóides (Figura 16.9). Além de MUC4 podem expressar EMA. Aproximadamente 95% dos tumores têm uma fusão de FUS-CREB3L2, enquanto um pequeno subconjunto abriga fusão FUS-CREB3L1. Casos raros mostram uma fusão EWSR1-CREB3L1 característica de sarcoma epitelióide esclerosante. Recorre localmente e tem potencial para ocorrência de metástases incluindo tardias.

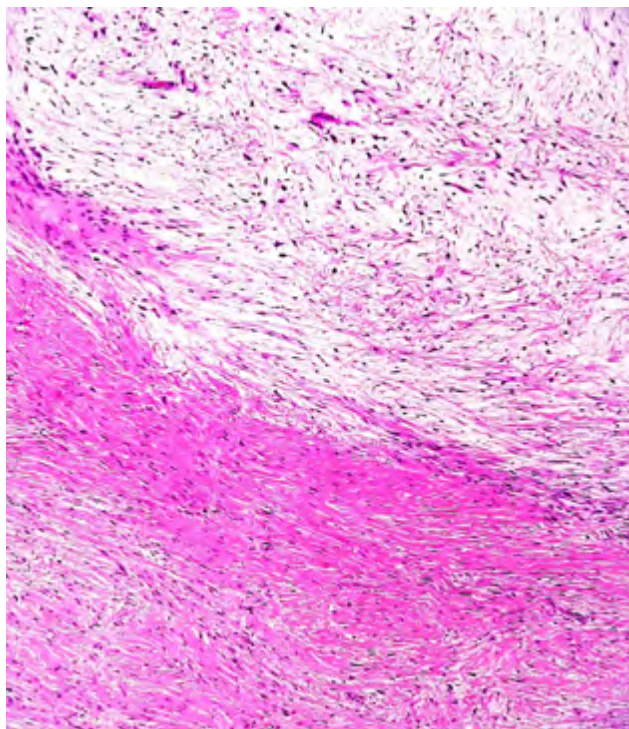


Figura 16.9: Sarcoma fibromixóide de baixo grau. Componente esclerótico hipocelular hialino e componentes mais celular mixóide com vasos de médio calibre.

16.3.4.5 Mixofibrossarcoma (do inglês MFS)

Ocorre em uma ampla faixa etária, em geral acima de 50 anos, nas extremidades. Localizado na hipoderme e tecidos moles profundos. Mostra feixes (baixo grau) ou células pleomórficas descoesas (alto grau) em estroma mixoide vascularizado (Figura 16.10). Não há imunofenótipo característico. Alterações moleculares são complexas e inespecíficas.

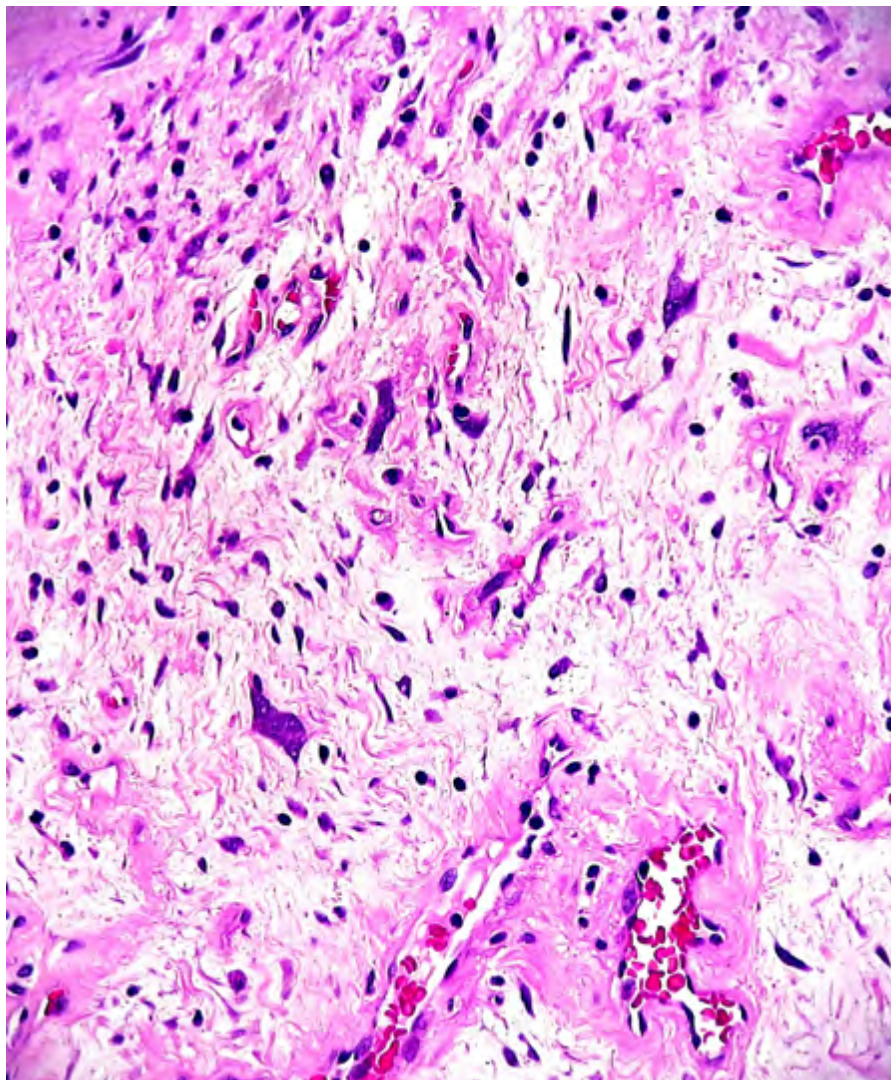


Figura 16.10.

Mixofibrossarcoma. Fibroblastos atípicos formando feixes e células descoesas em estroma mixoide com vasos de médio calibre.

16.4 Tumores Fibro-Histiocíticos

16.4.1 Tumores benignos

16.4.1.1 Tumor de células gigantes da bainha tendinosa (do inglês TSGT) (tenossinovite nodular)

É um tumor periarticular que envolve sinóvia, bursa e bainha do tendão, geralmente nos dedos da mão de adultos. A **variante localizada (benigna)** é circunscrita e tem recorrência local em cerca de 20% dos casos (Figura 16.11).

A **variante difusa (de malignidade intermediária)** tem predileção para articulações maiores e recidivam mais, porém raramente apresentam metástases. A **variante maligna** é muito rara. Algumas variantes têm translocações envolvendo COL6A3-CSF1.

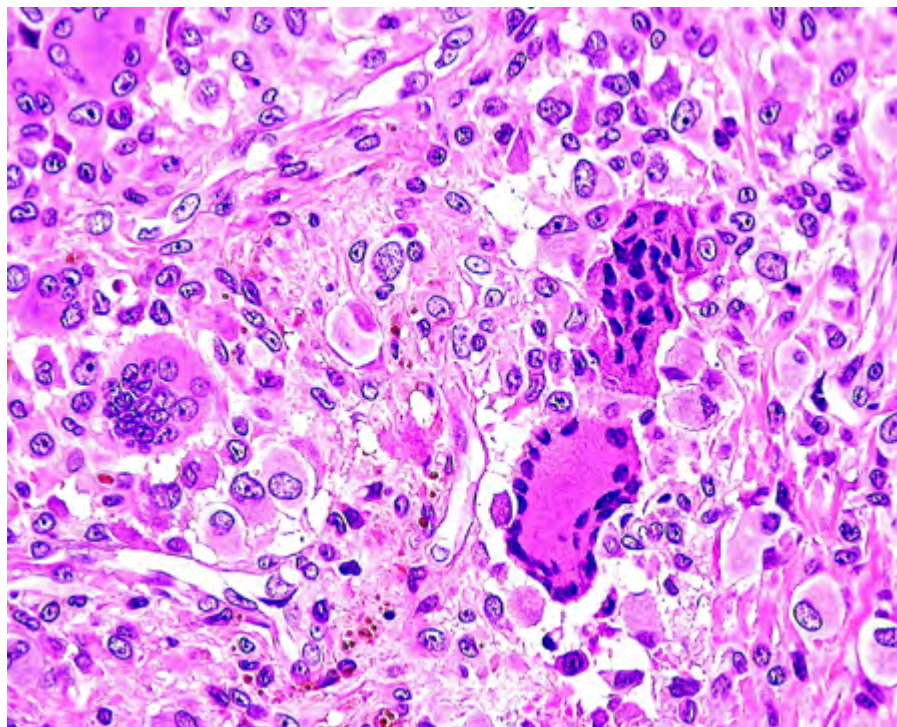


Figura 16.11: Tumor de células gigantes da bainha tendinosa. Celularidade mista de células histiocitárias mononucleadas, multinucleadas e fibroblastos fusiformes sem atípicas.

16.4.2 Tumores de malignidade intermediária (raramente metastatizante)

16.4.2.1 Tumor fibro-histiocítico plexiforme

Ocorre nas três primeiras décadas de vida, nas extremidades (especialmente mão e punho). Histologicamente mostra arranjo plexiforme com células monocitoides e células multinucleadas. As células reagem para AML, CD68 e MiTF. Recorrem, porém menos de 5% apresentam metástases.

16.4.2.2 Tumor de células gigantes de partes moles

Ocorrem numa ampla faixa de idade em subcutâneo de extremidades em adultos. São circunscritos com rima osteoide. Há células histiocitárias que expressam CD68 e células mononucleares que expressam AML. O tumor de células gigantes de partes moles não parece apresentar mutações no H3F3A, como observado no tumor de células gigantes de osso. Mostram recidivas locais, porém disseminação metastática não ocorre se forem excluídas dessa categoria casos com pleomorfismo ou mitoses atípicas.

16.5 Tumores de músculo liso

16.5.1 Tumores benignos

A saber - Tumores musculares lisos benignos
Leiomiomas são muito raros na localização profunda (subcutâneo e intracavitários).
Leiomiomas profundos são em geral pequenos e / ou viscerais.
Leiomiomas no subcutâneo são pequenos e têm origem em vasos (angioleiomioma).
Nos outros leiomiomas profundos, fatores histológicos têm baixo impacto preditivo.
- Desdiferenciação para leiomiossarcoma podem ocorrer nas recidivas.
- Algumas formas histológicas são indefinidas quanto ao potencial de malignidade.

16.5.1.1 Leiomioma

Conjunto heterogêneo de neoplasias com diferenciação muscular lisa. Têm ampla distribuição anômica incluindo pele, partes moles e vísceras especialmente nos tratos gastrointestinal, genital feminino e urinário. O tumor pode atingir grandes dimensões especialmente no trato genital. Histologicamente apresenta feixes organizados de células miogênicas sem atipias, necrose e com taxa mitótica muito baixa. **Variante celular** pode ocorrer (Figura 16.12). Fatores preditivos de malignidade são influenciados pela localização topográfica. Tumores musculares lisos cutâneos pequenos tem boa evolução mesmo os atípicos (chamados de **neoplasia muscular lisa intradérmica atípica**). Fatores preditivos de transformação sarcomatosa podem ter pouco impacto preditivo em **leiomiomas do trato genital feminino**. Ocasionais exemplos de aparência benigna podem produzir disseminação multifocal na cavidade abdominal (**leiomiomatose peritoneal disseminada**) ou metástases à distância particularmente nos pulmões (**implantes indolentes “benignos”**). Por outro lado, tumores musculares lisos uterinos com atipias, sem necrose ou mitoses tem evolução favorável e são denominados **leiomioma uterino com atipias**. O fraco impacto preditivo dos fatores histológicos convencionais em tumores uterinos ocasiona terminologias que indicam indefinições como **tumor muscular liso de baixo potencial de**

malignidade ou **tumor muscular liso de potencial indeterminado de malignidade** (do inglês STUMP). Os **Leiomiomas benignos de pele e vísceras** são comuns. Por outro lado, **leiomiomas de partes moles profundas** são bem raros, geralmente se desenvolvem no retroperitônio e cavidade abdominal e excepcionalmente surgem nas extremidades.

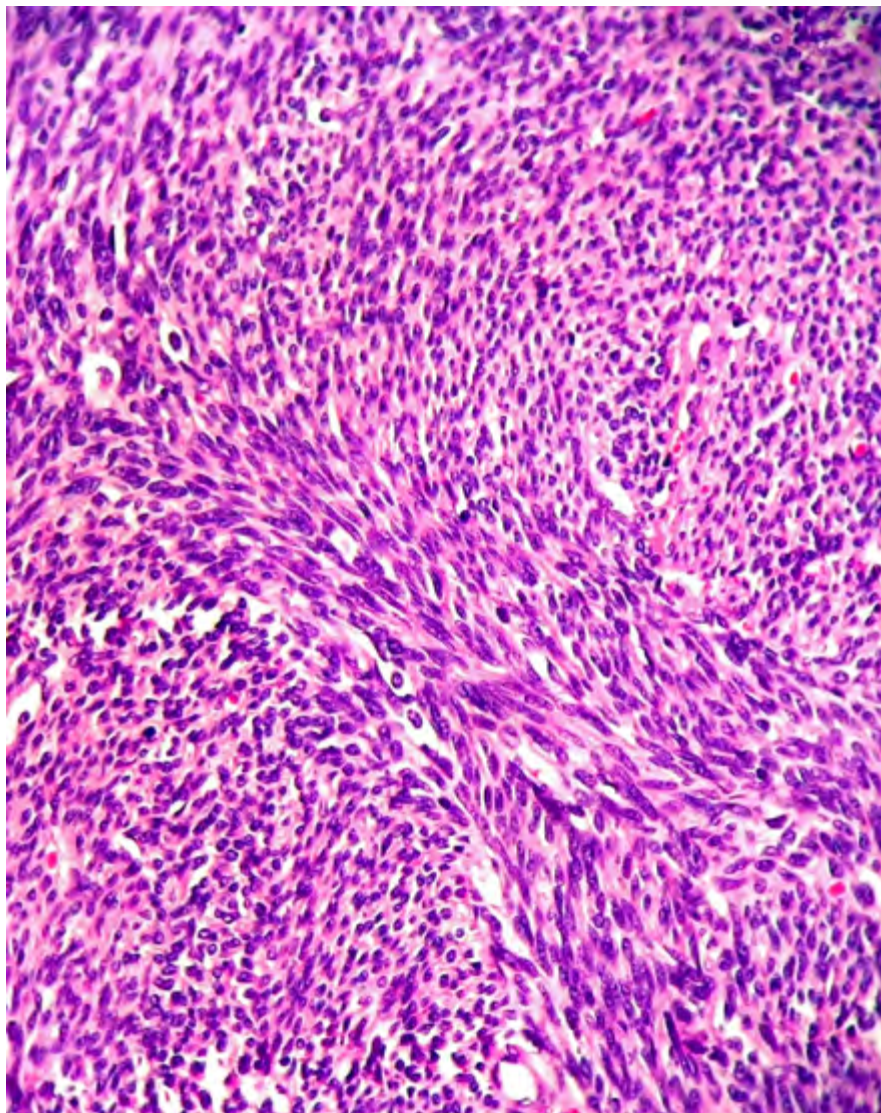


Figura 16.12: Leiomioma celular. Feixes hipercelulares alongados, organizados ortogonalmente com eosinofilia citoplasmática e escasso estroma.

16.5.2 Tumores malignos

16.5.2.1 Leiomiossarcoma (LMS)

Normalmente ocorrem a partir da meia-idade. Surgem em diversos contextos clínico-patológicos. No retroperitônio costumam se originar em grandes veias e podem atingir grandes dimensões. Nas extremidades são nódulos subcutâneos ou intramusculares e podem ser pequenos. Em vísceras são mais frequentemente uterinos e intestinais. Histo logicamente mostram atipias variáveis, necrose e mitoses (Figura 16.13). Há expressão de marcadores de diferenciação muscular lisa (AML, desmina e h-caldesmon). Esses tumores têm cariótipos complexos.

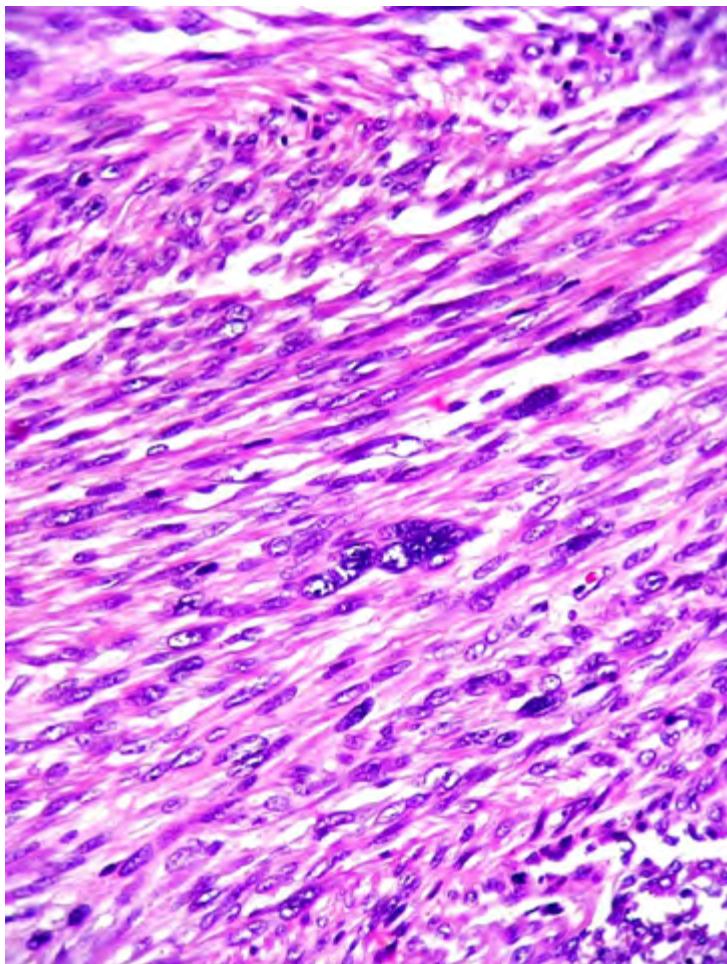


Figura 16.13: Leiomiossarcoma. Feixes hipercelulares alongados, organizados ortogonalmente e com atipias nucleares.

Entidade correlacionada:

16.5.2.2 Tumores de músculo liso associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) - grupo distinto que surgem em contexto de imunodepressão.

16.6 Tumores Pericíticos (Perivasculares)

16.6.1 Tumores benignos

16.6.1.1 Angioleiomioma benigno (leiomioma vascular, angiomioma)

É geralmente nódulo subcutâneo, pequeno, circunscrito e doloroso que ocorre nas extremidades. Histologicamente mostram crescimento ao redor dos vasos. Tumores malignos foram excepcionalmente relatados com fusão NTRK1.

16.6.1.2 Tumores glômicos

Ocorrem em uma ampla faixa etária e localização topográfica. Predominam na localização clássica subungueal das mãos e pés, mas podem acometer outros locais como osso e vísceras (especialmente pulmão, trato gastrointestinal e trato urinário distal). Histologicamente apresentam ramos vasculares com células glômicas e ocasionais células musculares lisas que se arranjam em variantes **sólida usual** (Figura 16.14), **glomangioma**, **Glomangiomioma**. Expressam AML, h-caldesmon e ocasionalmente desmina. Rearranjos de NOTCH são observados na maioria dos casos. A taxa de recorrência é baixa. **Tumores glômicos malignos** são raros e qualquer tumor profundo ou visceral é suspeito.

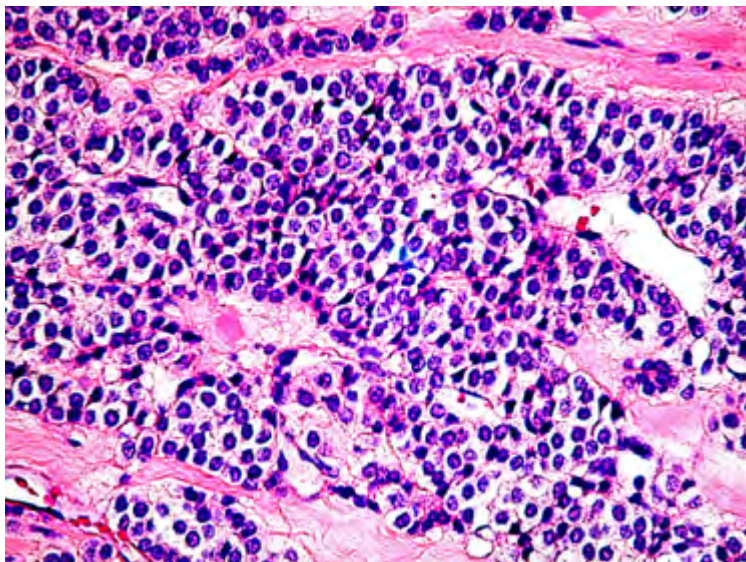


Figura 16.14: Tumor glômico. Células arredondadas monomórficas e com arranjo perivascular ou sólido micronodular.

16.6.1.3 Miofibroma e miofibromatose

São reconhecidos três tipos clínico-patológicos infantis: **variante esporádica** (mais comum), **variante multifocal** e **miofibromatose generalizada**. **Miofibroma do adulto** é lesão solitária superficial envolvendo cabeça e pescoço ou extremidades. Histologicamente exibem feixes curtos e pericíticos (Figura 16.15). São positivos para SMA e h-caldesmon. Os miofibromas mostram mutações ativadoras de PDGFRB. Diferentemente dos demais tipos, que são benignos, a miofibromatose generalizada é frequentemente fatal.

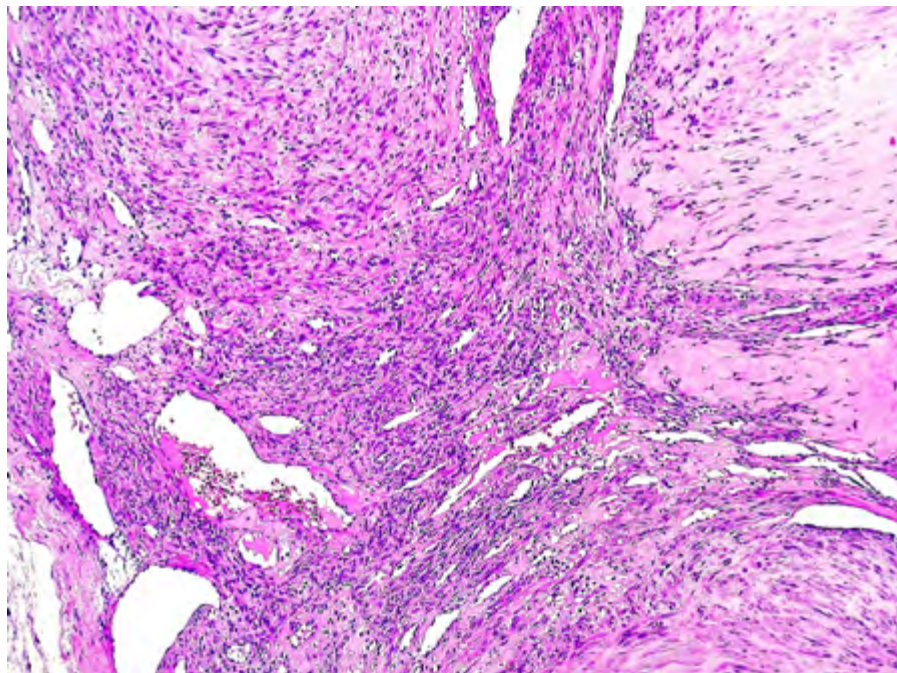


Figura 16.15: Miofibroma. Nodulações fusocelulares com esclerose e componente pericítico mais hiper celular na periferia.

16.7 TUMORES DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

16.7.1 tumores benignos

Rabdomioma - grupo heterogêneo de tumores que inclui:

16.7.1.1 Rabdomioma cardíaco

Infantil usualmente associado esclerose tuberosa.

16.7.1.2 Rabdomioma - tipo fetal

Que envolve a cabeça e o pescoço de bebês e crianças pequenas, e **tipo intermediário ou celular (rabdomioma juvenil)** com celularidade mais madura. Expressam desmina.

16.7.1.3 Rabdomioma do adulto

Tumor bem circunscrito em adultos de meia-idade quase exclusivo de região da cabeça e pescoço (especialmente faringe, laringe e cavidade oral). Histologicamente mostram rabdomioblastos poligonais maduros positivos para desmina e miogenina. Recidivas ocorrem em torno de 40%.

16.7.1.4 Rabdomioma genital

Neoplasia rara que geralmente ocorre na vagina de mulheres adultas.

16.7.2 Tumores malignos

A saber - rabdomiossarcomas
Rabdomiossarcoma embrionário tem melhor prognóstico e resposta a tratamento.
- Faixa etária precoce e localização mais axial.
Rabdomiossarcoma alveolar tem alterações moleculares específicas e pior evolução.
- Faixa etária mais tardia e mais em membros.
Rabdomiossarcoma fusocelular é um padrão morfológico de vários subtipos distintos.
- Faixa etária, clínica e prognóstico variam e requer subclassificação molecular.
Sarcomas de outras histogêneses podem ter componente rabdomioblástico.
- Geralmente em adultos e requer distinção com demais rabdomiossarcomas.

16.7.2.1 Rabdomiossarcoma embrionário

É o sarcoma mais comum da infância e geralmente se apresenta antes dos 10 anos de idade ainda que possa incidir em ampla faixa etária. Predomina na cabeça e pescoço e trato geniturinário, além de retroperitônio, cavidade abdominal, pélvica e outras vísceras. Em mucosas como nasofaringe, ducto biliar comum, bexiga, colo uterino ou vagina, apresenta aspecto polipoide, semelhante a cacho de uvas (**variante botrioide**). Histologicamente há variação morfológica com estágios distintos de maturação rabdomioblástica (Figura 16.16) com expressão variável de desmina, miogenina e Myo D1. Os fatores de risco são estratificados com base no local, estadiamento, idade e tipo histológico e o prognóstico tem ampla variação.

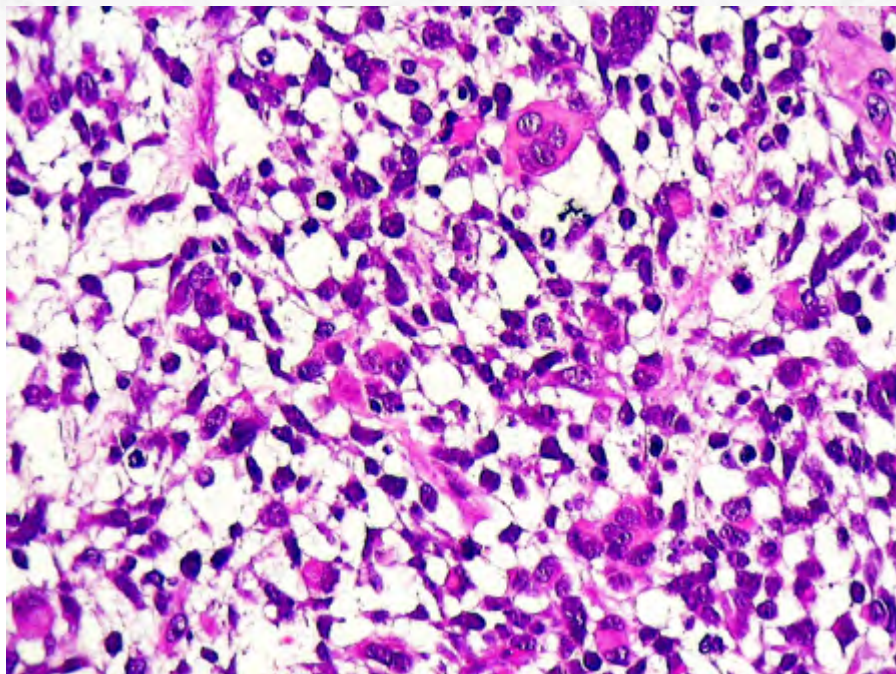


Figura 16.16: Rabdomiossarcoma embrionário. Rabdomioblastos com estádios maturativos diversos alguns com eosinofilia citoplasmática bem aparente.

16.7.2.2 Rabdomiossarcoma alveolar

Incide mais em adolescentes e adultos jovens, embora seja também vista em bebês ou adultos. São mais comuns em extremidades, mas ocorrem também em região para espinhal, perineal e cabeça e pescoço. Histologicamente são tumores monomórficos (Figura 16.17) com células que reagem difusamente para desmina, MyoD1, o que o que faz distinção com rabdomiossarcoma embrionário. Há rearranjo do gene FOXO1 (FKHR) por FISH (que ocorre em 75% a 80% dos casos) com PAX3 ou PAX7. A entidade tem pior prognóstico.

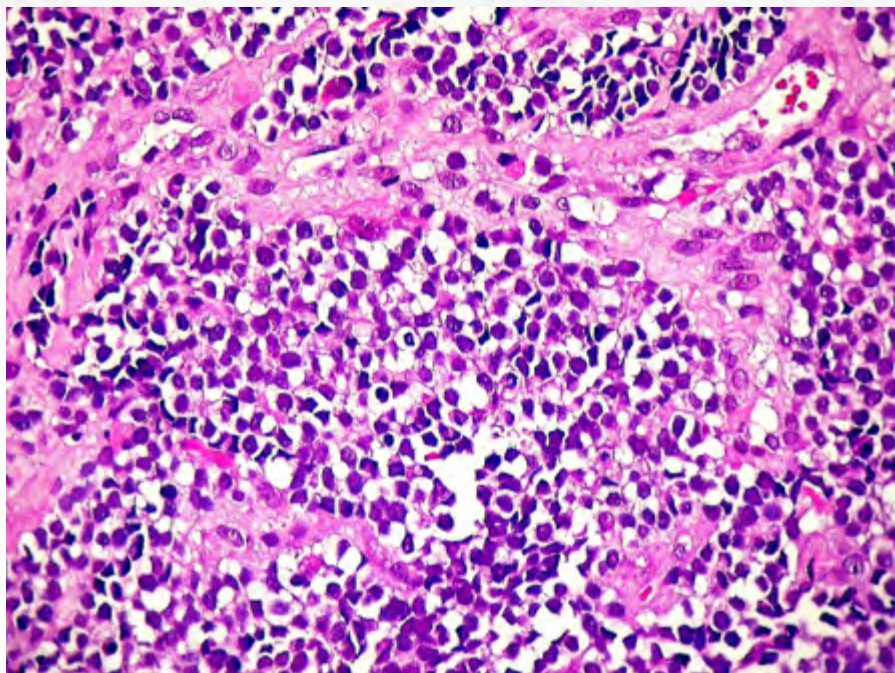


Figura 16.17: Rabdomiossarcoma alveolar. Micronódulos de células pequenas e intermediárias separados por travessas fibrosas incompletas de espessura variável.

16.7.2.3 Rabdomiossarcoma pleomórfico

Sarcoma agressivo de tecidos moles profundos de adultos. Histologicamente é um sarcoma pleomórfico reagente para desmina, miogenina e MyoD1. Demonstram alterações moleculares complexas.

16.7.2.4 Rabdomiossarcoma de células fusiformes e esclerosante

Grupo heterogêneo de tumores raros. Eles se distinguem entre si e dos rabdomiossarcomas embrionário e alveolar nos aspectos clínicos, histológicos e moleculares (Figura 16.18). Um grupo incide em crianças mais velhas e adultos e tem predileção pela cabeça, pescoço e extremidades, mostram mutações L122R recorrentes no MyoD1 e seguem um curso agressivo. Outro grupo incide em crianças menores (menos de 10 anos) e lactentes são mais comuns na região paratesticular e na cabeça e pescoço, exibem rearranjos de VGLL2 e / ou NCOA2 e têm um prognóstico favorável.

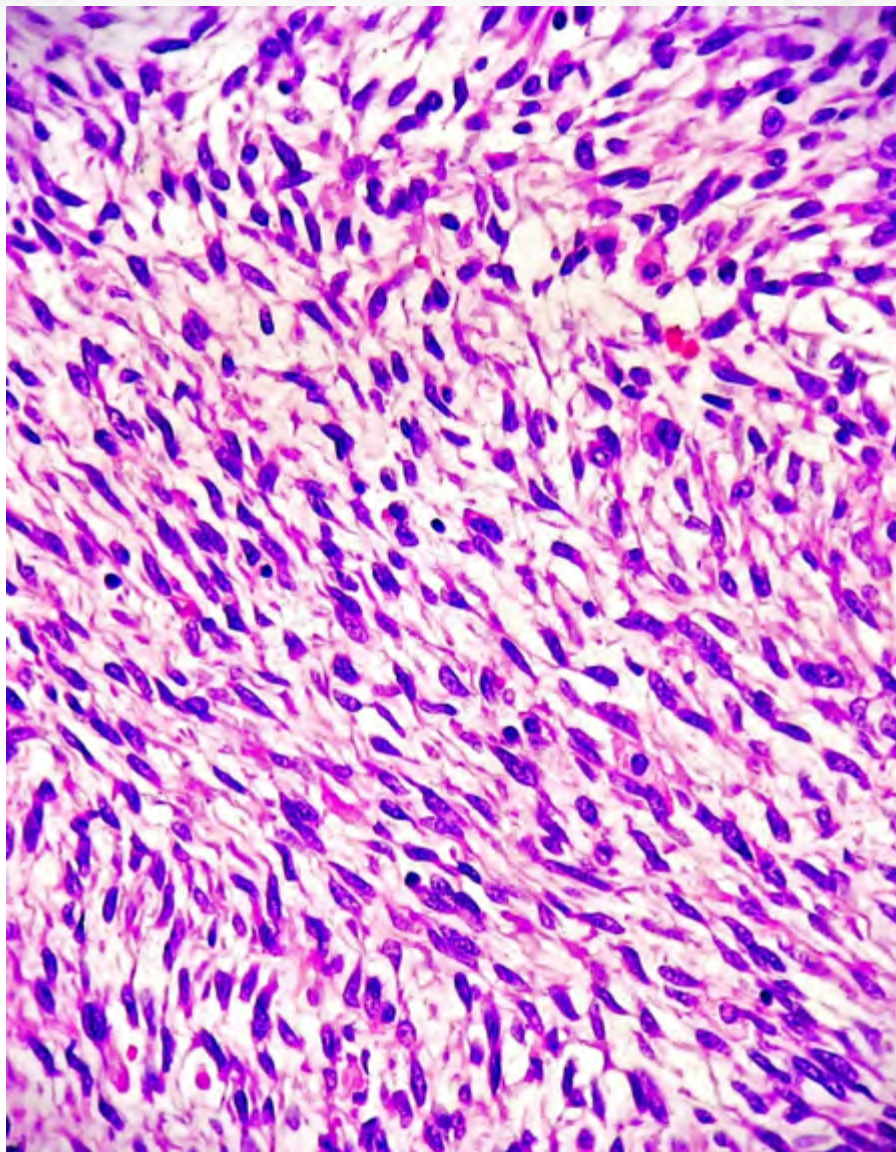


Figura 16.18: Rbdomiossarcoma fusiforme. Feixes alongados monomórficos com eosinofilia citoplasmática.

16.8 Tumores vasculares

As lesões vasculares ou vasoformativas constituem um grupo heterogêneo de numerosas entidades que ocorrem em qualquer lugar do corpo, isoladas ou multifocais, esporádicas ou associadas a comorbidades genéticas. Podem ser reativas (de etiologia conhecida ou não), malformações ou verdadeiras neoplasias. As entidades malformativas predominam entre os tumores benignos. As entidades verdadeiramente neoplásicas usualmente têm predominância de células endoteliais que podem formar vasos, projeções papilares e arranjo sólido infiltrativo e são usualmente mais agressivas.

A saber - Tumores vasculares benignos
Ampla classificação que compreende processo reativo, malformações e neoplasias.
Entidades benignas são em geral malformativas e a classificação é anátomo-clínica.
Um grupo de hemangiomas infantis ou congênitos tem importância particular:
- Hemangioma juvenil (que exibe regressão espontânea)
- Hemangioma congênito de rápida involução (do inglês RICH)
- Hemangioma congênito não-involutivo (do inglês NICH)
- Hemangioma em tufos (que não regride e tem comportamento agressivo)
Alguns dessas lesões apresentam tendência a recidivas locais:
- Hiperplasia endotelial papilífera.
- Hemangioma de células fusiformes.
- Hemangioma epitelióide.
- Hemangioma "em tufos".
Recidivas ou multifocalidade de algumas entidades podem ser síndromes genéticas

16.8.1 Tumores vasculares benignos

- Hiperplasia não neoplásica:

16.8.1.1 Hiperplasia endotelial papilífera (tumor de Masson)

É uma manifestação particular de organização complexa de trombo na forma de ramificações papilares (Figura 16.19). Há a **forma primária**, **forma secundária** que ocorre em vasos ectásicos de outras lesões vasculares e forma **extravascular** que se desenvolve em hematomas confinados.

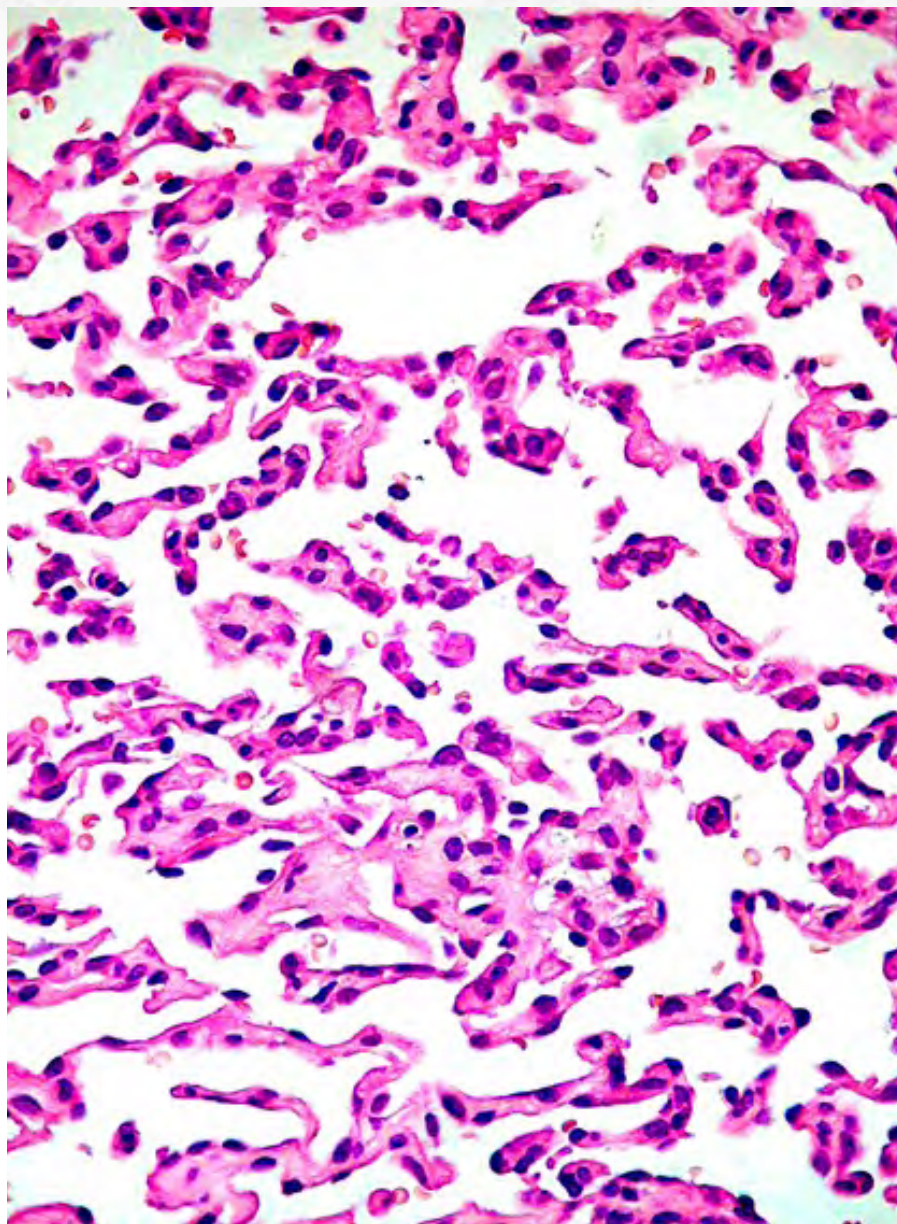


Figura 16.19: Hiperplasia endotelial papilífera. Projeções papilares delgadas intraluminais vasculares com revestimento endotelial monoestratificado e sem atipias.

- Hemangiomas sem agressividade local a com apresentações clínicas especiais:

16.8.1.2 Hemangioma capilar lobular (granuloma piogênico)

Lesão muito frequente que ocorre em pele ou mucosa com ampla distribuição anatômica. Exibem tufos capilares exuberantes com erosão e inflamação.

16.8.1.3 Angioma "rubi" (angioma senil, mancha de Campbell de Morgan)

São pequenas pápulas solitárias ou múltiplas, vermelhas, muito comuns em adultos e idosos.

16.8.1.4 Angiomatose bacilar

Proliferação vascular que ocorre em virtude de imunodepressão geralmente causada pelo HIV.

16.8.1.5 Hemangioma verrucoso

Padrão com apresentação clínica heterogênea que tem vasos dilatados e hiperqueratose da epiderme com várias variantes clínicas.

16.8.1.6 Hemangioma sinovial

Surge na sinóvia e bursa intra-articular.

16.8.1.7 Transformação vascular dos linfonodos (angiomatose nodal)

Alteração reativa em linfonodos.

16.8.1.8 Hemangioma "Hobnail" (hemangioma hemossiderótico targetoide)

Lesões de extremidades de adultos com canais vasculares mostrando projeções "hobnail" e hemossiderina.

16.8.1.9 Hemangioma glomeruloide

Associada à síndrome POEMS.

- Hemangiomas de crianças (com ou sem regressão espontânea):

16.8.1.10 Hemangioma juvenil (hemangioma infantil, hemangioma da infância)

É o tipo mais comum em bebês (congênitos ou nas primeiras semanas de vida). Incidem quase sempre na cabeça e pescoço, mas podem ter ampla distribuição topográfica. Exibem **fase proliferativa** com rápida instalação seguida de **período de involução** lenta que pode se prolongar até o final da infância. Histologicamente exibem lóbulos capilares confluentes com gradiente maturativo (Figura 16.20) reagentes para GLUT1, diferentemente de todas as outras lesões histologicamente semelhantes.

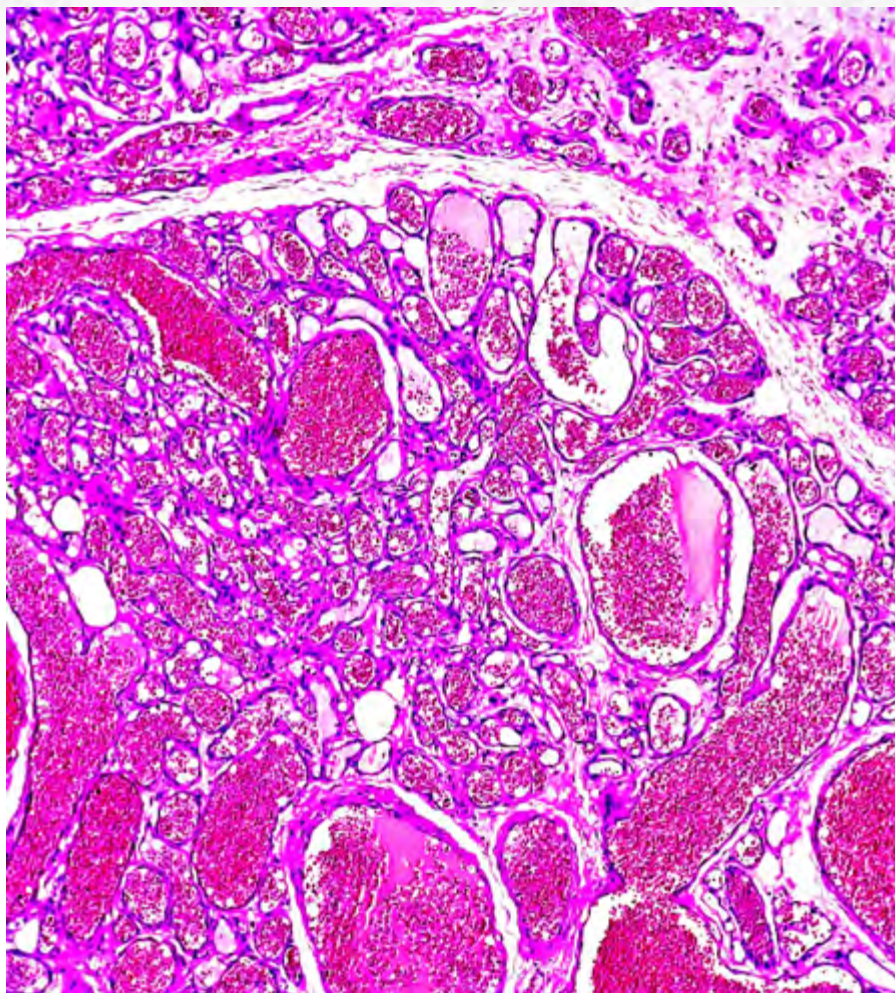


Figura 16.20: Hemangioma juvenil. Tufos de capilares com ectasias focais associados a ramificações arteriolas e venulares na periferia.

16.8.1.11 Hemangioma congênito

Lesão rara, também presente ao nascimento. É unifocal e geralmente envolve cabeça e o pescoço ou extremidades. Há dois subtipos: **hemangioma congênito de rápida involução** (do inglês RICH) que regride mais rapidamente que o hemangioma juvenil e **hemangioma congênito não-involutivo** (do inglês NICH) que não involui. Histologicamente há semelhanças com hemangioma juvenil, mas não são reagentes para GLUT1. Associações entre as duas variantes de hemangioma congênito entre si e com hemangioma juvenil ocorrem e podem ser variantes de uma mesma entidade.

16.8.1.12 Angioma em tufos (angioblastoma de Nakagawa)

Incide ao nascimento ou durante primeira infância, mas há relatos em adultos. Ocorre na pele do pescoço, tronco superior e ombros. Podem ser grandes ou múltiplos. Histologicamente apresenta ramificação vascular com tufos de capilares. Não há involução e alguns tumores maiores são complicados pela síndrome de Kasabach-Merritt (hemorragias decorrentes de consumo de fatores de coagulação). A maioria dos autores consideram esse tumor como **variante do hemangioendotelioma kaposiforme** (restrita a derme).

Proliferações vasculares malformativas:

16.8.1.13 Malformação arteriovenosa

Predomina na pele ou mucosas periorais do nariz e pálpebras. Histologicamente exibem uma combinação de artérias, veias e de capilares. A variante **angioma intramuscular (hemangioma intramuscular)** surge nos músculos da coxa na forma de grande tumor recorrente.

16.8.1.14 Linfangioma

Malformação cavernosa e / ou cística predominando vasos linfáticos. Ocorre nos primeiros anos de vida na cabeça e pescoço (**higroma cístico**). Histologicamente predomina vasos linfáticos reagentes para D2-40. Existe uma variante cutânea superficial denominada **Linfangioma superficial (linfangioma circunscrito)**.

16.8.1.15 Hemangioma cavernoso

Grupo heterogêneo de tumores vasculares venosos de origem malformativa e com várias apresentações clínicas cuja terminologia tem muitas sinonímias com vasta superposição de termos na literatura. Ocorre em todas as idades e em todas as topografias incluindo pele, partes moles profundas e vísceras. No cérebro, são referidas como **malformação cavernosa** e **angioma venoso (anomalia de desenvolvimento venoso)**. Uma variante rara de **malformação venosa** ocorre na mesma faixa etária e distribuição anatômica do hemangioma infantil e hemangioma congênito, mas não ocorre regressão espontânea. Histologicamente todos mostram proliferação de espaços vasculares dilatados. **Hemangioma sinusoidal** ocorre em adultas, nas extremidades, tronco ou mama e os vasos são mais delgados. **Hemangioma venoso (malformação venosa)** é caracterizada por ramificações vasculares venosas com paredes mais grossas.

Neoplasias vasculares de evolução indolente:

16.8.1.16 Hemangioma de células fusiformes

Ocorre em adultos jovens na pele e subcutâneo de extremidades distais, especialmente mão. Lesões múltiplas e indolentes são comuns. Mostram vasos ectásicos e proliferação fusiforme pericítica e endotelial. Recorrência é comum. Exibem mutações nos genes IDH1 / 2. Podem ocorrer na síndrome de Maffucci.

16.8.1.17. Hemangioma epitelióide

Ocorre mais frequentemente entre os 20 e 40 anos em cabeça e pescoço, geralmente pequenos na região periauricular (**hiperplasia angiolinfóide com eosinofilia**) ou em ou-

tras topografias. Histologicamente apresentam ramificação vascular com células endoteliais epitelioides. Alguns tumores têm rearranjo de FOS. Rearranjos do FOSB foram associados a atipias.

16.8.1.18 Angiomatose

Rede de canais vasculares que envolvem múltiplos planos e tecidos contíguos. Ocorre na infância ou adolescência, mas também na 2ª década, nas extremidades inferiores ou outras topografias, incluindo vísceras e sistema nervoso. Prognóstico depende dos órgãos afetados e do tamanho da lesão. Tem associação com várias comorbidades genéticas.

Neoplasias vasculares com atipias citoarquiteturais:

16.8.1.19 Proliferação vascular atípica

São pápulas ou eritemas que surgem em campo de irradiação após vários anos do tratamento (média de 5 anos), geralmente em carcinoma mamário. Podem mostrar padrão complexo dificultando distinção com angiossarcoma. Não exibem expressão de MYC ou amplificação de MYC por FISH presente na maioria dos angiossarcomas associados à radiação.

16.8.1.20 Nódulo angiomatoso epitelióide

Nódulo dérmico isolado raro que exhibe proliferação circunscrita de grandes células endoteliais epitelioides. A lesão é benigna, ainda que o diferencial mais próximo seja com angiossarcoma epitelióide.

16.8.1.21 Hemangioma anastomosante

Ocorre em adultos e surge no trato geniturinário, trato gastrointestinal, fígado e tecidos moles (principalmente paravertebrais). Histologicamente mostra vasos capilares delgados apresentando anastomoses atípicas. Apresenta mutações do GNAQ semelhantes à neoplasia hepática.

16.8.2 Tumores vasculares de malignidade intermediária (localmente agressivos)

A saber - Tumores vasculares de malignidade intermediária
Grupo de entidades raras, todas neoplásicas
Apresentam tendência a recidiva local e raramente apresentam metástases.
Algumas entidades são relacionadas entre si morfológica e clinicamente.
- Hemangioendotelioma Kaposiforme e hemangioma em tufo.
- Hemangioendotelioma retiforme e angioendotelioma intralinfático papilar

16.8.2.1 Hemangioendotelioma Kaposiforme

Neoplasia rara localmente agressiva, que ocorre no primeiro ano de vida (incluindo casos congênitos), porém há relatos em adultos. Usualmente em tronco, extremidades. Podem ser associar a síndrome de Kasabach-Merritt (coagulopatia de consumo). Histologicamente apresenta tufo capilares confluentes invasivos. A neoplasia não é reagente para GLUT1 nem para herpesvírus 8. Corresponde ao **hemangioma em tufo** com mais

proliferação e penetração na profundidade. Metástases à distância não ocorrem, mas há mortalidade devido a coagulopatia.

16.8.3 tumores vasculares intermediários (raramente metastatizantes)

Variantes do grupo **hemangioendotelioma de tipo “hobnail”**:

16.8.3.1 Hemangioendotelioma retiforme

Neoplasia rara que surge na pele da extremidade distal ou do tronco de adultos jovens e de meia-idade. Histologicamente há infiltração de vasos de médio calibre alongados com aspecto “hobnail”. Recorrência múltipla ocorre. Metástases linfonodais são excepcionais.

16.8.3.2 Angioendotelioma intralinfático papilar (tumor de Dabska)

Tumor raro que incide em crianças, embora possa afetar ampla faixa etária. Exibe predileção para pele de extremidades distais. Histologicamente mostra proliferação de vasos delgados com endotélios de aspecto “hobnail”, além de projeções papilares e tufos. Tem potencial para recidivas e excepcional metástases para linfonodo.

16.8.3.3 Sarcoma de Kaposi

Proliferação endotelial ligada a infecções por herpesvírus humano 8 (HHV8). As lesões precoces são máculas. As lesões mais avançadas são pápulas. Os subtipos são: **clássico** (que ocorre em extremidades de idosos), **africano** (endêmico), **epidêmico** (associado ao vírus HIV) e **iatrogênico** (relacionado a várias terapias imunossupressoras incluindo tópicas) todos relacionados ao HHV8. Histologicamente mostram proliferação de canais capilares ou fascículos endoteliais (Figura 16.21). Múltiplos tumores primários podem ocorrer em linfonodos e vísceras. Regressão parcial ou total do tumor ocorre com a supressão da imunodepressão.

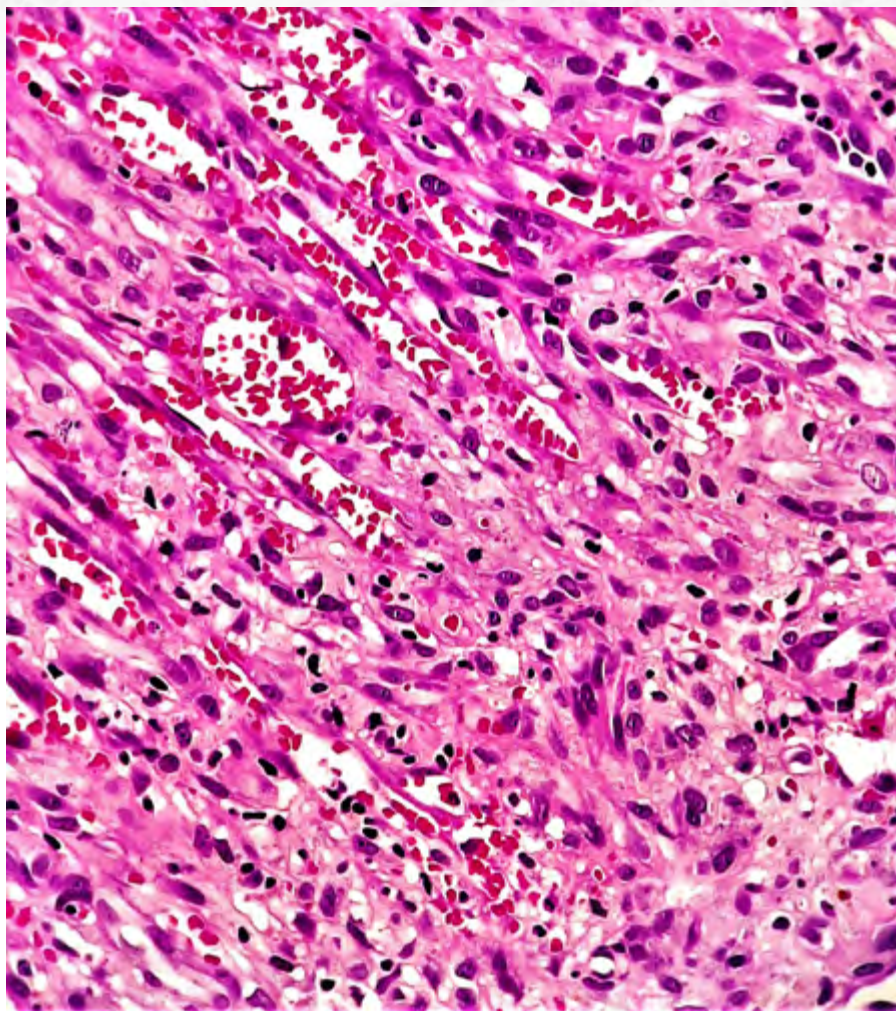


Figura 16.21: Sarcoma de Kaposi. Capilares proliferados com compactados formando arranjo fusiforme e com extravasamento de hemácias.

16.8.3.4 Hemangioendotelioma pseudomiogênico / hemangioendotelioma epitelióide tipo sarcoma símile

Tumor raro que afeta adultos jovens, envolvendo múltiplos planos nas extremidades (usualmente distais) incluindo pele, hipoderme, tecido muscular e osso sem ser disseminação metastática. Histologicamente mostra células fusoeptelióides infiltrativas sem formação de vasos. O tumor é positivo para AE1 / AE3, com positividade variável de ERG e CD31. Rearranjos do FOSB, geralmente SERPINE1-FOSB, estão presentes. Ocorrência de recidivas

é frequente. Ocorrência de metástases é excepcional.

16.8.3.5 Hemangioendotelioma composto

Tumores raros que têm predileção pela derme e subcutâneo de adultos nas extremidades distais. Provavelmente não é uma entidade distinta e exibe uma combinação de hemangioendotelioma retiforme e hemangioendotelioma epitelióide.

Entidades correlacionadas:

16.8.3.6 Hemangioendotelioma polimórfico.

16.8.3.7 Angioblastoma de células gigantes.

16.8.5 Tumores vasculares malignos

A saber - Tumores vasculares malignos
Apresentam padrões clínicos e epidemiológicos bem distintos entre si.
- Cutâneo (cabeça e pele fotoexposta).
- Secundário a linfedema.
- Secundário a radioterapia.
- Primário de mama.
- Profundo abdominal.
Os aspectos histológicos de baixo e alto grau tem pouco valor preditivo de evolução.
Apresentações com poucas atipias simulam entidades benignas.

16.8.5.1 Hemangioendotelioma epitelióide

É uma neoplasia endotelial maligna que ocorre em pacientes de todas as idades, embora seja rara na primeira infância. Incide em pele, tecidos moles profundos e vísceras como fígado, pulmão, além de ossos. Histologicamente o tumor é infiltrativo com células epitelióides. A neoplasia apresenta fusão do gene WWTR1-CAMTA1, independentemente do local anatômico. YAP1-TFE3 é encontrado em um subconjunto de tumores com mais atipias. As células expressam CD31, CD34, CAMTA1 (nos casos com fusões WWTR1-CAMTA1) e TFE3 (geralmente nos casos com fusões YAP1-TFE3). Recidivas e metástases são frequentes.

16.8.5.2 Angiossarcoma

Neoplasia altamente agressiva que pode ser dividida em grupos clínico-patológicos marcadamente distintos em sua topografia, etiopatologia e perfil molecular. **Angiossarcoma cutâneo esporádico**, em couro cabeludo de homens velhos ou pele fotoexposta. **Angiossarcoma cutâneo associado ao linfedema**, em membros acometidos por bloqueio crônico de defluxo linfático. **Angiossarcoma cutâneo em campo de irradiação prévia**, usualmente após tratamento de câncer de mama. **Angiossarcoma primário de parênquima mamário** que ocorre independentemente de tratamentos prévios. **Angiossarcoma de partes moles profundas**, preferencialmente no retroperitônio. **Angiossarcoma de vísceras**, principalmente fígado, coração e baço. Histologicamente se caracterizam por infiltração de canais vasculares complexos e por atipias citológicas (Figura 16.22). O **angiossarcoma epitelióide** é uma variante que predomina em tecidos moles profundos. Expressam CD31, ERG e, menos frequentemente, CD34. Amplificação do gene MYC ocorre

em tumores associados à radiação / linfedema. Evolução é desfavorável com frequentes recorrências e metástases para pulmões, cérebro, ossos e tecidos moles.

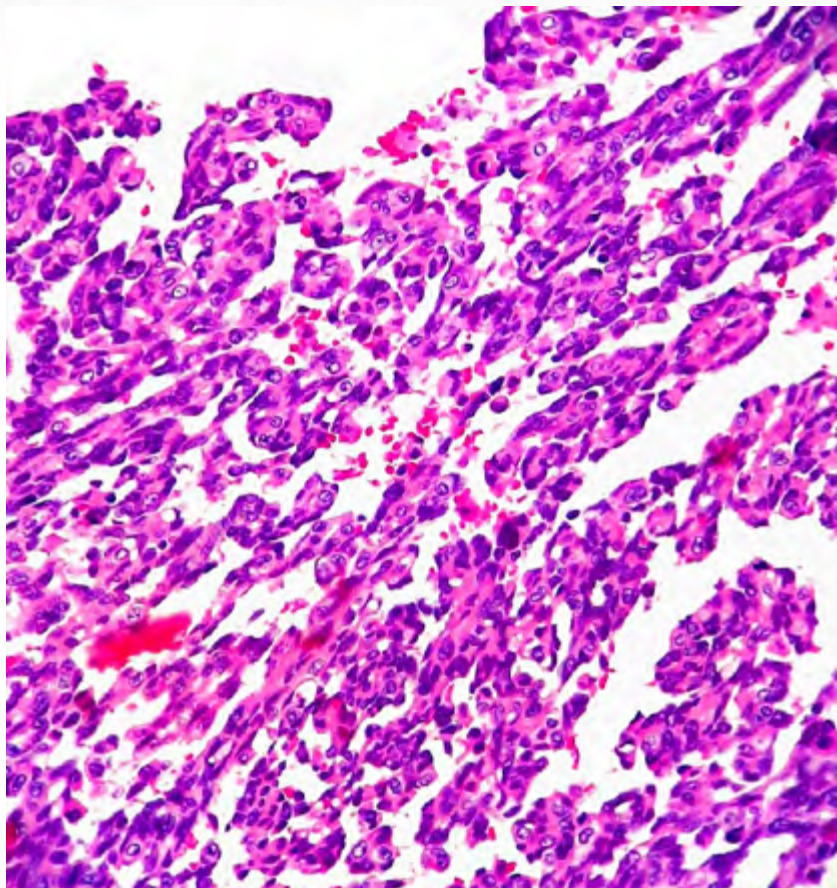


Figura 16.22: Angiossarcoma. Ramificações capilares infiltrativas com interconexões e papilas apresentando revestimento endotelial com atípias leves.

16.9 Tumores Condro-osseos

16.9.1 Benignos

16.9.1.1 Condroma benigno

Ocorre em uma ampla faixa etária, geralmente nas mãos e pés, particularmente nos dedos.

16.9.2 Malignos

16.9.2.1 Osteossarcoma extra-esquelético

É uma neoplasia altamente maligna que surge em adultos nos tecidos moles profundos das extremidades (mais comumente na coxa), tronco, retroperitônio ou mesmo em vísceras. Comum nos tumores secundários a tratamento radioterápico. Histologicamente é pleomórfico.

Há subgrupo dessa entidade (de alto ou baixo grau) que exhibe expressão imuno-histoquímica de MDM2, com amplificação desse gene, aparentemente relacionado com lipossarcoma desdiferenciado.

16.9.2.2 Condrossarcoma mesenquimal extra-esquelético

É uma neoplasia agressiva que ocorre em uma ampla faixa etária, mas é mais comum em adolescentes e adultos jovens. Os tumores predominam na cabeça e o pescoço (principalmente dura-máter e órbita).

Histologicamente tem componente de células redondas e componente de cartilagem bem diferenciada. As células reagem para CD99, NKX2.2, desmina (em um subconjunto de casos), EMA (em um subconjunto de casos) e SOX9. Recidivas e metástases são comuns.

16.10 Tumores do nervo periférico

16.10.1 Benignos

A saber - Tumores benignos da bainha neural periférica
Parte desses tumores são reativos.
- neuroma traumático (reação da terminação neural após secção)
Parte desses tumores são heterotopias ou hamartomas (coristoma).
- hamartoma de células de Schwann.
- Tumores meníngeos e gliais de partes moles (são geralmente heterotopias).
- Coristoma neuromuscular.
Neoplasias verdadeiras tem diferenciação para diferentes estruturas do nervo:
- Células de Schwann (schwannoma).
- Perineuro (perineurioma).
- Diferenciação mista (neurofibroma).
Manifestações multifocais, recidivantes ou precoces indicam síndromes genéticas.
- Especialmente neurofibromatose de tipos 1 e 2, schwannomatose e MEN IIB.
- Podem ser as primeiras manifestações dessas síndromes.

- Lesão não neoplásica:

16.10.1.1 Neuroma traumático

É uma reação secundária a secção do nervo periférico. Histologicamente o nervo seccionado dá origem a uma ramificação de pequenos fascículos no estroma.

- Tumores com diferenciação para células de Schwann:

16.10.1.2 Schwannoma

Ocorre em uma ampla faixa etária predominando entre 20 e 40 anos na forma de nódulo solitário na cabeça e pescoço e extremidades, mas pode ocorrer em inúmeras topografias incluindo partes moles profundas, ao redor do neuroeixo e vísceras. Variantes incluem **schwannoma senil** com atipias simplásticas, **schwannoma celular** com predileção pelo retroperitônio, mediastino e pelve e **schwannoma plexiforme** mais prevalente em pacientes mais jovens que pode ser esporádico unifocal ou múltiplo associada a neurofibromatose de tipo 2. **Schwannoma epitelióide** frequente tem perda de IN11. **Schwannoma microcístico / reticular** é variante gastrointestinal rara.

16.10.1.3 Neuromas de mucosa

Essa entidade pode ser manifestação do MEN IIB. Nessas circunstâncias, são geralmente multifocais em pálpebra, mucosa oral e tubo digestivo. Quando esporádicos, são isolados.

16.10.1.4 Hamartoma de células de Schwann

São lesões polipóides identificadas em colonoscopias. Histologicamente envolvem difusamente criptas. São esporádicos e diferem do neurofibroma de mucosa (mais associado a neurofibromatose de tipo 1).

16.10.1.5 Neuroma circunscrito solitário (neuroma encapsulado em paliçada)

Nódulo cutâneo benigno e pequeno com predileção acentuada pela cabeça e pescoço dos adultos.

Tumores com diferenciação mista:

16.10.1.6 Neurofibroma

Entidade dividida em três tipos principais com padrão de crescimento distinto e associação desigual com comorbidades genéticas. O **neurofibroma localizado (convencional)** é geralmente superficial e solitário, cutâneo ou raramente em mucosas, e não está associado a síndrome genética. O **neurofibroma plexiforme** é quase sempre manifestação de neurofibromatose de tipo 1 e geralmente se desenvolve na primeira infância (Figura 16.23). O **neurofibroma difuso** pode ou não se associar ao tipo plexiforme. São reagentes para a proteína S100 (menos difusamente do que nos schwannomas) e CD34. Tanto os neurofibromas esporádicos como os associados ao NF1 são provavelmente causados pela inativação bialélica do gene NF1. Geralmente, a transformação para **tumor maligno de bainha neural periférica** (do inglês MPNST) se dá sob a forma de um sarcoma de alto grau. Nos casos de transição incipiente os tumores sem todos os critérios de malignidade podem provisoriamente ser categorizados como **neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incerto** (do inglês ANNBP).

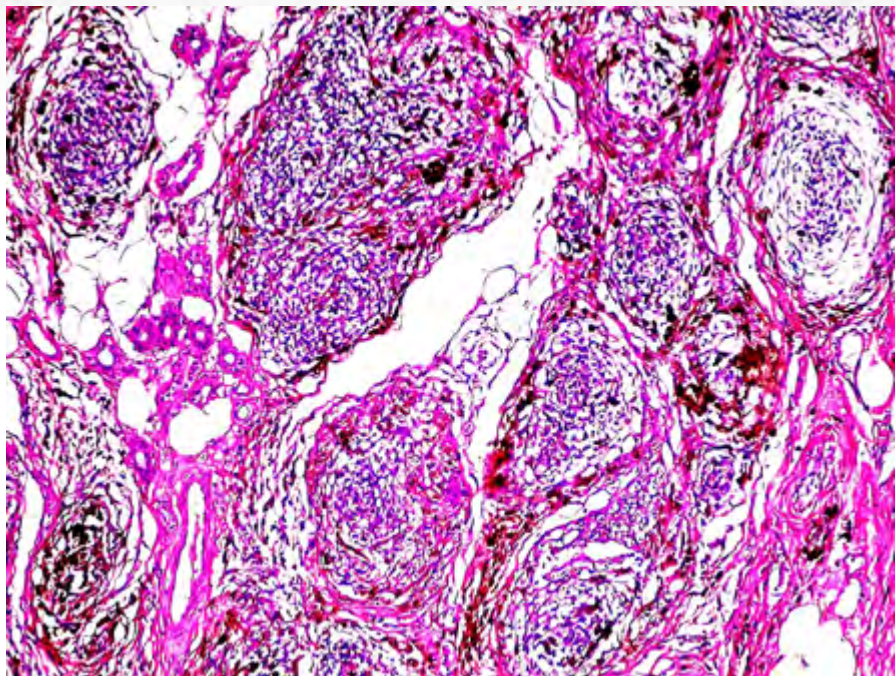


Figura 16.23: Neurofibroma plexiforme. Formação de micronódulos e cordões enovelados (arranjo plexiforme) com células fusiformes fibrilares e com pigmentação (nesse particular exemplo).

16.10.1.7. Mixoma da bainha neural

Geralmente encontrado na derme de extremidades, particularmente nas mãos e dedos, em uma ampla faixa etária. Histologicamente apresentam estroma mixoide.

16.10.1.8 Tumores meningeos e gliais em partes moles

Por definição, surgem completamente fora de topografias intracranianas ou intraespinhais. O **meningioma ectópico** é semelhante aos meningiomas do encéfalo e ocorre em uma ampla faixa etária na cabeça e pescoço. O **hamartoma meningotelial** ocorre em recém-nascidos e bebês, tipicamente no couro cabeludo. A **Heterotopia glial nasal (tecido glial ectópico)** é amplamente restrita a recém-nascidos e bebês e tem uma forte predileção pela pele ao redor do nariz e dentro da cavidade nasal. Histologicamente apresenta micronevúlos de tecido glial.

16.10.1.9 Coristoma neuromuscular (tumor de triton benigno)

Tem predileção por grandes nervos proximais (ciático e plexo braquial) de crianças. Histologicamente mostra fibras musculares esqueléticas e de células de Schwann misturadas dentro do nervo. Mutações de CTNNB1 foram detectadas. Podem se associar a fibromatose de tipo desmoide.

16.10.1.10 Perineurioma

Tumor de bainha neural com diferenciação perineuriomatosa. Ocorre usualmente em extremidades ou tronco, além de tubo digestivo. Não tem associação com síndromes genéticas. O **perineurioma intraneural** apresenta crescimento na bainha neural periférica. O **perineurioma esclerosante** é tipicamente um tumor acral e mostra hipocelularidade esclerótica. O **perineurioma reticular** exibe prolongamentos citoplasmáticos delgados. O **perineurioma plexiforme** mostra nervos retorcidos com proliferação semelhante a variante convencional. Casos muito raros mostram transformação maligna denominados **perineurioma maligno** ou **tumor maligno da bainha neural periférica com diferenciação perineural**. Os perineuriomas apresentam imunexpressão de EMA e GLUT1 (que pode ser bem focais), além de CD34 e claudin-1, e não expressam proteína S100.

16.10.1.11 Tumor de células granulares

Ocorre em praticamente todas as idades, embora com maior frequência em adultos. Há predileção pela pele de várias topografias, ou mucosas da língua, cavidade oral e esôfago. O **tumor de células granulares maligno** é raro. Os fatores histológicos têm pouco impacto preditivo de evolução. A neoplasia reage para proteína S100, SOX10, TFE3, NSE e CD68.

16.10.2 Malignos

A saber - Tumores malignos da bainha neural
Podem ser associados a neurofibromatose (especialmente tipo 1) ou ser esporádicos.
Tumores esporádicos excepcionalmente são superficiais.
Sarcoma de baixo grau e tumores benignos atípicos podem ser idênticos. Nesse caso:
- Na neurofibromatose há variante atípica de potencial biológico incerto (ANNUBP).
- Fora da neurofibromatose há variantes de potencial indeterminado de malignidade.

16.10.2.1 Tumor maligno da bainha neural periférica (do inglês MPNST)

Podem ser esporádicos ou associados a neurofibromatose. Histologicamente mostram hipercelularidade fusiforme monomórfica com mitoses e necrose (Figura 16.24). Apresentações de baixo grau são raras. Variantes evoluindo a partir de **neurofibroma com atipias** ou **neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incerto** (do inglês ANNUBP) podem ocorrer.

Diferenciação heteróloga podem ocorrer. A perda de expressão da histona H3K27me3 para diagnóstico dessa entidade. A **variante epitelióide do tumor maligno de bainha neural periférica** tem particularidades distintas. Ao contrário das variantes convencionais, expressa difusamente proteína S100 e SOX-10 (sem expressão de demais antígenos melanocíticos), não perde a histona H3K27me3 e tem perda do marcador INI1.

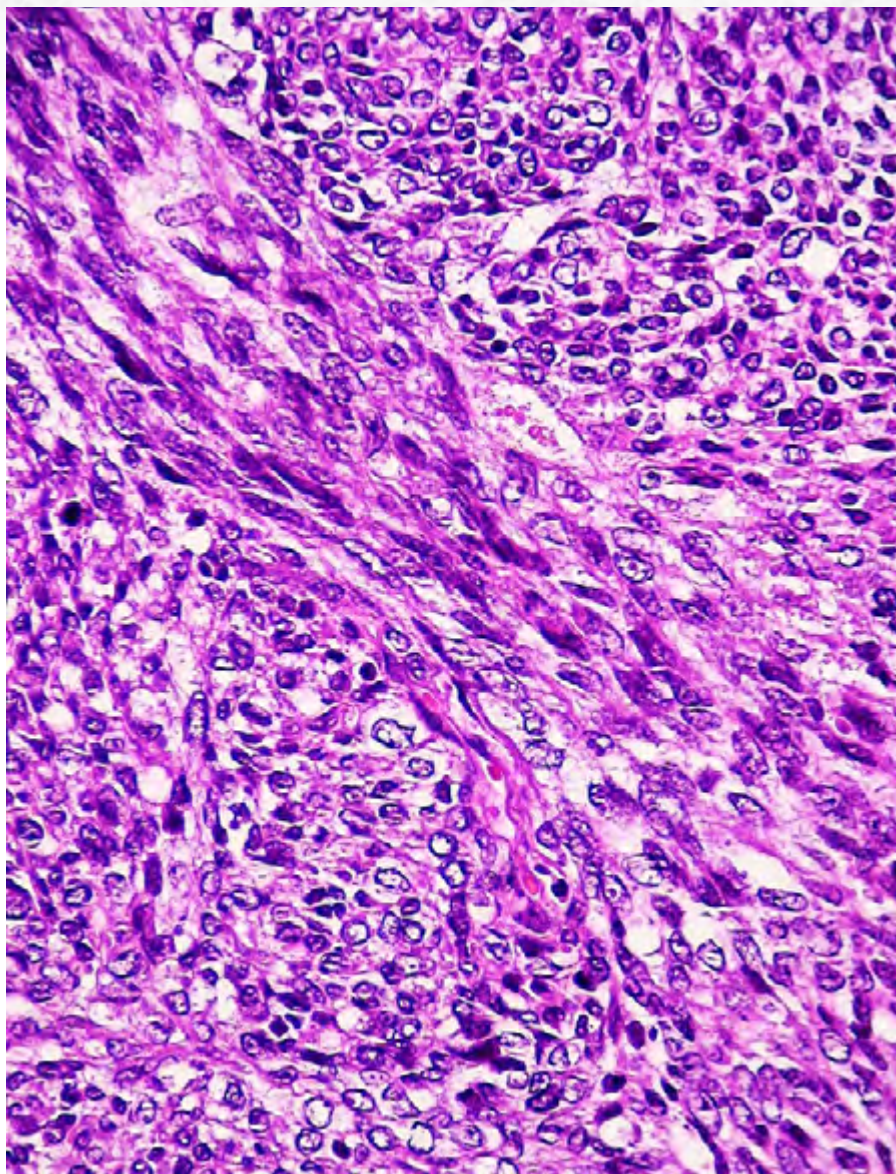


Figura 16.24: Tumor maligno da bainha neural periférica. Feixes hiper celulares compactos e alongados com escasso estroma e escasso citoplasma.

Entidade correlacionada:

16.11 Tumores de diferenciação incerta

16.11.1 Benignos

16.11.1.1 Mixoma intramuscular

Ocorre em adultos na forma de um nódulo solitário nos músculos da coxa, nádegas ou raiz dos membros. Histologicamente mostra proliferação hipocelular mixoide. O **mixoma celular** tem maior celularidade e maior índice de recidivas.

Há expressão variável de CD34 e AML. Associação com displasia fibrosa caracteriza síndrome de Mazabraud. Mutações ativadoras do gene GNAS estão presentes.

Entidades correlacionadas:

16.11.1.2 Mixoma justa-articular.

16.11.1.3 Fibromixoma acral.

16.11.1.4 Angiomixoma profundo (angiomixoma "agressivo")

Tumor infiltrativo que geralmente ocorre nos tecidos moles pélvico e perineal de mulheres ou em região inguinal e escrotal de homens. Histologicamente tem hipocelularidade mixoide infiltrativa. Há expressão de desmina, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, sem expressão de proteína S100. Rearranjos do HMGA2 são relatados. O tumor apresenta recidivas locais frequentes, mas não tem ocorrência de metástases.

Tumores acrais correlacionados:

16.11.1.5 Tumor angiectático hialinizante pleomórfico

Se apresenta em subcutâneo de adultos de meia idade nas extremidades distais. É circunscrito. Histologicamente exibe células polimórficas com vasos ectásicos com hemossiderina.

16.11.1.6 Tumor fibrolipomatoso hemossiderótico

Aspectos clínicos semelhantes. Histologicamente não é circunscrito e tem células fusiformes com hemossiderina infiltrando tecido adiposo.

Ambos os tumores têm rearrranjos de TGFBR3 e / ou MGEA5. Recorrência ocorre e raros casos progredem para um sarcoma.

16.11.1.7 Fibroxantoma atípico

Tumor dérmico que ocorre em pele fotoexposta, geralmente na cabeça e pescoço de idosos. São usualmente pequenos e se apresentam clinicamente como uma pápula avermelhada. Histologicamente se restringem a derme com células muito atípicas. O imuno-fenótipo não mostra nenhuma linha de diferenciação. Apesar das atipias, essa entidade não apresenta recorrência ou metástases.

O **sarcoma pleomórfico dérmico** é um tumor semelhante que infiltra hipoderme com recorrência local e raras metástases.

16.11.2 intermediário (raramente metastático)

16.11.2.1 Fibro-histiocitoma angiomatoide

Tumor que geralmente ocorre na derme profunda e subcutâneo de raiz de membros, tronco ou cabeça e pescoço de crianças e adultos jovens. Histologicamente apresenta proliferação de células histiocitoides com riainflamatória. Exibe fusão de EWSR1-CREB1 (mais comum), além de EWSR1-ATF1 e FUS-ATF1 (mais raras). Neoplasia recorre, mas as metástases são raras. A alteração molecular é também encontrada em outros sarcomas.

16.11.2.2 Tumor fibromixoide ossificante

Ocorre mais em adultos na forma de nódulo, geralmente inferior a 5 cm. Predomina nas extremidades. Histologicamente é circunscrito, com ossificação capsular. Rearranjos de PHF1 ou BCOR são vistos. Têm baixo potencial de recorrência e metástases. Há **tumor fibromixoide ossificante maligno** que apresenta metástases.

16.11.2.3 Mioepitelioma / carcinoma mioepitelial / tumor misto de partes moles

Compreendem um grupo de neoplasias que apresentam elementos mioepiteliais e epiteliais. Incide em ampla faixa etária. Em crianças abaixo de 10 anos tem características moleculares distintas e maior potencial para malignidade. É mais comum em partes moles profundas e subcutâneo de raízes de membros. Histologicamente são tumores multilobulados, mixoides, com células descoesas ou com arranjo cordonal, linear e reticular (Figura 16.25). A **variante paracordomatosa** (antigo **paracordoma**) é mais esclerótica. **Variante sincicial** predomina em pele.

Tumor misto de partes moles apresenta adicionalmente diferenciação ductal. **Mioepitelioma maligno de partes moles (carcinoma mioepitelial)** pode ter superposição morfológica com tumores benignos.

Apresentam expressão variável de queratinas, EMA, proteína S100, SOX10, p63, AML, calponina e GFAP. Uma minoria de tumores mostra perda de INI1. Os rearranjos do EWSR1 são observados sobretudo na variante maligna infantil. Os tumores mistos mostram rearranjos de PLAG1 analogamente à glândula salivar. Tumores benignos recorrem ocasionalmente. Tumores malignos recorrem e apresentam metástases para pulmão, osso, tecidos moles e linfonodos.

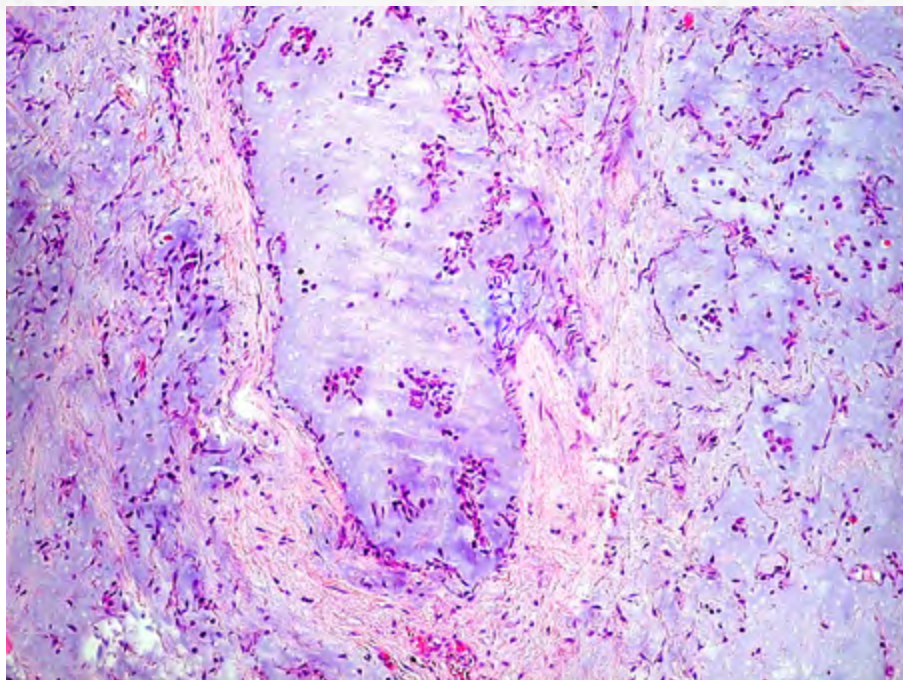


Figura 16.25: Mioepitelioma. Lóbulos mixoides separados por estroma esclerótico com células epitelioides pequenas isoladas ou com arranjo linear e reticular.

16.11.2.4 Tumor de células epitelioides perivasculares (PEComas)

Corresponde a uma família de neoplasias relacionadas a diferenciação mista miogênica e melanocítica combinadas (miomelanocítica). Esses tumores podem ser encontrados em todo o corpo, incluindo ossos, tecidos moles e vísceras. O local mais comum de aparecimento é o rim (**angiomilipoma renal**), seguido pelo trato genital feminino (**PEComa genital**), retroperitônio (**linfangioleiomiomatose retroperitoneal**), pulmão (**tumor de células claras** – “**sugar tumor**” e **linfangioleiomiomatose pulmonar**), trato digestivo (**PEComa intestinal**), fígado (**tumor miomelanocítico de células claras do ligamento falciforme** e **angiomilipoma hepático**) e pele (**PEComa cutâneo**). Histologicamente o tumor apresenta células epitelioides associados a rede vascular capilar ou venular (Figura 16.26), mas há inúmeras variantes morfológicas. Fatores preditivos de pior prognóstico variam de acordo com a topografia. Tumores renais são usualmente benignos. As células tumorais são reagentes para HMB-45, MITF, Melan-A, AML, calponina. A perda de TSC2 é a alteração molecular mais comum nesses tumores, além de fusões de TFE3.

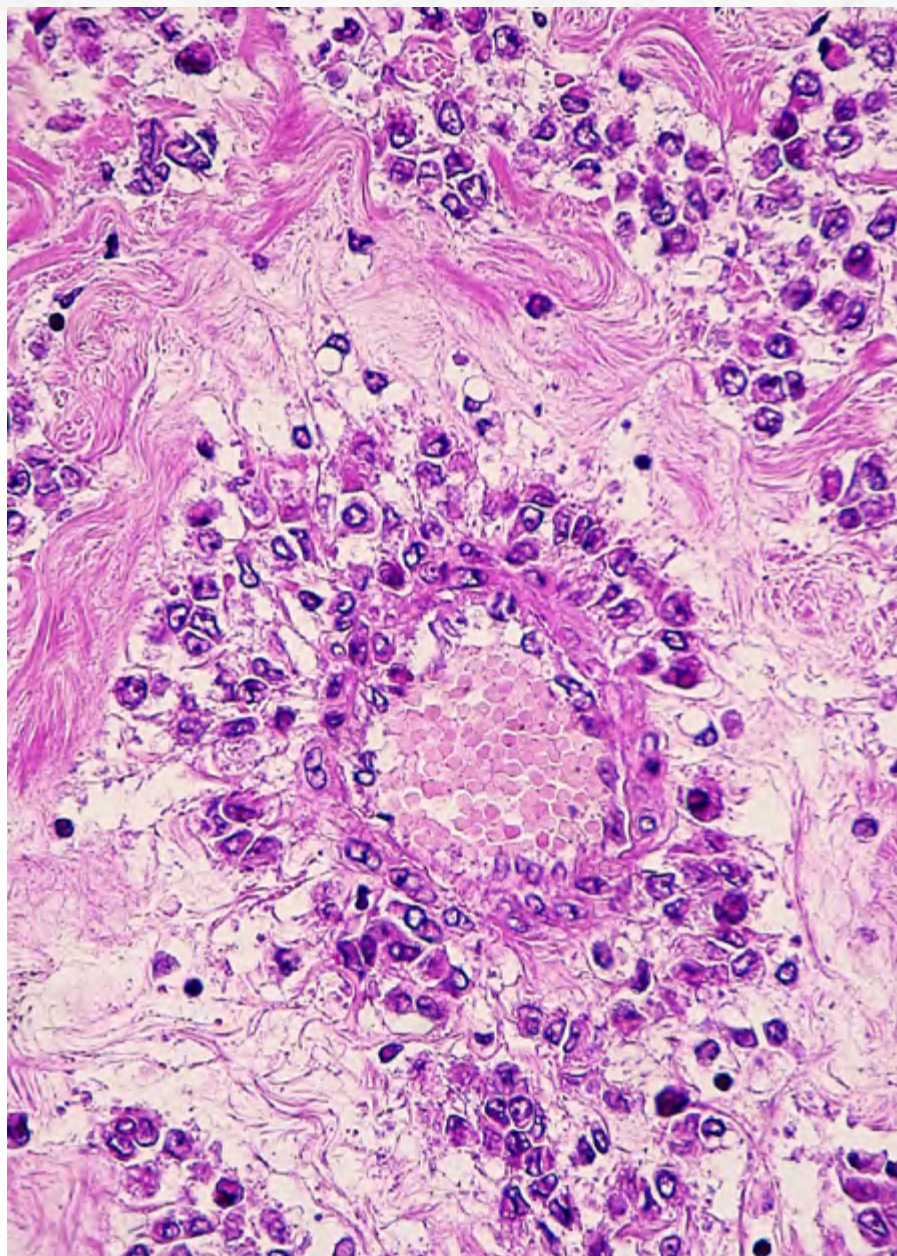


Figura 16.26: PEComa. Células epitelioides grandes com arranjo perivascular e sólido em estroma esclerótico.

16.11.3 Maligno

A saber - sarcomas de alto grau com alterações moleculares específicas
São mais frequentes em crianças ou adultos jovens.
A maioria é tem evolução agressiva (mas há exceções).
Possuem morfologias que se superpõem dificultando o reconhecimento histológico.
- em geral sarcomas primitivos de pequenas células.
Distinção tem sido cada vez mais baseada em técnicas moleculares.
- há entidades definidas exclusivamente pelos genes alterados como CIC e BCOR.
O sarcoma de Ewing é o mais frequente deles.

16.11.3.1 Sarcoma de Ewing (do inglês EWS) ou tumor neuroectodérmico primitivo (do inglês PNET)

Neoplasia primitiva de alto grau caracterizada por alterações moleculares específicas envolvendo especialmente o gene EWSR1. Ocorre geralmente na segunda década de vida. Pode ocorrer em ossos, partes moles, vísceras e pele de diversos locais. Histologicamente o tumor é composto por arranjo sólido de células pequenas (Figura 16.27). A expressões de CD99, além de FLI1 e ERG são inespecíficas. O NKX2.2 pode ser um marcador útil. Diagnóstico conclusivo se faz com pesquisa de fusão do gene EWSR1 com membros da família ETS (mais comumente FLI1, seguido por ERG).

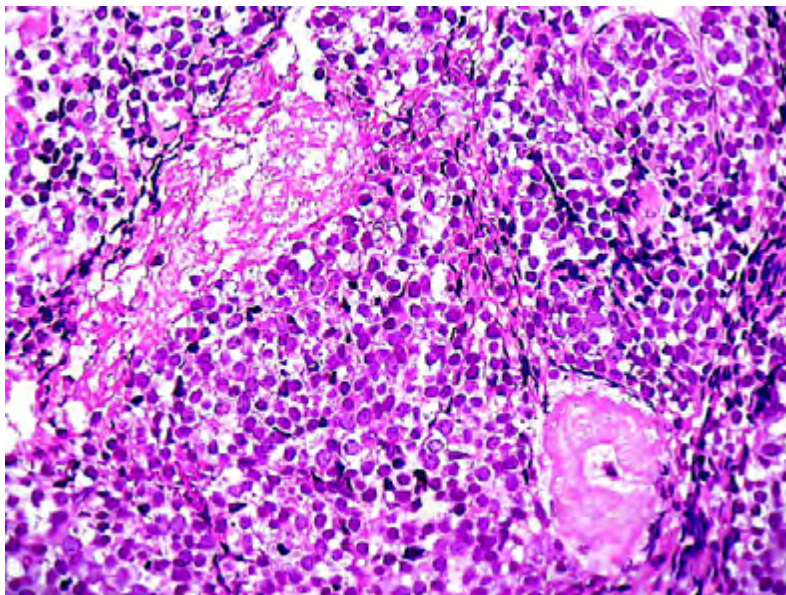


Figura 16.27: Sarcoma de Ewing. Células pequenas com alta relação núcleo-citoplasmática e escasso estroma formando arranjo sólido com necrose.

16.11.3.2 Tumor desmoplásico de pequenas células redondas

Neoplasia primitiva de alto grau associada a rearranjo do EWSR1 que exhibe aspectos clínicos, morfológicos e moleculares distintos. Predomina em homens na segunda ou terceira década e se manifesta na forma de tumor abdominal. Histologicamente há blocos celulares em estroma desmoplásico. Apresenta expressão de queratina, EMA, desmina (sem expressão de antígenos rabdomioblásticos), além de CD99. Apenas WT1 - terminal c é reigente. A fusão EWSR1-WT1 é característica desse tumor.

16.11.3.3 Sarcoma sinovial

Sarcoma de alto grau com componente de tipo epitelial glandular. Incide usualmente em membros de pacientes com idades entre 15 e 40 anos, mas o tumor pode surgir em qualquer topografia. Histologicamente o **sarcoma sinovial monofásico** tem hiperplasticidade fusiforme monótona (Figura 16.28). O **sarcoma sinovial bifásico**, exhibe adicionalmente estruturas tubulares. O tumor pode evoluir para **sarcoma sinovial pouco diferenciado** e mostrar padrão de células pequenas. O imunofenótipo inclui expressão de queratinas (predominando no componente glandular), além de expressão difusa de TLE1 e EMA. A perda parcial de INI1 é também relatada. A translocação t (X; 18) que funde SYT (SS18) com SSX1, SSX2 ou raramente SSX4, é característica do tumor. A recidiva local é comum. Metástases são frequentes, as vezes tardias.

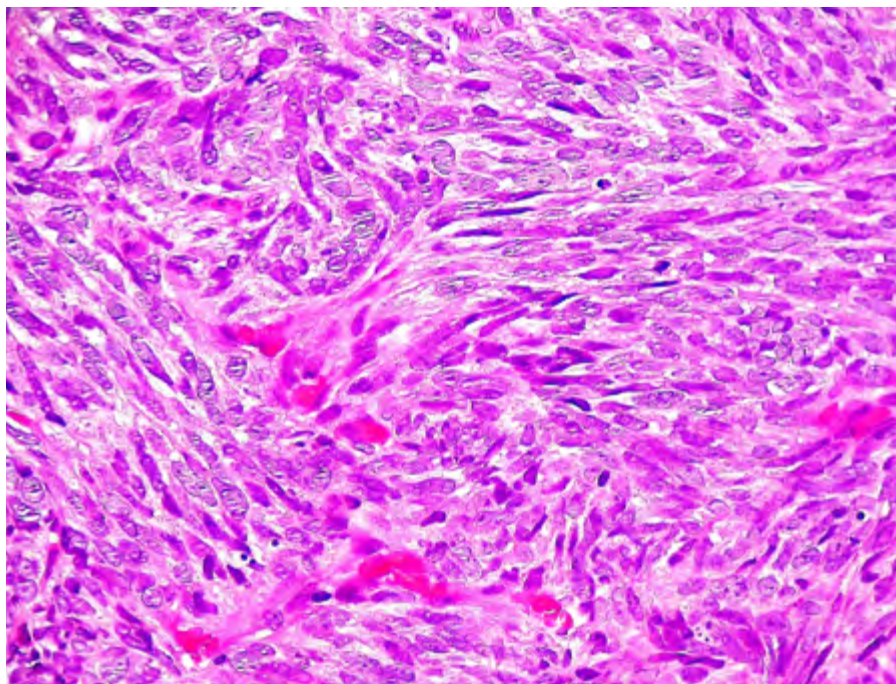


Figura 16.28: Sarcoma sinovial monofásico. Feixes compactados, curtos e irregulares de células fusioepitelioides com escasso estroma.

16.11.3.4 Sarcoma de células claras de tendões e aponeuroses (melanoma de partes moles)

Neoplasia mesenquimal com imunoexpressão de antígenos melanocíticos. Quase todos os tumores ocorrem em partes moles profundas de extremidades distais e são associados a tendão ou aponeurose. Histologicamente apresenta septos fibrosos com células fusopiteloideas monótonas. Perfil imuno-histoquímico é o mesmo do melanoma com expressão de proteína S100, SOX10, HMB-45, MITF e Melan-A / MART-1. A entidade apresenta fusão dos genes EWSR1-ATF1 (90%) e EWSR1-CREB1 (6%). Prognóstico é ruim, mas com curso clínico prolongado. Metástases tardias ocorrem.

16.11.3.5 Sarcoma alveolar de partes moles

É mais comum em pacientes entre as idades de 15 e 35 anos. Em crianças é mais frequente na cabeça e pescoço, enquanto em adultos predomina na raiz de extremidades. Histologicamente apresenta grandes células arranjadas em micronódulos ou difusamente (Figura 16.29). São positivas para TFE3 e desmina. A fusão ASPSCR1-TFE3 devido a translocação não ecípica do der (17) t (X; 17) é típica. Metástases são comuns.

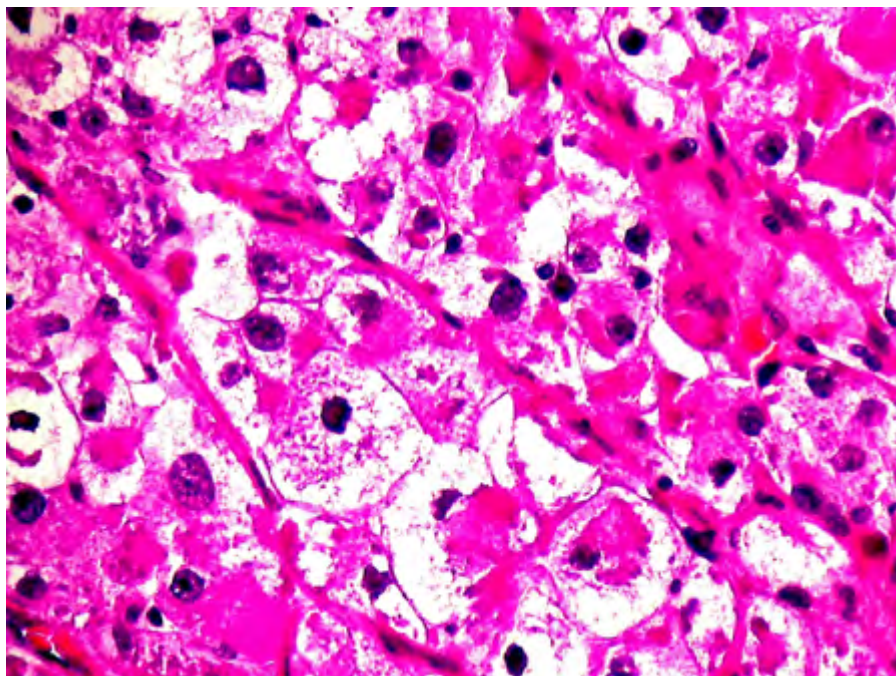


Figura 16.29: Sarcoma alveolar de partes moles. Células grandes com arranjo micronodular e sólido separadas por trabéculas delgadas de estroma com capilares.

16.11.3.6 Condrossarcoma mixóide extra-esquelético

Ocorre tipicamente nas extremidades proximais, usualmente entre 35 e 60 anos

de idade. Histologicamente apresenta aspecto multilobular com células epitelioides monomórficas com arranjo linear e reticular. Há **variante celular**. Tem expressão variável de proteína S100. Pode ser observada perda de INI1 e expressão de INSM1. Há fusão de NR4A3 mais comumente com EWSR1-NR4A3. O curso clínico geralmente é prolongado com recorrência tardia e metástase geralmente para pulmão.

16.11.3.7 Tumor rabdoide maligno extrarrenal

Neoplasia agressiva de alto grau que se caracteriza pela perda do gene SMARCB1/INI1. Incide quase exclusivamente em bebês (incluindo congênito) e crianças pequenas e envolve uma ampla variedade de locais anatômicos. No sistema nervoso central é denominado **tumor rabdoide teratoide atípico**. Histologicamente é sólido com células epitelioides. A entidade tipicamente perde expressão de INI1. A inativação bialélica do gene SMARCB1 é a característica genética de base. Prognóstico é ruim.

16.11.3.8 Sarcoma epitelióide

O **tipo distal ou convencional** geralmente ocorre em adolescentes e adultos jovens e é encontrado na pele de extremidades inferior distais como dedos e mão. O **tipo proximal** é mais agressivo e geralmente ocorre em adultos de meia idade em raízes de membros, pelve e períneo. Histologicamente mostra células epitelioides que variam nas atipias citológicas (Figura 16.30). Ambos os tipos expressam EMA, citoqueratinas e CD34 e mostram perda da expressão de INI1 que reflete a inativação do gene SMARCB1. Tem curso agressivo com recorrência em 70% dos casos. Em geral 50% dos pacientes apresentam metástases, sobretudo em tumores proximais, profundos ou grandes, geralmente para pulmão, linfonodos e partes moles com progressão sucessiva em topografias mais proximais.

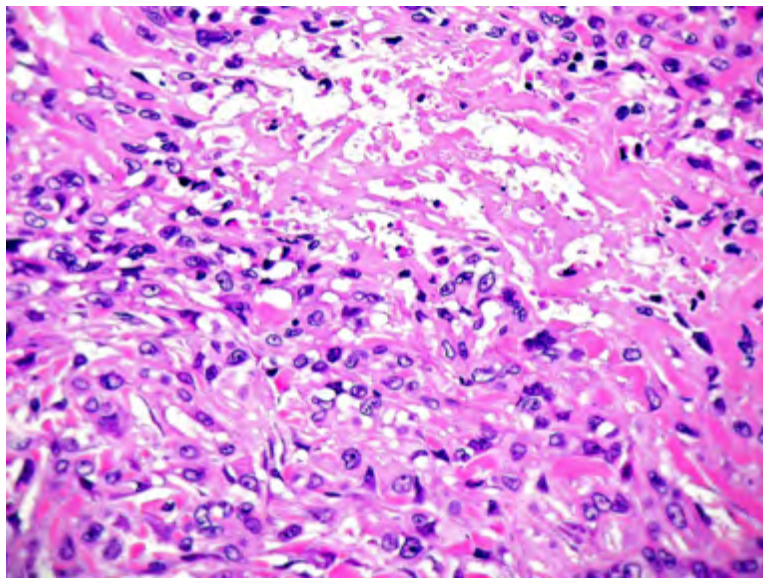


Figura 16.30: Sarcoma epitelióide. Células epitelioides e pouco fusiformes formando micronódulos com necrose fibrinoide central.

16.11.3.9 Sarcomas indiferenciados / não classificáveis

É um diagnóstico de exclusão e é composto por grupos heterogêneos de tumores sem diferenciação identificável. Histologicamente apresentam diversas morfologias incluindo pleomórfica, fusiforme, epitelióide ou mista. O **Sarcoma indiferenciado pleomórfico** surge preferencialmente na extremidade de adultos acima de 40 anos de idade na forma de tumor grande de rápida instalação e com disseminação metastática geralmente para pulmão. Progresso significativo foi feito na classificação de **sarcomas indiferenciados de células redondas**. O **sarcoma associado ao rearranjo do gene CIC** (sendo CIC-DUX4 a fusão mais comum) é um grupo de tumores e se associam ao segundo evento genético mais frequente em sarcomas de células pequenas depois dos que envolvem o gene EWSR1. Frequentemente é profundo em tronco e extremidades de adultos jovens. Esses tumores são frequentemente reagentes para WT1, DUX4 e ETV4. São tumores altamente agressivos.

O **sarcoma associado ao rearranjo do gene BCOR** é outro grupo distinto mais heterogêneo na apresentação morfológica e possivelmente na evolução clínica. Representa possivelmente cerca de 15% dos sarcomas não classificados. Acomete preferencialmente 2ª década, mas com ampla faixa entre 0 a 44 anos, mais em homens (75%). Predomina em osso (60%), mas também ocorre em partes moles. Histologicamente tem ampla variação morfológica. As expressões imuno-histoquímicas mostram reatividade em quase todos os tumores para CCNB3 e BCOR (esse menos específico que o CCNB3), além de CD99 irregular e heterogêneo (60-90%), SATB2 (80%), TLE1 (75%), PAX-8 (50%), NKX2.2 (25%) e raramente EMA. A neoplasia não reage para ETV4, WT1, AML, desmina, citoqueratina, proteína S100 e BCL-2. A entidade se caracteriza pela inversão paracêntrica do cromossomo X com Fusão BCOR-CCNB3 não detectável pelas técnicas usuais de FISH. Apresenta resposta clínica mais favorável à quimioterapia possivelmente melhor do que o sarcoma de Ewing.

Os **sarcomas associados a rearranjo do gene NTRK** formam um grupo recentemente caracterizado. Os tumores exibem padrões morfológicos heterogêneos, em geral fusiformes com grau variáveis de esclerose, mas com descrições de variantes incluindo mixóide. Esses tumores usualmente são reconhecidos pelo marcador imuno-histoquímico pan-NTRK. Além disso, têm frequente coexpressão de CD34 e de proteína S100. Exames moleculares comprovam rearranjos dos genes do grupo NTRK (1-2-3) com diversos genes parceiros o que tem importância em potencial uso de terapêuticas alvo específicas.

Referências Bibliográficas

1. John SAC, John DP, Louis PD. Soft Tissue. In: Pfeifer JD, Dehner LP. Washington Manual of Surgical Pathology 3rd edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.
2. Miettinen M. Modern Soft Tissue Pathology Tumors and Non-Neoplastic Conditions. New York: Cambridge University Press, 2010.
3. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2020.
4. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PKW, Mertens F. Soft Tissue and Bone Tumours 5th edition volume 3. World Health Organization Press, 2020.