

SINDROM STEWART-TREVES APĂRUT PE LIMFEDEM PRIMAR PRECOCE

A. OANȚĂ*, L. G. FEKETE**, M. IRIMIE*

Brașov

Rezumat

Angiosarcomul este o tumoră malignă de origine vasculară reprezentând mai puțin de 1% din totalitatea sarcoamelor. Sindromul Stewart-Treves este forma de angiosarcom cutanat apărut pe limfedem cronic. Clasic este considerat o complicație a limfedemului apărut la nivelul brațului postmastectomie și/sau radioterapie efectuate pentru cancer mamar. Angiosarcomul poate să apară și pe limfedem cronic de alte cauze. Apariția lui pe limfedemul primar al membrilor inferioare este extrem de rar întâlnită.

Angiosarcomul este o tumoră foarte agresivă având o rată ridicată de recidivă și de metastazare. Prognosticul este rezervat în ciuda practicării amputației membrului respectiv sau exciziei chirurgicale largi completate cu radioterapie.

Caz clinic: Pacient în vârstă de 21 ani cu limfedem primar precoce al membrului inferior stâng (boala Meige) apărut de la vârsta de 4 ani prezintă de aproximativ 2 luni leziuni nodulare violacei care ulterior au confluat formând un placard indurat și ulcerat central localizat pe fața dorsală a labei piciorului și la baza degetelor III și IV ale membrului inferior stâng. Tomografia computerizată a evidențiat o tumoră infiltrativă cu prinderea tegumentului, țesutului subcutanat și musculaturii subiacente. Radiografia pulmonară, ultrasonografia abdominală și radiografia membrului inferior stâng au fost normale. Histologia a evidențiat proliferare mezenchimală sugerând diagnosticul de angiosarcom. Anticorpilor anti factor VIII, LUE-I, CD31, CD34 au fost pozitivi. Tratamentul a constat în amputația membrului inferior stâng la nivelul genunchiului.

Concluzie: Acest caz atrage atenția asupra posibilității apariției angiosarcomului pe limfedemele cronice de etiologii diferite, inclusiv a limfedemului primar al membrilor inferioare, impunând urmărirea atentă a acestora. Diagnosticul rapid și tratamentul chirurgical asociat cu radioterapia pot crește rata de supraviețuire prelungită a acestor pacienți.

Cuvinte cheie: angiosarcom, limfedem cronic, sindrom Stewart-Treves, sindrom Meige.

Summary

Angiosarcoma is a malignant tumor derived from blood vessels that account for less than 1% of all sarcomas. Stewart-Treves syndrome is a rare cutaneous angiosarcoma that develops in long-standing chronic lymphedema. Classically this tumor is a complication of lymphedema of the arm induced by radical mastectomy and/or radiotherapy to treat breast cancer. Angiosarcoma may occur in chronic lymphedemas due to any cause. Angiosarcoma arising in hereditary lymphedema of the lower extremity is rare. Angiosarcoma is a very aggressive tumor that has a high local recurrence rate and metastasis. Prognosis is very poor even with the amputation of the affected limb or wide local surgical excision and subsequent radiotherapy.

Clinical case: A 21-year-old male patient who had had lymphedema praecox (Meige disease) of the left lower extremity since he was 4 years old, presented with purplish nodules of 2 months duration that afterwards became confluent forming an enlarging, indurate and ulcerated lesion located on dorsal face of the left foot and on the basis of third and fourth left toes. Computed tomography showed an ulcerated tumor infiltrating into skin, subcutaneous tissue and underlying muscles of the left foot. Chest X-ray, abdominal ultrasonography and X-ray films of the left lower limb were normal. Microscopic examination showed mesenchymal proliferation suggesting diagnosis of angiosarcoma. Antibodies against factor VIII-related antigen, LUE-I, CD31 and CD34 were positive. The treatment consisted on left above-knee amputation.

Conclusion: This clinical case emphasizes the possibility that angiosarcoma to occur in chronic lymphedema of any etiology, included primary lymphedema of the lower extremities, requiring regular clinical controls in all patients affected by chronic lymphedema. An early diagnosis and a rapid ablative surgery associated with radiation therapy could increase the possibility of survival of these patients.

Key words: angiosarcoma, chronic lymphedema, Stewart-Treves syndrome, Meige disease.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 27-31

* Universitatea Transilvania Brașov.

** U.M.F. Târgu-Mureș.

Introducere

Angiosarcomul este o tumoră malignă de origine vasculară reprezentând 1% din totalitatea sarcoamelor. Apariția angiosarcomului pe limfedem cronic este cunoscută sub denumirea de sindrom Stewart-Treves. Clasic acesta apare pe limfedemul cronic al membrului superior și rareori pe limfedeme cronice ale membrelor inferioare. Prognosticul este rezervat în ciuda practicării amputației membrului respectiv sau exciziei chirurgicale largi completate cu radio-terapie.

Prezentăm cazul unui pacient la care angiosarcomul a apărut pe limfedem primar precoce (boala Meige).

Caz clinic

Pacient în vârstă de 21 ani cu limfedem primar precoce (boala Meige) al membrului inferior stâng este consultat pentru apariția unui placard ulcerativ localizat pe fața dorsală a labei piciorului stâng.

Anamnestice limfedemul a apărut de la vârsta de 4 ani cu prinderea întregului membru inferior stâng și scrotului. Pacientul a suferit în urmă cu aproximativ 2 ani intervenții chirurgicale de ablație a țesutului subcutanat cu circulație limfatică incompetentă de la nivelul gambei și coapsei stângi. De aproximativ 2 luni de zile pacientul sesizează apariția unor noduli violacei pe fața dorsală a labei piciorului stâng.

Examenul dermatologic a evidențiat noduli violacei confluați într-un placard indurat, ulcerat

central, cu dimensiuni de aproximativ 8/6 cm, localizat pe fața dorsală a labei piciorului și baza degetelor III și IV ale membrului inferior stâng.

Tomografia computerizată a evidențiat o tumoră infiltrativă cu prinderea tegumentului, țesutului subcutanat și musculaturii subiacente. Radiografia pulmonară, ultrasonografia abdominală și radiografia membrului inferior stâng au fost normale. Histologia a evidențiat o proliferare mezenchimală intensă sugerând diagnosticul de angiosarcom. Anticorpii anti factor VIII, LUE-I, CD31, CD34 au fost pozitivi.

Tratamentul a constat în amputația membrului inferior stâng practică de la nivelul genunchiului.

Discuții

Sindromul Stewart-Treves este o formă gravă de angiosarcom cutanat, cu apariție pe limfedeme cronice. Clasic a fost descris ca apărând pe limfedemul cronic al membrului superior dezvoltat postmastectomie efectuată pentru cancer mamar. Sindromul a fost descris pentru prima dată în 1948 de Stewart și Treves [9] la 6 pacienți cu limfedem cronic postmastectomie.

Termenul de sindrom Stewart-Treves este utilizat în sens larg și pentru angiosarcoamele apărute pe limfedeme cronice de cauze diferite. Astfel de limfedeme secundare pot fi cauzate de traumatisme, intervenții chirurgicale pe penis sau pentru cancer cervical, filarioză, limfedeme secundare idiopatice. În 1906 Lowenstein [4] a descris pentru prima dată apariția angiosarcomului pe limfedemul membrului superior al



Fig. 1. Aspect clinic al angiosarcomului cutanat apărut pe limfedem primitiv precoce



Fig. 2. Limfedem cronic al membrului inferior stâng și cicatrici postoperatorii

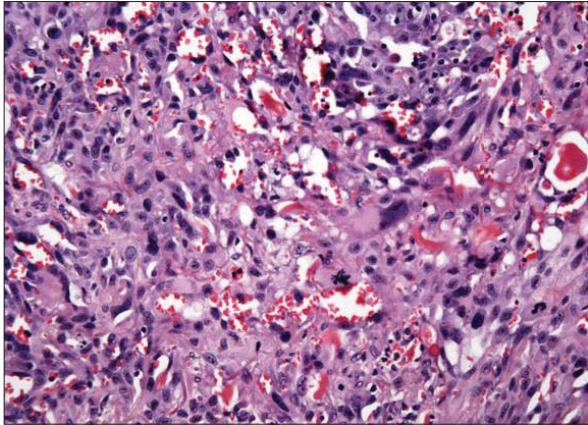


Fig. 3. Aspectul histopatologic al angiosarcomului cutanat

unui pacient care a suferit un traumatism sever în urmă cu 5 ani.

Foarte rar angiosarcomul poate să apară pe limfedem primar la nivelul membrelor inferioare. După vârsta de apariție limfedemul primar se împarte în forma congenitală tip I (boala Nonne-Milroy), limfedemul precoce tip II cu apariția în copilărie și pubertate (boala Meige) care reprezintă 80% din limfedemele primare, și limfedemul tardiv [11]. Pacientul lui Anderson și colab. [1] a dezvoltat un angiosarcom agresiv pe limfedem congenital (boala Milroy). Edeemele apărute în afecțiuni cardiace sau renale nu sunt cauze de apariție a angiosarcomului.

În marea majoritate a cazurilor sindromul Stewart-Treves a fost descris la femei de vârstă adultă sau înaintată, după mai puțini sau mai mulți ani de la efectuarea mastectomiei. În articolul original al lui Stewart și Treves angiosarcomul a apărut între 6 și 24 ani (în medie 12,5 ani) postmastectomie [9]. Tomita și colab. [10] au constatat apariția angiosarcomului pe limfedeme cronice având vechimea între 5 și 14 ani, iar Yap și colab. [12] consideră vechimea limfedemului având o medie de 11 ani (între 5 și 16 ani).

Clinic angiosarcomul apare pe tegumentul modificat al limfedemului care devine atrofic sau pahidermic, cu accentuarea cadrilajului tegumentului. Pot fi observate hiperkeratoze și telangiectazii. După un interval de ani de zile (1-30 de ani) pe limfedemele cronice apar pete echimotice aparent posttraumatice, plăci și noduli violacei (care pot deveni polipoizi). Alteori

leziunile inițiale se pot prezenta ca mase tumorale subcutanate palpabile sau escare cu hemoragii recidivante. Ulterior în jurul nodulilor apar mici zone satelitare care prin extindere vor conflua dând naștere la leziuni extinse. Uneori se poate evidenția o componentă buloasă. În evoluție angiosarcomul va duce la ulcerarea tegumentului atrofic cu sângerări frecvente și posibilitatea infecției. În fazele avansate apar zone de necroză.

Histologia este esențială în stabilirea diagnosticului. Aspectul histologic al angiosarcomului din sindromul Stewart-Treves este identic cu cel al angiosarcomului apărut pe zone lipsite de limfedem. Angiosarcomul apărut pe limfedem se caracterizează printr-o proliferare vasculară la nivelul dermului. Celulele endoteliale tumorale ale acestor vase de neoformație prezintă un marcat hiperchromatism și pleomorfism. Mitozele celulare sunt frecvente. Celulele endoteliale predomină în lumenul vascular. În interiorul vaselor de neoformație sunt prezente eritrocite. Proliferarea de fibre de reticulină poate fi deasemenea evidențiată. Epidermul supraiacent poate fi hiperkeratotic sau acantozic.

La microscopul electronic, la unele celule tumorale pot fi observate joncțiuni intercelulare și filamente intermediare citoplasmice, corpusculii Weibel-Palade sau fenomene de pinocitoză și eritrofagocitoză. Aspectul ultrastructural sugerează originea endotelial vasculară a angiosarcomului.

Anticorpii anti-factor VIII (marker al celulelor endoteliale) nu sunt evidențiați întotdeauna în cazul celulelor maligne endoteliale. Un marker endotelial mult mai fidel în evidențierea celulelor tumorale de angiosarcom este lectin *Ulex Europaeus-I*. Un alt marker al celulelor endoteliale vasculare prezent în sindromul Stewart-Treves este și CD34. Pozitivitatea colorațiilor pentru laminină, CD31, collagen IV și vimentină pot ajuta în stabilirea diagnosticului de angiosarcom.

Examinările complementare efectuate în angiosarcom sunt rezonanța magnetică nucleară – recomandată în evaluarea extinderii locale a tumorii, tomografia computerizată – care poate evidenția existența metastazelor pulmonare înainte ca pacientul să fie supus intervenției chirurgicale. Radiografia toracică poate surprinde și ea prezența metastazelor pulmonare și exsudatului pleural.

Patogeneza mecanismului de apariție a angiosarcomului pe limfedemul cronic rămâne un subiect de controversă. Stewart și Treves [9] prin găsirea incidenței crescute a unei a treia tumori au speculat existența unui factor carcinogen sistemic în patogeneza angiosarcomului. Existența unei disfuncții imune în zonele de limfedem care ar favoriza neogeneza a fost pentru prima dată dovedită în 1982 [6]. Celulele dendritice cutanate, limfocitele T și macrofagele își exercită funcțiile imune prin migrarea din zonele periferice pe calea vaselor limfatice spre ganglionii limfatici regionali. Circulația limfatică inadecvată din limfedemul cronic împiedică această migrare a celulelor imunocompetente din periferie spre ganglionii limfatici regionali astfel încât zona de limfedem devine vulnerabilă din punct de vedere imunologic [5].

Rolul radioterapiei în inducerea angiosarcomului a fost luat în considerare de Sternby și colab. [8] care au arătat că intervalul cel mai scurt între efectuarea mastectomiei și apariția tumorii a fost găsit la pacientele care făcuseră radioterapie preoperatorie a sânului și ganglionilor axilari afectați urmată de o radieră postmastectomie. Alții consideră radioterapia ca și o cauză indirectă de apariție a angiosarcomului prin inducerea sclerozei ganglionilor cu accelerarea și agravarea edemului.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu angioedemul câștigat și ereditar, angioendoteliomatoza, hiperplazia angiolioidă cu eozinofile, sarcomul Kaposi, limfangiectaziile, limfangioma cutis, melanomul malign, metastazele cutanate.

Complicațiile care apar în sindromul Stewart-Treves constau în episoade recidivante de erizipel și tromboflebită profundă apărute pe limfedemul cronic.

Angiosarcomul este o tumoră foarte agresivă având o rată ridicată de recidivă chiar după intervenții chirurgicale precoce și largi. Supraviețuirea pe termen lung este excepțională datorită tendinței ridicate de metastazare. Cauza cea mai frecventă a decesului în sindromul Stewart-Treves sunt metastazele pulmonare și ale peretelui toracic. Pot apărea și metastaze hepatice și osoase.

Prognosticul este infaust. Supraviețuirea peste 5 ani era apreciată de Sordillo și colab. [7] în 1981 la 13,6% iar de Woodward și colab. [13] la 8,5%. Pacienții netratați au în medie o durată de viață de 5-8 luni.

În privința tratamentului chimioterapia și radioterapia sunt considerate doar ca adjuvante ale tratamentului chirurgical. Grobmyer și colab. [3] nu au găsit o diferență semnificativă a duratei de supraviețuire între pacienții tratați prin chimioterapie comparativ cu cei tratați prin radioterapie. Cu toate că au fost descrise și supraviețuiri de durată după radioterapie și chimioterapie, totuși, per total rezultatele sunt descurajatoare. De aceea optarea pentru chimioterapie sau radioterapie este recomandată doar în stadiile avansate sau la cei care refuză intervenția chirurgicală. În 1994 Furue și colab. [2] au demonstrat că imunoterapia poate fi utilizată ca tratament paliativ în cazul pleureziilor metastatice din angiosarcom.

Tratamentul principal este cel chirurgical care constă în amputația membrului sau excizia chirurgicală locală largă conferind șansa de supraviețuire lungă la pacienții cu sindrom Stewart-Treves. În ciuda tratamentului chirurgical efectuat timpuriu, prognosticul rămâne dezamăgitor cu o rată crescută de recidivă și metastazare. Metastazele exclud tratamentul chirurgical cu excepția situației când acesta este efectuat pentru obținerea unei ameliorări simptomatice.

Concluzie

Posibilitatea apariției angiosarcomului pe limfedemele cronice de etiologii diferite ale extremităților impune urmărirea atentă a acestora. Diagnosticul rapid și efectuarea amputației membrului sau excizia chirurgicală largă, asociată cu radioterapia, pot crește rata de supraviețuire prelungită a acestor pacienți.

Intrat în redacție: 3 martie 2008

Bibliografie

1. Andersson HC, Parry DM, Mulvihill JJ. – Lymphangiosarcoma in late-onset hereditary lymphedema: case report and nosological implications. *Am J Med Genet* 1995;56(1):72-5.

2. Furue M, Yamada N, Takahashi T, et al. – Immunotherapy for Stewart-Treves syndrome. Usefulness of intrapleural administration of tumor-infiltrating lymphocytes against massive pleural effusion caused by metastatic angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 899-903.
3. Grobmyer SR, Daly JM, Glotzbach RE, Grobmyer AJ 3rd – Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome). *J Surg Oncol* 2000; 73 (3): 182-8.
4. Lowenstein S – Der atiologische zusammenhang zwischen akutem ein-maligem trauma und sarkon. *Beitr Z klin Clir* 1906; 48: 780.
5. Lukas M, Stossel H, Hefel L, Imamura S, Fritsch P, Sepp NT. – Human cutaneous dendritic cells migrate through dermal lymphatic vessels in a skin organ culture model. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1293-9.
6. Ruocco V, Pisani M, Astarita C. – Syndrome de Stewart-Treves avec deficit regional de l'immunité cellulaire possible: hypothese pathogenique. *Ann Dermatol Venerol* 1982; 109: 489-92.
7. Sordillo PP, Chapman R, Hajdu SI, et al. – Lymphangiosarcoma. *Cancer* 1981; 48(7): 1674-9.
8. Sternby NH, Gynning I, Hogeman KE – Postmastectomy angiosarcoma. *Acta Chir Scand* 1961; 121: 420-432.
9. Stewart FW, Treves N – Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: A report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1: 64-81.
10. Tomita K, Yokogawa A, Oda Y, Terahata S – Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema (Stewart-Treves syndrome): ultrastructural and immunohistologic characteristics. *J Surg Oncol* 1988; 38 (4): 275-82.
11. Torrelo A, Zambrano A, Happle R. – Cutis marmorata telangiectatica congenita and extensive mongolian spots: type 5 phacomatosis pigmentovascularis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 342-5.
12. Yap BS, Yap HY, McBride CM, Bodey GP – Chemotherapy for postmastectomy lymphangiosarcoma. *Cancer* 1981 Mar 1; 47(5): 853-6.
13. Woodward AH, Ivins JC, Soule EH – Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer* 1972; 30(2): 562-72.