

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Angiosarcoma cutáneo en una adolescente con Xeroderma Pigmentoso: Reporte de caso

#### Cutaneous angiosarcoma in an adolescent girl with Xeroderma Pigmentosum: A case report

Camila Prada<sup>a, d</sup> , Jonathan Liendo<sup>b</sup> , Amaranto Suarez-Mattos<sup>a, d</sup> , Juan P. Gnecco<sup>b</sup> , Mario Melo<sup>c</sup> , Alejandra Calderón<sup>a, d</sup> 

Fecha de sometimiento: 24/08/2020, fecha de aceptación: 22/03/2021  
Disponible en internet: 01/07/2021  
<https://doi.org/10.35509/01239015.720>

#### Abstract

Xeroderma Pigmentosum is a rare autosomal recessive disorder characterized by extreme sensitivity to ultraviolet radiation (UVR) from sunlight that results in a defective repair of DNA damage and, as a consequence, a marked predisposition to the development of cancer of the skin. Its clinical manifestations are photosensitivity, pigmentary skin changes, and premature aging of the skin. This disorder affects approximately 1 in 250,000 individuals per year in the United States. We present the case of a 12-year-old patient with Xeroderma Pigmentosum detected at 6 months of age, who developed an ulcerated lesion on the left nasal slope with a pathology report of angiosarcoma (AS), which was positive for ERG, CD31, and CD34. The patient was treated with wide resection of the lesion and adjuvant chemotherapy with paclitaxel and doxorubicin without radiation therapy.

**Keywords:** Xeroderma Pigmentosum, angiosarcoma, children, radiation therapy, chemotherapy.

#### Resumen

El Xeroderma Pigmentoso (XP) es un trastorno poco frecuente, autosómico recesivo y caracterizado por una extrema sensibilidad a la radiación ultravioleta (RUV) de la luz solar, que produce una reparación defectuosa del daño del ADN y como consecuencia, marcada predisposición al desarrollo de cáncer de piel. Clínicamente, se manifiesta por fotosensibilidad, cambios cutáneos pigmentarios y envejecimiento prematuro de la piel. Este trastorno afecta aproximadamente 1 de cada 250.000 habitantes por año en Estados Unidos.

Presentamos el caso de una paciente de 12 años con un Xeroderma Pigmentoso detectado a los 6 meses, quien desarrolló una lesión ulcerada en la vertiente nasal izquierda con reporte de patología de Angiosarcoma (AS) con CD31, EGR y CD34 positivos. La paciente fue tratada con resección amplia de la lesión y quimioterapia adyuvante con Paclitaxel y Doxorubicina sin radioterapia.

**Palabras clave:** xeroderma pigmentoso, angiosarcoma, niños, radioterapia, quimioterapia

#### Introducción

El Xeroderma Pigmentoso es un trastorno genético autosómico recesivo poco frecuente, que se caracteriza por un defecto congénito de la capacidad de reparación del daño del ADN inducido por los rayos ultravioleta. El daño es producido porque el sistema de reparación por escisión de nucleótidos y síntesis de translesión (NER siglas en inglés), inducido por luz

ultravioleta, no actúa correctamente como resultado de una anomalía en los genes relacionados, (XPA, XPB ( ERCC3 ), XPC, XPD ( ERCC2 ), XPE ( DDB2 ), XPF ( ERCC4 ), XPG ( ERCC5 ) y XPV ( POLH)), con el reconocimiento del daño del DNA, la apertura de la cadena de DNA alrededor de la lesión, escisión de la lesión de DNA por endonucleasas y la síntesis de nuevas cadenas de DNA complementarias (2,3).

<sup>a</sup>. Hemato-oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá Colombia

<sup>b</sup>. Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

<sup>c</sup>. Patología, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

<sup>d</sup>. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

El Xeroderma Pigmentoso es una condición predisponente para padecer cánceres de piel como el carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanomas; además se han descrito tumores malignos oculares y, aunque con baja frecuencia, algunos tumores sólidos del tipo sarcomatosos (4, 5).

La asociación de Angiosarcoma cutáneo y xeroderma pigmentoso puede no ser accidental, si tenemos en cuenta que ambas condiciones tienen en común la exposición a luz ultravioleta (6). El Angiosarcoma cutáneo es un tumor vascular altamente maligno, derivado de las células que recubren los vasos sanguíneos (pericitos) que constituye menos del 2% de todos los sarcomas de tejidos blandos; además, representa el tipo más común de Angiosarcomas del adulto pero es muy infrecuente en la edad pediátrica, tiene predilección por el género masculino y puede originarse en cualquier parte del cuerpo, aunque la mayoría se localiza en la piel o en los tejidos blandos superficiales de la cabeza y del cuello.

El diagnóstico de Angiosarcoma cutáneo generalmente es tardío, ya que suele confundirse con hematomas, malformaciones linfovascuales, hemangiomas y otras neoplasias de comportamiento benigno (7, 8).

El tratamiento fundamentalmente es quirúrgico, aunque la resección con márgenes negativos en los casos localizados en cabeza y cuello es un reto. Aunado a lo anterior, lo infrecuente de la asociación con XP y la poca literatura robusta disponible no permiten establecer un protocolo de tratamiento estándar y mucho menos en niños y adolescentes.

Al momento de escribir este reporte se han informado 11 casos de Angiosarcoma cutáneo en pacientes con XP (1, 2), de los cuales cuatro casos fueron en menores de 18 años. Nosotros reportamos el caso de una niña de 12 años con la asociación de XP y Angiosarcoma cutáneo por lo infrecuente de la asociación y para alertar a quienes tenemos la oportunidad de atender a estos sobre la necesidad de incluir el Angiosarcoma cutáneo como diagnóstico diferencial en los pacientes con XP que presenten lesiones superficiales de la piel y mostrar el abordaje terapéutico con cirugía y quimioterapia sin radioterapia.

### Caso clínico

Se presenta una paciente femenina, quien consultó a los 12 años, con antecedente de Xeroderma

Pigmentoso diagnosticada a los 6 meses de edad por la presencia de maculas hiperpigmentadas y el antecedente familiar de un hermano con diagnóstico de Xeroderma Pigmentoso. Fue sometida a resección de lesiones nodulares en la piel de la cara, entre los 8 y 10 años de edad, en tres ocasiones, en las cuales se diagnosticó carcinoma Basocelular. La paciente presentó aparición de una úlcera cutánea en la vertiente nasal izquierda, asociada con dolor, epistaxis y gingivorragia de ocho meses de evolución. Fue sometida a biopsia de la lesión en septiembre de 2018 y el reporte histopatológico informa de un fibroxantoma atípico. Posteriormente a la biopsia, hay crecimiento rápido de la úlcera de la vertiente nasal izquierda, con extensión hacia la parte izquierda de la encía.

Consultó a nuestra institución en diciembre de 2018, donde se encontró piel con evidencia de múltiples máculas hiperpigmentadas, xerodermia generalizada y una lesión en la vertiente nasal izquierda que borra el surco nasogeniano ulcerada con bordes violáceo y centro necrótico con abombamiento del malar izquierdo (Figura 1). La lesión ulcerada comunicaba la fosa nasal izquierda con la cavidad oral cubierta con estigma de sangrado activo.

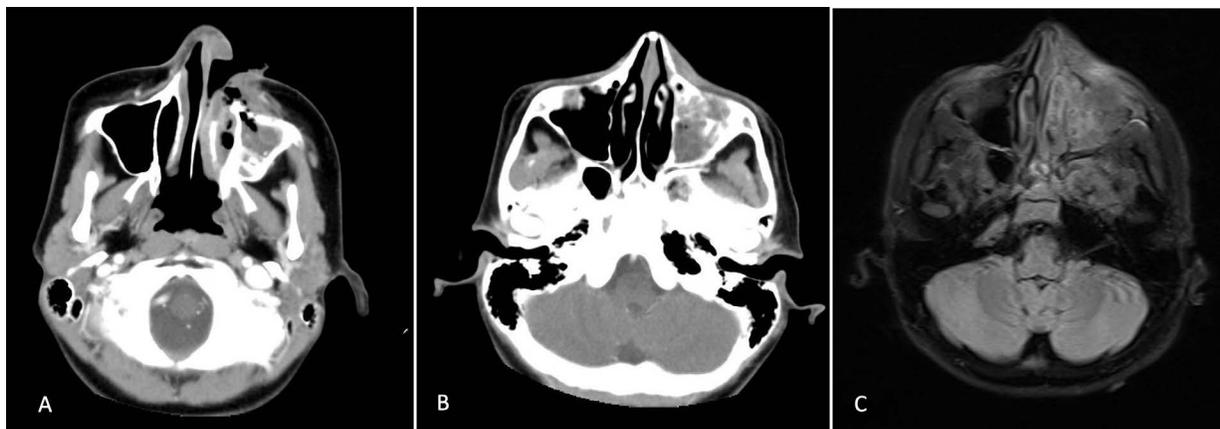


*Figura 1. Lesión ulcerada y necrótica en la vertiente nasal izquierda que borra el surco nasogeniano.*

La TAC de Senos paranasales mostró lesión neoplásica de aspecto infiltrativo, ulcerada, comprometiendo tejidos blandos de la región malar izquierda, con extensión a la fosa nasal y con infiltración ósea del margen medial de la cara anterior del seno maxilar izquierdo. Adenomegalias sospechosas en el nivel V-A en forma bilateral de predominio izquierdo.

Se realizó RNM de Senos paranasales, donde se observó la lesión infiltrante invasiva con compromiso predominante del maxilar izquierdo, infiltración por contigüidad de estructuras óseas de fosa nasal, antro maxilar, infiltración de región premaxilar, mucosa peri

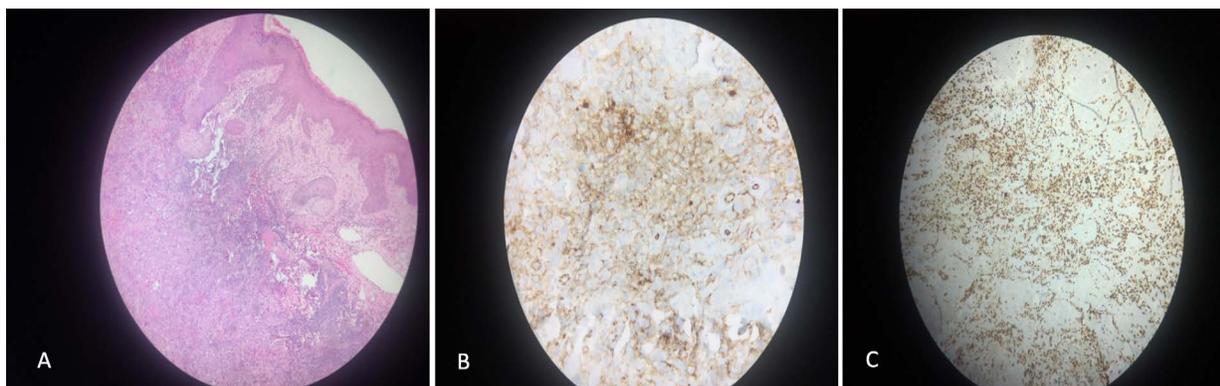
oral, yugal y de paladar duro con formación de fístula compleja cutánea a la región paranasal, fosa nasal y cavidad oral, que dado el contexto clínico del XP puede corresponder a compromiso neoplásico por carcinoma muco-cutáneo o fibroxantoma atípico (Figura 2).



**Figura 2.** A. Lesión neoplásica comprometiendo tejidos blandos de la región malar izquierda con extensión a la fosa nasal. B. Infiltración ósea del margen medial de la cara anterior del seno maxilar izquierdo. C. RM compromiso maxilar izquierdo, infiltración de estructuras óseas de fosa nasal, antro maxilar, región premaxilar, mucosa de paladar duro con formación de fístula cutánea a la región paranasal, fosa nasal y cavidad oral

La paciente es sometida a nueva biopsia en diciembre 2018, la cual informó de compromiso cutáneo y mucoso respiratorio por tumor atípico con inmunoperfil que favorece Angiosarcoma. La inmunohistoquímica fue positiva para ERG y CD31; y negativa para CK

AE 1 AE3, CK 5/6, S100, HMB45, SOX10, CD56, ACL y sinaptofisina. Se trata de un tumor de difícil clasificación, que con el inmunoperfil favorece un Angiosarcoma Epitelioide (Figura 3).



**Figura 3.** A. Lesión neoplásica con compromiso cutáneo y mucoso respiratorio por tumor atípico con inmunoperfil que favorece Angiosarcoma. B. Inmunohistoquímica con CD31 positivo. C. CD34 positivo.

En enero de 2019, se realizó resección facial local amplia con maxilectomía de infraestructura, hemirrinectomía izquierda y reconstrucción con colgajo libre anterolateral de muslo.

El reporte final de patología confirma Angiosarcoma Epitelioide con 10 a 19 mitosis/10 campos de alto

poder (score 2), necrosis menor a 50%, con todos los bordes cutáneos libres, y borde profundo en la apófisis pterigoides positivo. La inmunohistoquímica marcó CD31 (+); ERG (+); CD34 (+); HHV8 (-); Ki67 90%. Mitosis 30/10 campos (pph3) (Figura 4).



**Figura 4.** A. Imagen del abordaje quirúrgico para maxilectomía de infraestructura, hemirrinectomía izquierda y reconstrucción con colgajo libre anterolateral de muslo. B. Aspecto clínico actual con integridad del colgajo. C. TAC con cambios postquirúrgicos de resección y reconstrucción izquierdos sin hallazgos que sugieran recaída tumoral.

A pesar del borde profundo positivo, se definió no administrar radioterapia local y se aplicó quimioterapia adyuvante con seis ciclos de Plaquitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>sc IV en infusión de 60 minutos los días 1, 8, 15, y Doxorubicina 37.5 mg/m<sup>2</sup>sc IV en infusión de una hora los días 1 y 2 de cada ciclo administrados cada 4 semanas.

La paciente terminó tratamiento en octubre de 2019, y al momento de presentar el caso, se encuentra en el décimo mes de seguimiento y libre de recaída o progresión del angiosarcoma demostrados por clínica e imágenes libres de tumor (Figura 4).

## Discusión

El Xeroderma Pigmentoso es una genodermatosis caracterizada por hipersensibilidad a la luz ultravioleta; es el resultado de un defecto en la excisión del mecanismo reparador de nucleótidos, lo cual está involucrado en la reparación del daño en el ADN después de la exposición a la luz ultravioleta. La enfermedad incrementa el riesgo de padecer neoplasias malignas de la piel en 1000 veces y de 10 a 20 veces malignidades no cutáneas (2). La mayoría de las neoplasias en pacientes con XP son carcinomas de células basales, carcinomas escamocelulares y melanomas, pero rara vez neoplasias malignas de gran agresividad como el Angiosarcoma pueden suceder en estos pacientes. Nosotros presentamos este caso clínico que ilustra la asociación del XP como factor predisponente en una paciente que desarrolló un Angiosarcoma Cutáneo. Este tumor, que es el tipo más común de los Angiosarcomas en el adulto, es muy

infrecuente en los niños; puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero a diferencia de otros sarcomas de tejidos blandos que se localizan en tejidos profundos, la mayoría de los Angiosarcomas se originan en tejidos blandos superficiales y principalmente, en cabeza y cuello, que son áreas de la piel con mayor exposición a la luz solar (6, 7, 8), como es el caso de la paciente que presentamos. Clínicamente, las lesiones se presentan como maculs que semejan moretones, placas o nódulos y úlceras que frecuentemente sangran. Similarmente a otros informes de casos, la lesión ulcerada presentada por la niña permaneció un tiempo prolongado, seis meses, como una consecuencia del bajo índice de sospecha clínica, ya que las úlceras neoplásicas suelen confundirse con úlceras postraumáticas o úlceras infectadas y más en pacientes con lesiones preexistentes de piel, como sucedió en el caso de la niña con XP.

El diagnóstico patológico de Angiosarcoma es difícil y suele confundirse con otros tumores de estirpe vascular. Se observan masas hemorrágicas multilobulares de tamaños variables de difícil diagnóstico por microscopia de luz, por lo cual se hace necesario el complemento de la inmunohistoquímica. Los angiosarcomas expresan en mayor o menor grado antígenos vasculares, incluyendo factor de Von Willebrand, CD31, CD34 y UEA 1. Aunque el factor de Von Willebrand es el marcador más específico de los marcadores vasculares, también es cierto que es el menos sensible, presentándose en una minoría de angiosarcomas como una tinción focal débil. Mientras que el CD31 muestra una buena especificidad y excelente sensibilidad, siendo positivo en aproximadamente el 90% de todos los angiosarcomas

de todos los tipos (9). En la paciente que presentamos, en su primera biopsia el diagnóstico fue confundido con un fibroxantoma atípico, pero con la histología de la pieza quirúrgica producto de la resección y la ayuda de la inmunohistoquímica que mostró CD31 y CD34 positivo, se pudo confirmar el diagnóstico de angiosarcoma.

Los angiosarcomas son tumores altamente agresivos. La recurrencia local es observada en el 6% a 7%, y se espera que el 50% de los pacientes fallezca en el primer año después del diagnóstico por enfermedad metastásica en pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos o huesos, y con una supervivencia a 5 años del 12% al 33% (10,11, 12).

El tratamiento agresivo con resección quirúrgica amplia, procurando márgenes negativos (R0) y combinada con radioterapia adyuvante en altas dosis (50 Gy), ha sido el tratamiento de elección como un intento de minimizar el riesgo de recaída (2, 10, 13). La radioterapia es quizás la terapia adyuvante más utilizada y recomendada principalmente cuando existen márgenes de resección positivos; sin embargo, en pacientes con XP, quienes tienen una sensibilidad a agentes mutágenos ambientales y terapéuticos como la radiación ionizante, esta modalidad debe ser considerada con precaución debido a la existencia de un mecanismo defectuoso en la reparación del daño producido a nivel clínico y celular por la radioterapia, por un mecanismo diferente al daño celular producido por la radiación ultravioleta (14, 15, 16). Tomando en consideración estos conceptos y a pesar de que la paciente tratada por nosotros presentaba una resección con márgenes profundos positivos (R1), decidimos no administrar radioterapia y se optó por la quimioterapia adyuvante, en un intento de reducir los efectos secundarios de la radioterapia.

La quimioterapia neoadyuvante en tumores grandes e irresecables al diagnóstico, y la quimioterapia adyuvante posterior a la resección quirúrgica y radioterapia en pacientes con resecciones incompletas, no han mostrado buenos resultados en el manejo de los angiosarcomas (2, 6). Por lo infrecuente de la enfermedad y más aun, asociados a XP, la evidencia en la literatura médica está basada fundamentalmente en series de casos pequeñas, por lo que no existe un tratamiento estándar con quimioterapia. Desde hace muchos años se ha utilizado la doxorubicina como medicamento fundamental en el manejo de los sarcomas de tejidos blandos; sin embargo, como se puede observar en una serie de casos publicada

por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (17), utilizando doxorubicina sistémica e intraarterial asociada a radioterapia, solo el 20% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad en los siguientes cinco años. Otros agentes antineoplásicos, como vinorelbine, Metotrexate y vinblastina, no han mostrado ser efectivos. Ante la necesidad de encontrar un tratamiento con acción antiangiogénica y apoptótica, y considerando que el origen del angiosarcoma está en las células endoteliales, se ha considerado que la actividad antiangiogénica de un medicamento como paclitaxel pueda contribuir a mejorar la eficacia de los tratamientos (18, 19). En nuestro caso reportado, utilizamos un esquema de tratamiento adyuvante combinando Doxorubicina a dosis para sarcomas de tejidos blandos y Paclitaxel con la intención de potenciar la acción antineoplásica de la antraciclina con la acción antiangiogénica del taxano.

En la actualidad, la investigación está dirigida a evaluar el uso de terapia con inhibidor de receptores de factores de crecimiento (carotuximab, bevacizumab y cixutumumab) e inhibidores de la tirosin kinasa (pazopanib y sorafenib), pero aún faltan estudios que demuestren la utilidad de dichas terapias (20).

En conclusión, presentamos este caso para ilustrar un ejemplo más de la asociación entre XP y angiosarcoma, y alertar sobre la necesidad de considerar, dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones ulceradas en los pacientes con XP, el diagnóstico de angiosarcoma cutáneo.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Fuente de financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

## Referencias

- Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, Nishigori C, Kim SC. Angiosarcoma arising on scalp in Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018 Sep;34(5):343-346. <https://doi.org/10.1111/phpp.12391>
- Sharma S, Deshmukh AD, Bal MM, Chaukar DA, Dcruz AK. Angiosarcoma of the scalp associated with Xeroderma pigmentosum. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012 Apr;33(2):126-9. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.99753>
- Moriwaki S, Kanda F, HAYASHI M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori Ch. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines: Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee. *Journal of Dermatology* 2017; 44: 1087-1096. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13907>
- Leake J, Sheenan MP, Rampling D, et al. Angiosarcoma complicating xeroderma pigmentosum. *Histopathology*. 1992;21:179-181. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1992.tb00370.x>
- De Silva BD, Nawroz I, Doherty VR. Angiosarcoma of the head and neck associated with xeroderma pigmentosum variant. *Br J Dermatol*. 1999;141:166-167. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02947.x>
- Marcon I, Collini P, Casanova M, Meazza C, Ferrari A. cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 21(1):23-6.
- Weiss SW, Goldblum JR. Malignant vascular tumor. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, ed 4. St Louis: Mosby; 2001:917-954.
- Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, et al. Malignant vascular tumors in children and adolescents: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39:109-114. <https://doi.org/10.1002/mpo.10078>
- Arora R et al. Cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008 Oct-Dec;51(4):504-6. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.43741>
- Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer* 1987;59:1046-57. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870301\)59:5<1046::aid-cncr2820590533>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870301)59:5<1046::aid-cncr2820590533>3.0.co;2-6)
- Karkouche R, Kerob D, Battistella M, Soufir N, Et al. angiosarcoma in patients with xeroderma pigmentosum: less aggressive and not so rare? *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):e142-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.03.011>
- Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg* 1994;168:451-4. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80097-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80097-2)
- Arlett CF, Green MH, Rogers PB, Lehmann AR, Plowman PN. Minimal ionizing radiation sensitivity in a large cohort of xeroderma pigmentosum fibroblasts. *Br J Radiol*. 2008 Jan;81(961):51-8. <https://doi.org/10.1259/bjr/27072321>
- Arlett CF, Plowman PN, Rogers PB, Parris CN, Abbaszadeh F, McMillan TJ, et al. Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Radiol* 2006;79:510-17. <https://doi.org/10.1259/bjr/83726649>
- Schaffer JV, Orlow SJ. Radiation therapy for high-risk squamous cell carcinomas in patients with xeroderma pigmentosum: report of two cases and review of the literature. *Dermatology*. 2011;223(2):97-103. <https://doi.org/10.1159/000324509>
- Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol*. 2017; 70 (11): 917- 925. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204601>
- William L, Shaha A, Shah J. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg* 1994;168:451-4. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80097-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80097-2)
- Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al: Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999; 86:2034-2037.
- Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:5269-74. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3146>
- Sindhu S, Gimber LH, Cranmer L, McBride A, Kraft AS. Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy - a case report. *J Immunother Cancer*. 2017;18:58. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0263-0>