

# DIAGNÓSTICO INMUNOHISTOQUÍMICO DE LOS TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS REDONDAS.

Jorge García Tamayo y Cathy Hernández

Laboratorio de Patología Molecular NOVAPTH, Caracas, Venezuela.

## Resumen

La necesidad de establecer con precisión el diagnóstico anatomopatológico en los tumores malignos de células redondas (TMCR) es importante por las implicaciones en la clínica, terapéutica, y pronóstico de los pacientes con estas neoplasias.

Este trabajo resume el rol de la inmunohistoquímica en esta área de la patología

## Introducción

Los tumores malignos de células redondas (TMCR) son particularmente frecuentes en los niños, predominando en la región de la cabeza y el cuello (1). La importancia del estudio ultraestructural de estos tumores para su diagnóstico preciso ha sido descrita desde hace años y para muchos investigadores aún sigue vigente(5,15,37).En los últimos años con la incorporación de la inmunohistoquímica al diagnóstico anatomopatológico, algunos aspectos clínicos y terapéuticos de estas neoplasias se han modificado. Esta breve revisión tratará de señalar detalles relevantes sobre el diagnóstico de los TMCR por inmunohistoquímica(3,14,27).

Dentro de los TMCR es importante diferenciar dos categorías, los de la infancia y los de la edad adulta. En los niños, los TMCR más frecuentes son los linfomas no Hodgkin, las leucemias, el rabdomiosarcoma, el sarcoma de Ewing, los tumores neuroectodérmicos primitivos, el neuroblastoma, y con menor frecuencia el tumor de Wilms, los sarcomas renales, el tumor desmoplásico de células redondas, los carcinomas neuroendocrinos y el osteosarcoma de células redondas. En los adultos deben considerarse además de los linfomas no Hodgkin, las leucemias, los linfomas de células grandes, los carcinomas pobremente diferenciados, el tumor de células de Merkel, los plasmocitomas y mielomas, los carcinomas neuroendocrinos y algunos sarcomas como el liposarcoma de células redondas. Se calcula que pueden llegar del 15 al 20% los casos de TMCR en los niños que no pueden clasificarse, ni siquiera con el uso del microscopio electrónico y se habla entonces de sarcomas de histogénesis incierta, sarcomas embrionarios o de tipo indeterminado (11,20). Las características clínicas de los TMCR, su pronóstico y su respuesta terapéutica son muy diferentes. La similitud de la histología entre ellos, más en algunos casos que en otros y en la medida que estos se hacen indiferenciados, resulta para el patólogo, cada vez más difícil precisar su diagnóstico (4). El auxilio de la inmunohistoquímica (IHQ) es por ello de capital importancia para el examen histopatológico de estas neoplasias.

## Rabdomiosarcoma

En los niños, uno de los sarcomas de difícil diagnóstico, observado frecuentemente en la cabeza y el cuello, es el rabdomiosarcoma (RMS); es útil siempre hacer una coloración de PAS (ácido periódico con el reactivo de Schiff) para identificar el glicógeno en estos tumores. También ricos en glicógeno son los tumores neuroectodérmicos periféricos (PNET) y pueden ser

histológicamente muy similares al RMS embrionario. Para el diagnóstico diferencial de estas lesiones, donde también se consideran los linfomas e infiltraciones leucémicas, siempre es útil el uso de marcadores de músculo esquelético (desmina) y pueden usarse también anticuerpos contra proteínas reguladoras de la miogénesis como la Miogenina y la MyoD1, las cuales utilizando recuperación de antígenos se demuestran en el núcleo (8,9,43). Se han descrito modificaciones del RMS después del tratamiento con quimioterapia cuando termina por transformarse en una neoplasia mejor diferenciada, y sobre algunas fallas en la quimioterapia del RMS, las cuales algunos han asociado a la presencia de la Glicoproteína P, que también puede ser demostrada por métodos inmunohistoquímicos (13). Hoy en día se sabe existe relación entre la resistencia del RMS al tratamiento quimioterapéutico y la presencia de canales de Calcio en las células neoplásicas, por lo que se han utilizado antagonistas del Calcio terapéuticamente para oponerse a estos efectos; por otra parte también se sabe que existen defectos genéticos del tipo de la Trisomía de los cromosomas 2 y 20 en el RMS y cada vez más se habla de los defectos genéticos en los tumores de partes blandas. Un aspecto importante derivado del análisis molecular de los RMS, se apoya en el hecho conocido de que el RMS alveolar tiene un peor pronóstico que el RMS embrionario, y esto coincide con la demostración de la translocación  $t(2; 13)(q35; q14)$  o la  $t(1; 13)(p36; q14)$  en la mayoría de los RMS alveolares y no en los embrionarios o fusocelulares (34) [Figura1](#).

#### PNET y Sarcoma de Ewing

En el diagnóstico diferencial del RMS y los PNET puede argumentarse el problema de la presencia de desmina en algunos PNET (33), en estos casos la ayuda ofrecida por el inmunomarcaje para las miogeninas pudiese ser importante. La utilidad del anticuerpo monoclonal HHF35 que incluye inmunoreactividad para músculo liso y esquelético puede ayudar en el diagnóstico de RMS (36,42). Las diferencias y similitudes entre los sarcomas de Ewing y los PNET, tumores ambos similares y que pueden confundirse con el RMS, ha sido revisada ampliamente (10,25,28,40). Dentro de los TMCR el diagnóstico histopatológico de los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos de la infancia (PNET) y el sarcoma de Ewing extraesquelético y óseo han sido revisados desde diversos ángulos (24, 40). La expresión del mismo protooncogén por parte de los PNET y del sarcoma de Ewing extraesquelético y sus diferencias con los neuroblastomas son un ejemplo de la complejidad de estas neoplasias a pesar de sus indiscutibles similitudes histopatológicas. Se han descrito también diferencias entre el marcaje de las lectinas en los PNET y en los tumores de Askin, hallazgos estos de interés para comprender mejor la biología de estas neoplasias (40). El inmunomarcaje positivo a la enolasa neural específica (NSE), a la sinaptofisina o a los neurofilamentos es compartido por todos estos tumores usualmente ricos en glucógeno. [Figura2](#)

El advenimiento del anticuerpo monoclonal CD99, característico del gen MYC 2 del sarcoma de Ewing, vino a facilitar el diagnóstico inmunohistológico de estas neoplasias; CD99 se expresa en el sarcoma de Ewing y en los PNET por lo cual es útil en el diagnóstico de los TMCR (2, 12). También puede verse CD99 en otros tumores de células redondas como es el caso de los linfomas linfoblásticos, y puede detectarse en casos de sarcoma sinovial, condrosarcoma mesenquimático y en el osteosarcoma de células redondas pequeñas (7,39). Otros anticuerpos que se detectan en los PNET son la Proteína S-100, NSE, sinaptofisina, vimentina, cromogranina y queratina. Se ha descrito desmina en dos casos de PNET con rosetas (33).

## **Tumores Retroperitoneales**

El tumor desmoplásico intrabdominal de células pequeñas con diferenciación divergente es una neoplasia de niños y adolescentes que ahora se ha descrito también en la cavidad pleural (32) y que muestra nidos de células que marcan con queratina, vimentina, NSE, y focalmente con desmina, y presenta un estroma mixoide desmoplásico muy característico (6,17,18,19, 31). Cuando estas neoplasias se localizan en el retroperitoneo y en niños, debe contemplarse el diagnóstico de tumor de Wilms y los sarcomas renales, así como el neuroblastoma en cuyo caso la NSE es de ayuda (41). El tumor de Wilms con la apariencia epitelial o de mesénquima inmaduro del llamado blastema metanéfrico en ausencia histológica de luces o de tubos abortivos, puede ser un problema diagnóstico pero sus células expresan queratinas de bajo peso molecular, sin olvidar que la variante sarcomatoide del carcinoma renal en los niños puede comportarse como un tumor rabdoide y su pronóstico en esta situación es pobre (30).

Los neuroblastomas, los tumores neuroectodérmicos periféricos, los carcinomas neuroendocrinos y el tumor de células de Merkel son positivos con la Enolasa Neuronal Específica (NSE), recordando que este anticuerpo puede ser bastante inespecífico en ciertas lesiones (23), por lo que es conveniente en estos tumores utilizar también un anticuerpo que señale su estirpe neural como es la sinaptofisina (44).

## **Histiocitosis X**

Entre las lesiones infiltrativas de células redondas en los niños debe tenerse en cuenta la Histiocitosis X, lesión cuya apariencia histológica puede confirmar la naturaleza de las células de Langerhans realizando inmunohistoquímica para la Proteína S-100. La ultraestructura puede ayudar al diagnóstico por la presencia e los gránulos de Bierbeck en el citoplasma. [Figura3](#), [Figura4](#)

## **Linfomas y Leucemias**

Los linfomas en general se identifican con el uso del Antígeno Leucocitario Común (CD45). Tumores de células grandes como los carcinomas anaplásicos, o los melanomas metastásicos pueden confundirse con linfomas anaplásicos cuyo fenotipo es T o Nulo y los cuales son negativos al antígeno común leucocitario (22,38). Estas neoplasias pueden crear dificultades diagnósticas y precisan de una correcta tipificación con inmunohistoquímica. Igualmente pueden ser de gran ayuda la detección de bcl 2 en los linfomas foliculares, la Ciclina D1 en casi un 100% de los linfomas del manto folicular, y finalmente, el uso de CD15, CD30 y Fascina para diagnosticar los casos de linfoma de Hodgkin.

## **Melanoma**

El uso de las queratinas de diferente peso molecular ayudará en el diagnóstico de Carcinoma Indiferenciado y el Melanoma, conocido por los patólogos como el gran imitador, ya que puede aparecer como un TMCR, de esta manera que para precisar su diagnóstico puede ser necesario usar la Proteína S100, HMB45, y Vimentina. [Figura5](#), [Figura6](#)

## **Carcinoma Neuroendocrinos**

Uno de los diagnósticos diferenciales más críticos, entre los TMCR en los adultos es el de carcinoma indiferenciado con o sin características neuroendocrinas. El tumor carcinoide, es generalmente organoide y rico en gránulos cargados de neuropéptidos por lo que la ENS, la Cromogranina y la Sinaptofisina son positivas. Cuando los tumores neuroendocrinos tienen abundantes gránulos, la cromogranina es positiva como señalamos en tumores carcinoideos o en el feocromocitoma. Los paragangliomas pueden diagnosticarse también por la presencia de las células sustentaculares que se marcan con la Proteína S-100 y que puede ser útil para diferenciar estas neoplasias neuroendocrinas de otros tumores de aspecto organoide(21).[Figura7](#)

Las dificultades a menudo se producen con los carcinomas neuroendocrinos que simulan linfomas y cuyas metástasis pueden infiltrar difusamente un ganglio linfático; en estos casos la NES y Sinaptofisina así como en ocasiones EMA o la queratina AE1/AE3 suelen ser focalmente positivas. El tumor de células de Merkel (26,35), considerado inicialmente como un carcinoma trabecular de la piel, es un carcinoma neuroendocrino y posee una particularidad inmunohistoquímica, la presencia de Queratina 20 en forma de anillo alrededor del núcleo con una gota paranuclear bastante típica (29). Los carcinomas neuroendocrinos y los paragangliomas pueden también ser positivos a la Vimentina.

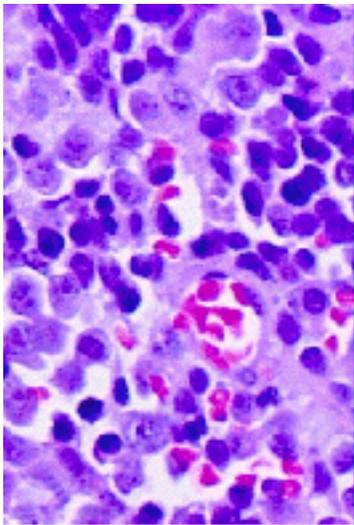
## **Conclusiones**

La necesidad de combinar en lo posible el estudio ultraestructural e inmunohistoquímico de los TMCR ha sido enfatizado por algunos investigadores y en nuestra experiencia ha sido siempre muy provechoso (16). Los avances de la inmunohistoquímica relacionados con la recuperación antigénica por el calor, han transformado esta metodología en el arma más poderosa con la que cuenta el patólogo para el diagnóstico de las neoplasias.

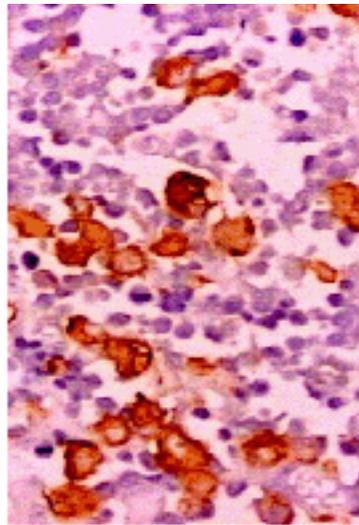
## **Bibliografía**

- 1.- Altaras P y col. Patología (Mex) 1982, 20: 77-96
- 2.- Ambros IM y col. Cancer 1991, 67: 1886-1893
- 3.- Battifora H. Sem Diag Pathol 1984, 1: 252-271
- 4.- Bianchi IG y col. Rev Ven de Oncol 1992, 4: 1-5
- 5.- Dardic Y y col. Ultrastruct Pathol 1993, 17: 427-444.
- 6.- De Alava E y col. Am J Pathol 1995,147: 1584-1591
- 7.- Dei Tos AP y col. Appl Immunohistochem 1995, 3: 163-173
- 8.- Días P y col. Am J Pathol 1990, 137: 1283-1291
- 9.- Días P y col. Sem Diag Pathol 1994, 11: 2-14
- 10.-Erlandson RA. Ultrastruct Pathol 1983, 5: 323-328
- 11.-Erlandson RA. Ultrastruct Pathol 1987, 11: 313-333 .
- 12.-Fellinger EJ y col. Am J Surg Pathol 1992, 16: 746-755
- 13.-Garberoglio C y col. Arch Pathol Lab Med 1992, 116: 1055- 1061
- 14.-García Tamayo J y col. Invest Clin (Ven) 1997, 38: 227-259
- 15.-García Tamayo J. Invest Clin (Ven) 1982,3:123-215
- 16.-García Tamayo J. Rev Ven de Oncol 1991, 3:1 - 7
- 17.-Gerald WL y col. Am J Surg Pathol 1991, 15:499-513

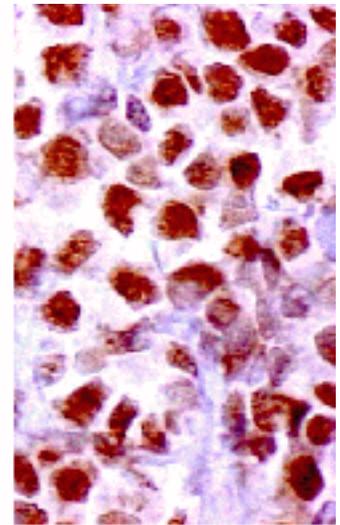
- 18.-Gerald WL, Rosai J. *Pediat Pathol* 1989, 9: 177-183
- 19.-Gonzalez Crussi F y col. *Am J Surg Pathol* 1990, 14: 633-642
- 20.-Gonzalez Crussi F, Black-Shaffer S. *Am J Surg Pathol* 1979, 3: 157-171
- 21.-Hammond EH y col. *Human Pathol* 1998, 29: 1367-1371
- 22.-Jimbow K y col. *Cancer* 1985, 56: 2458 - 2469
- 23.-Leader M y kol. *J Clin Pathol* 1986, 39:1186-1192
- 24.-Llombart Bosch A y col. *Cancer* 1987, 60: 1570 - 1582
- 25.-McKeon C y col. *Cancer Res* 1988, 48: 4307-4311
- 26.-Miettinen M y col. *Ultrastruct Pathology* 1983, 12: 286-294
- 27.-Mireau GW y col. *Human Pathol* 1998, 29:1347-1355
- 28.-Mireau GW. *Ultrastruct Pathol* 1985, 9: 91-98
- 29.-Moll R y col. *Am J Surg Pathol* 1992, 140: 427-447
- 30.-Novak RW y col. *J Clin Pathol* 1980, 73: 622-625
- 31.-Ordoñez NG y col. *Human Pathol* 1993, 24:850-865
- 32.-Parkash V y col. *Am J Surg Pathol* 1995, 19:659-665
- 33.-Perham DM. *Am J Surg Pathol*1992, 16:483 -492
- 34.-Pfeifer JD y col. *Histopathol* 2000, 37: 485-500
- 35.-Pilotti S y col. *Am J Surg Pathol* 1982, 6: 243-254
- 36.-Rangdaeng S, Truong LD. *Am J Clin Pathol* 1991, 165: 145-152
- 37.-Regezi JA, Baltzakis JC. *Arch Pathol Lab Med* 1978,102: 8-14
- 38.-Rivas C y col. *Ultrastruct Pathol* 1990, 14: 381 - 397
- 39.-Soslow RA y col. *Appl Immunohistochem* 1996, 4: 235-240
- 40.-Swanson PE y col. *Surg Pathol* 1993, 5: 5-16
- 41.-Tosokos M y col. *Human Pathol* 1984,15:575-584
- 42.-Tsukada T y col. *Amer J Pathol* 1987, 127: 389-402
- 43.-Wang NP y col. *Am J Pathol* 1995, 147: 1799
- 44.-Wiedenman B y col. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83: 3500-3504



H&E

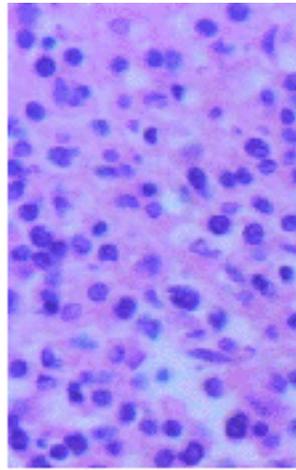


DESM

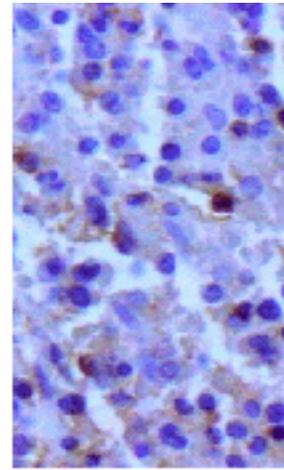


Myo D

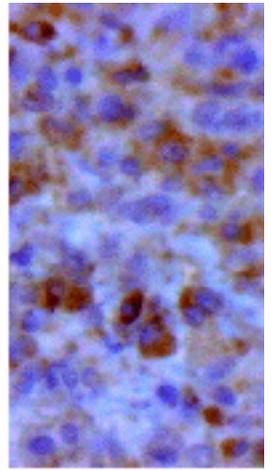
Niño de 8 años con diagnóstico de TMCR.  
Tumor en muslo derecho.  
H&E, Desmina+, MyoD+:  
Diagnóstico: Rbdomiosarcoma embrionario.



H&E



CD45



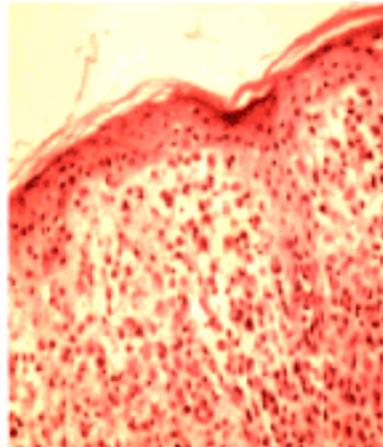
CD99

Paciente Masculino de 12 años con tumor en el segundo metatarsiano izquierdo.  
Se plantea el diagnóstico de Linfoma vs Sarcoma de Ewing.  
Inmunohistoquímica: NSE+,CD99+,CD45(-).  
Diagnóstico: Sarcoma de Ewing.

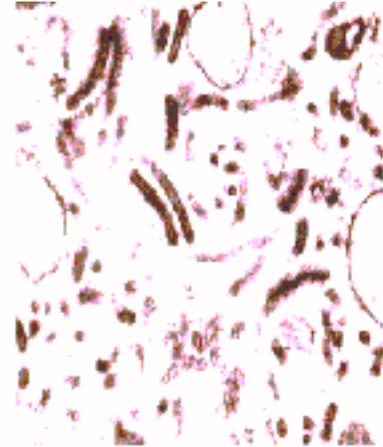
---



Lesiones de piel de enfermedad de Letterer Siwe.



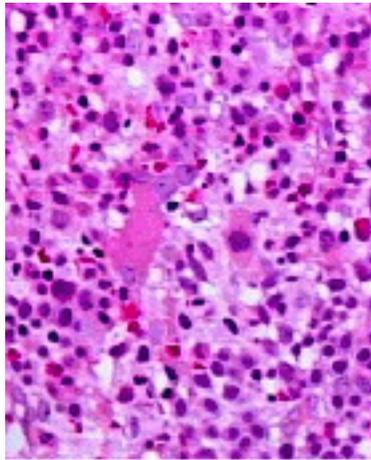
Histopatología de lesiones epidérmicas infiltrativas con células Redondas.



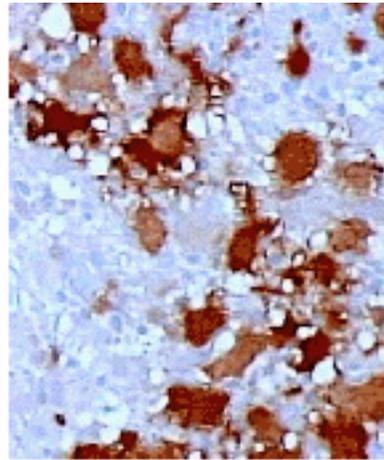
Gránulos de Birbeck vistos en el citoplasma de las células de Langerhans con el microscopio electrónico

Histiocitosis X: aspectos macroscópicos, hispatológicos y ultraestructurales.  
La inmunohistoquímica demostrará positividad para la proteína S100.

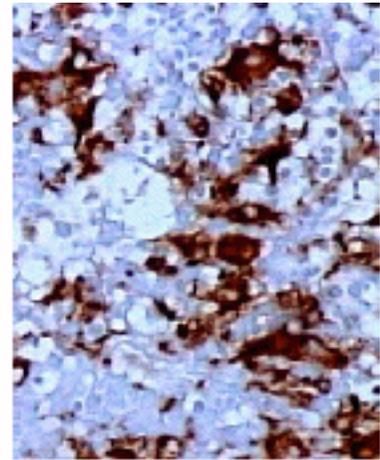
---



H&E



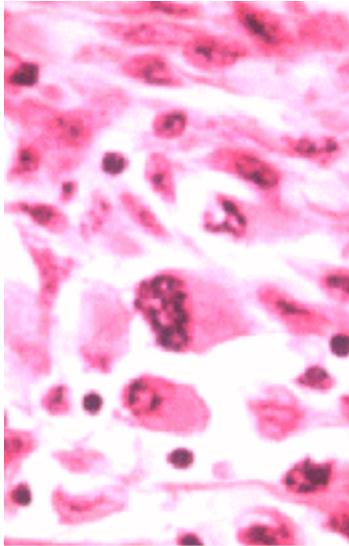
S100



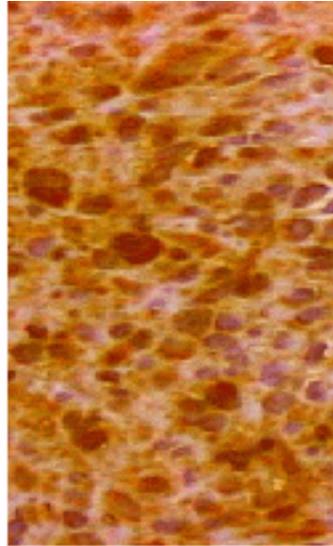
CD68

Niño de 4 años con infiltración de la médula ósea por una proliferación celular de aspecto macrófagico con abundantes eosinófilos.  
Inmunohistoquímica: S100+, se vieron macrófagos que eran CD68+.  
Diagnóstico: Histiocitosis X o Granulomatosis de células de Langerhans.

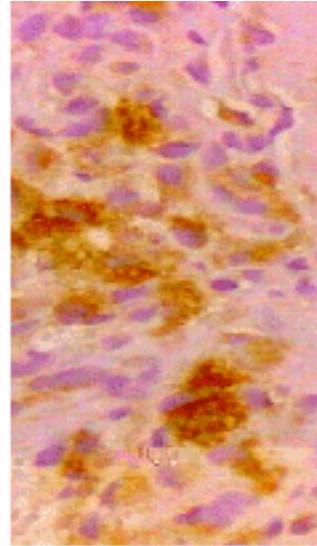
---



H&E<sub>(400X)</sub>



S100



HMB45

Tumor inguinal.

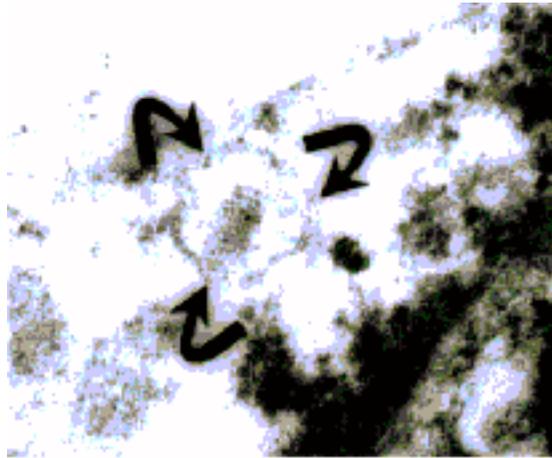
Adulto con lesión en la planta del pie:

la histología sugiere el diagnóstico de RMS (H&E 400X).

Inmunohistoquímica: S100+, HMB 45+, Vimentina+, Melan A+.

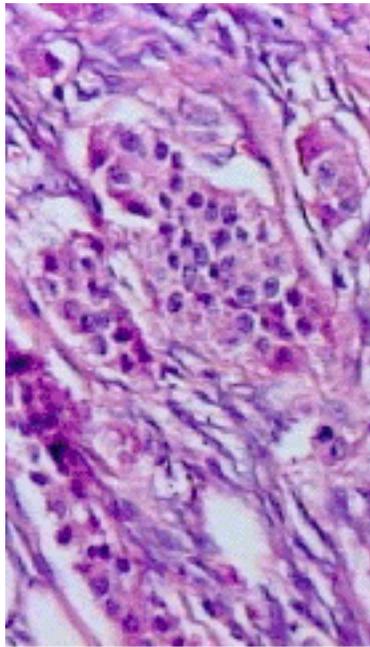
Diagnóstico: Melanoma, Metastásico.

---

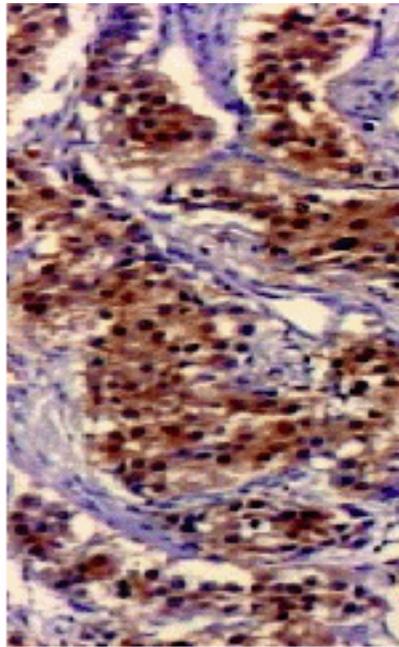


Tumor inguinal.  
La histología sugería el diagnóstico de RMS.  
La ultraestructura demuestra un  
premelanosoma (flechas).  
Diagnóstico: Melanoma metastásico.

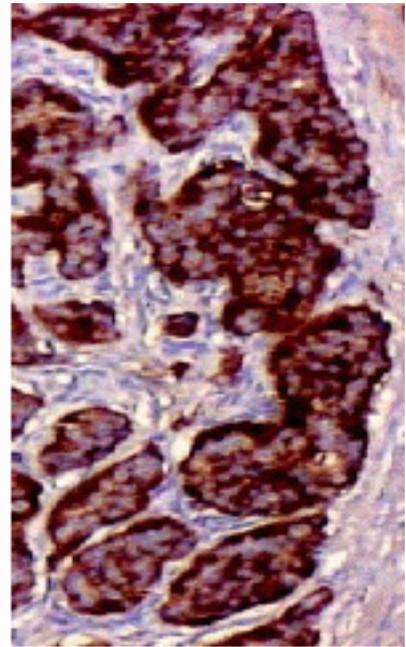
---



H&E



NSE



CROM

Paciente femenina de 50 años con tumor en epiplón mayor.  
Histológicamente de apariencia organoide.  
Inmunohistoquímica: NSE+, Cromogranina+, Sinaptofisina+, PGP 9.5+.  
Diagnóstico: Carcinoma Neuroendocrino, metastásico.

---