



Tumores de células redondas, pequeñas y azules

Germán Barbosa Serrano, Elvira Castro, Departamento Patología, Hospital San Juan de Dios, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia.

Los tumores de células pequeñas, redondas y azules, constituyen un desafío diagnóstico para el patólogo quien no sólo debe conocer la larga lista de estos tumores con este patrón sino que debe saber, cuándo, cómo y la verdadera utilidad e impacto de las diferentes herramientas de diagnóstico basado en la interpretación de la morfología por hematoxilina eosina, la clínica y las imágenes (4,5,12).

Se presentan dos casos con este problema diagnóstico como ejemplo del estudio de los tumores de células pequeñas, redondas y azules.

CASO 1

Hombre de 16 años de edad, quien consulta por una enorme masa abdominal, que distiende y aumenta el perímetro a nivel del ombligo, con circulación colateral y dolor, con exámenes de laboratorio de rutina sin cambios de interés, en la TAC abdominal se ve una masa que compromete la cavidad abdominal, sin una localización definida, ni compromiso de vísceras, donde lo que se observa es un rechazo de las asas y órganos sólidos, tampoco se puede definir si la masa es exclusivamente abdominal o hay compromiso retroperitoneal, todo esto en 6 meses de evolución.

En el INC se practica una laparotomía

exploradora, donde el cirujano al no encontrar desde las fascias un plano de disección decide tomar una biopsia y cancelar cualquier intento de resección. El postoperatorio del paciente evoluciona con cambios de desequilibrio hidroelectrolítico y deshidratación, obstrucción intestinal intenso dolor y finalmente falla respiratoria que le causa la muerte.

No se realizó autopsia por negativa de los familiares.

La biopsia corresponde a un tumor de células pequeñas redondas y azules, con un patrón nodular, lóbulos rodeados por bandas de tejido con proliferación fibroblástica entremezclados con numerosos vasos capilares sin hialinización y/o colagenización y constituidos además de las células redondas, células grandes, rabdoides, epitelioides, gigantes, en varios patrones, trabeculares, tubulares, organoides con un alta tasa de mitosis y necrosis de coagulación y apoptosis.

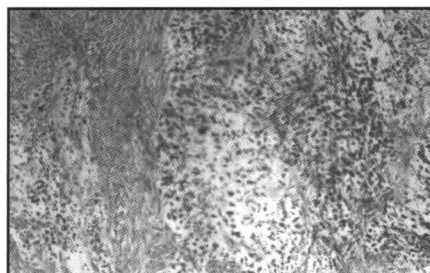


Figura 1. Tumor de células redondas con patrón nodular.

Es en este momento en que se plantea el problema diagnóstico, joven de género masculino con un tumor abdominal, a veces inguinal o escrotal, de tejidos blandos ultimamente se ha diagnosticado (1) en torax, base del SNC y manos, (1,2,5,7) de crecimiento rápido y con dolor, con un patrón histológico nodular, sin colagenización, una población celular polimorfa, con una base de células pequeñas, pero simulando elementos rabdoides, neuroendocrinos, carcinoideos, trabeculares, glandulares y células grandes y de una enorme agresividad local sin metástasis.

El tumor de células pequeñas redondas y azules, desmoplásico de la infancia y del adolescente (1,7) es un tumor de tejidos blandos, en jóvenes de la segunda década de la vida, de localización abdominal, con patrones ocasionalmente polimorfos, (1) pero generalmente en patrones desmoplásicos con acúmulos de células pequeñas, monomorfas que traducen un concepto de diferenciación divergente, y coexpresión de marcadores de inmunohistoquímica, elementos del citoesqueleto, filamentos intermediarios, y fusión de genes como el *ews* exon 9 y el *wti* exon 8, transcripción quimérica, detectada por RNA-PCR situación genética que ha planteado muchas especulaciones acerca de su histogénesis desconocida que incluye la hipótesis de

un origen mesoblástico (1,2,5,7,10).

Además de la fusión genética, se debe demostrar para concluir el diagnóstico, la coexpresión inmunohistoquímica para músculo desde el grupo de los ordenadores genéticos del músculo MYO D, hasta marcadores de proteínas del músculo desmina en el 100% de los casos (1) o filamentos contráctiles, este caso fue positivo para la desmina, coexpresando filamentos intermediarios y del citoesqueleto propio de los epitelios como el ema o queratinas de diferentes pesos saturadas o no, positivas en este caso en coctel policlonal y el ema y marcadores neuroectodérmicos nerviosos o de neurogránulos siendo este caso positivo para la enolasa; demostrando así coexpresividad diferenciación divergente y que se traduce en la ultraestructura y la fusión genética mencionada.

CASO 2

Hombre de 23 años de edad a quien en cuatro meses de evolución de una enfermedad consistente en tos y disnea progresiva, se le encuentra en los RX de tórax múltiples masas parenquimatosas pulmonares, sin antecedentes ni síntomas adicionales. Se plantea como diagnóstico diferencial una enfermedad infecciosa paracoccidiomicosis u otra micosis, tuberculosis, o una posible enfermedad granulomatosa, sarcoidosis y/o de depósito como la amiloidosis, también una posible neumonía masiva no resuelta y desde luego una neoplasia, posiblemente linfoma.

Con el actual tratamiento de esta patología pulmonar donde se observa un tumor de células pequeñas, redondas y azules, que plantea como posibilidad un linfoma, ese mismo día se practica un mielograma y una biopsia de médula ósea

(figura 2) donde se ven rosetas metastásicas de un tumor de células pequeñas, redondas y azules. La citometría de flujo descarta un linfoma y se encuentra una población CD 56 positiva.

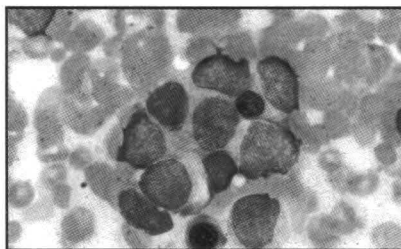


Figura 2. Metástasis a médula ósea.

El problema diagnóstico es un joven de sexo masculino con una enfermedad metastásica masiva sin primario conocido, que no es linfoma pero de célula pequeña, redonda y azul que forma rosetas en la médula ósea, y una población en la citometría de flujo CD 56 positiva, que es un marcador de células NK, pero también de células neuroblásticas, neuroectodérmicas, neuroendocrinas, normales, hiperplásicas o neoplásicas (Figura 3) (9).

El paciente fallece al día siguiente y en la autopsia, además, de las metástasis masivas pulmonares, hay un nódulo tumoral histológicamente idéntico en el páncreas, lo que plantea el problema de un primario pancreático o una enfermedad metastásica sin primario conocido, más si estamos en el grupo de neoplasias con el más alto índice de autopsias donde no se encuentra primario.

Una enorme batería de marcadores se utilizaron siendo todos negativos excepto una dudosa positividad a la gastrina, lo que habría solucionado el caso como un primario en el páncreas.

Ante esta duda, el CD 56 positivo en el congelado y en la citometría de flujo,

tiene valor en un tumor de células pequeñas, redondas y azules como marcador de célula linfoma NK o de un carcinoma neuroendocrino, (9) pero la clínica y el resto de marcadores nos descarta el linfoma, luego la posibilidad de demostrar el origen neuroendocrino (9,10) tiene que ser por un marcador propio del neurogránulo, la cromogranina A (8) que fue negativo en nuestro caso como sucede en el 60% de los carcinomas de células pequeñas, (8) la ultraestructura que no muestra ocasionales neurogránulos y es su utilización más recomendada como herramienta de diagnóstico en estos tumores, donde además se demuestra la heterogeneidad de estos tumores y diferenciación divergente (5,10-13). Otra técnica es la de cultivos y co-cultivos con estimulación mitogénica y por ultraestructura o inmunohistoquímica ver la heterogeneidad tumoral o las diferentes líneas de diferenciación divergentes o no presentes (6) y las sondas de gastrina u otras hormonas donde se demostraría un posible origen pancreático por PCR (11). Sin embargo, el CD 56 condicionado a la morfología fue argumento suficiente para concluir el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas, neuroendocrino, metastásico a pulmón, médula ósea y con una probabilidad primaria del páncreas.

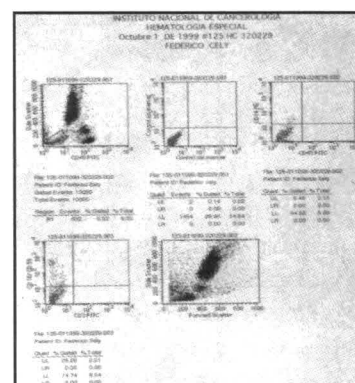


Figura 3. Citometría de flujo celular CD 56 +.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Ordoñez N.** Desmoplastic small round cell tumor. *AmJ Sur Path* 1998; 22 (11): 1303-1313.
2. **Adsay V.** Primary desmoplastic small cell tumor of soft tissue and bone of the hand. 3 *Am J Sur Path* 1999; 22 (11): 1408-1413.
4. **Lopez M.** Documentation of *ews* gene rearrangements by fish in frozen section of ewing's sarcoma *AmJ Sur Path* 1999; 23(3)309-315.
5. **Lombarth B.** Histology immunohistochemistry and electron microscopy of small round cell tumor *Seminars in Path* 1996; 13 (3)153-170.
6. **Lombarth B.** Cytogenetic and tissue culture coculture tissue of small round cell tumor *Sem Diag Path* 1996; 13 (3) 171-183.
7. **Leushner IVE.** Desmoplastic small round cell tumor. *Sem Diag Path* 1996; 13(3)183-203.
8. **Totsch M.** Immunohistochemistry demonstration of bcromogranin A and B in neuroendocrine tumor. *Hum Path* 1992; 23:312-316.
9. **Kaufmann O.** Utility of 123C3 monoclonal antibody against cd56 (NCAM) of the diagnosis of small cell carcinoma on paraffin sections. *Hum Path* 1997; 28:1373-1378.
10. **Travis W.** Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. 1998; 29:272-279.
11. **Mierau G.** Role of electron microscopy and other especial techniques in the diagnosis of childhood round cell tumors. *Hum Pathol* 1998; 19:1347-1355.
12. **Hammond EH.** Neuroendocrine carcinomas role of immunohistochemistry and electron microscopy. *Hum Path* 1998; 29:1367-1371.
12. **Ordoñez N.** Electron microscopy in tumor diagnosis. *Hum Path* 1998; 29:1403-1411.