

## Médica Sur

Volumen **11**  
Volume

Número **1**  
Number




Enero-Marzo **2004**  
January-March

*Artículo:*




### Tumor de células pequeñas redondas y azules: abordaje diagnóstico

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

# Tumor de células pequeñas redondas y azules: abordaje diagnóstico

Francisco José Paz-Gómez\*

## Resumen

La familia del tumor de células pequeñas, redondas y azules (TCPRA) es un grupo de neoplasias de apariencia primitiva o embrionaria que carecen de criterios morfológicos precisos que permitan su identificación específica. Este término se reserva para las neoplasias en niños, adolescentes y adultos jóvenes que involucran sistema esquelético y tejidos blandos e incluyen diversas estirpes biológicas. Como consecuencia de sus rasgos morfológicos comunes, estas neoplasias poseen problemas en el diagnóstico diferencial para el patólogo y se han vuelto un modelo para el desarrollo de nuevos sistemas no morfológicos para el diagnóstico. Esa revisión está enfocada a revisar los aspectos básicos en los sistemas de diagnóstico y trata de explicar a todos los no patólogos la complejidad en la evaluación de esta lesión y la importancia de contar con canales de comunicación con el clínico asociado a un buen estudio del caso.

**Palabras clave:** Tumor, pequeña, redonda, pediátrico, diferencial, diagnóstico, patología.

## Abstract

*The small-round cell tumor (SRCT) family is a diverse group of neoplasms that are primitive or embryonal in appearance and, therefore, haven't any particular morphologic features that would allow precise identification. This designation is usually reserved for neoplasms of children, adolescents and young adults that involve skeletal system or soft tissue and include members of diverse groups. As consequence of their common morphologic traits, these neoplasms often pose difficult differential diagnostic problems for pathologist and have become a model system for non-morphologic approaches to diagnosis. This review focus on pearls in the diagnostic systems and try to explain to all non-pathologist the complexity in the evaluation of this lesion and the importance to have communication channels with the clinician and a good case approach.*

**Key words:** Tumor, small, round, pediatrics, differential, diagnostic, pathology,

## Generalidades

Tumor de células pequeñas redondas y azules (TCPRA) es el nombre dado a un grupo de neoplasias altamente malignas que ocurren predominantemente en la edad pediátrica. Aunque este término puede ser aplicado a neoplasias del adulto, como el carcinoma de células pequeñas de pulmón, el término se ha asociado más al cáncer pediátrico.<sup>1</sup> Su nombre deriva del aspecto primitivo o embrionario altamente celular de grandes áreas de núcleos azul oscuro con escaso citoplasma con la tinción de hematoxilina-eosina (*Figura 1*) y que carecen de marcadores morfológicos que faciliten su identificación específica, ya que incluye una amplia variedad de neoplasias desde linfoma no Hodgkin, sarcomas y neoplasias epiteliales poco diferenciadas (*Cuadro I*).

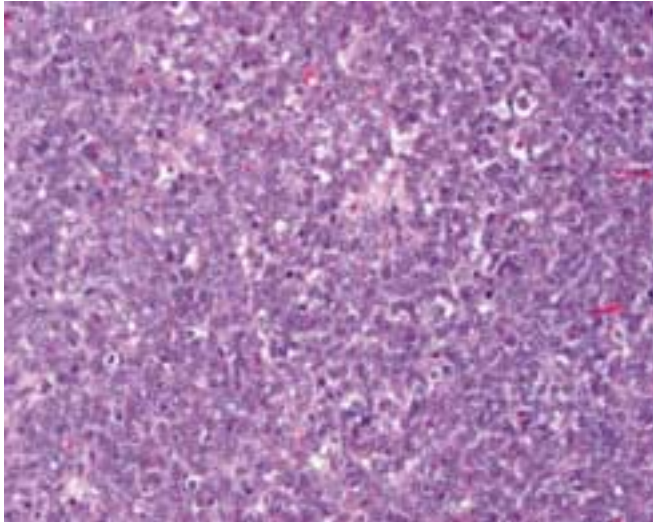
Estos tumores constituyen cerca del 20% de los tumores de órganos sólidos en la población pediátrica y

debido a su patrón morfológico plantea al patólogo problemas en cuanto al diagnóstico diferencial al analizarlos con microscopia de luz, motivo por el cual se debe recurrir a métodos no morfológicos para su determinación, como el inmunofenotipo y el análisis genético.<sup>1</sup> El diagnóstico diferencial del TCPRA se ha vuelto complejo en los últimos años y continúa siendo una de las áreas más complejas y con mayores conflictos al momento de definir un diagnóstico preciso para un tratamiento eficaz.

Se han utilizado siete parámetros para la evaluación de los TCPRA que incluyen las características clínicas del padecimiento, la identificación del sitio primario de origen, el patrón que siguen las metástasis, las características microscópicas, el perfil de inmunohistoquímica, las imágenes ultraestructurales y los hallazgos genéticos. Los primeros cuatro parámetros brindan pistas importantes para el diagnóstico en tanto que los últimos tres parámetros otorgan criterios definitivos para definir el diagnóstico.<sup>2,3</sup>

En esta revisión de la literatura se intentarán definir los pasos y conductas para realizar un diagnóstico preciso en los TCPRA y lograr mejoras francas en el tratamiento de los pacientes.

\* Departamento de Anatomía Patológica de Médica Sur. Fundación Clínica Médica Sur.



**Figura 1.** Aspecto morfológico de un TCPRA. (Tinción de hematoxilina-eosina, 20x).

### Características clínicas

La mayoría de los TCPRA afectan en la misma proporción ambos sexos, el TCPRA-Desmoplásico (TCPRA-D) es más frecuente en hombres que en mujeres y el sarcoma de Ewing/Tumor neuroectodérmico primitivo (SE/TNEP) ocurre principalmente en pacientes caucásicos.

Cerca del 50% de los neuroblastomas (NB) usualmente se diagnostican a los 2 años de edad ya que a los 5 años se han diagnosticado el 90% de ellos, siendo aproximadamente congénitos el 25%. El estesioblastoma (ESB) se origina raramente en la niñez temprana, el 90% de estos tumores se originan cerca de los 10 años de edad.

El SE/TNEP y el rhabdomyosarcoma alveolar (RMS-A) son tumores que se originan con mayor frecuencia en adolescentes y jóvenes adultos al igual que el TCPRA-D, el sarcoma sinovial (SS) y el condrosarcoma mixoide (CS-M). El carcinoma de células de Merkel (CCM) que corresponde a un tumor neuroendocrino primario de piel casi nunca se ve antes de la sexta década de la vida.<sup>4</sup>

El NB generalmente sigue la distribución de los ganglios simpáticos y puede encontrarse en cualquier punto entre la base del cráneo y la pelvis en una posición cercana a la línea media, cerca de la mitad de los casos ocurren en retroperitoneo debido a su origen en glándula suprarrenal. El ENB se localiza en

**Cuadro I.** Tumores incluidos en el diagnóstico diferencial de los tumores de células pequeñas redondas y azules.

1. Sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico primitivo (SE/TNEP)
2. Neuroblastoma (NB)
3. Estesioblastoma (ENB)
4. Rhabdomyosarcoma alveolar (RMS-A)
5. Linfomas no-Hodgkin (LNH)
6. Tumor de células pequeñas redondas y azules desmoplásico (TCPRA-D)
7. Sarcoma sinovial poco diferenciado (SS)  
Osteosarcoma de células pequeñas (OCP)
8. Condrosarcoma mesenquimal (CS-M)
9. Tumor de células pequeñas redondas y azules no clasificable (TCPRA-NC)
10. Tumor de células germinales
11. Blastomas órgano-específicos:
  - a. Tumor de Wilms (Nefroblastoma)
  - b. Hepatoblastoma
  - c. Sialoblastoma
  - d. Pancreatoblastoma
  - e. Blastoma pleuropulmonar

la cavidad nasal originado de la placa olfatoria. El SE/TNEP predomina en los tejidos blandos de la región paraespinal y las extremidades. El RMS-A puede originarse en cualquier parte del cuerpo aunque predomina en tres regiones: cabeza y cuello, tracto genitourinario y porción proximal y distal de las extremidades. El RMS-A es frecuentemente una neoplasia profunda que afecta los tejidos blandos de las extremidades y el periné. El TCPRA-D predomina asociado a superficies serosas, más frecuentemente intra-abdominal involucrando el peritoneo. El SS y el CS-M son tumores que se afectan los tejidos blandos de las extremidades y en el caso del CS-M también en meninges. El CCM es más frecuente en piel de la región céfalica.<sup>5</sup>

### Pasos en el abordaje diagnóstico

Antes de revisar los componentes del abordaje diagnóstico se debe saber que el estudio en la mayoría de los casos debe de comenzar con microscopia de luz convencional en el contexto de una historia clínica completa y seguimiento del caso.<sup>2,6</sup>

La histología brinda más información que cualquier otra técnica diagnóstica y es el estándar sobre el cual los otros métodos deben ser comparados.<sup>3</sup>

El procedimiento diagnóstico debe empezar con la revisión histológica del corte congelado transoperatorio tomado de un fragmento de la biopsia para determinar la adecuación del tejido para su estudio y solicitar más en caso necesario.<sup>7</sup>

Una vez que se considera adecuado el tejido para su estudio se continúa el protocolo. La prioridad del estudio es tomar tejido suficiente para su fijación e inclusión en parafina para el estudio de los cortes histológicos de rutina y para la inmunohistoquímica. Si existe tejido disponible, se decidirá su utilización sobre la base de las sospechas clínicas unidas a los hallazgos en los cortes de rutina. En casos óptimos se debe de almacenar por lo menos 100 mg de tejido viable no fijado para congelarlo y almacenarlo en un contenedor a -80 grados centígrados o en nitrógeno líquido para la realización potencial de estudios genéticos y moleculares, puede utilizarse para este propósito el tejido utilizado para el corte congelado y la decisión de iniciar el estudio genético y molecular deberá tomarse hasta que sean evaluados los cortes teñidos en HE de rutina y la batería de estudios de inmunohistoquímica, de esta manera el tejido utilizado puede servir para el aislamiento de ácidos nucleicos y proteínas para determinaciones de translocaciones específicas, rearrreglos génicos o análisis de amplificación o pérdidas génicas.<sup>3,8</sup> También en base a la disponibilidad de tejido puede almacenarse para microscopia electrónica y citogenética. Sin embargo, en la mayor parte de los casos de TCPRA se obtiene un diagnóstico específico con la utilización del tejido procesado para rutina y congelado.

### A. Aspectos histopatológicos generales

- Patrón de crecimiento

La morfología continúa siendo el eje central o estándar de oro para el diagnóstico de los TCRPA.<sup>3</sup> El estudio histopatológico debe iniciarse con microscopia de luz con aumentos panorámicos para identificar los patrones de crecimiento del tumor (*Cuadro II*).

**Cuadro II. Patrón de crecimiento y diagnóstico de TCPRA.**

Patrón de crecimiento	Tipo de tumor
Difuso	LNH, SE/TNEP
Anidado	CSM, CCM
Cuernos de alce	NB, TCPRA-D, CCM
Alveolar	SS, CS-M
Fusiforme fasciculado	RMS-A SS, CS-M, RMS

LNH. Linfoma no Hodgkin, SE/TNEP. Sarcoma de Ewing/Tumor neuroectodérmico primitivo, CSM. Condrosarcoma mixoide, CCM. Carcinoma de células de Merckel, SS. Sarcoma sinovial, RMS-A. rabdomiosarcoma alveolar, RMS. Rabdomiosarcoma, NB. Neuroblastoma, TCPRA-D. tumor de células pequeñas redondeas y azules desmoplásico.

- Imágenes histopatológicas

En el *cuadro III* se correlacionan ciertos tipos de hallazgos con los diferentes tipos de TCPRA

### B. Inmunohistoquímica

Es uno de los componentes clave en el estudio de estas lesiones, especialmente si se analizan de la mano con los hallazgos morfológicos. Uno de los perfiles más prácticos para el estudio se muestra en el *cuadro IV*. En el caso de las lesiones linfoides, la subclasificación y tipificación de la lesión quedan fuera del propósito de esta revisión. Es importante saber que estos marcadores de inmunohistoquímica se caracterizan por tener una buena sensibilidad, sin embargo, la especificidad es pobre y para evitar errores, cualquier batería de inmunohistoquímica debe desarrollarse a la par con otros marcadores de diferenciación.

**Producto del GEN MIC2 (CD99).** CD99 representa una glicoproteína de superficie codificada por el gen pseudo-autosómico MIC2 que se localiza en el brazo corto de los cromosomas sexuales X y Y y juega un rol trascendental en el diagnóstico diferencial de los TCRPA.<sup>9-11</sup> Se expresa preferentemente en los tumores que pertenecen al grupo del SE/TNEP.<sup>12</sup> Sin embargo, como todos los marcadores de inmunohistoquímica, no es específico.<sup>13</sup> Las neoplasias que pueden expresar CD99 son muchas, más prácticamente la

**Cuadro III. Asociación entre patrones histológicos y TCPRA**

Hallazgos	Tipo de TCPRA
Necrosis extensa	NB, SE/TNEP
Calcificación	SS, NB, CS-M
Estroma mixoide	RMS
Estroma desmoplásico	TCPRA-D
Cielo estrellado	LNH, NB
Formación de osteoide	CS-M
Células gigantes multinucleadas	RMS-A
Células ganglionares	NB
Cartílago bien diferenciado	CS-M
Colágeno denso (Pseudo-osteoide)	SS
Nidos, túbulos, glándulas	SS, TCPRA-D
Rosetas bien definidas	NB
Rosetas mal definidas	SE/TNEP
Fondo fibrilar	NB
Diseminación pagetoide	CCM

LNH. Linfoma no Hodgkin, SE/TNEP. Sarcoma de Ewing/Tumor neuroectodérmico primitivo, CSM. Condrosarcoma mixoide, CCM. Carcinoma de células de Merckel, SS. Sarcoma sinovial, RMS-A. rabdomiosarcoma alveolar, RMS. Rabdomiosarcoma, NB. Neuroblastoma, TCPRA-D. tumor de células pequeñas redondeas y azules desmoplásico.

posibilidad de confusión diagnóstica se restringe a pocos tumores de células pequeñas y redondas. Se expresa consistentemente en más del 60% del SS.<sup>14</sup> Cerca del 20% de los SS pueden presentar una morfología indiferenciada de células pequeñas que se sobrepone a la categoría del SE/TNEP.<sup>15</sup> Otra lesión que puede sobreponerse tanto con SE/TNEP como con SS indiferenciado es el CS-M. muchos de estos CS-M expresan CD99.<sup>16</sup> CCM expresa CD99 hasta en el 30% de los casos haciendo muy difícil diferenciarlo de un SE/TNEP primario de piel.<sup>17,18</sup> Se ha documentado que el linfoma linfoblástico también expresa el producto del gen MIC2, sin embargo cuando se evalúa con la coexpresión de otros marcadores linfoides facilita su distinción.

**Marcadores miogénicos.** La identificación de marcadores miogénicos es muy útil en el diagnóstico diferencial del RMS-A. un ejemplo es la desmina, un filamento intermedio del citoesqueleto de 53 kD tanto de las fibras de músculo liso como del estriado que se expresa en más del 90% de los RMS-A y representa uno de los marcadores más útiles en estas situaciones.<sup>19</sup> Aunque no es un marcador específico para sarcomas de origen miógeno. Un patrón de tinción con punto paranuclear (dot-like) representa una de las características del TCPRA-D. El RMS-A expresa de forma variable otros marcadores biogénicos como actina músculo específico (HHF35),<sup>20,21</sup> actina sarcomérica, miosina, mioglobina, etc.; sin embargo, su utilidad diagnóstica se ve disminuida por el hecho de que, a excepción de la actina músculo específico, muchos de estos marcadores son poco sensibles.<sup>22</sup>

El marcador de inmunohistoquímica más importante para el marcaje de diferenciación hacia fibras de músculo estriado es la miogenina, producto del gen MYF4 y la cual es una proteína involucrada en las

fases tempranas de la diferenciación hacia músculo estriado y ha probado ser, hasta estos días, ser un marcador sensible y específico para RMS.<sup>23</sup> En tejido incluido en parafina, la miogenina ha probado ser más sensible que la igualmente específica MyoD1, otro producto génico involucrado en la iniciación de la diferenciación del músculo esquelético que ha probado ser de gran utilidad en tejido congelado.<sup>23</sup>

**Marcadores epiteliales.** La demostración inmunohistoquímica de diferenciación epitelial es importante tanto en SS poco diferenciado como en TCPRA-D. Debemos recordar que los anticuerpos anti-citoqueratinas no se expresan en más del 50% de los SS poco diferenciados y que la citoqueratina de alto peso molecular es más sensible que la de bajo peso molecular para estos objetivos. Debido a esto, el antígeno epitelial de membrana (EMA) ha probado ser por mucho el más sensible reaccionando en muchos casos de SS poco diferenciado incluyendo aquellos negativos a citoqueratinas. La positividad de EMA tanto de citoqueratinas se observa en la gran mayoría de los TCPRA-D como parte de su distintivo inmunofenotipo polifenotípico que incluye marcadores miogénicos y neuroendocrinos. En casos raros se observa positividad para citoqueratinas en RMS-A y en cerca del 20% del SE/TNEP.<sup>24</sup>

Las citoqueratinas se expresan en gran parte de los CCM y hace poco se ha demostrado que la citoqueratina-20 representa un marcador más sensible para ello.<sup>25</sup> Debido a que el CCM expresa en algunos casos CD99, una sobreposición inmunofenotípica completa con SE/TNEP primario de piel puede ocurrir en muy raras ocasiones haciendo en estos casos extremadamente útil el análisis genético.

**Marcadores neuroectodérmicos.** Se han utilizado para separar SE de TNEP en casos de lesiones

Cuadro IV. Perfil de inmunohistoquímica de los TCPRA.

CD99	DES	Miogen	CK20	CK-BPM	CD45	SIN	EMA
SE/TNEP	95%			20%	20%	5%	
RMS-A	5%	95%	+ 90%				
TCPRA-D		80%		90%		5%	95%
SS				50%			90%
CS-M	95%						
CCM	10%			+ 95%	+ 95%		90%
LNH	LCT				- 1%	90%	

LNH. Linfoma no Hodgkin, SE/TNEP. Sarcoma de Ewing/Tumor neuroectodérmico primitivo, CSM. Condrosarcoma mixoide, CCM. Carcinoma de células de Merkel, SS. Sarcoma sinovial, RMS-A. rabdomiosarcoma alveolar, RMS. Rabdomiosarcoma, LCT. Linfoma de células T, DES. Desmina, MIOGEN. Miogenina, CK20. citoqueratina 20, CK-BPM. Citoqueratinas de bajo peso molecular, SIN. Sinaptofisina, EMA. Antígeno epitelial de membrana.

bien diferenciadas del grupo del SE/TNEP. Para esto se ha utilizado Leu-7, sinaptofisina, cromogranina, proteína S-100 y PGP9.5. El marcador de diferenciación neuronal más sensible es la enolasa neuronal específica (ENS) y tiende a ser positivo en muchos casos de TNEP. Desgraciadamente, la especificidad de ENS es tan pobre que su utilidad diagnóstica ha probado ser mínima en estos casos.

### Otros marcadores utilizados

La expresión nuclear de la proteína del tumor de Wilms-1 (WT-1) parece estar restringida al TCPRA-D y predice la presencia de la translocación EWS-WT1 con alta sensibilidad y especificidad. En casos de SE/TNEP es negativo lo que nos puede ayudar como un marcador confiable en los casos de sobreposición en el inmunofenotipo.

Un candidato potencialmente útil es el NB84, un anticuerpo monoclonal producido por las células del NB. Además de ser positivo en los casos de NB, ha teñido el 20% de los SE/TNEP y el 50% de los TCPRA-D en los que ha sido probado.<sup>20</sup>

### C. Genética (Cuadro V)

**Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo.** El trastorno cariotípico principal es la t(11;22) con algunas variantes conocidas t(21;22), t(7;22) y t(1;16) como asociados.<sup>26</sup> El resultado de la t(11;22) es la fusión del gen EWS con FLI1 (siglas de Friend Leukemia virus Integration site 1), un factor de transcripción truncado en 11q24 que pertenece a la familia ETS (avian Erythroblastosis virus Transforming Sequence) resulta en una conversión oncogénica del gen EWS. El gen EWS contiene un dominio

unido al RNA en la porción C-terminal y una región con propiedades de activación transcripcional. Las otras translocaciones que ocurren en menos del 10% de los casos también resultan en fusión entre EWS y un miembro de la familia ETS como ERG (ETS related gene) en cromosomas 21 y ETV1 (ETS translocation variant 1) en 7q22.

Estos rearrreglos específicos del tumor no sólo han demostrado ser útiles para el diagnóstico de rutina además de otorgar información pronóstica además de significar objetivos de estrategias terapéuticas futuras. Sin embargo, el concepto de que la citogenética no es 100% específica lentamente gana aceptación, esto debido a que la translocación del SE se ha detectado en algunos casos de RMS-A. de tal manera que los sarcomas polifenotípicos con t(11;22) deben sugerir prudencia además de que los datos resultados de la genética molecular deben siempre interpretarse a la mano de la morfología.

**Rabdomiosarcoma alveolar.** De los diferentes tipos conocidos de rabdomiosarcoma, el alveolar es el que entra al diagnóstico diferencial de los TCPRA y que puede ser caracterizado tanto citogenética como molecularmente. Se han involucrado dos translocaciones del cromosoma 13 con los cromosomas 1 ó 2. El gen involucrado del cromosoma 13 es el gen FKHR (ForK Head Related Gene) que es un factor de transcripción, y los genes involucrados de los cromosomas 1 y 2 son de la familia PAX (PAired Box), PAX 7 en el cromosoma 1 y PAX 3 en el cromosoma 2.<sup>27</sup> El resultado de las translocaciones es un gen de fusión con su producto quimérico. La proteína quimérica FKHR-PAX3 es un potente activador de transcripción (10 a 100 veces más potente que PAX3 por si solo) y que activan al gen MET que codifica un receptor involucrado en el crecimiento.<sup>28</sup> Es interesante saber que, la variante sólida del RMS-A que carece del patrón alveolar característico, muestra el patrón de t(2;13) haciendo el análisis extremadamente útil en casos difíciles.<sup>29,30</sup>

**Tumor de células pequeñas redondas y azules desmoplásico.** Se caracteriza por una translocación recíproca t(1;22)(p13;q12) donde el gen WT1 se une con el gen EWS resaltando en la activación oncogénica.<sup>31</sup> Su unión se traduce en un factor de transcripción muy potente que se sobrepone a los genes regulados de WT1 como el caso del factor de transcripción derivado de plaquetas (PDGFA), que es un factor de crecimiento de fibroblastos muy potente relacionado al TCPRA-D.<sup>32</sup>

Cuadro V. Citogenética y genética molecular de los TCPRA.

Translocación	Tumor	GEN afectado
T(11;22)(q24;q12)	SE/TNEP	FLI1(11q24)EWS(22q12)
T(21;22)(q22;q12)	SE/TNEP	ERG(21q22)EWS(22q12)
t(7;22)(p22;q12)	SE/TNEP	ETV1(7p22)EWS(22q12)
T(17;22)(q22.2;q12)	SE/TNEP	E1A-F(17q22.2)EWS(22q12)
t(2;13)(q35;q14)	RMS-A	PAX3(2q35)FKHR(13q14)
t(1;13)(p36;q14)	RMS-A	PAX7(1p36)FKHR(13q14)
t(x;18)(p11.2;q11.2)	SS	SYT(18q11.2)SSX1(Xp11.2)SSX2(Xp11.2)
T(11;22)(p13;q12)	TCPRA-D	WT1(11p13)EWS(22q12)

SE/TNEP. Sarcoma de Ewing/Tumor neuroectodérmico primitivo, SS. Sarcoma sinovial, RMS-A. rabdomiosarcoma alveolar, TCPRA-D. tumor de células redondas pequeñas y azules desmoplásico

**Sarcoma sinovial.** Todos los subtipos del SS se caracterizan por la translocación recíproca t(X;18) (p11.2;q11.2) que permite la fusión molecular del gen SYT (SYnovial Sarcoma Translocation) del cromosoma 18 con los genes llamados SSX1 (Synovial Sarcoma X breakpoint) y SSX2 del cromosoma X.<sup>33,34,38</sup> El SSX1 se asocia más al SS bifásico y representa un factor pronóstico negativo. Estas translocaciones permiten la formación de proteínas quiméricas. Hasta hace poco la translocación X;18 se consideró altamente específica para el diagnóstico de SS. Sin embargo ya ha sido detectada en otros sarcomas de partes blandas como el tumor de la vaina del nervio periférico maligno, sin embargo deberemos esperar la confirmación de los resultados.<sup>35-37</sup>

#### D. Imágenes ultraestructurales

Los estudios ultraestructurales juegan un papel importante en el trabajo diagnóstico del TCPRA por lo que se recomienda el almacenar tejido en la medida de lo posible en glutaraldehído al 2.5% (para la preservación proteica) seguido de solución buffer de cacodilatos.

Los principales hallazgos de ultraestructura se resumen en el *cuadro VI*.

#### Conclusiones

Mientras que la genética ha aportado gran ayuda para el diagnóstico diferencial el TCPRA, debemos tener en cuenta que mientras más sarcomas sean estudiados a nivel molecular, los datos moleculares se volverán más inespecíficos de lo que creemos hasta estos días. Similar a otras pruebas diagnósticas, como la microscopia electrónica o la inmunohistoquímica, se ha demostrado que la especificidad absoluta no existe. Sin embargo, al estudiar todas estas herramientas en conjunto apoyados con la morfología, la clínica y el análisis genético contaremos con la herramienta diagnóstica más poderosa.

**Cuadro VI. Imágenes diagnósticas ultraestructurales de los TCPRA.**

Tumor	UIC	LE	GLUC	GNS	MIOF
NB	+	-	-	+	-
RMS	-	+	+	-	+
SE/TNEP	+	-	+	±	-
LNH	-	-	-	-	-

NB. Neuroblastoma, RMS. Rbdomiosarcoma, SE/TNEP. Sarcoma de Ewing/Tumor neuroectodérmico primitivo, LNH. Linfoma no Hodgkin. UIC. Uniones intercelulares, LE. Lamina externa, GLUC. Glucógeno, GNS. Gránulos neurosecretores, MIOF. Miofilamentos

#### Referencias

- Miettinen M. *Small round cell tumor*. In Soft tissue tumors. Churchill-Livingston. Philadelphia Pennsylvania. 2003: 427-462.
- Stocker JT, Mosijcauk AD. Handling of pediatric tumor. *Am J Clin Pathol* 1998; 109 (Suppl1): S1-S3.
- Joshi VV. Approach to small round cell tumors of childhood. *Pathol Case Rev* 2000; 5: 26-41.
- Landis SH. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
- Handbook of Surgical Oncology*. Md. Anderson Cancer Center. Lippincott Williams & Wilkins. 2000. USA.
- Gerald WL. A practical approach to the differential diagnosis of small round cell tumors of infancy using recent scientific and technical advances. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 87-97.
- Barth RJ Jr, Merino MJ, Solomon D, Yang JC, Baker AR. Prospective study of the value of core needles biopsy and fine needle aspiration in the diagnosis of soft tissue masses. *Surg* 1992; 112: 536-543.
- Dei Tos AP, Dal Cin P. The role of cytogenetics in the classification of soft tissue tumors. *Virchows Arch* 1997; 431: 83-94.
- Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Gadner H, Salzer-Kuntschik M. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991; 67: 1886-1893.
- Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D, Liu XF, Triche TJ, Denny CT. A second Ewing sarcoma translocation t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor ERG. *Nature Genet* 1994; 6: 141-155.
- de Alava E, Ladanyi M, Rosai J, Gerald WL. Detection of chimeric transcripts in desmoplastic small round cell tumor and related developmental tumors by reverse transcriptase polymerase chain reaction. A specific diagnostic essay. *Am J Pathol* 1995; 147: 1584-1591.
- Stevenson AJ. CD99(p30/32MIC-2) neuroectodermal/Ewing's sarcoma antigen as an immunohistochemical marker. Review of more than 600 tumors and the literature experience. *Appl Immunohistochem Molecul Morphol* 1994; 2: 231-240.
- Halliday BE, Slagel DD, Elsheikh TE, Silverman JF. Diagnostic utility of MIC-2 immunocytochemical staining in the differential diagnosis of small blue cell tumors. *Diagn Cytopathol* 1998; 19: 410-416.
- Dei Tos AP. Immunohistochemical demonstration of p30/32MIC2 (CD99) in synovial sarcoma. A potential cause of diagnostic confusion. *Appl Immunohistochem* 1995; 3: 168-173.
- Folpe AL, Schmidt RA, Chapman D, Gown AM. Poorly differentiated synovial sarcoma. Immunohistochemical distinction from primitive neuroectodermal tumors and high grade malignant peripheral nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 673-682.
- Granter SR, Renshaw AA, Fletcher CD, Bhan AK, Rosenberg AE. CD99 reactivity in mesenchymal chondrosarcoma. *Hum Pathol* 1996; 27: 1273-1276.
- Hasegawa SL, Davison JM, Rutten A, Fletcher JA, Fletcher CD. Primary cutaneous Ewing's sarcoma: Immunophenotypic and molecular cytogenetic evaluation of five cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 2: 310-318.
- Nicholson SA, McDermott MB, Swanson PE, Wick MR. CD99 and cytokeratin-20 in small cell and basaloid tumors of the skin. *Appl Immunohistochem Molecul Morphol* 1999; 7: 260-265.



19. Miettinen M, Lehto VP, Badley RA, Virtanen I. Alveolar rhabdomyosarcoma: Demonstration of the muscle type of intermediate filament protein, desmin, as a diagnostic aid. *Am J Pathol* 1982; 108: 246-251.
20. Miettinen M, Chatten J, Paetau A, Stevenson A. Monoclonal antibody NB84 in the differential diagnosis of neuroblastoma and other small round cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 327-332.
21. Schmidt RA, Cone R, Haas JE, Gown AM. Diagnosis of rhabdomyosarcoma with HHF35, a monoclonal antibody directed against muscle actins. *Am J Pathol* 1988; 131: 19-28.
22. Tobar A, Avigad S, Zoldan M, Mor C, Goshen Y, Zaizov R. Clinical relevance of molecular diagnosis in childhood rhabdomyosarcoma. *Diagn Molecul Pathol* 2000; 9: 9-13.
23. Wang NP, Marx J, McNutt MA, Rutledge JC, Gown AM. Expression of myogenic regulatory proteins (myogenin and MyoD1) in small blue round cell tumors of childhood. *Am J Pathol* 1995; 147: 1799-1810.
24. Gu M, Antonescu CR, Guiter G, Huvos AG, Ladanyi M, Zakowski MF. Cytokeratin immunoreactivity in Ewing's sarcoma: Prevalence in 50 cases confirmed by molecular diagnostic studies. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 410-416.
25. Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY, Chan JB, Lau AL. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell primary cutaneous carcinoma and salivary gland cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 226-234.
26. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ et al. The Ewing family tumors. A subgroup of small round cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994; 331: 249-299.
27. Douglas EC. A specific chromosomal abnormality in rhabdomyosarcoma. *Cytogenet Cell Genet* 1987; 45: 148-155.
28. Davis RJ, D'Cruz CM, Lovell MA, Biegel JA, Barr FG. Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p35;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1994; 54: 2869-2872.
29. Galili N, Davis RJ, Fredericks WJ, Mukhopadhyay S, Rauscher FJ 3rd, Emanuel BS, Rovera G, Barr FG. Fusion of a fork head domain gene to PAX3 in the solid alveolar rhabdomyosarcoma. *Nature Genet* 1993; 5: 230-235.
30. Parham DM, Shapiro DN, Downing JR, Webber BL, Douglass EC. Solid alveolar rhabdomyosarcomas with the t(2;13). Report of two cases with diagnostic implications. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 474-478.
31. Gerald WL. Desmoplastic small round cell tumor: A recently recognized tumor type associated with a unique gene fusion. *Adv Anat Pathol* 1995; 2: 341-345.
32. De Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204-213.
33. Crew AJ, Clark J, Fisher C, Gill S, Grimer R, Chand A, Shipley J, Gusterson BA, Cooper CS. Fusion of SYT to two genes, SSX1 and SSX2, encoding proteins with homology to the Kruppel-associated box of human synovial sarcoma. *EMBO J* 1995; 14: 2333-2340.
34. Fligman I, Lonardo F, Jhanwar SC, Gerald WL, Woodruff J, Ladanyi M. Molecular diagnosis of synovial sarcoma and characterization of a variant SYT-SSX2 fusion transcript. *Am J Pathol* 1995; 147: 1592-1599.
35. Vang R, Biddle DA, Harrison WR, Heck K, Cooley LD. Malignant peripheral nerve sheath tumor with a t(x;18). *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 864-867.
36. van de Rijn M, Barr FG, Xiong QB, Hedges M, Shipley J, Fisher C. Poorly differentiated synovial sarcoma. An analysis of clinical, pathologic and molecular genetics features. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 106-112.
37. O'Sullivan MJ, Kyriakos M, Zhu X, Wick MR, Swanson PE, Dehner LP, Humphrey PA, Pfeifer JD. Nonspecificity of t(x;16) for the diagnosis of synovial sarcoma. *Mod Pathol* 2000; 13: 14<sup>a</sup>.
38. Clark J, Rocques PJ, Crew AJ, Gill S, Shipley J, Chan AM, Gusterson BA, Cooper CS. Identification of novel genes SYT and SSX involved in the t(x;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat Genet* 1994; 7: 502-507.

Correspondencia:  
 Francisco José Paz-Gómez  
 Departamento de Anatomía Patológica  
 Fundación Clínica Médica Sur.  
 Puente de Piedra No. 150  
 Colonia Toriello Guerra CP 14050  
 E-mail: fjpazg@hotmail.com

