

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume **49**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2004**

Artículo:

Utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de rabdomiosarcoma alveolar variante sólida. Informe de un caso superficial (cutáneo) localizado en el dorso de la mano

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, 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

Utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de rhabdomiosarcoma alveolar variante sólida. Informe de un caso superficial (cutáneo) localizado en el dorso de la mano

Adriana López Márquez,* Isidoro Barañón Martínez,** Carlos Ortiz Hidalgo*

RESUMEN

El rhabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica; mientras que en los adultos representa solamente un pequeño grupo de los tumores malignos. Se localiza principalmente en cabeza y cuello, aparato genitourinario y extremidades; puede presentarse en diversas partes del cuerpo, incluyendo aquellos sitios en los que no hay músculo estriado, como hueso y piel. Existen diversos tipos histológicos de rhabdomiosarcoma importantes de distinguir debido a que difieren en su comportamiento biológico. Presentamos el caso de una mujer de 18 años, con rhabdomiosarcoma alveolar variante sólida, localizado en piel y tejidos blandos superficiales de la mano. Por haber pocos casos informados con estas características, no se sabe aún si su pronóstico es equivalente al del rhabdomiosarcoma alveolar de otras localizaciones. Se comenta la importancia de la inmunohistoquímica, ya que cuando la morfología del tumor es poco diferenciada y se localiza en sitios poco comunes, como es en este caso, debe hacerse diagnóstico diferencial con diversos tumores, particularmente con los llamados “tumores de células redondas pequeñas y azules”.

Palabras clave: Rhabdomiosarcoma, rhabdomiosarcoma cutáneo, rhabdomiosarcoma alveolar, miogenina, MyoD1.

ABSTRACT

Rhabdomyosarcomas are the most common malignant soft tissue neoplasms in childhood, but account only for just a small percentage of adults sarcomas. The most common sites are the head and neck region, followed by the genitourinary tract and limbs, but may arise almost anywhere in the body, including sites where striated muscle is not normally found such as skin or bone. Primary superficial (cutaneous) rhabdomyosarcoma is a very rare presentation, with only few cases reported in the literature. Histologically, rhabdomyosarcomas fall into three main groups, the diagnosis is important because of the difference in clinical behavior. We present a case of a superficial (cutaneous) solid alveolar rhabdomyosarcoma of the hand in a 18-year old woman. We comment the importance of the immunohistochemistry in the diagnosis of rhabdomyosarcoma and its differential diagnosis with the so called “small round blue cell tumors”.

Key words: Rhabdomyosarcoma, cutaneous rhabdomyosarcoma, alveolar rhabdomyosarcoma, miogenin, MyoD1.

INTRODUCCIÓN

El rhabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la niñez. Representa el 75% de todos

los sarcomas en niños de 0-14 años¹ y constituye menos del 3% de los tumores malignos de tejidos blandos del adulto.² El rhabdomiosarcoma es un tumor maligno que se origina de células mesenquimatosas primitivas y tienen diferenciación hacia músculo esquelético. Han sido descritos en diversas partes del cuerpo, incluyendo sitios donde no hay músculo estriado.¹ En los niños se localiza predominantemente en cabeza y cuello (40%), aparato genitourinario y tejidos blandos de las extremidades (40%)^{3,4} y con menor frecuencia en tronco, órbita, intratorácico y retroperitoneo.⁴ Existe controversia sobre el sitio predominante

* Servicio de Patología Quirúrgica, Centro Médico ABC.

** Departamento de Patología Experimental, Facultad de Medicina, Campus Ciudad Mendoza, Universidad Veracruzana.

Recibido para publicación: 14/09/04. Aceptado para publicación: 30/09/04.

Correspondencia: Dr. Carlos Ortiz Hidalgo
Sur 136, núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
Tel: 52308171. E-mail: cortiz@abchospital.com

nante en adultos, aunque varios estudios han demostrado preponderancia en cabeza y cuello (42.85%), seguida de las extremidades (23.8%) y el aparato genitourinario (14.8%),² similar a los casos pediátricos.



Figura 1. Se observa la mano derecha con una lesión, en la piel del borde cubital, ulcerada y con extenso edema de toda la mano.



Figura 2. Radiografía en proyección posteroanterior de mano derecha. Se observa importante edema de tejidos blandos, con zona de ulceración hacia el dorso. Las estructuras óseas muestran destrucción de la base del segundo y tercer metacarpales, así como base y diáfisis del cuarto metacarpal y fila distal del carpo.

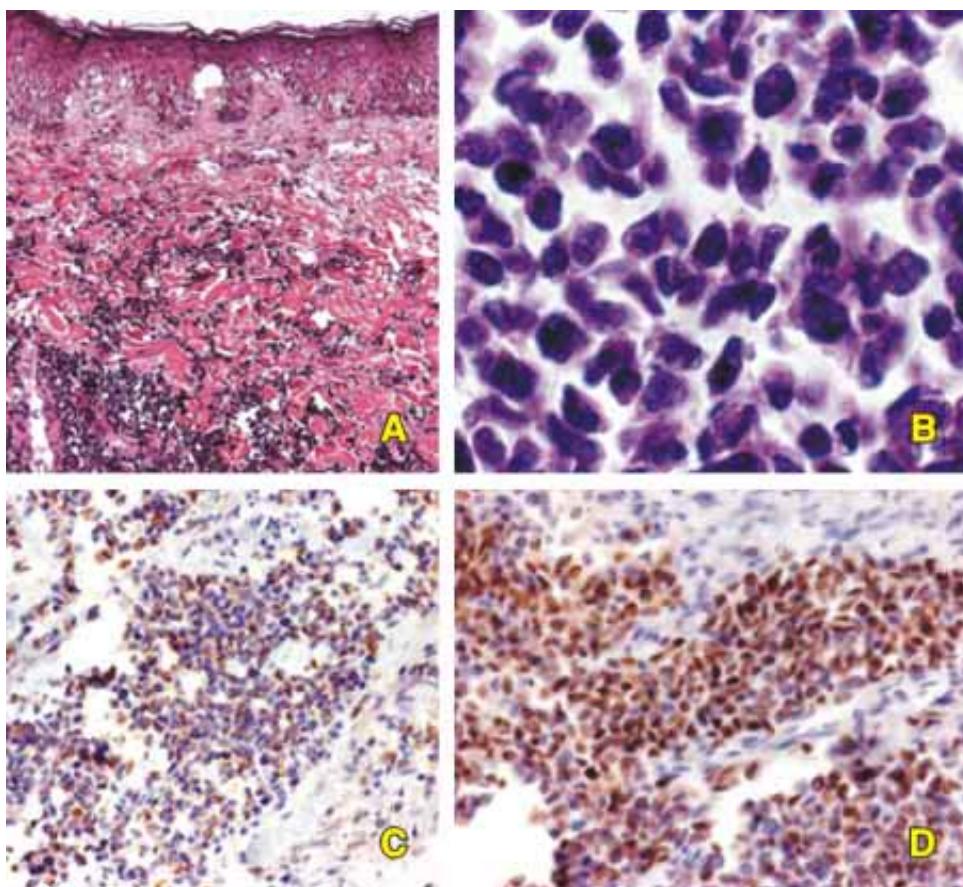
Histológicamente, se identifican varios tipos: el embrionario, el botrioides (variante del embrionario), el alveolar (con su variante sólida), el pleomórfico y los subtipos recientemente descritos como el fusocelular y el esclerosante pseudovascular; este último, por sus características inmunohistoquímicas y citogenéticas, parece ser una variante del rabdomiosarcoma embrionario.^{3,4} La distinción de subtipos de rabdomiosarcoma es importante debido a que difieren en su comportamiento biológico. El rabdomiosarcoma alveolar es más agresivo, rápidamente progresivo, con frecuencia presenta metástasis tempranas y ocasiona elevada mortalidad en comparación con el rabdomiosarcoma embrionario.⁵

El rabdomiosarcoma primario de piel es extremadamente raro, con sólo 16 casos informados en la literatura, de los que sólo cinco se registraron en adultos. El tipo histológico preponderante es el alveolar y ha mostrado localización predominante en la cara en los niños; los casos en adultos han tenido distribución variada.³ Poco se sabe sobre el pronóstico del rabdomiosarcoma primario de piel debido a que no hay informes de seguimiento a largo plazo.^{3,5}

En este trabajo presentamos un caso de rabdomiosarcoma alveolar variante sólida, en mano, con afección de piel y tejido celular subcutáneo superficial en un adulto joven. Se ilustra la importancia de la inmunomarcación en el diagnóstico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 18 años, con antecedente de síndrome de Guillain-Barré a los 10 años de edad. Se presentó con padecimiento de un mes de evolución, caracterizado por tumor en el dorso de la mano derecha, situado hacia el borde cubital, que al crecer rápidamente ocasionó inmovilidad de los dedos cuarto y quinto, así como aumento de volumen de toda la mano (*Figura 1*). A la exploración física se encontraron adenomegalias axilares, supraclaviculares y cervicales. La radiografía simple mostró importante edema de tejidos blandos, con zona de ulceración hacia el dorso; las estructuras óseas evidenciaron destrucción de la base del segundo y tercer metacarpales, así como base y diáfisis del cuarto metacarpal y fila distal del carpo (*Figura 2*). En los estudios de

**Figura 3.**

- A:** Se observa infiltración de la dermis debida a una neoplasia de células poco diferenciadas.
- B:** Las células son pequeñas, con pleomorfismo moderado, núcleo hipercromático y nucélulos ocasionales, con escasa y moderada cantidad de citoplasma.
- C:** El anticuerpo actina se observa positivo en el citoplasma de las células neoplásicas.
- D:** El anticuerpo miogenina se observa intensamente positivo en el núcleo de las células neoplásicas.

laboratorio se encontró ligera anemia, leucocitosis y deshidrogenasa láctica (LDH) elevada.

Se realizó toma de biopsia en la que histológicamente se identificó, piel delgada, infiltrada en todo el espesor de la dermis por tumor de células “redondas, pequeñas y azules”, con escaso citoplasma. Estas células formaban manto compactos intersectados por áreas de fibrosis con necrosis multifocal y abundantes mitosis. Mediante inmunomarcación, las células neoplásicas expresaron intensamente miogenina en el núcleo y actina en el citoplasma, pero fueron negativas a desmina y CD99 (*Figura 3*). Tanto por la morfología como por la inmunomarcación, el tumor correspondió a rabdomiosarcoma alveolar con patrón sólido.

La paciente fue tratada con amputación a nivel del tercio medio de antebrazo y recibió quimioterapia. Con ello se logró buena respuesta, clínicamente con regresión de las adenomegalias supraclaviculares y axilares. Actualmente se encuentra con buen estado general.

DISCUSIÓN

El rabdomiosarcoma es el tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica. En la clasificación modificada de la Organización Mundial para la Salud (OMS), el rabdomiosarcoma embrionario y el alveolar son los dos tipos más frecuentes; aunque el pleomórfico es también importante por ser el tipo histológico prevalente en adultos.^{1,2,6} Clínicamente, el cuadro se presenta determinado por el sitio en el que se ubica el tumor primario, por lo que no tiene características clínicas específicas que ayuden al diagnóstico.¹ De acuerdo con lo descrito en los pocos casos conocidos, el rabdomiosarcoma alveolar cutáneo predomina en hombres y se presenta a edades más tempranas que otros rabdomiosarcomas.⁴

El rabdomiosarcoma alveolar clásicamente presenta patrón estructural con septos fibrosos que forman nidos de células neoplásicas, que en el centro son menos cohesivas que a la periferia,

dando la apariencia de "alvéolos". Sin embargo, en la variante sólida del rabdomiosarcoma alveolar, las células no se agregan en centros poco cohesivos, y se caracteriza por presentar mantos celulares sólidos. Este diagnóstico morfológico debe sospecharse por las características citológicas de las células neoplásicas, que son redondas, "indiferenciadas" y de mayor tamaño al de la variante embrionaria. Los núcleos son hiperchromáticos con cromatina en grumos y, ocasionalmente, con nucléolo prominente. Los datos citológicos de diferenciación rabdomioblastica, como estriaciones transversales y citoplasma eosinófilo intenso, pueden estar ausentes.⁶ Por lo anterior, el diagnóstico histológico puede no hacerse de primera intención, generalmente cuando se presenta en localizaciones poco frecuentes, o cuando tiene histología poco diferenciada, como el caso que aquí presentamos.

El diagnóstico diferencial dependerá de diversos factores, como edad y sitio de presentación. Sin embargo, existen diversos tumores malignos, especialmente en el rabdomiosarcoma alveolar primario cutáneo o con afección secundaria de la piel, que deben ser considerados en el diagnóstico diferencial. Entre éstos se encuentran: el grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos/Ewing, el melanoma de células pequeñas, el carcinoma de células de Merckel, la leucemia/linfoma linfoblástica, el neuroblastoma, el carcinoma de glándula salival de células pequeñas, entre muchos otros.^{2,3}

La inmunohistoquímica representa una herramienta importante en la identificación de la línea celular de todas estas lesiones. Los anticuerpos anti desmina, actina y mioglobina han sido utilizados como marcadores musculares; sin embargo, los dos primeros no se consideran específicos debido a que se presentan en algunos tejidos normales, en tumores con diferenciación mioepitelial, con diferenciación hacia músculo liso y miofibroblástica. La mioglobina es un marcador más sensible, pues se presenta sólo en rabdomioblastos diferenciados; sin embargo, se debe tener presente que la mioglobina con frecuencia puede ser negativa en rabdomiosarcoma poco diferenciados. La actina sarcomérica sólo se presenta en

rabdomioblastos bien diferenciados y ha sido descrita ocasionalmente en leiomiosarcomas.⁴ Marcadores relativamente nuevos son la miogenina y el MyoD1, que reconocen proteínas nucleares de la familia de factores de transcripción, productos génicos que son activos en fases tempranas de la biogénesis.^{2,4,7} Estos dos marcadores son sensibles y específicos para los rabdomiosarcomas. Además, la expresión de miogenina está relacionada fuertemente con el tipo histológico. Por ejemplo, el rabdomiosarcoma alveolar es fuerte y difusamente positivo y el embrionario es menos reactivo para este marcador.^{2,4,7} Hay que tener precaución durante la interpretación de estos marcadores debido a que tanto la miogenina como el MyoD1 se expresan también en fibras musculares atróficas y en células musculares en regeneración, "atrapadas" en tumores infiltrantes, pudiendo lo anterior ser factor que lleve a establecer diagnósticos erróneos.⁷

La genética molecular puede ser de ayuda para el diagnóstico de estos tumores. El rabdomiosarcoma alveolar puede presentar dos traslocaciones; t(2;13) en más del 50% de los casos y t(1;13) en 22%, mismas que no están presentes en otros tipos de rabdomiosarcoma. Estas traslocaciones resultan en la fusión de los genes PAX (3 y 7) con el gen FKHR, fusión que produce proteínas quiméricas de función alterada y más potente que las normales, afectando el control del crecimiento celular, la apoptosis, la diferenciación y la motilidad. En los pacientes con enfermedad en estadio avanzado, la presencia de la fusión PAX3-FKHR es un factor de pronóstico adverso.^{1,3,5}

El pronóstico del rabdomiosarcoma alveolar (y su variante sólida) está determinado en cada caso por diversas variables, tales como: sitio de presentación, tamaño del tumor, estadio clínico y edad del paciente. Sobre el comportamiento biológico del rabdomiosarcoma alveolar primario cutáneo se sabe poco, pero se especula que tiene buen pronóstico en la enfermedad localizada. Los factores de mal pronóstico incluyen: localización en extremidades, edad de presentación (adultos), estadio clínico avanzado y presencia de la translocación t(2;13).^{1,3,5} Sin embargo, actualmente el tratamiento agresivo, multimodal, con cirugía, quimio-

terapia y seguimiento prolongado con quimioterapia, ha incrementado notablemente la supervivencia de 25% en 1970 a más de 70% en 1990.^{1,6}

En resumen, se notifica un caso de rhabdiosarcoma alveolar variante sólida, de localización superficial en mano, en una mujer de 18 años de edad, una forma de presentación rara del rhabdiosarcoma. Esta variante alveolar sólida del rhabdiosarcoma es de crecimiento muy rápido y que con frecuencia da metástasis, generalmente a ganglios linfáticos regionales y por diseminación hematogena hacia hueso, médula ósea y pulmón.⁴ La inmunohistoquímica, utilizando miogenina, MyoD1, desmina y actina, resulta de gran ayuda diagnóstica en este tipo de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDowell HP. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Chile* 2003; 88: 354-357.
2. Montesco MC, Alaggio R, Ninfa V. Pediatric-type sarcomas in adult patients. *Semin Diag Pathol* 2003; 20 (4): 324-337.
3. Stierfield J et al. Primary cutaneous epidermotropic alveolar rhabdomyosarcoma with t(2;13) in an elderly woman. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (7): 938-944.
4. Brecher AR, Reyes MM, Kamino H, Wu ChM. Congenital primary cutaneous rhabdomyosarcoma in a neonate. *Pediat Dermatol* 2003; 20 (4): 335-338.
5. Lambert I. Solid alveolar rhabdomyosarcoma originating from the urinary bladder in an adult. Diagnostic value of molecular genetics. *Histopathology* 2004; 44: 508-510.
6. Sebire NJ, Malone M. Myogenin and MyoD1 expression in paediatric rhabdomyosarcomas. *J Clin Pathol* 2003; 56: 412-416.
7. Andrew LF. MyoD1 and myogenin expression in human neoplasia: A review and update. *Adv Anat Pathol* 2002; 9 (3): 198-203.

Premio Nobel de Medicina 1972

Rodney R. Porter
Gerald M. Edelman

Gerald M. Edelman (1929-). Nació en Nueva York en 1929. Estudió medicina en el Colegio Ursinus de la Universidad de Pennsylvania; obtuvo el grado de doctor en 1956 en la Universidad Rockefeller. Después de trabajar como ayudante en el Hospital de la misma universidad, recibió el nombramiento de profesor y monitor de estudios del centro. Pasó a formar parte de la Academia Nacional de Ciencias y de la Asociación Americana de Inmunología.

Comenzó a estudiar el campo de la inmunología para encontrar el anticuerpo que fuera capaz de descubrir las células cancerosas del organismo. Con ello, Edelman y sus colaboradores llegaron a desvelar la secuencia de aminoácidos y la localización de los puentes de disulfuro que unen las cadenas peptídicas de una molécula entre sí, para lo que empleó una proteína homogénea de mieloma de un paciente.