



## Tumor de células pequeñas, redondas y azules. El papel del internista

Antonio Felipe del Río Prado,\* Julia Aurora González López,\* José Ernesto Cisneros Bernal,\*\* José Ángel Ramírez Rodríguez,\*\*\* Mario Alberto Valdes Dávila,\*\*\*\* Francisco Israel Guerrero Díaz<sup>1</sup>

### RESUMEN

La familia del tumor de células pequeñas, redondas y azules (TCPRA) es una neoplasia de apariencia primitiva o embrionaria, que carece de criterios morfológicos precisos que permitan su identificación específica. Los hallazgos morfológicos incluyen, predominantemente, células pequeñas basófilas, reacción celular intensa y expresión inmunohistoquímica para marcadores epiteliales, neurales y musculares. Los tumores de esta especie, altamente malignos y raros y formados en la región toracopulmonar, fueron descritos por primera vez por Askin y col. Pertenecen a la familia del tumor neuroectodérmico primitivo, que se manifiesta en la infancia y adolescencia y que probablemente se desarrolla por la migración de las células embrionarias derivadas de la cresta neural. Se reporta el caso clínico de un tumor neuroectodérmico primitivo en la región toracopulmonar, su correlación clinicopatológica y el estudio de inmunohistoquímica.

**Palabras clave:** tumor de células pequeñas, redondas y azules, inmunohistoquímica, tumor neuroectodérmico primitivo, región toracopulmonar.

### 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. Morphologic features include basophilic cells, intense cell reaction, and immunohistochemical reactivity for epithelial, neural and muscle markers. This rare, malignant, small cell tumor that arise the chest wall described by Askin and colleagues belongs to primitive neuroectodermal tumor family, that are seen predominantly in children and young adults and probably develop from embryonal migrating cells of the neural crest. We present a case of primitive neuroectodermal tumor in chest wall with clinicopathologic correlation and using immunohistochemistry.

**Key words:** small round cell tumor, immunohistochemistry, primitive neuroectodermal tumor, chest wall.

El tumor de células pequeñas, redondas y azules es el nombre dado a un grupo de neoplasias altamente malignas, que ocurren predominantemente en la infancia y adolescencia. Su nombre deriva de su aspecto, primitivo o embrionario, que es altamente celular. Carecen de marcadores morfológicos que faciliten su identificación

específica, motivo por el que debe recurrirse a métodos no morfológicos, como el inmunofenotipo y el análisis genético, para poder determinarlas.<sup>1</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 20 años de edad y sin antecedentes personales de interés. Su padecimiento se inició con dolor óseo intenso, generalizado, con un tumor de crecimiento progresivo en la región axilar y con pérdida de 10 kg en los últimos seis meses. En la exploración física destacó un tumor de aproximadamente 8 cm en la región axilar izquierda, de consistencia dura, fijo a los planos profundos y doloroso. Desde el punto de vista neurológico, padecía parálisis del VI par craneal derecho y paresia (3/5) en las extremidades inferiores. Llamó la atención que los resultados de los exámenes de laboratorio fueran hemoglobina de 7.16, hematócrito de 22 (anemia normocítica y anemia normocrómica) sin afectación en otras líneas celulares, hipercalcemia de 13.8, insuficiencia renal con creatinina

\* Residente de segundo grado de la Especialidad de Medicina Interna.

\*\* Jefe del Departamento de Patología.

\*\*\* Jefe del Servicio de Medicina Interna.

\*\*\*\* Jefe del Servicio de Investigación y Enseñanza.

<sup>1</sup> Profesor Titular de la Materia y médico adscrito de Medicina Interna. Hospital Universitario de Saltillo, SSA, Coahuila, México.

Recibido: 5 de noviembre, 2009. Aceptado: Febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Del Río-Prado A, González-López JA, Cisneros-Bernal JE, Ramírez-Rodríguez JA y col. Tumor de células pequeñas, redondas y azules. El papel del internista. Med Int Mex 2010;406-409.

www.nietoeditores.com.mx

de 2.7, BUN de 27, urea de 57.3 y DHL de 1,782; los resultados del resto de los exámenes de laboratorio fueron en límites normales.

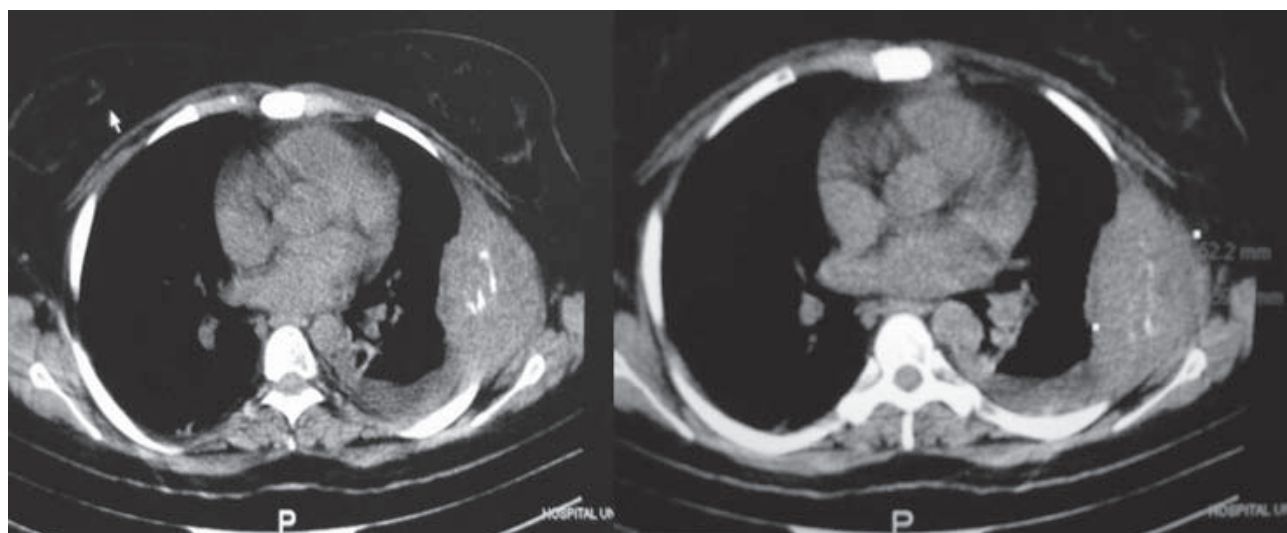
La radiografía del tórax mostró una gran radioopacidad extrapulmonar en la región axilar izquierda (Figura 1); la TAC mostró un tumor de 62 × 59 mm en la región toracopulmonar izquierda, con invasión de costillas y con derrame pleural (Figura 2).



**Figura 1.** Radiografía del tórax en la que se aprecia radioopacidad en la región axilar izquierda.

Se realizó una serie ósea metastásica debido al dolor óseo intenso y llamó la atención que en el cráneo existieran múltiples lesiones líticas (Figura 3), que no afectaban otros huesos. Por la parálisis del VI par craneal derecho y por la paresia (3/5) se realizó una resonancia magnética, en la que se encontró un reforzamiento meníngeo –probablemente de origen metastásico, con compresión del sistema ventricular y con hipófisis normal. Se hizo un aspirado de médula ósea y se encontró una muestra “seca”; por eso, se realizó una biopsia, en la que se hallaron células ajenas a la médula, que se describieron como células redondas sin citoplasma y con gránulos azurófilos en su interior; por tanto, se diagnosticó metástasis primaria no conocida en la médula ósea.

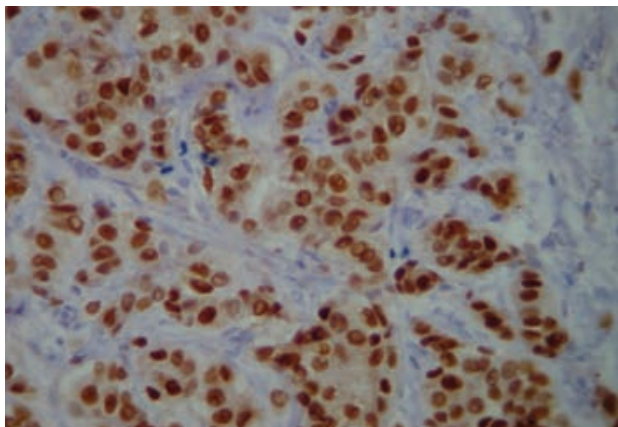
En el estudio histopatológico de la biopsia de la masa tumoral, se encontró una infiltración y una metástasis por neoplasia de alto grado, compatibles con tumor neuroectodérmico primitivo (perteneciente al grupo de tumores de células pequeñas, redondas y azules), cuyos estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para CD 99 (producto del gen MIC, glucoproteína que se localiza en el brazo corto de los cromosomas sexuales X y Y) y para sinaptofisina (Figura 4). Se realizó una prueba de Bcl-2 (linfomas) y una de lisozima (histiocitosis), las cuales fueron negativas. El patólogo, en su ejercicio diagnóstico, descartó linfoma, rabdomiosarcoma, condrosarcoma y carcinoma hepatocelular.



**Figura 2.** Masa de 62 × 59 mm en la región toracopulmonar, con lisis costal y con derrame pleural izquierdo.



**Figura 3.** Lesiones líticas en el cráneo.

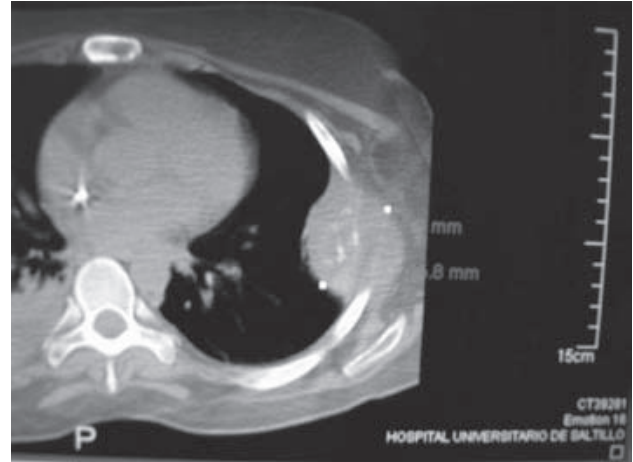


**Figura 4.** CD 99 positivo.

La paciente fue enviada al servicio de Oncología, donde recibió quimioterapia (QT) a base de etopósido, carboplatino, paclitaxel, bisfosfonatos y dosis altas de dexametasona. La evolución de la paciente fue favorable: se redujo el tumor en la pared torácica, recuperó la fuerza en las extremidades inferiores, desapareció la parálisis del VI par craneal derecho y cesó el dolor óseo; asimismo, los valores de laboratorio de calcio y de la función renal fueron normales.

Se realizó una TAC, que mostró (Figura 5) una reducción importante de la masa torácica (46 X 44 mm).

La paciente, por cuestiones económicas, decidió trasladarse a otra institución del sector salud para continuar la quimioterapia; sin embargo, hubo una serie de complicaciones, como infección del catéter de puerto (que



**Figura 5.** Reducción de la masa posterior (de 46 X 44 mm) con quimioterapia.

ameritaba tratamiento con antibiótico y recambio), síndrome anémico (producto de la infiltración tumoral medular) y fiebre persistente, por lo que no recibió tratamiento. La paciente sufrió una recaída y falleció dos meses después de haber recibido el diagnóstico.

## DISCUSIÓN

Ante la falta inicial de un diagnóstico concreto debido a lo complejo que es diagnosticar este tipo de enfermedad y ante el alto grado de malignidad que ésta implica, nosotros –como internistas– decidimos iniciar el manejo, ante lo evidente, con soluciones cristaloideas y con diuréticos de asa –con lo que mejoraron los niveles de calcio y de la función renal–, así como con bisfosfonatos, analgésicos y antipiréticos –debido al intenso dolor óseo, a la fiebre de origen tumoral (una vez descartado lo infeccioso) y a la anticoagulación profiláctica–. Las posibilidades diagnósticas de dos patólogos que en el norte de Coahuila (México) no contaron con inmunohistoquímica –por el tipo de unidad hospitalaria donde la paciente fue inicialmente abordada– fueron, en realidad, limitadas hasta que en nuestro hospital se empleó la inmunohistoquímica, como herramienta diagnóstica, para determinar el tipo de neoplasia.

El tumor neuroectodérmico primitivo se incluye en el diagnóstico diferencial de los "tumores de células pequeñas, redondas y azules", que derivan de la cresta neural,<sup>2</sup> y la edad de inicio es la adolescencia; el diagnóstico diferencial se establece para otros tumores de células pequeñas

redondeadas, como el sarcoma de Ewing, las metástasis de neuroblastoma, el rabdomiosarcoma, el linfoma, el sarcoma osteogénico, etc. Este tipo de tumores son altamente malignos y tienen la probabilidad de ocasionar metástasis en múltiples sitios (pulmón, hueso, médula ósea, sistema nervioso central, cadenas simpáticas, hígado, glándulas suprarrenales, etc.).<sup>3</sup> Los tumores de esta especie, descritos por primera vez por Askin y col., son peculiarmente una masa solitaria que se produce en la región toracopulmonar. Son francamente invasivos y afectan las costillas y la escápula en más de 60% de los casos.<sup>4,5</sup> Se manifiestan más frecuentemente en el sexo femenino, alrededor de los 20 años, y son una variedad de tumores de células pequeñas, redondas y azules. Por microscopia su diagnóstico es difícil, por lo que las técnicas de inmunohistoquímica y las ultraestructurales son fundamentales para establecer el diagnóstico de este tipo de tumores de células pequeñas, redondas y azules.<sup>6,7</sup> En este caso, el resultado fue positivo para CD 99 y sinaptofisina. Se ha detectado que hubo traslocación cromosomal, t(11;22) q(24;12), en 90% de estos tumores.<sup>8,9</sup> La mayoría de las series revisadas admiten tratamiento múltiple: poliquimioterapia, intervención quirúrgica y radioterapia.<sup>10,11</sup> En el control local y en la supervivencia los factores pronóstico son el tamaño del tumor (menor o mayor que 5 mm), la edad (menor o mayor que 20 años), el grado (bajo o alto), la localización, los hallazgos clínicos (una DHL elevada es mal pronóstico), la resección (completa o de restos microscópicos), el tipo histológico y la modalidad de tratamiento (en muchas series la supervivencia mejoró con tratamiento de poliquimioterapia).<sup>12,13</sup>

El pronóstico en este tipo de tumores es muy pobre; a los cinco años la supervivencia libre de enfermedad es aproximadamente de 33%.<sup>14,15</sup>

## CONCLUSIÓN

El tumor de células pequeñas, redondas y azules es raro y altamente maligno y mucho más frecuente en individuos jóvenes. Se requiere hacer estudios de inmunohistoquímica y análisis genético para establecer el diagnóstico preciso, ya que morfológicamente son complejos. También se requiere que la atención sea multidisciplinaria,

agresiva y oportuna antes de establecer el diagnóstico; sin embargo, el pronóstico y la supervivencia son insignificantes a corto plazo.

## REFERENCIAS

1. Miettinen M. Small round cell tumor. In soft tissue tumors. Philadelphia: Churchill-Livingston, 2003;p:427-462.
2. Paz Gómez FJ. Tumor de células pequeñas, redondas y azules: abordaje diagnóstico. Med Sur 2004;11(1):13-19.
3. Fink I, Kurtz D, Cazenave L, Lieber M, et al. Malignant thoracopulmonary small-cell ("Askin") tumor. AJR Am J Roentgenol 1985;145:517-520.
4. Winer-Muram H, Kauffman W. Primitive neuroectodermal tumors of the chest wall (Askin tumors): CT and MR findings. AJR Am J Roentgenol 1993;161:265-268.
5. Contesso G, Llombart-Bosch A, Terrier P, Peydro-Olaya A, et al. Does malignant small round cell tumor of the thoracopulmonary region (Askin tumor) constitute a clinicopathologic entity? An analysis of 30 cases with immunohistochemical and electron-microscopic support treated at the Institute Gustave Roussy. Cancer 1992;69:1012-1020.
6. Ramani P, Shipley J. Recent advances in the diagnosis, prognosis and classification of childhood solid tumours. British Medical Bulletin 1996;52(4):724-741.
7. Barr F, Chatten J, Wilson A, Nauta L, et al. Molecular assays for chromosomal translocations in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. JAMA 1995;273:553-557.
8. Cohn S. Diagnosis and classification of the small round-cell tumors of childhood. Am J Pathol 1999;155(1):11-15.
9. McManus A, Gusterson B, Pinkerton R, Shipley J. The molecular pathology of small round-cell tumours. Relevance to diagnosis, prognosis, and classification. Review article. J Pathol 1996;178:116-121.
10. Veronesi G, Spaggiari L, De Pas T, Solli P. Preoperative chemotherapy is essential for conservative surgery of Askin tumors. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:428-429.
11. Takahashi K, Dambara T, Uekusa T, Nukiwa T, et al. Massive chest wall tumor diagnosed as Askin tumor. Successful treatment by intensive combined modality therapy in an adult. Chest 1993;104:287-288.
12. Takanami I, Imamura T. The treatment of Askin tumor: results of two cases. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:391-392.
13. Souvirón R, Arenas O, Gil R, Pérez-Luengo E. Tumor neuroectodérmico primitivo periférico/sarcoma de Ewing extraóseo del hueso temporal. Acta Otorrinolaringol Esp 2005;56:38-40.
14. Baumgartner F, Omari B, French S. Primitive neuroectodermal tumor of the pulmonary hilum in an adult. Ann Thorac Surg 2001;72:285-287.
15. Brindis M, Villalobos A, De León B, Bornstein L, et al. Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas. Estudio multiinstitucional clinicopatológico e inmunohistoquímico de 8 casos. Cancerología 2007;2:67-74.