

## Sarcoma indiferenciado embrionario del hígado. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de ocho casos con énfasis en el diagnóstico diferencial con tumores intraabdominales en niños y adultos jóvenes

Rosa M Pérez Gómez,\* Héctor Herrera Medina,\*\* Beatriz de León Bojorge,\* Carlos Ortiz Hidalgo\*,\*\*\*

### RESUMEN

El sarcoma indiferenciado embrionario de hígado es un tumor maligno poco frecuente de rápido crecimiento, constituido por células fusiformes que afecta a niños y adultos jóvenes. Existe sobreposición morfológica con otros tumores hepáticos, como carcinoma hepatocelular, hamartoma mesenquimatoso, rhabdiosarcoma embrionario y varios otros sarcomas. Para complicarlo aun más, el perfil de inmunohistoquímica para sarcoma indiferenciado embrionario de hígado tampoco es específico para diagnóstico, pues muestra evidencia de amplia diferenciación divergente. Se comunican ocho casos de sarcoma indiferenciado embrionario de hígado en los que se revisaron las características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas y el diagnóstico diferencial de masas abdominales en niños y adultos jóvenes.

**Palabras clave:** sarcoma indiferenciado embrionario de hígado, inmunohistoquímica, tumores hepáticos.

### ABSTRACT

Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver (UESL) is an uncommon, rapidly growing malignant spindle cell tumor that usually occurs in children and young adults. It may show overlap morphology with several other hepatic tumors such as hepatocellular carcinoma, mesenchymal hamartoma, embryonal rhabdomyosarcoma, and various other sarcomas. To complicate the matters further, the immunohistochemical profile for UESL is neither specific nor diagnostic, showing evidence of widely divergent differentiation. We report herein the clinicopathologic and immunohistochemical finding of eight cases of UESL and the differential diagnosis of abdominal mass in children and young adults.

**Key words:** undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, hepatic tumors.

**E**n 1987 Stocker e Ishak describieron el sarcoma indiferenciado embrionario del hígado como una entidad clinicopatológica.<sup>1</sup> Éste es un tumor maligno posiblemente de origen mesenquimatoso, de crecimiento rápido, que corresponde a 13% de los tumores hepáticos malignos de los niños y es el tercer tumor sólido maligno más común en niños des-

pués del tumor de Wilms y el neuroblastoma y el cuarto tumor hepático en niños después del hepatoblastoma, el hemangiopericitoma infantil y el hepatocarcinoma.<sup>2</sup> El sarcoma indiferenciado embrionario del hígado se presenta principalmente a la edad de cinco a diez años, sin predilección por el género y se manifiesta con dolor abdominal y masa hepática, principalmente a expensas de lóbulo derecho.<sup>2,3</sup> Los estudios de imagen (ultrasonido, TAC y RM) son relativamente inespecíficos, muestran lesión generalmente mayor de 10 cm, sólida, con o sin áreas quísticas, heterogéneas, con necrosis o hemorragia y algunas veces avascular.<sup>12</sup> Estas características son similares a las descritas para el hamartoma mesenquimatoso y el hemangiopericitoma infantil.<sup>4</sup> Histológicamente, el sarcoma indiferenciado embrionario del hígado está constituido por células fusiformes, pleomórficas, estelares u ovales con bordes celulares escasamente definidos y células gigantes con atipia acentuada, inmersas en matriz mixoide. Puede haber glóbulos hialinos (tanatosomas) intra y extracelulares, PAS diastasa positivos resistentes a la diastasa que tienen importante valor diagnóstico y hay casos descritos con áreas compactas formadas por células

\* Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México, DF.

\*\* Departamento de Patología, Hospital General de Culiacán, SSA y Hospital Regional núm. 1, IMSS, Culiacán, Sinaloa, México.

\*\*\* Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México DF.

Correspondencia: Dr. Carlos Ortiz Hidalgo. Departamento de Patología, Centro Médico ABC. Sur 136 núm. 116, colonia Las Américas, México, DF, 01120. Correo electrónico cortiz@abchospital.com

Este artículo debe citarse como: Pérez-Gómez RM, Herrera-Medina H, De León-Bojorge B, Ortiz-Hidalgo C. Sarcoma indiferenciado embrionario del hígado. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de ocho casos con énfasis en el diagnóstico diferencial con tumores intraabdominales en niños y adultos jóvenes. Patología Rev Latinoam 2011;49(1):25-32.

uniformes o pleomórficas morfológicamente similares al histiocitoma fibroso maligno o al fibrosarcoma.<sup>1,2,4,5</sup> El diagnóstico histopatológico del sarcoma indiferenciado embrionario del hígado puede ser difícil porque suele mostrar sobreposición morfológica con otros tumores hepáticos como el hepatocarcinoma, el hamartoma mesenquimatoso, el rhabdomiosarcoma embrionario y varios otros sarcomas.<sup>1,2,4,6</sup> Además, el perfil inmunohistoquímico del sarcoma indiferenciado embrionario del hígado también es inespecífico, pues presenta inmunorreactividad para diversas citoqueratinas, vimentina, alfa-1-antitripsina y alfa-1-antiquimiotripsina, con marcación variable para desmina, alfa actina músculo liso, CD 68 (KP-1) y lisozima.<sup>1,3,4,7-9</sup> La negatividad para algunos anticuerpos tiene un valor diagnóstico importante para excluir tumores que pueden ser confundidos con sarcoma indiferenciado embrionario del hígado. Por ejemplo, no se ha descrito inmunorreactividad para S-100, GFAP, mioglobina, Alk-1, CD34, cadena pesada de miosina músculo liso, h-caldesmon, PE-10 y alfafetoproteína (únicamente en un caso se informó AFIP como positiva en áreas de diferenciación epitelial).<sup>6,10</sup>

En este estudio presentamos el análisis clínico-patológico e inmunohistoquímico de ocho pacientes con sarcoma indiferenciado embrionario del hígado y el diagnóstico diferencial morfológico.

## MATERIAL Y MÉTODO

De los archivos del Departamento de Patología del Centro Médico ABC y del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, se identificaron ocho casos de sarcoma embrionario de hígado en un periodo de 17 años (1992-2008). Se obtuvieron los bloques de parafina y de los expedientes las características clínicas.

Después de la resección quirúrgica, el tejido fue fijado en formol e incluido en parafina. Se realizaron cortes a 4  $\mu\text{m}$  de grosor y se tiñeron con hematoxilina/eosina (H&E) y PAS/azul alciano. La inmunohistoquímica se hizo usando el sistema complejo biotina unida a peroxidasa estreptavidina, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El protocolo incluyó desparafinación con xilol, rehidratación en grado descendente de alcohol a agua, la recuperación antigénica (ver cada anticuerpo) calentados a 95°C durante 30 minutos, el bloque del peróxido endógeno con peróxido de hidrógeno a 3% en metanol. Después de enjuagar con PBS, los anti-

cuerpos primarios se incubaron toda la noche a temperatura ambiente en una cámara húmeda. Los anticuerpos primarios utilizados fueron: AE1/3 (Bio SB; 1:75, Declare); CAM 5.2 (Becton Dickinson, prediluido, Declere); OSCAR (Penopat; 1:25; Trilogy); CD56 (Cell Marque; 1:50; Trilogy); CD 10 (BIO SB; 1:15; Trilogy); BCL-2 (DAKO; 1:50; Trilogy); antígeno hepático específico (HAS) (OCH1ES, BIO SB; 1:80, Trilogy), WT1 (BIO SB; 1:15, Trilogy); vimentina (Biogenex; 1:200; Declere), miogenina (DAKO, 1:600, Trilogy), sinaptofisina (Biogenex; 1:500; Declere) y cromogranina A (Biogenex; 1:500; Declere). Despues de enjuagar con PBS, los cortes se incubaron con anticuerpos secundarios biotinilados por una hora e incubados con complejos avidina-biotina (ABC, Vector Laboratories, Burlingame, California), por una hora a temperatura ambiente. Finalmente, los cortes se revelaron con diaminobenzidina, y se contrastaron con hematoxilina.

## RESULTADOS

De los ocho casos de sarcoma indiferenciado embrionario del hígado, cuatro fueron mujeres y cuatro hombres con edad media al diagnóstico de 8.8 años (límites: 4 años 5 meses a 12 años) [Cuadro 1]. La duración de los síntomas varió entre una semana y seis meses; en un caso se desconoce el tiempo de evolución (caso 6). El síntoma más común fue dolor abdominal en el hipocondrio derecho o el epigastrio. En dos casos, a la exploración física, se encontró masa palpable; un caso se presentó con datos de abdomen agudo por rotura del tumor (caso 6). Otros síntomas fueron astenia, adinamia, pérdida de peso y febrícula. Los principales estudios de imagen preoperatorios realizados fueron USG y TAC abdominal y se realizó gammagrama hepatoesplénico en dos casos (casos 1 y 2) [Figura 1A y B]. Las concentraciones séricas de alfa fetoproteína fueron normales en seis casos; en dos casos no fueron consignados. El tamaño del tumor varió entre 9 y 21 cm (media: 14.6 cm); en un caso se desconoce la medida. Seis tumores estaban localizados en el lóbulo hepático derecho y dos en el lóbulo izquierdo. Los diagnósticos preoperatorios fueron: tumor hepático en estudio (tres casos), hamartoma hepático (dos casos), quiste hidatídico en un caso, absceso hepático en un caso y en un caso no se emitió diagnóstico preoperatorio. Despues de la cirugía inicial siete pacientes recibieron quimioterapia combinada; de un paciente se desconoce la terapia admi-

**Cuadro 1.** Características clínicas de ocho casos de sarcoma indiferenciado embrionario hepático

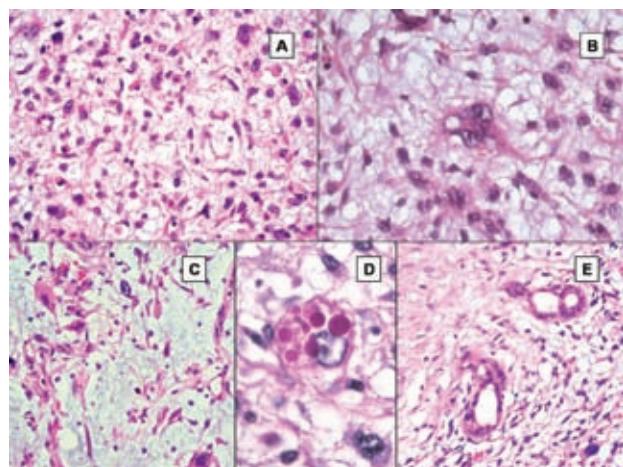
Caso	Edad/sexo	Síntomas clínicos/ diagnóstico prequirúrgico	Localización del tumor/ tamaño	Concentración de AFP	Tratamiento	Metástasis/ recurrencia	Seguimiento
1	10a 10m/M	Dolor abdominal, vómito de contenido alimenticio, masa en el hipocondrio derecho de ocho días de evolución. I. Dx: tumor abdominal SOE	Lóbulo izquierdo/13 X 12 cm	Normal	Laparotomía exploradora. Se desconoce tratamiento adicional	Desconocido	Se perdió en el seguimiento
2	4a 5m/F	Detección incidental de tumor subcostal derecho de un mes de evolución. I. Dx: tumor abdominal SOE	Lóbulo derecho/11 X 9 cm	Normal	Hepatectomía subtotal. Quimioterapia: cuatro ciclos (cisplatino, vincristina y adriamicina)	No	Último control 11 años después sin actividad tumoral
3	6a /M	Dolor abdominal de una semana de evolución. I. Dx: quiste hidatídico	Lóbulo derecho. Se desconoce el tamaño	Se desconoce	Hemihepatectomía derecha/Quimioterapia: cinco ciclos (cisplatino, doxorubicina y vincristina)	Metástasis un año después en el hueco pélvico, tumor de 12 X 10 X 6 cm, con resección. Recurrencia ocho m después	Tratamiento paliativo. Faileció 1a 4m después de la última recurrencia
4	10a/M	Aumento de volumen en el hipocondrio derecho progresivo, no doloroso, de seis meses de evolución. I. Dx: hamartoma hepático.	Lóbulo derecho/21 cm	Normal	Hemihepatectomía derecha. Quimioterapia: cuatro ciclos (adriamicina, vincristina, CDDP)	No	Último control cinco años después sin actividad tumoral
5	7a 4m/F	Aumento de volumen y dolor en el hipocondrio derecho de un mes de evolución. I. Dx: absceso hepático	Lóbulo derecho/9 X 9 cm	Normal	Segmentectomía hepática IV/VI. Quimioterapia: seis ciclos (cisplatino, adriamicina y vincristina)	Metástasis focal en el epiplón recidivada durante la cirugía	Último control siete años después sin actividad tumoral
6	12a/F	Dolor en el epigastrio de tiempo no consignado. I. Dx: tumor hepático SOE	Lóbulo izquierdo. Tamaño no consignado	Se desconoce	Laparotomía exploradora. Quimioterapia: 11 ciclos (vincristina y CFA)	Recurrencia tumoral cinco años después del diagnóstico inicial	Se perdió en el seguimiento
7	10a/F	Dolor abdominal en el epigástrico, astenia, adinamia progresiva, pérdida de 3 kg de peso con anemia de seis meses de evolución. I. Dx: tumor hepático SOE	Lóbulo derecho/11 X 7 cm	Normal	Hemihepatectomía derecha. Quimioterapia: cinco ciclos (vincristina, ciclofosfamida y actinomicina D y adriamicina)	No	Último control seis años después sin actividad tumoral
8	10a 5m/M	Dolor abdominal en el hipocondrio derecho de tres meses de evolución. I. Dx: hamartoma multiquístico vs tumor linfático multiquístico	Lóbulo derecho/20 X 10 cm	Normal	Trisegmentectomía en los lóbulos 4, 5, 6 y 7. Quimioterapia: cinco ciclos (cisplatino, doxorubicina y vincristina)	No	Último control 10 meses después sin actividad tumoral

I. Dx: impresión diagnóstica; SOE: sin otra especificación.

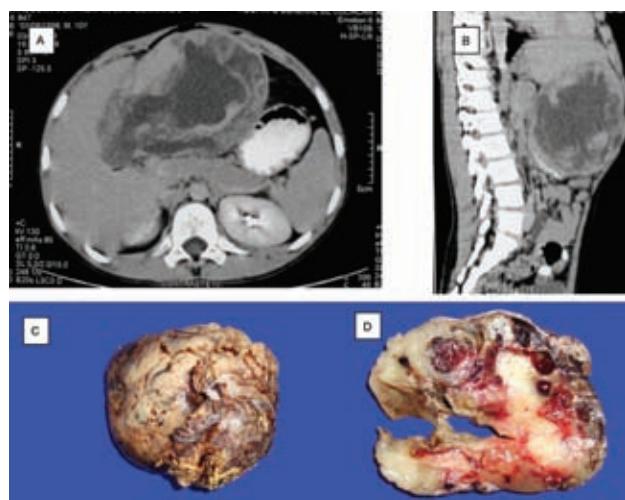
nistrada. El caso 3 presentó recurrencia de la enfermedad en dos ocasiones y finalmente murió dos años después. El caso 6 presentó recurrencia tumoral cinco años después del diagnóstico inicial, y se desconoce la evolución. El caso 5 presentó un foco metastásico en el epiplón que fue resecado durante la cirugía inicial y el último control, siete años después, no mostró actividad tumoral. Los casos 2, 4, 7 y 8 no mostraron actividad tumoral en la última valoración efectuada a los 11 años, 5 años, 6 años y 10 meses, respectivamente. Del paciente 1 se desconoce la evolución.

Macroscópicamente todos los tumores fueron masas heterogéneas sólido-quísticas, bien delimitadas con extensas áreas de hemorragia y necrosis, así como material sero-sanguinolento intraquístico (Figura 1 C y D).

Microscópicamente todos los casos presentaron características similares (Figura 2). Los tumores estaban constituidos por células medianas a grandes predominantemente fusiformes con pleomorfismo moderado sin patrón histológico específico. Mostraban escaso citoplasma eosinófilo con núcleos grandes, redondos y ovoides y algunos con nucléolo eosinófilo prominente. Algunas otras células eran pequeñas de forma estelar y escaso citoplasma. Había células multinucleadas con pleomorfismo acentuado, nucléolos prominentes y citoplasma eosinófilo,



**Figura 2.** Aspecto microscópico del sarcoma indiferenciado embrionario del hígado **A, B** y **C**. Los tumores están formados por células medianas a grandes predominantemente fusiformes con pleomorfismo moderado. Muestran escaso citoplasma eosinófilo con núcleos grandes, redondos y ovoides y algunos con nucléolo eosinófilo prominente. Algunas células son pequeñas de forma estelar y escaso citoplasma. Se identifican células multinucleadas (**B**) con pleomorfismo acentuado, nucléolos prominentes y citoplasma eosinófilo. Las células neoplásicas se encuentran inmersas en un estroma mixoide (**C**). Glóbulos hialinos eosinofílicos (tanatosomas) intra y extracelulares (**D**) (PAS diastasa). Conductos biliares (**E**) y cordones de células hepáticas residuales.



**Figura 1.** **A** y **B**. Resonancia magnética del caso 1. Ilustra la lesión heterogénea sólido-quística, bien delimitada dependiente del parénquima hepático (lóbulo izquierdo). **C** y **D**. Aspecto macroscópico del caso 1. El tumor estaba localizado en el lóbulo izquierdo del hígado y medida 13 x 12 cm. Estaba bien delimitado, con superficie externa irregular anfractuosa (**C**). Al corte (**D**), la superficie mostraba estructuras quísticas con áreas de hemorragia y necrosis. Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 3 de este número.

distribuidas en forma dispersa en toda la neoplasia. Las células neoplásicas se encontraban inmersas en un estroma mixoide positivo al PAS/azul alciano. Había numerosas mitosis, algunas de ellas atípicas y áreas extensas de necrosis y hemorragia. Todos los casos mostraron en forma dispersa glóbulos hialinos eosinofílicos (tanatosomas) intra y extracelulares que fueron fuertemente positivos para tinción de PAS-diastasa. Estos glóbulos hialinos tenían tamaño diverso, pero en general eran del tamaño de los núcleos de las células neoplásicas. Ocasionalmente se identificaron conductos biliares y cordones de células hepáticas residuales, que se encontraban predominantemente localizados en la periferia de la lesión. No hubo hematopoyesis extramedular en ninguno de los casos.

Los resultados de la inmunohistoquímica se encuentran resumidos en el Cuadro 2 (Figura 3). Hubo positividad citoplasmática multifocal difusa con acentuación paranuclear (punto paranuclear) con las queratinas AE1-3 en 87.9% (7/8 casos), CAM 5.2 en 87.9% (7/8 casos) y OSCAR en 75% (6/8 casos) de las células tumorales. Todos los casos presentaron inmunomarcación membranosa difusa para CD56.

**Cuadro 2.** Resumen de inmunofenotipo de ocho casos de sarcoma indiferenciado embrionario hepático

Caso	AE1-3	CAM5.2	OSCAR	CD56	CD10	WT1	Bcl-2	HSA	Actina	Desmina	Miogenina	Vimentina	Sinaptofisina	CrgA (SMA)
1	+ f (Pp)	+ (Pp)	+ (Pp)	+ (M)	+ f (M)	+ (Pp/C)	+ (c)	-	-	+ f (C) débil	-	+ (C)	-	-
2	+ (Pp)	+ f (Pp)	+ f (Pp)	+ (M)	+ f (M)	+ (C)	+ f (C) débil	-	-	+ f (Pp)	-	+ (C)	-	-
3	-	-	-	+ (M)	-	+ (C)	+ f (C)	-	-	+ f (C)	-	+ f (C)	-	-
4	+ (Pp)	+ (Pp)	+ (Pp)	+ (M)	+ (M)	+ (C)	-	-	-	+ f (Pp)	-	+ (C)	-	-
5	+ f (Pp)	+ f (Pp)	+ f (Pp)	+ (M)	+ (M)	+ (C/Pp)	+ f (C) débil	-	-	+ (Pp)	-	+ (C)	-	-
6	+ (Pp)	+ (Pp)	+ (Pp)	+ (M)	+ (M)	+ (Pp/C)	+ f (C)	-	-	+ (Pp)	-	+ f (C)	-	-
7	+ f (Pp)	+ f (Pp)	+ f (Pp)	+ (M)	+ (M)	+ (Pp/C)	+ f (C)	-	-	-	-	+ (C)	-	-
8	+ f (Pp)	+ f (Pp)	-	+ (M)	-	+ (C)	-	-	-	+ f (C)	-	+ (C)	-	-

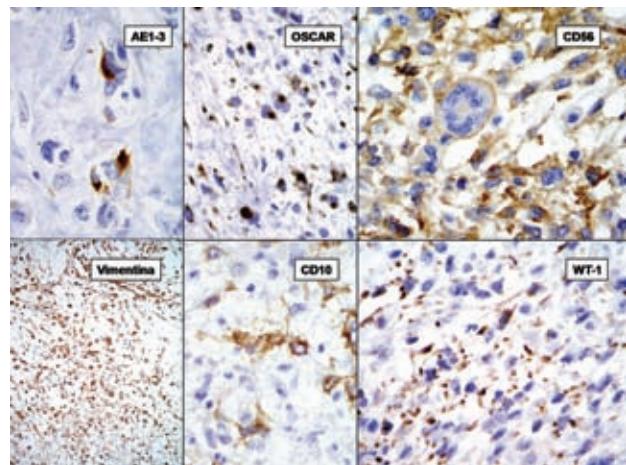
Pp: Punto paranuclear; F: focal; M: membrana; C: citoplasma; HAS: antígeno hepático específico; CrgA: cromogranina.

El CD10 y el Bcl-2 fueron positivos en 75% de células tumorales (6/8 casos) en las membranas y en el citoplasma en forma granular. El WT1 mostró inmunomarcación citoplasmática intensa en todos los casos con patrón de punto paranuclear. Hubo positividad citoplasmática focal para la desmina, con patrón de punto perinuclear, en 87.9% (7/8 casos). Las células tumorales en todos los casos mostraron positividad intensa y difusamente para la vimentina y todos los casos fueron negativos para HAS, actina (HHF35), miogenina, sinaptofisina y cromogranina A.

## DISCUSIÓN

Los términos de mesenquimoma maligno, sarcoma embrionario o fibromixosarcoma fueron unificados bajo el nombre de sarcoma embrionario indiferenciado hepático en 1978.<sup>1,11</sup>

El sarcoma indiferenciado embrionario del hígado es una neoplasia hepática poco frecuente que tiene predilección por niños y adultos jóvenes en las primeras dos décadas de la vida.<sup>3,12</sup> La presentación clínica es inespecífica con dolor o malestar epigástrico o en el cuadrante superior derecho y una masa abdominal palpable en aproximadamente la mitad de los casos. En ocasiones únicamente es aparente la hepatomegalia sin masa definida, por lo que puede ser confundida con abscesos hepáticos o hepatitis. Algunos pacientes cursan con fiebre probablemente relacionada con la extensa necrosis tumoral. Otros síntomas inespecíficos son astenia, adinamia, anorexia, vómito y alteración de la motilidad intestinal. Ocasionalmente la rotura espontánea tumoral, debida al rápido crecimiento del tumor puede producir hemorragia intraperitoneal.<sup>1,13,14</sup> Hay casos informados con disnea originada por la extensión del tumor hacia la aurícula derecha a través de la vena cava inferior.<sup>13</sup> Generalmente los pacientes no tienen ictericia, datos de hepatitis ni cirrosis y los estudios de laboratorio son usualmente inespecíficos. No hay anomalías en las pruebas de función hepática y las concentraciones séricas de alfa fetoproteína y antígeno carcinoembrionario se encuentran dentro de límites normales (los cuales están elevados en el carcinoma hepatocelular y el hepatoblastoma, lo que es importante en el diagnóstico diferencial).<sup>2,4</sup> Asimismo, las



**Figura 3.** Inmunohistoquímica. AE1-3 y OSCAR muestran positividad citoplásrica con acentuación en punto paranuclear. CD56, positividad difusa citoplásrica y membranosa. Vimentina, positividad citoplásrica difusa. CD10 positividad citoplásrica y membranosa multifocal. WT1, positividad citoplásrica con acentuación en "punto paranuclear".

características de los estudios de imagen no son específicas, ya que se sobreponen con otras neoplasias hepáticas comunes en este grupo de edad.<sup>4</sup>

Desde el punto de vista macroscópico, el sarcoma indiferenciado embrionario del hígado se presenta como una masa única, grande (10-30 cm), bien delimitada, más común en el lóbulo hepático derecho, y predominantemente sólida, con algunas áreas quísticas llenas de líquido serosanguinolento. Hay, además, extensas áreas de necrosis, hemorragia multifocal y el tumor puede estar rodeado por una cápsula. En términos histológicos, está compuesto por células fusiformes y estelares entremezcladas con células gigantes multinucleadas sobre un fondo mixoide PAS/azul alciano positivo.<sup>1-4,13,15</sup> Es frecuente encontrar glóbulos eosinófilos (tanatosomas) en el citoplasma de las células tumorales y en la matriz extracelular que por ultraestructura corresponden a fagosomas intracelulares, por lo que al menos algunos derivan de cuerpos apoptóticos y, aunque inespecíficos, son de ayuda, ya que no están típicamente presentes en tumores incluidos en el diagnóstico diferencial (*Vide infra*).<sup>3,5,10,14</sup> Puede haber conductos biliares y cordones de hepatocitos atrapados predominantemente en la periferia del tumor y hasta en 50% de los casos hay hematopoyesis extramedular.<sup>1,16</sup>

Por microscopia electrónica se han demostrado agregados de filamentos intermedios en las células tumorales, pero son escasos y falta organización ultraestructural que pueda orientar hacia alguna línea de diferenciación celular. Muchas de las células estelares tienen retículo endoplásmico rugoso prominente y algunos contienen gotas de lípidos junto a abundantes estructuras redondas electrodensas que posiblemente sean lisosomas primarios o secundarios; algunos de estos últimos probablemente correspondan a los glóbulos hialinos (tanatosomas) vistos por microscopia de luz. Se ha informado mesénquima primitivo con o sin diferenciación (mio) fibroblástica, lipoblástica o mioblastica.<sup>4,16</sup>

En nuestro estudio se hizo evidente la diversidad inmunofenotípica de las células neoplásicas del sarcoma indiferenciado embrionario del hígado que corrobora que la inmunomarcación no es específica ni diagnóstica.<sup>17</sup> Hubo positividad con patrón citoplasmático y acentuación paranuclear utilizando diversas citoqueratinas, Wt1 y desmina. Un patrón similar de inmunomarcación (punto paranuclear) con diversas citoqueratinas se ha descrito en el carcinoma de células de Merkel, en algunos ade-

mas hipofisiarios, en el carcinoma de células pequeñas de glándulas salivales, el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del ovario (tipo pulmonar) y el tumor desmoplásico intraabdominal.<sup>18-21</sup> Es interesante, como se ha descrito previamente, que todos nuestros casos presentaron positividad membranosa para CD56.<sup>17</sup> El CD56 (N-CAM –molécula de adhesión celular neural– comprende una familia de glucoproteínas que juega un papel importante en la unión, migración y diferenciación celular, que se ha demostrado que no es específico de una línea celular.<sup>22,23</sup> Nuestros resultados indican que el sarcoma indiferenciado (embrionario) de hígado es también parte del espectro de tumores que expresan CD56. Todos nuestros casos mostraron coexpresión de citoqueratinas y CD56. Esta coexpresión se ha descrito en diversos tumores epiteliales, neurales y mesenquimatosos, como en el sarcoma sinovial,<sup>24</sup> el tumor desmoplásico intraabdominal de células pequeñas, redondas y azules,<sup>21</sup> el tumor sólidoseudopapilar de páncreas,<sup>25</sup> el plasmocitoma,<sup>26</sup> el glioblastoma multiforme<sup>23</sup> y varios carcinomas de células pequeñas.<sup>27</sup> Sin embargo, no se ha informado en los tumores que puedan considerarse en el diagnóstico diferencial del sarcoma indiferenciado embrionario del hígado, como el hepatoblastoma o el hamartoma mesenquimatoso.<sup>28</sup> Aunque el rabdomiosarcoma también es un diagnóstico diferencial a considerar y además puede coexpresar CD56 y queratinas, la morfología y el perfil de inmunohistoquímica completo es diferente a los del sarcoma indiferenciado embrionario del hígado, por lo que en el contexto clínico-patológico adecuado, la coexpresión de CD56 y queratinas pueden argumentar a favor del sarcoma indiferenciado embrionario del hígado.<sup>17</sup>

Los principales diagnósticos morfológicos e inmunohistoquímicos diferenciales de tumores intraabdominales e intrahepáticos se establecen con histiocitoma fibroso maligno,<sup>16</sup> rabdomiosarcoma embrionario,<sup>16</sup> hepatoblastoma,<sup>12</sup> carcinoma hepatocelular variante sarcomatoide,<sup>29</sup> hamartoma mesenquimatoso<sup>16,30-32</sup> y tumor desmoplásico intraabdominal de células pequeñas y redondas.<sup>21</sup> La inmunohistoquímica de cada uno de estos diagnósticos diferenciales se resume en el Cuadro 3.

El sarcoma embrionario es una neoplasia hepática agresiva que puede recurrir y dar metástasis comúnmente al abdomen superior afectando el diafragma, el estómago, el páncreas, la pared abdominal o las costillas. Puede haber sarcomatosis intraabdominal masiva con daño de

**Cuadro 3.** Diagnóstico diferencial por inmunohistoquímica de tumores intraabdominales en niños y adultos jóvenes

	<i>AE1-3</i>	<i>CAM5.2</i>	<i>OSCAR</i>	<i>CD56</i>	<i>CD10</i>	<i>WT-1</i>	<i>Bcl-2</i>	<i>HSA</i>	<i>Actina</i>	<i>Des</i>	<i>Mio</i>	<i>Vim</i>	<i>Sin</i>	<i>CrgA</i>	<i>AFP</i>	<i>ACE</i>	<i>EMA</i>	<i>ENE</i>
SEIH	+ (pp)	+ (pp)	+ (pp)	+ (M)	+ (M)	+ (pp/C)	+ (c)	-	-	+ (pp)	-	+ (c)	-	-	+	-	-	-
CHS	+	+	+ (c)		+ (*)	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+ (c)	+	-
HB	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-
HM	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
RE	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
TDICPR	+ (pp)	-	-	-	-	-	-	-	-	+ (pp)	-	+	-/+	-/+	-	-	+	+
HFM	-	-	-	-	-	-	-	-	+ (f)	-	-	+	-	-	-	-	-	-

SEIH: sarcoma embrionario indiferenciado hepático; CHS: carcinoma hepatocelular sarcomatoide; HB: hepatoblastoma; HM: hamartoma mesenquimatoso; RE: rabdomiosarcoma embrionario; TDICPR: tumor desmoplásico intraabdominal de células pequeñas y redondas; HSA: antígeno hepático específico; Mio: miogenina; Vim: vimentina; Sin: sinaptofisina; CrgA: cromogranina; AFP: alfa-fetoproteína; ACE: antígeno carcinoembrionario; EMA: antígeno específico de membrana; ENE: enolasa neurona específica. Pp: (punto paranuclear, *dot-like*); M: membrana; C: citoplasma.

las asas intestinales por extensión peritoneal. Se han informado metástasis pulmonares y pleurales.<sup>2,4</sup> Estudios recientes demostraron que la quimioterapia (cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida),<sup>33</sup> la radioterapia (o ambas) pueden mejorar marcadamente la supervivencia.<sup>2</sup> La supervivencia a largo plazo después de resección quirúrgica completa y quimioterapia en pacientes pediátricos es de 71% a 20 años.<sup>6,34</sup> Algunos investigadores han informado que el análisis de la ploidía de ADN puede proporcionar información útil acerca del pronóstico.<sup>15,34</sup>

El sarcoma indiferenciado embrionario del hígado es una neoplasia poco frecuente cuyo diagnóstico es importante pues es un tumor potencialmente curable. El diagnóstico depende de las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas. Por inmunohistoquímica la expresión membranosa difusa de CD56 y el patrón citoplasmático con acentuación paranuclear (punto paranuclear) con diversas citoqueratinas en las células neoplásicas pueden ayudar en el diagnóstico histológico diferencial al considerar tumores abdominales en niños y adultos jóvenes.

## REFERENCIAS

1. Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Cancer 1978;42:336-348.
2. Iqbal K, Xian ZM, Yuan C. Undifferentiated liver sarcoma – rare entity: a case report and review of the literature. J Med Case Report 2008;2:20-22.
3. Kiani B, Ferrel LD, Qualman S, Frankel WL. Immunohistochemical analysis of embryonal sarcoma of the liver. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2006;14:193-197.
4. Lack EE, Schloo BL, Azumi N, Travis WD, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Clinical and pathologic study of 16 cases with emphasis on immunohistochemical features. Am J Surg Pathol 1991;15:1-16.
5. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Brenner DS, Newkirk C, et al. "Thanatosomes". A Unifying morphogenetic concept of tumor hyaline globules related to apoptosis. Hum Pathol 2000;31:1455-1465.
6. Bisogno G, Pilz T, Perilongo G, Ferrari A, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood. A curable disease. Cancer 2002;94:252-257.
7. Wei ZG, Tang LF, Chen ZM, Tang HF, et al. Childhood undifferentiated embryonal liver sarcoma: clinical features and immunohistochemistry analysis. J Pediatr Surg 2008;43:1912-1919.
8. Miettinen M, Kahlos T. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Epithelial features as shown by immunohistochemical analysis and electron microscopic examination. Cancer 1989;64:2096-2103.
9. Parham DM, Kelly DR, Donnelly WH, Douglass EC. Immunohistochemical and ultrastructural spectrum of hepatic sarcomas of childhood: evidence for common histogenesis. Mod Pathol 1991;4:648-654.
10. Walker NI, Horn MJ, Strong RW, Lynch SV, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Pathologic findings and long-term survival after complete surgical resection. Cancer 1992;69:52-59.
11. Padilla-Rodríguez A, Hernández-González M, Alcántara-Vázquez A. Sarcoma indiferenciado (embrionario) del hígado. Informe de un caso en un adulto. Rev Med Hosp Gen Mex 2002;65:168-172.
12. Stocker JT. Hepatic tumors in children. Clin Liver Dis 2001;5:259-281.
13. Aghajanzadeh M, Riazi H, Kohsari MR, Jafroodi M, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: case report and review of the literature. Saudi J Gastroenterol 2003;9:139-41.
14. Aviles-Salas A, Garduño-Temblador J, López-Basave H, Mondragón-Sánchez R. Sarcoma indiferenciado (embrionario) de hígado. Informe de un caso en una mujer adulta. Rev Gastroenterol Mex 2003;68:283-287.
15. Leuschner I, Schmidt D, Harms D. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: morphology, flow cytometry, and literature review. Hum Pathol 1990;21:68-76.

16. Aoyama Ch, Hachitanda Y, Sato JK, Said JW, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. A tumor of uncertain histogenesis showing divergent differentiation. *Am J Surg Pathol* 1991;15:615-624.
17. Pérez-Gómez RM, Soria-Céspedes D, de León-Bojorge B, Ortiz-Hidalgo C. Diffuse membranous immunoreactivity of CD56 and paranuclear dot-like staining pattern of cytokeratins AE1/3, CAM5.2, and OSCAR in undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18(2):195-198.
18. Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinoma from small cell carcinoma of various sites. *Am J Surg Pathol* 1997;21:226-234.
19. Sano T, Yamada S, Hirose T, Hizawa K. Cytokeratin distribution and functional properties of growth hormone-producing pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 1994;5:107-113.
20. Rund C, Fischer EG. Perinuclear dot-like cytokeratin 20 staining in small cell neuroendocrine carcinoma of the ovary (pulmonary type). *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006;14:244-248.
21. 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. *Rev Ins Nac Cancerología* 2007;2:67-74.
22. Miettinen M, Cupo W. Neural cell adhesion molecule distribution in soft tissue tumors. *Hum Pathol* 1993;24:62-66.
23. Shipley WR, Hammer RD, Lennington WJ, Macon WR. Paraffin immunohistochemical detection of CD56, a useful marker for neural cell adhesion molecule (NCAM), in normal and neoplastic fixed tissues. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 1997;2:87-93.
24. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod Pathol* 2006;19:659-668.
25. Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, Nakamoto S, et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: immunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1361-1371.
26. Shin JS, Stopry GA, Warhol MJ, Muthaupt. Plasmacytoma with aberrant expression of myeloid markers, T-cell markers, and cytokeratin. *J Histochem Cytochem* 2001;49:791-92.
27. Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, Shibuya K, et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis. *Mod Pathol* 2006;19:1358-1368.
28. Frisman DM. AE1-3/CD56 [Immunoquery/Immunohistochemistry Literature Database Query System web site]. Available at: <http://my.statdx.com/PathIQ/PanelAb.do>. Accesado diciembre 18, 2009.
29. Anthony PP. Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract: aetiology, epidemiology and pathology. In: MacSween RNM, Burt AD, Portman BC, Ishak KG, et al, editors. *Pathology of the liver*. 4<sup>th</sup> ed. London: Churchill-Livingstone; 2002:711-775.
30. Lauwers GY, Grant LD, Donnelly WH, Meloni AM, et al. Hepatic undifferentiated (embryonal) sarcoma arising in a mesenchymal hamartoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1248-1254.
31. O'Sullivan MJ, Swanson PE, Knoll J, Taboada EM, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma with unusual features arising within mesenchymal hamartoma of the liver: report of a case and review of the literature. *Pediatric Dev Pathol* 2001;4:482-489.
32. Parham DM, Kelly DR, Donnelly WH, Douglass EC, et al. Immunohistochemical and ultrastructural spectrum of hepatic sarcoma of childhood: evidence for a common histogenesis. *Mod Pathol* 1991;4:648-653.
33. gDai CL, Xu F, Shu H, Xu YQ, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of liver in adult: A case report. *World J Gastroenterol* 2005;11:926-929.
34. Chou P, Mangornkanok M, Gonzalez-Crussi F. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: ultrastructure, immunohistochemistry, and DNA ploidy analysis of two cases. *Pediatr Pathol* 1990;10:549-562.