

Sarcoma de Ewing atípico

Estudio histopatológico e inmunohistoquímico y consideraciones respecto a su diagnóstico diferencial

M. Almenara Martínez¹; R. Navarro García¹; R. Navarro Navarro¹; J.J. Cabrera Galván²; O. Báez Marrero²; I. García Castro³ M.J. Hernández Briz⁴

1 Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica

2 Servicio de Anatomía Patológica

3 Servicio de Oncología

4 Servicio de Medicina Física y Nuclear

Resumen:

Presentamos los hallazgos clínicos, radiográficos e histopatológicos de un tumor localizado en fémur proximal en un joven adulto que posteriormente murió.

Los hallazgos de la biopsia inicial mostraron nidos de células tumorales de aspecto epitelial, junto a zonas formando conglomerado de células tumorales pequeñas y redondas. El estudio de las metástasis a distancia realizadas en la autopsia, reveló un patrón más celular y anaplásico, constituidos fundamentalmente por agrupaciones de pequeñas células redondas. El estudio inmunohistoquímico permitió conocer la naturaleza exacta de la lesión. Se discuten los problemas planteados en el diagnóstico diferencial de este tipo de tumor. Se resalta la especial relevancia de los métodos inmunohistoquímicos en el diagnóstico de algunas variantes de tumores óseos malignos.

Palabras claves: tumores de células redondas. Sarcoma Ewing-Adamantinoma. Inmunohistoquímica.

Introducción

El Sarcoma de Ewing es un tumor de origen mesenquimal, de alta malignidad, encuadrado dentro del grupo de tumores constituidos por pequeñas células redondas. 5

En el adulto joven el diagnóstico diferencial de estos tumores es amplio e incluye el rhabdomyosarcoma, el linfoma no-Hodgkin, 5 el osteosarcoma de células pequeñas 3 y el grupo de tumores agrupados bajo el término colectivo de Ewing-TPNE (tumores primitivos neuroectodérmicos). 2,12

Por otro lado, el adamantinoma clásico (tumor raro, actualmente con-

siderado de origen epitelial, que generalmente afecta a la tibia), 4, 8, 9 no suele participar en el diagnóstico diferencial del sarcoma de Ewing, ni desde el punto de vista de sus características radiográficas ni de las histopatológicas. Por ello, ambos tumores no se consideraban entidades relacionadas. Sin embargo, algunas publicaciones muestran cómo algunos adamantinoma de huesos largos pueden mostrar una diferenciación dual.

En este sentido, desde 1975 se han descrito una serie de casos en los que se demuestra la existencia de tumores con características microscópicas e inmunohistoquímicas, tanto de adamantinoma como de sarcoma de

Ewing. 10,11 Estos tumores presentan, como características comunes, una localización no usual para adamantinoma (no tibial), un patrón histológico conformado por nidos de células de aspecto epitelial (sugestivo de adamantinoma), un perfil inmunohistoquímico positivo para el antígeno de membrana epitelial (EMA), una localización y apariencia radiográfica de sarcoma de Ewing y, finalmente, focos de células redondas pequeñas, mostrando glicógeno citoplasmático.

Los tumores presentando estas características, fueron originalmente descritos como adamantinoma o sarcoma de Ewing atípico, 14 más tarde como Ewing-adamantinoma 11 y, recientemente, tras su confirmación, mediante estudios citogenéticos y de genética molecular, definido como una variante distinta del sarcoma de Ewing y denominada Adamantinoma-sarcoma Ewing 1.

Nosotros describimos el caso de un paciente, que posteriormente murió, el cual presentaba una lesión ósea, con un patrón destructivo localizado en fémur proximal, que mostró inicialmente hallazgos microscópicos, sugestivos de adamantinoma y de sarcoma de Ewing. El estudio inmunohistoquímico permitió establecer la verdadera naturaleza de la lesión. Se discuten los problemas encontrados en el diagnóstico diferencial entre ambos tumores y los del grupo, constituido por pequeñas células redondas.

Correspondencia:

M. Almenara Martínez
C/ Haría, 7 - 35100 San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria - España.

Caso clínico

Un paciente de 19 años de edad ingresó en nuestro Servicio con una historia de dolor en la cadera derecha de aproximadamente 2 años de evolución. La radiografía realizada al ingreso mostró una lesión lítica expansiva en el cuello femoral derecho, de localización central con áreas de destrucción moteadas y sin margen esclerótico. No había reacción perióstica (Figura 1). Esta lesión fue también confirmada por la TAC y por RMN. Se realizó un estudio completo del paciente y los hallazgos del laboratorio fueron normales. El estudio del estadiaje, que incluyó TAC torácico y Gammagrafía Total del cuerpo con Tecnecio-99 polifosfato, no exhibió metástasis a distancia, pero sí un incremento de la captación en la cadera derecha. Se realizó una biopsia por trocar y el análisis, mediante microscopía óptica, condujo a un diagnóstico inicial compatible con un adamantinoma, por lo que se realizó un tratamiento agresivo consistente en una resección en bloc del fémur proximal, y una reconstrucción con una artroplastia total no cementada modelo Solution® (De Puy, EE.UU.) (Figura 2).

La evaluación histopatológica de la cabeza femoral resecada mostró un patrón histológico constituido por redes de células de aspecto epitelial, tipo adamantinoma, junto con un

componente más celular y anaplásico, constituido por paquetes de pequeñas células redondas, sugestivo de sarcoma de Ewing. Ante el dilema diagnóstico de adamantinoma versus sarcoma de Ewing, se instauró un ciclo completo de quimioterapia.

Un año después de la cirugía inicial, el paciente consultó por dolor en cadera izquierda. Se realizó un estudio completo del paciente. La Gammagrafía con Tecnecio-99 mostró un aumento de la captación a nivel del fémur distal, en el cráneo y en la cadera izquierda. La RMN demostró la presencia de una lesión en el iliaco izquierdo y una masa intrapélvica. El TAC torácico mostró metástasis pulmonares. Una biopsia de los nódulos pulmonares, mediante toroscopia y una biopsia de las metástasis óseas mostraron un patrón histológico similar. Se le aplicó un ciclo de quimioterapia. Un mes más tarde, el paciente murió.

La familia autorizó la realización de una autopsia, la cual mostró, como datos más significativos, la existencia de una tumoración isquiopubiana izquierda con extensión intrapélvica de 15x13x12 cm., y nódulos pulmonares metastásicos en ambos pulmones.

Microscopía óptica e inmunohistoquímica

El material obtenido por la biopsia mediante punción por trocar de

Jamshidi consistió en un cilindro de 2.5x2.5x0.5. El tejido fue fijado en formaldehído tamponado y líquido descalcificador Surgipath II RQ® (Surgipath Medical Ind, Inc. Richmond), conteniendo ácido clorhídrico, EDTA y agua. Tras el periodo de fijación y descalcificación, se incluyeron los cortes en parafina y posteriormente se cortaron en microtomo Leica® en secciones de 4 micras y posteriormente se tiñeron con Hematoxilina y Eosina, Masson tricrómico, PAS y reticulina de Wilder.

La pieza femoral resecada y los tejidos obtenidos de la autopsia clínica se sometieron al mismo procesado.

Las secciones de 4 micras fijadas en formol, descalcificadas e incluidas en parafina, fueron teñidas con los anticuerpos listados en la tabla 1.

Hallazgos microscópicos e inmunohistoquímicos.

Los hallazgos microscópicos obtenidos del fémur, mediante la biopsia por punción, mostraron unas células tumorales, de aspecto epitelial, formando un patrón tipo basaloides, compuesto por nidos de células cuboideas o cilíndricas, con una línea de células periféricas orientadas en empalizada. No había estructuras glandulares. No se observó formación de matriz osteoide ni cartilaginosa.

Los hallazgos microscópicos, tanto de la pieza femoral resecada (Figura 3) como de los nódulos pulmonares y masa intrapélvica (Figura 10), obtenida mediante autopsia, mostraron un patrón histológico más celular y anaplásico, de agrupaciones de pequeñas células redondas indiferenciadas, con mínima cantidad de citoplasma, rellenando los espacios intertrabeculares y con un elevado índice mitótico.

El estudio inmunohistoquímico fue positivo para el marcador 013 (HBA-71) y para Enolasa y negativo para marcadores epiteliales (EMA), para Citoqueratina (AE2) y para CD15 (LEU-MI) (Tabla I).

Discusión

El estudio retrospectivo del presente caso plantea varias posibilidades en el diagnóstico diferencial, sobre todo, en sus aspectos histopatológicos e inmunohistoquímicos.

Así, los hallazgos histológicos iniciales caracterizados por nidos de células de aspecto epitelial conforman-



FIGURA 1

Rx AP de la cadera derecha, mostrando una lesión osteolítica en el cuello femoral.



FIGURA 2

Radiografía postoperatoria. Resección en bloc del fémur proximal y reconstrucción con una artroplastia total no cementada.

Anticuerpos	Resultados	
S-100 protein	++	BIOGENEX
Enolasa (NSE)	+++	DAKOPATTS
Anticuerpo monocromal 013 (RBA-71)	+++	DAKOPATTS
Citoqueratina (AE2)	-	DAKOPATTS
Antígeno de membrana epitelial (EMA)	-	DAKOPATTS
CD15	-	DAKOPATTS

TABLA 1
Resultados del estudio inmunohistoquímico

do un patrón basaloide, apuntó a un primer diagnóstico de adamantinoma, a pesar de que la combinación de datos clínicos y radiográficos no eran sugestivos de este tipo de tumor.

En condiciones normales, la diferenciación entre un adamantinoma clásico y un sarcoma de Ewing, no plantea dificultades. Sin embargo, el diagnóstico puede resultar complejo en aquellos casos en los que se presente un adamantinoma atípico, 10, 11 máxime si el diagnóstico se fundamenta exclusivamente en los hallazgos obtenidos mediante microscopía óptica. La diferenciación entre ambos tumores, puede resultar aún más complejo si se trata de un sarcoma de Ewing atípico, sobre todo cuando las técnicas inmunohistoquímicas o ultraestructurales fallan o no se han realizado. 8, 9

La posibilidad de un Ewing-adamantinoma se planteó debido a la combinación de nidos de células de aspecto epitelial junto con grupos de células pequeñas redondas. En este sentido, la lesión presentó característi-

cas histológicas similares a las descritas por Van Haelst y cols, 14 Schoffield y cols 13 y más recientemente por Fukunaga y cols. 6 Sin embargo, el perfil inmunohistoquímico fue negativo para los marcadores epiteliales, por lo que la posibilidad diagnóstica tanto de un adamantinoma clásico como de un Adamantinoma-sarcoma de Ewing fue descartada.

Las metástasis pulmonares y de tejido blando, presentaron una transformación más celular y anaplásica, mostrando en común un patrón de pequeñas células redondas. Esto hizo pensar en la posibilidad de un Osteosarcoma de células pequeñas. 3 Sin embargo, la ausencia de formación de osteoide tumoral y, sobre todo, los datos inmunohistoquímicos, con positividad para enolasa neuro-específica y antígeno HBA 71, mitigaron el diagnóstico de un osteosarcoma de células pequeñas. 3,7

Con el mismo planteamiento, la positividad para marcadores neuro-específicos, descartó el diagnóstico de

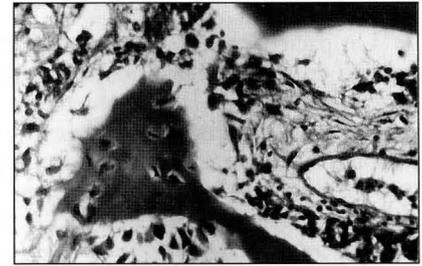


FIGURA 3
Microscopía óptica. Patrón basaloide con nidos de células cuboidales de aspecto epitelial. Hematoxilina-eosinax 40.

un condrosarcoma mesenquimal.

En resumen, el estudio retrospectivo de las diferentes muestras, nos ha permitido extraer una serie de conclusiones:

1. Los hallazgos proporcionados por la microscopía óptica pueden ser mal interpretados, en casos de muestra insuficiente o fijación deficiente de la misma, y, sobre todo, cuando se utiliza como único método diagnóstico.

2. Los estudios inmunohistoquímicos han jugado un papel fundamental en el establecimiento de la histogénesis de esta lesión, permitiendo la diferenciación de este tumor, del adamantinoma atípico, de la variante Ewing-Adamantinoma y, del resto del grupo de tumores de pequeñas células redondas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bridge JA, Fidler ME, Neff JR, Degenhardt J, Wang M, Walker C, Dorfman HD, Baker KS, Seemayer TA: Adamantinoma-like Ewing's sarcoma: genomic confirmation, phenotypic drift. *Am J Sug Path* 23(2): 159-165, 1999.
2. Delattre O, Zucman J, Melot T, Sastre Garau X, Zucker JM, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc- Carel C, Triche TJ, Aurias A, Thomas G: The Ewing family of tumors-a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *The New England J of Med*, 331, 5: 294-299, 1994.
3. Devaney K, Vinh TN, Sweet DE: Small cell osteosarcoma of bone: an immunohistochemical study with differential diagnostic considerations. *Hum Pathol* 24, 11: 1211-1225, 1993.
4. Dorfman HD, Zcerniak B: Bone tumors. Adamantinoma of long bones. Mosby, Inc. Missouri: 949- 973, 1998.
5. Dorfman RD, Zcerniak B: Bone tumors. Ewing's sarcoma and related entities. Mosby, Inc. Missouri: 607- 663, 1998.
6. Fukunaga M, Ushigome S: Periosteal Ewing-like adamantinoma. *Virchows Arch*, 433: 385-389, 1998.
7. Garin-Chesa P, Fellingner EJ, Huvos AG, Beresford HR, Melamed MR, Triche TJ, Rettig WJ: Immunohistochemical analysis of neural cell adhesion molecules. Differential expression in small round cell tumors of childhood and adolescence. *Am J Pathol*, 139: 275-286, 1991.
8. Hazelbag HM, Hogendoorn P : Adamantinoma of the long bones: current perspectives on clinical behaviour, histology and histogenesis. *The cancer Journal*, Vol 9, number 1, 1996.
9. Hazelbag HM, Taminiou KM, Fleuren GJ, Hogendoorn P: Adamantinoma of the Long Bones: A clinic pathological study of thirty-two patients with emphasis on histological subtype, precursor lesion, and biological behavior. *J Bone Joint Surg Am* 1482-1499, 1994.
10. Ishida T, Kikuchi F, Oka T, Machinami R, Kojima T, Lijima T, Rigaki S, Imamura T: Case report 727: juxtacortical adamantinoma of humerus (simulating Ewing tumor). *Skel Radiol*, 21, 3: 205- 209, 1992.
11. Meister P, Konrad E, Hübner G: Malignant tumor of humerus with features of «adamantinoma» and Ewing's sarcoma. *Pathol Res Pract*, 166:112-122, 1979.
12. Schmidt D, Herrmann C, Jurgens R, Harms D: Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma. *Cancer* 68: 2251-2259, 1991.
13. Schofield DE, Conrad EU, Liddell RM, Yunis EJ: An unusual round cell tumor of the tibia with granular cells. *Am J Surg Pathol* 19(5): 596-603, 1995.
14. Van Haelst UJGM, de Haas van Dorsser AH: A perplexing malignant bone tumor. Highly malignant so-called adamantinoma or non-typical Ewing's sarcoma. *Virchows Arch A Path Anat Histol* 365: 63-74, 1975.