

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MORFOLOGÍA DE LOS RABDOMIOSARCOMAS
PARAMENÍNGEOS.

Experiencia del Instituto Nacional de Pediatría en 37
años.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR. PETER GRUBE PAGOLA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD:

ANATOMÍA PATOLÓGICA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS:

DR. RODOLFO RAFAEL RODRIGUEZ JURADO



MÉXICO, D.F.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

2011

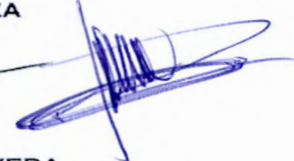


TITULO DE LA TESIS

MORFOLOGÍA DE LOS RABDOMIOSARCOMAS PARAMENÍNGEOS.


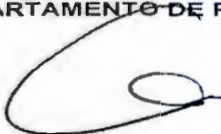
Experiencia del Instituto Nacional de Pediatría en 37 años.



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



DR. EDUARDO LÓPEZ CORELLA
JEFE DE SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. RODOLFO RAFAEL RODRÍGUEZ JURADO
TUTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por su amor infinito...

A mi familia, por su apoyo en todo momento...

A todos aquellos que directa o indirectamente intervinieron en la realización de este trabajo de investigación...

CONTENIDO

RESUMEN.....	4
TÍTULO.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	11
HIPÓTESIS.....	12
MATERIAL Y MÉTODO.....	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	15
RESULTADOS.....	15
RESULTADO DE LAS REACCIONES DE INMUNOHISTOQUÍMICA.....	22
DISCUSIÓN.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	35

RESUMEN

El rhabdomioma es el tumor estromal más común de los tejidos blandos en niños (70%), representando hasta en 15% de los tumores sólidos. La localización parameningea de los rhabdomiomas corresponde hasta el 50% de los tumores localizados en cabeza y cuello; el estudio de estos casos es importante debido a que clínicamente el diagnóstico y manejo es difícil. La clasificación histológica de los rhabdomiomas ha evolucionado en poco tiempo, siendo esta actualmente la base del tratamiento y el factor pronóstico más importante. Por estos motivos revisamos los casos de todos tumores de localización parameningea en 37 años (1971-2008).

Se analizaron 27 casos de rhabdomiomas de localización parameningea que cumplieron con los criterios de inclusión. La lesión fue más común en niños (15); la edad promedio de la población afectada fue 5.8 años. El sitio de afección más común correspondió a fosa nasal con 11 casos. La variante histológica más común correspondió rhabdomioma alveolar clásico con 8 casos, sin embargo el subtipo histológico más frecuente es el rhabdomioma embrionario con 14 casos.

En una comparativa de nuestra casuística con otras series representativas de rhabdomiomas parameningeos, observamos que en nuestra población es hasta 20% más común el rhabdomioma alveolar, y este se localiza más frecuentemente en la nasofaringe y cavidad nasal.

Los estudios de inmunohistoquímica en nuestra población son similares con respecto a otros estudios, son positivos para Miogenina y Desmina. La presencia de miogenina se observa de manera media en el 52.5% de las células neoplásicas, con desviación estándar de 37%, siendo más frecuente en los tumores alveolares (88% de células neoplásicas). El índice de proliferación celular se pudo establecer debido a la expresión de Ki-67, siendo la media de 46% de células neoplásicas. La proteína p53 se observó de manera media hasta en el 10% de las células neoplásicas.

TÍTULO

MORFOLOGÍA DE LOS RABDOMIOSARCOMAS PARAMENÍNGEOS.

Experiencia del Instituto Nacional de Pediatría en 37 años.

MARCO TEÓRICO

El rhabdomiosarcoma fue descrito por Weber en 1854, y fue hasta 1937 que Raycoff publicó la primera descripción en lengua inglesa. En 1958; más de un siglo después de su primera descripción, Horn y Enterline propusieron una clasificación en cuatro grupos histológicos para el rhabdomiosarcoma, que es utilizada a la fecha con escasos cambios. Dichos tipos histológicos son: embrionario, botrioides, alveolar y pleomórfico.

Desde el punto de vista morfológico y con connotación pronóstica el rhabdomiosarcoma el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) en 1995 estableció la siguiente clasificación:

1. Buen Pronóstico
 - a. Rhabdomiosarcoma Botrioides
 - b. Rhabdomiosarcoma de células fusiformes
2. Pronóstico Intermedio
 - a. Rhabdomiosarcoma Embrionario
3. Pronóstico Pobre
 - a. Rhabdomiosarcoma Alveolar
 - b. Sarcoma Indiferenciado
4. Subtipos cuyo pronóstico aun no ha sido establecido
 - a. Rhabdomiosarcoma con fenotipo rabdoide.

El tratamiento actual del rhabdomiosarcoma está basado en su estirpe histológica, su localización y su estadificación, este es multidisciplinario y consiste en quimioterapia, radioterapia y cirugía.

En 1972, se formó el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study con el fin de investigar la biología y tratamiento de los diversos grupos de rhabdomiosarcoma en pacientes menores de 20 años.

La estadificación de los rhabdomiomas esta dado por dos sistemas de estadificación empleados en combinación. El primero está basado en las primeras dos etapas de investigación del IRS, en el cual los rhabdomiomas, se dividen en cuatro estadios los cuales son:

Estadio	Extensión de la enfermedad y resultado quirúrgico
I	A. Tumor localizado, confinado al sitio de origen, completamente reseado B. Tumor localizado con infiltración a los tejidos adyacentes, completamente reseado
II	A. Tumor localizado, resección macroscópica focal con enfermedad residual microscópica. B. Tumor localmente extenso (diseminación a ganglios linfáticos regionales), completamente reseado. C. Tumor extenso (diseminación a ganglios linfáticos regionales), resección macroscópica total pero con enfermedad residual microscópica.
III	A. Tumor localizado o extenso con enfermedad residual macroscópica después de biopsia únicamente. B. Tumor localizado o extenso con enfermedad residual macroscópica después de una resección mayor (≥50%)
IV	Cualquier tamaño de tumor con o sin diseminación ganglionar, con metástasis a distancia, independiente del abordaje quirúrgico del tumor primario.

El segundo sistema de estadificación es el TNM, el cual es diseñado por el IRS para la cuarta etapa del mismo, el cual es:

Estadio	Sitios	Invasión del Tumor	Tamaño del Tumor	Ganglios	Metástasis
1	Orbita Cabeza y Cuello (no parameningeos) Genitourinario (no vejiga ni próstata)	T1 ó T2	A ó B	N0, N1 ó Nx	M0
2	Vejiga/Próstata Extremidad Parameningeos Tronco Retroperitoneo	T1 ó T2	A	N0 ó Nx	M0
3	Vejiga/Próstata Extremidad Parameningeos Tronco Retroperitoneo	T1 ó T2 T1 ó T2	A B	N1 N0, N1 ó Nx	M0 M0
4	Cualquiera	T1 ó T2	A ó B	N0 ó N1	M1

T1: Tumor confinado al sitio anatómico, T2: Tumor con extensión local

A: ≤ 5 cm. B: > 5 cm.

N0: clínicamente sin compromiso ganglionar, N1: clínicamente con compromiso ganglionar, Nx: clínicamente desconocido

M0: Sin metástasis a distancia, M1: con metástasis a distancia.

Epidemiología

La incidencia de rhabdomioma en niños es de 4 a 5 nuevos casos por cada millón de niños al año, en Estados Unidos se calcula que cada año se diagnostican 350 casos nuevos. La edad de presentación presenta dos picos de incidencia el primero entre los 2 y 5 años presentándose con mayor frecuencia en cabeza, cuello y aparato genitourinario, el segundo pico de incidencia es entre los 12 y 18 años de edad manifestándose primordialmente en tronco y extremidades.

En cabeza y cuello aproximadamente el 40-45% se originan en localización parameningea, la edad media del diagnóstico es de 4.9 años, siendo más común el rhabdomioma de tipo embrionario.

Presentación Clínica

Esta dada primordialmente por la localización del tumor, los rhabdomiomas parameningeos (oído medio, cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe y fosa temporal) a menudo se asocian con erosión de los huesos craneanos y pueden causar parálisis nerviosas y síntomas meníngicos, los nasofaríngeos pueden estar acompañados de cambios en la voz, obstrucción de la vía aérea, disfagia y epistaxis. Los tumores de senos paranasales pueden causar dolor, descarga nasal y epistaxis. Los tumores de oído medio y mastoides pueden presentarse a manera de un tumor polipoide que se extiende desde el oído, pudiendo originar otitis media así como parálisis del nervio facial.

Tipos Histológicos

Rabdomiosarcoma Embrionario: Consiste en un tumor poco diferenciado arreglado en un patrón difuso y en nidos. Alternan zonas hipercelulares con paucicelulares, el estroma puede mostrar áreas mixoides o hialinizadas. Las células son ovoides a ahusadas con núcleos hiper cromáticos y redondos a ovoides, hay nucleolos incipientes y muestra escaso citoplasma. El citoplasma puede mostrar estriaciones. Se observan ocasionalmente rabdomioblastos entre las células poco diferenciadas.

Rabdomiosarcoma botrioides: se requiere la presencia de un epitelio intacto rodeado por una capa de rabdomioblastos (capa de cambio), las células neoplásicas son ahusadas a estelares con estriaciones. El estroma es mixoide. Se presenta con mayor frecuencia en cavidades como vagina, útero, vejiga y vesícula biliar.

Rabdomiosarcoma de Células Fusiformes: Esta entidad fue descrita recientemente (1993), Las células neoplásicas se encuentran arregladas en fascículos o haces con aspecto arremolinado. Las células por definición son fusiformes predominantemente, tienen núcleos ovoides y nucleolo prominente. Se pueden observar aunque escasas células redondas o multinucleadas, las estriaciones citoplasmáticas son muy escasas.

Rabdomiosarcoma Alveolar: muestra característicamente septos fibrovasculares en forma de fisuras rodeados por células más o menos redondas, citológicamente las células neoplásicas son uniformes, redondas a alargadas con núcleos vesiculares e hiper cromáticos con nucleolos pequeños.

El citoplasma es escaso y eosinófilo. Usualmente hay células gigantes multinucleadas. Se pueden observar células con citoplasma miógeno o "células con bandas" aunque no es una característica del rabdomiosarcoma alveolar. Menos comúnmente puede haber células vacuolazas con citoplasma abundante y de aspecto claro. Existe un patrón clásico el cual es el descrito previamente y un patrón sólido el cual puede confundirse con linfoma, sarcoma de Ewing ó algún tumor de células pequeñas redondas y azules.

Rabdomiosarcoma (sarcoma) Indiferenciado: típicamente esta caracterizado por sabanas de células neoplásicas de apariencia uniforme, las cuales son ovoides. La actividad mitótica excede las 10 mitosis por campo de gran aumento. Este corresponde a un diagnóstico de exclusión.

Concepto de Anaplasia: es un sinónimo del anteriormente denominado rabdomiosarcoma pleomórfico. Aunque la anaplasia en los rabdomiosarcomas ya es conocida, por definición se trata de la presencia de células neoplásicas grandes con núcleos multilobulados tres o más veces más grandes que los núcleos adyacentes. La distribución de las células anaplásicas pueden ser focal o dispersa, células únicas o difusas, con un patrón de crecimiento en grandes nidos o laminas. La anaplasia es más frecuente en el tipo embrionario aunque también se presenta en el tipo alveolar.

Estudios complementarios para el diagnóstico histopatológico

Los estudios complementarios para el diagnóstico histopatológico comprenden tinciones de inmunohistoquímica así como análisis ultraestructural con microscopía electrónica. Así mismo existen estudios de biología molecular aplicados al diagnóstico.

Inmunohistoquímica: Las tinciones complementarias de inmunohistoquímica empleadas son: vimentina, desmina, actina músculo específico observadas en el 90% de los casos. En ocasiones se puede observar positividad para citoqueratinas primordialmente el tipo alveolar. Marcadores más específicos son MyoD y Miogenina. El más ampliamente utilizado debido a su facilidad técnica, valoración, sensibilidad y especificidad es la miogenina. La miogenina es un factor de transcripción para inducir la expresión de genes específicos de músculo estriado. Los RMS embrinarios en forma característica (en general) muestran una positividad para miogenina que va del 20 al 60%, a diferencia del alveolar que exhibe una expresión hasta de 90%.

Microscopía Electrónica: El análisis ultraestructural muestra en la mayoría de los casos al menos focalmente diferenciación rudimentaria hacia músculo esquelético confirmado por la presencia de filamentos delgados y gruesos arreglados como sarcomeras con bandas Z ó grandes agregados de fibras enredadas con bandas Z.

JUSTIFICACIÓN

El rabdomiosarcoma es el sarcoma más común en los niños, y la localización parameningea es de las llamadas "localizaciones no favorables", a lo largo del tiempo se han dado a conocer nuevos métodos que ayudan con mayor exactitud al diagnóstico. Estos métodos o estudios complementarios son de gran ayuda debido a que el diagnóstico morfológico puede ser en ocasiones muy difícil y confundirse con otros tumores.

Por todo lo anterior es necesaria la revisión de estas neoplasias para reclasificarlas en base a los conocimientos actuales y conocer nuestra experiencia como institución pediátrica de concentración.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la morfología de acuerdo a los criterios actuales de clasificación de los Rabdomiosarcomas Parameningeos en el Instituto Nacional de Pediatría en 37 años?

OBJETIVOS

General:

Analizar y reclasificar desde el punto de vista morfológico los rabdomiosarcomas parameningeos

Específico:

1. Reclasificar los rhabdomiomas de localización parameningea según los criterios actuales de clasificación
2. Reclasificar los sarcomas con morfología fusocelular y redonda, de localización parameningea auxiliándonos con reacciones de inmunohistoquímica (marcadores específicos).

HIPÓTESIS

No aplica por ser un estudio descriptivo sin hipótesis central

MATERIAL Y MÉTODO

a) Clasificación de la investigación (tipo de estudio):

Es una investigación observacional, transversal descriptiva y retrolectiva.

b) Universo de estudio:

El universo lo conforman todas las biopsias recibidas en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría a partir del mes de diciembre de 1971 hasta marzo del 2008. La muestra son los quirúrgicos que cuenten con los criterios de inclusión.

c) Criterios de inclusión:

Todos los casos que cuenten con laminillas y/o bloques de parafina diagnosticados como Rhabdomiomas y Sarcomas fusocelulares o de

células redondas de localización parameningea de pacientes registrados en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo ya mencionado.

d) Criterios de exclusión:

1.- Todos los casos con material histológico incompleto y/o que no cuenten con bloques de parafina.

2.- Todos los casos que posterior a la revisión no sean rhabdomiomas.

e) Material:

Revisión de los archivos de quirúrgicos con diagnóstico de rhabdomioma parameningeo, preparaciones histológicas en hematoxilina y eosina, tinciones especiales y reacciones de inmunohistoquímica de todos los casos colectados de 1971 al 2007.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se encontraron 36 casos con diagnóstico de tumor parameningeos sin embargo solo se analizaron 27 casos en total que cumplieron con los criterios de inclusión, todos correspondieron a estudios quirúrgicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó análisis de estadística descriptiva.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

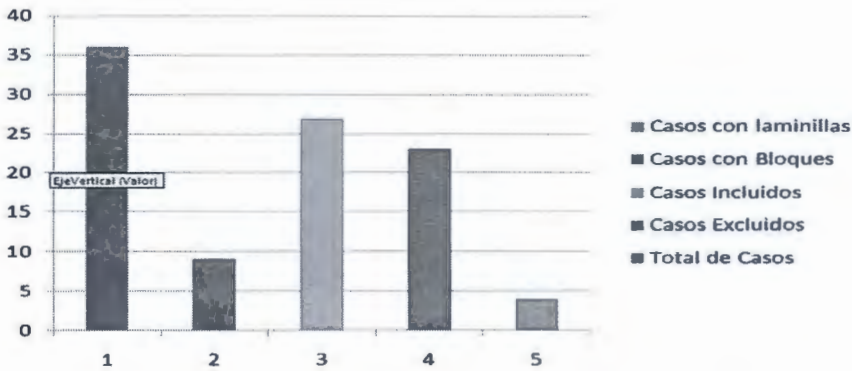
Es un estudio retrospectivo basado en estudios quirúrgicos y se guardó la confidencialidad de los pacientes.

RESULTADOS

Después de la búsqueda en los libros y la base de datos del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría se localizaron solo 36 casos de tumores de sitios parameningeos con el diagnóstico de Rabdomiosarcoma los cuales cumplían con los criterios de inclusión de este estudio.

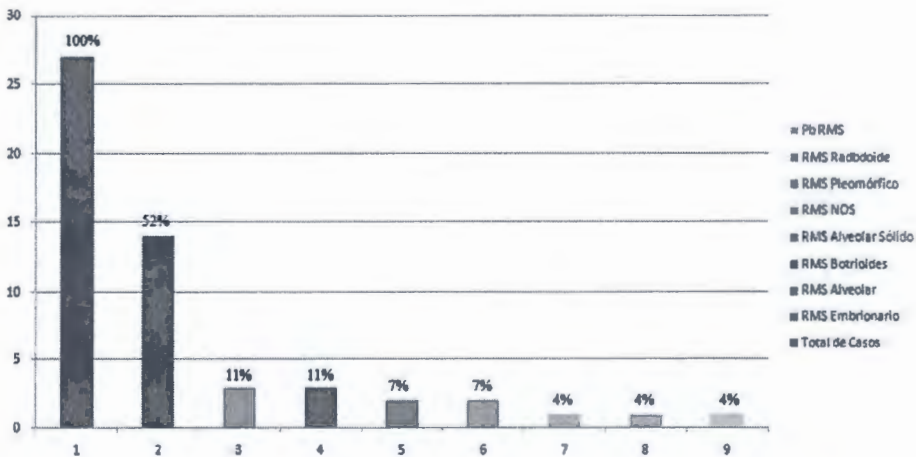
Sin embargo se descartaron 9 casos debido a no contar con bloques de parafina y/o tinciones de inmunohistoquímica para miogenina y desmina; estos últimos hay que recordar que representan criterios de exclusión.

En los 27 casos restantes, el 85% (que corresponden con 23 casos) contaron con bloques de parafina, laminillas y tinciones especiales; por otro lado en solo 4 casos (15%), contaron con tinciones de miogenina y desmina, no estando disponibles los bloques de parafina.



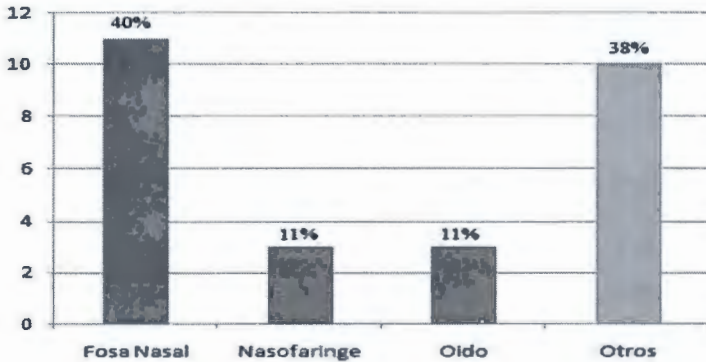
GRAFICA 1: Rbdomiosarcomas Parameningeos en el INP (1971-2008)

Los diagnósticos originales en los 27 casos estudiados en rbdomiosarcoma embrionario fue el mas frecuente encontrando 14 casos que corresponden al 52% de los casos; los siguientes subtipos mas encontrados con 3 casos fueron el rbdomiosarcoma alveolar y el rbdomiosarcoma botrioides (11%), con 2 casos el subtipo alveolar sólido, y otros NOS (7%), con un caso estudiado los subtipos pleomórfico y rabdoide además de un caso con diagnostico de probabilidad (4%).



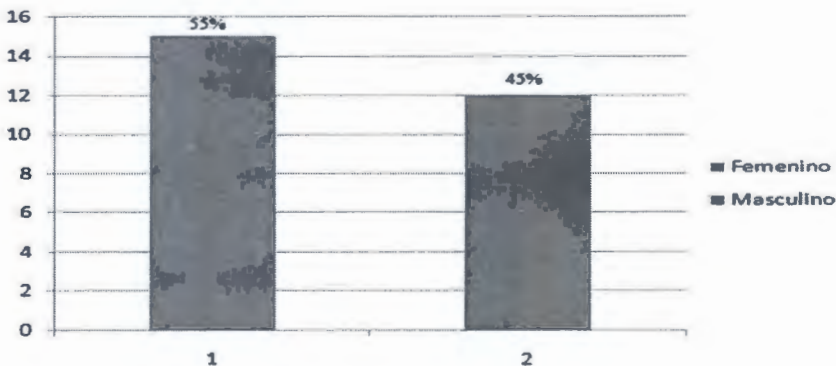
GRAFICA 2: Rbdomiosarcomas Parameningeos Diagnósticos Originales

El sitio primario más comúnmente encontrado fue la fosa nasal en 11 casos (40%), seguido por la nasofaringe y el oído en 3 casos (11%) cada uno y únicamente un caso (0.4%) en fosa esfenoidal, fosa pterigoidea, mastoides, intratemporal, peñasco, seno maxilar, seno etmoidal, seno paranasal, además de un caso referido como parameningeo.



GRAFICA 3: Localizaciones Anatómicas de los Rbdomiosarcomas Parameningeos

La distribución por sexo, fue similar con ligero predominio en el sexo masculino con 15 casos (55%), mientras que en el femenino fue de 12 casos (45%)

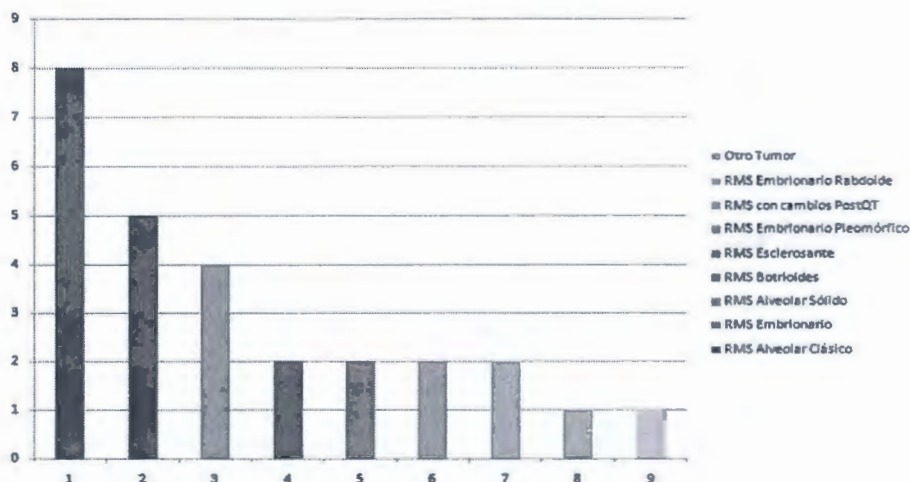


GRAFICA 4: Rbdomiosarcomas Parameningeos Distribución por Sexo

La edad fue vario entre 0 años (9 meses) y 15 años (cumplidos), la edad media de afección fue a los de 5.8 años.

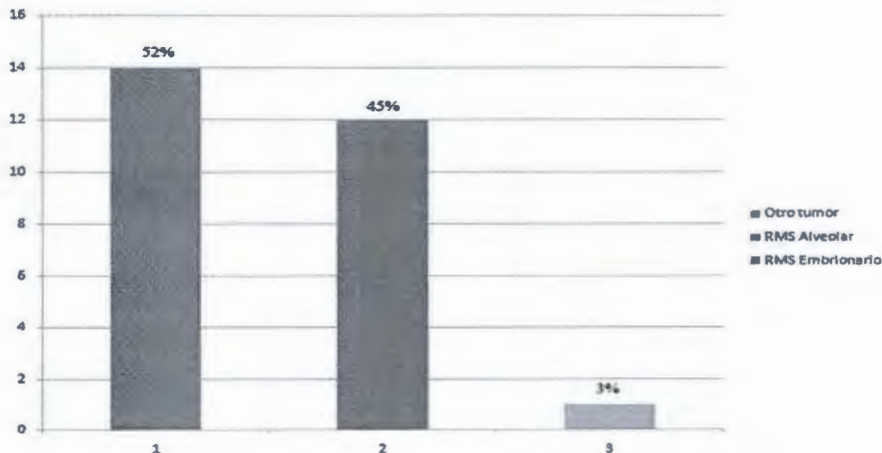
Posterior a la revisión los casos los diagnósticos fueron:

1. Rbdomiosarcoma alveolar clásico, 8 casos (30%)
2. Rbdomiosarcoma embrionario, 5 casos (19%)
3. Rbdomiosarcoma alveolar sólido, 4 casos (15%)
4. Rbdomiosarcoma botrioides, 2 casos (7%)
5. Rbdomiosarcoma esclerosante, 2 casos (7%)
6. Rbdomiosarcoma embrionario pleomórfico, 2 casos (7%)
7. Rbdomiosarcoma embrionario con cambios postquimioterapia, 2 casos (7%)
8. Rbdomiosarcoma embrionario rabdoide, 1 casos (3.5%)
9. Otro tumor (sarcoma que fue), 1 caso (3.5%)



GRAFICA 5: Rbdomiosarcomas Parameningeos. Subtipos Histológicos Reclasificación.

Se realizaron para su análisis estadístico se realizaron 3 grupos los cuales fueron: rbdomiosarcoma embrionario 14 casos que corresponden al 52% de los casos, rbdomiosarcoma alveolar 12 casos (45%) y otro tumor un caso (3%).



GRAFICA 6: Rbdomiosarcomas Parameningeos. Subtipos Histológicos Reclasificación.

Los 14 casos diagnosticados como rbdomiosarcoma embrionario (52%) posterior a la reclasificación fueron:

- Rbdomiosarcoma embrionario NOS (4 casos).
- Rbdomiosarcoma alveolar sólido (3 casos)
- Rbdomiosarcoma embrionario esclerosante (2 casos)
- Rbdomiosarcoma alveolar clásico (2 casos)
- Rbdomiosarcoma embrionario con cambios postquimioterapia (1 caso)
- Rbdomiosarcoma embrionario botrioides (1 caso)

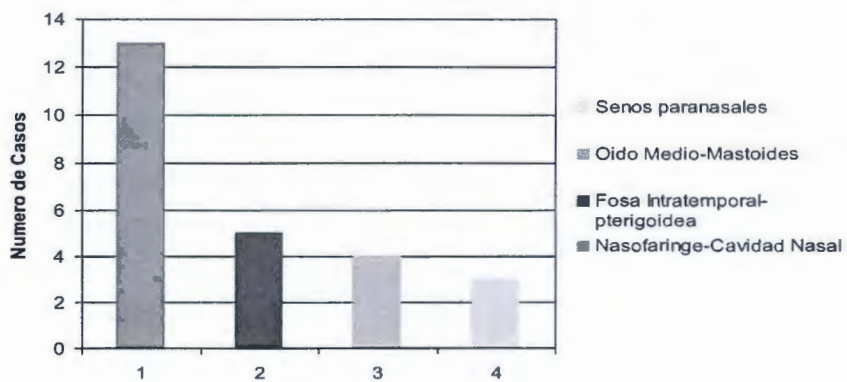
Con relación a los casos diagnosticados como rabdomiosarcoma botrioides (3 casos) correspondieron a un rabdomiosarcoma botrioides, un rabdomiosarcoma embrionario con cambios postquimioterapia y un rabdomiosarcoma embrionario pleomórfico.

De los tres casos diagnosticados como rabdomiosarcoma alveolar, todos correspondieron a rabdomiosarcoma alveolar clásico, aquellos casos (2) diagnosticados como rabdomiosarcoma alveolar sólido permanecieron con ese diagnóstico.

Los casos diagnosticados únicamente como rabdomiosarcoma (2 casos), se diagnosticaron como rabdomiosarcoma embrionario y el otro como rabdomiosarcoma alveolar sólido.

El caso diagnosticado como probable rabdomiosarcoma se reclasificó como rabdomiosarcoma alveolar sólido. El caso diagnosticado como rabdomiosarcoma pleomórfico permaneció con ese diagnóstico. Y por último el caso diagnosticado como rabdomiosarcoma rabdoide, se clasificó como un rabdomiosarcoma embrionario rabdoide.

La localización de los tumores fueron 13 casos (52%) en nasofaringe-cavidad nasal, 5 casos (20%) en fosa intratemporal-pterigoidea, 4 casos (16%) en oído medio-mastoides y 3 (12%) casos localizados en senos paranasales.



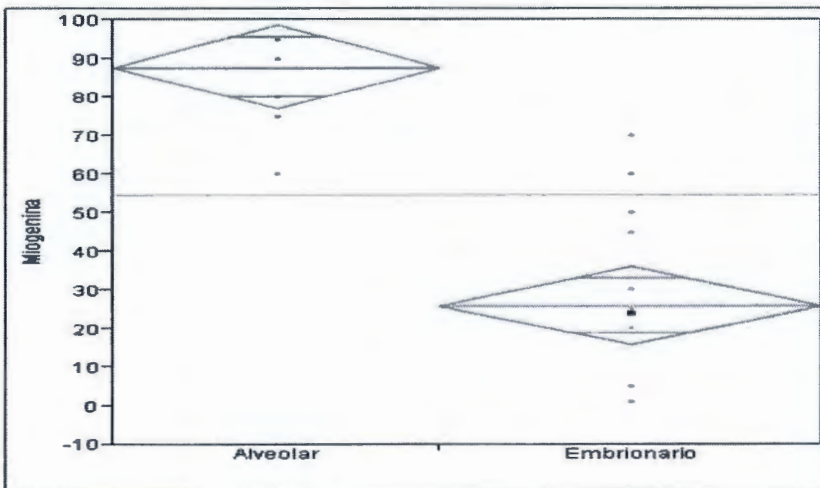
GRAFICA 7: Rbdomiosarcomas Parameningeos. Localizaciones Anatómicas por Grupos.

RESULTADOS DE LAS REACCIONES DE INMUNOHISTOQUÍMICA

MIOGENINA

La inmunoreacción con miogenina, fue positiva en todos los casos de rabdomiosarcoma estudiados (100%), y con una media de positividad del 52.5% y con una desviación estandar de 37%.

En los casos la positividad media para los rabdomiosarcoma embrionarios fue de 25% y en los Rabdomiosarcomas alveolares fue de 88%.

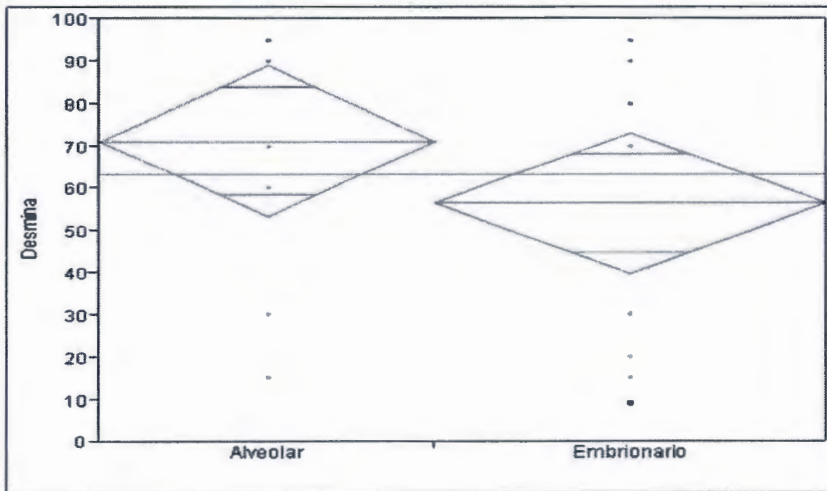


GRAFICA 8: Rabdomiosarcomas Parameningeos. Positividad Para Miogenina Según Tipos Histológicos.

DESMINA

La inmunoreacción con desmina, fue positiva en todos los casos de rabdomyosarcoma estudiados (100%), con una media de positividad del 63 % y con una desviación estandar de 8%.

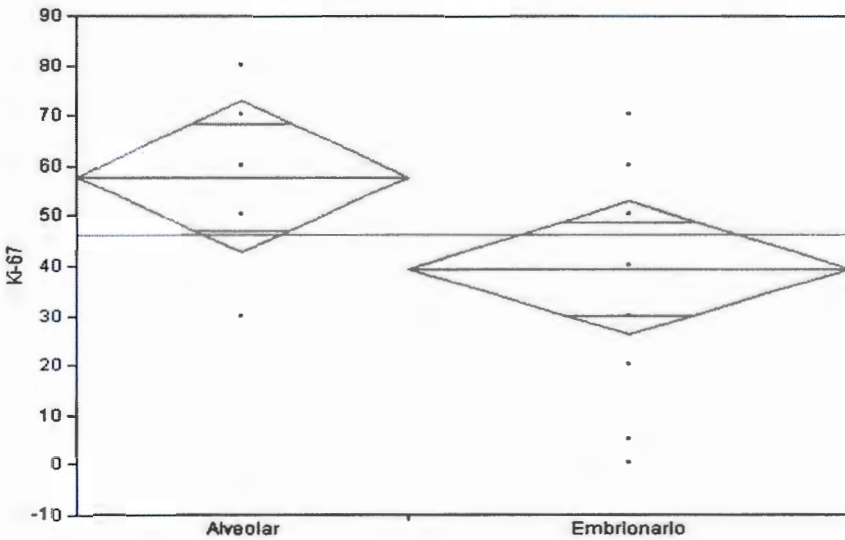
En los casos la positividad media para los rabdomyosarcoma embrionarios fue de 58% y en los Rabdomyosarcomas alveolares fue de 71%.



GRAFICA 9: Rabdomyosarcomas Parameningeos. Positividad Para Desmina Según Tipos Histológicos.

La inmunoreacción con ki-67, fue positiva en todos los casos de rhabdomiosarcoma estudiados (24 casos) (100%), con una media de positividad del 46 % y con una desviación estandar de 21% .

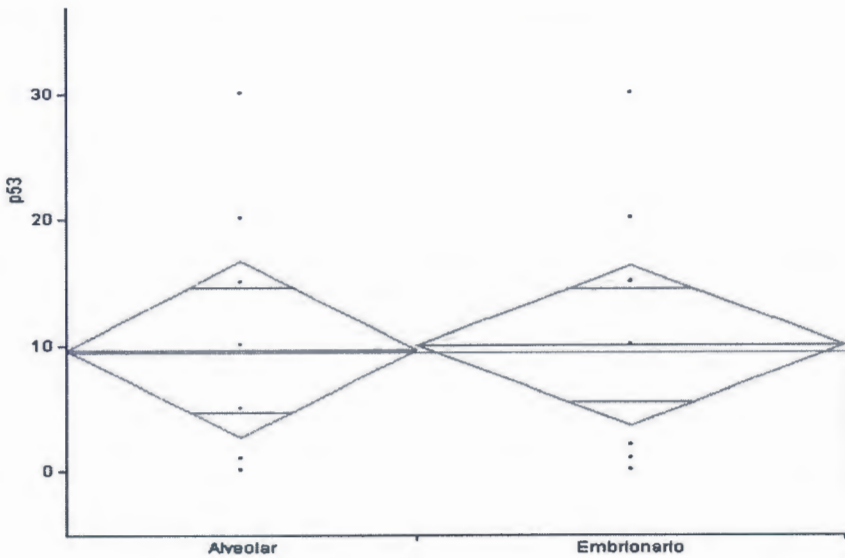
En los casos la positividad media para los rhabdomiosarcoma embrionarios fue de 39% y en los Rhabdomiosarcomas alveolares fue de 57%.



GRAFICA 10: Rhabdomiosarcomas Parameningeos. Positividad Para KI-67 Según Tipos Histológicos.

La inmunoreacción con p53, fue positiva en 21 de 23 (91%) de los casos con que se conto la inmunoreaccion, con una media de positividad del 10 % y con una desviación estandar de 9% .

En los casos la positividad media para los rabdomiosarcoma embrionarios fue de 10% y en los Rabdomiosarcomas alveolares fue de 9%.

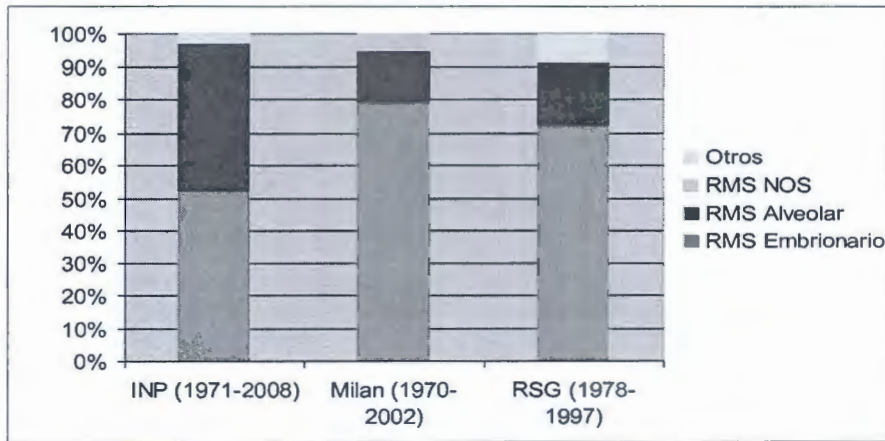


GRAFICA 11: Rabdomiosarcomas Parameningeos. Positividad Para p53 Según Tipos Histológicos.

DISCUSIÓN

Con respecto a la epidemiología.

Existen dos series representativas de Rbdomiosarcoma parameningeo: una del grupo europeo del hospital de tumores de Milán (14) y la otra del intergrupo norteamericano de rbdmiosarcoma IRS-II-IV (20). Si comparamos ambas series con la nuestra notamos que el grupo europeo en un periodo de 32 años tuvieron 90 pacientes, cuyas edades oscilaron entre los 11 meses y 20 años (la edad de corte en nuestro instituto es de 17 años). De los 90 pacientes, 50 tuvieron 10 años o menos y 40 fueron mayores de 10 años. Cincuenta pacientes fueron del sexo masculino y cuarenta del femenino. En cuanto a la histología en dicho grupo hubo 71 pacientes con rbdmiosarcoma embrionario y 14 casos con rbdmiosarcoma alveolar (15.5%), con 5 casos como rbdmiosarcoma sin especificar el subtipo . En esta serie cuando se realizó análisis univariado, no hubo diferencias estadísticas en el desenlace del paciente en relación con el sexo, edad ó subtipo histopatológico. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 50% para los alveolares y 44.2% para los embrionarios. En cuanto a la localización aunque nuevamente no hubo significancia estadística, la localización de los tumores fueron: 20 casos en senos paranasales, 16 mastoides-oído medio, 14 casos localizados en parafarínge, 12 casos de nasofaringe-cavidad nasal y 19 casos en fosa intratemporal-pterigoidea.

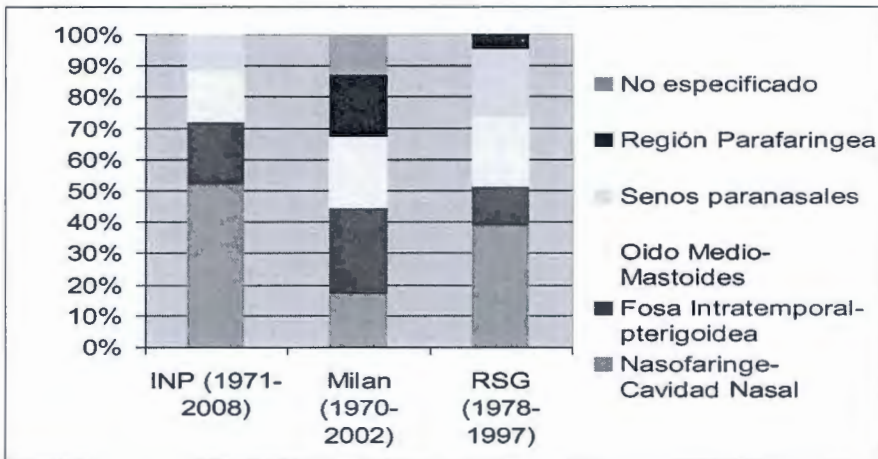


GRAFICA 12: Rbdomiosarcomas Parameningeos. Subtipos Histológicos. Comparación de Nuestra Serie (INP), con Hospital de Tumores de Milan y El Intergrupo para el Estudio de Rbdomiosarcoma

En la serie de Norteamérica IRSII-IV, en total fueron 611 pacientes, en 19 años (1978-1997) con sarcomas parameningeos en los que además el rbdomiosarcoma ellos incluyeron el sarcoma de Ewing extraóseo. Ellos encontraron 441 (72%) pacientes con embrionario-botrioides y 117 alveolares-indiferenciado y 53 designados como otros (9%). Los pacientes con histología embrionaria y sin afección meníngea tuvieron mejor pronóstico que aquellos con histología alveolar o sarcoma indiferenciado con afección meníngea (a diferencia del estudio previamente señalado). Sin embargo después de ajustar por el efecto del sitio primario y afección meníngea el subtipo histológico no fue predictivo del desenlace. Esto fue porque el subtipo histológico correlaciono altamente con el sitio primario: 81% de los tumores localizados en oído medio-mastoides, cavidad nasal-nasofaringe, espacio parafaríngeo fueron

embrionarios. Mientras que solo el 56% de los tumores en senos paranasales o en fosa pterigoidea-fosa intratemporal fueron embrionarios. De sus 611 casos se encontraron por localización en la siguiente manera, la cavidad nasal-nasofaringe presento 235 casos (38.5%), 138 casos (22.6%) en oido-mastoides, 132 casos (21.6%) en senos paranasales, 77 casos en fosa intratemporal-pterigoidea y 29 casos (4.7%) en región parafaringea.

Finalmente en este estudio los factores pronósticos favorables que fueron determinados: Edad de 1 a 9 años al diagnostico, tumor primario en cavidad nasal-nasofaringe, oído medio-mastoides o áreas parafaringeas. Podría hablarse de un sesgo ya que en esta localización como fue mencionado predominaron por mucho los RMS embrionarios. Otros de los factores pronósticos favorables son: ausencia de tumor invasivo y de compromiso meníngeo.



GRAFICA 13: Rbdomiosarcomas Parameningeos. Localizaciones Anatómicas.

Comparación de Nuestra Serie (INP), con Hospital de Tumores de Milan y El Intergrupo para el Estudio de Rbdomiosarcoma

El rhabdomyosarcoma esclerosante.

Mentzel and Katenkamp recientemente propusieron en adultos un nuevo subtipo histológico de rhabdomyosarcoma, como tumores únicos con un patrón esclerosante y pseudovasculoso. Posteriormente Folpe y colaboradores agregaron algunas características únicas de inmunohistoquímica; destacaron la positividad acentuada a Myo D1, anticuerpo que tiñe un factor de transcripción de diferenciación miogénica. Asimismo la ocasional positividad en "dot" paranuclear de tinción de Desmina, con positividad débil de miogenina. Todas estas características las cumplieron nuestros dos casos reclasificados como Rhabdomyosarcoma esclerosante y que había sido clasificados previamente como embrionarios. En niños hay una serie de 13 casos de 1207 casos estudiados, nueve fueron diagnosticados previamente como alveolares, tres embrionarios y uno fusiforme. Interesantemente uno de cinco casos diagnosticados como alveolares y que fueron considerados como esclerosantes en el análisis genético exhibió translocación PAX3-FKHR, marcando la posibilidad de que pertenezca el esclerosante a alveolares. Por otro lado Zambrano y cols. encontraron alteraciones citogenéticas en dos de sus casos que sugieren una relación con el Rhabdomyosarcoma embrionario. El reconocimiento mayor de este patrón histopatológico permitirá tener nuevos casos que puedan develar su relación con alguno de los subtipos histológicos conocidos o en la inclusión definitiva como variante histológica.

El rhabdomyosarcoma rabdoide.

El rhabdomyosarcoma rabdoide como lo define Kodet, es una variante de rhabdomyosarcoma que muestra abundantes células con citoplasmas grandes en los cuales hay inclusiones globulares parecidas a las inclusiones del tumor rabdoide; estas como se muestran en los estudios ultraestructurales tienen abundantes filamentos intermedios. El RMS no es la única lesión que presenta esta característica morfológica, además del tumor rabdoide hay otros tumores epiteliales, neuroectodérmicos, neuroendocrinos y sarcomas que pueden presentar este fenotipo. El fenotipo rabdoide es muy raro en los rhabdomyosarcomas en general, siendo menos del 1% de los casos que llegan a presentar este fenotipo, y de estos es más frecuente en los rhabdomyosarcomas embrionarios (82%). Nuestro caso mostro dos grupos de células, unas ovoides de tamaño pequeño con escaso citoplasma intensamente eosinófilo acompañadas por células medianas a grandes con presencia de pseudoinclusiones nucleares así como inclusiones citoplásmicas anfófilas estas se mostraban rodeadas por citoplasma eosinófilo a anfófilo, las tinciones de inmunohistoquímica positivas fueron miogenina en el núcleo como era de esperarse en un rhabdomyosarcoma, además de vimentina esta última en las inclusiones. Los estudios ultraestructurales mostraron de manera focal intracitoplasmicamente pequeñas estructuras con bandas Z así como filamentos intermedios en el interior de las inclusiones, estas se encontraron delimitadas por una delgada membrana.

Diagnostico diferencial del rabdomiosarcoma, además tumor glómico maligno una entidad que puede confundirse con rabdomiosarcoma.

El diagnostico diferencial de el RMS es muy variado dependiendo principalmente del tipo histológico.

Los rabdomiosarcoma embrionarios entran en el grupo de neoplasias conocidas como tumores de células pequeñas, redondas y azules, por lo cual debe realizarse diagnostico diferencial histológico principalmente con: tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing, linfomas de células grandes, tumor de células pequeñas desmoplásico así como neuroblastoma.

El diagnostico diferencial entre estos tumores en ocasiones es difícil cuando solo se tiene la morfología observada con hematoxilina y eosina, por lo cual las técnicas de inmunohistoquímica juegan un rol fundamental en el diagnostico de estos tumores.

Como lo hemos visto, los rabdomiosarcomas muestran positividad para miogenina y para desmina, siendo la miogenina la más específica de ambas. Por su parte el tumor neuroectodérmico primitivo / sarcoma de Ewing histológicamente puede mostrar formación de rosetas, sin embargo cuando el tejido es escaso solo se aprecian células indiferenciadas, por lo cual debe realizarse IHQ, siendo positivos para CD99 y negativos para marcadores de diferenciación a músculo estriado. Los linfomas de células grandes, muestran células sin cohesión pudiendo mostrar una morfología variada sin embargo la inmunohistoquímica muestra positividad para CD45 (ACL) así como otros marcadores linfoides para células T (CD3,CD4,CD8), células B (PAX 5, CD20,

CD79a), células NK (CD56) o células anaplásicas (ALK1). El tumor de células pequeñas redondas desmoplásico se presenta en cavidades serosa primordialmente y muestra células de tamaño pequeño con escaso citoplasma inmersas en un estroma fibroso que puede recordar al estroma del rhabdomyosarcoma esclerosante, la desmina es positiva en ambos tumores lo cual puede confundir aun mas al patólogo sin embargo la positividad para marcadores epiteliales (AME y citoqueratinas) aclara el diagnóstico. El neuroblastoma, muestra células de tamaño pequeño, con núcleos redondos y citoplasma escaso, ocasionalmente puede observarse un fondo fibrilar, el cual puede ayudar a realizar un diagnóstico diferencial además de la inmunohistoquímica la cual es positiva para ps100, PAGF y cromogranina.

En nuestra serie únicamente encontramos una lesión de localización parameningea que no correspondió a un rhabdomyosarcoma, siendo este un tumor glómico maligno, este es una neoplasia rara, se origina de novo o se encuentra asociada a su contraparte benigna, los criterios de malignidad del tumor glómico son: tamaño mayor a 2 cm, figuras mitóticas atípicas, atipia citológica marcada y numerosas mitosis (hasta 5 o más en 50 campos). Histológicamente, esta compuesto por nidos y mantos celulares que rodean vasos sanguíneos ectásicos y arborescentes, las células son polimórficas, ahusadas, globosas con núcleos hipercromáticos y citoplasma pálido, ocasionalmente las células son pequeñas. El tumor glómico maligno o glomangiosarcoma presenta un inmunoperfil positivo a PS100, HMB45, CD34, EMA y desmina.

Desmina y miogenina

Con respecto a nuestros casos encontramos que en rhabdomiomas alveolares la presencia de positividad para miogenina se encontró hasta en un 88% de los núcleos, mientras que en los rhabdomiomas embrionarios fue únicamente 25%. Por lo cual además de la morfología el uso de este marcador ayuda en el diagnóstico del subtipo histológico. El uso de la desmina es de gran ayuda en el diagnóstico de rhabdomioma aunque no es específica para este tumor, en nuestros casos no existió una diferencia significativa con respecto a los subtipos histológicos.

Ki-67 y p53

En lo que respecta a la utilización de Ki-67, un marcador de proliferación celular han mostrado resultados inconsistentes en cuanto al impacto pronóstico. En nuestros casos la inmunoposición en los rhabdomiomas alveolares fue ligeramente mayor que en los rhabdomiomas embrionarios (57% vs 39%)

Nuestros casos

En los rhabdomiomas alveolares la positividad para ki-67 fue variada, siendo entre 30 y 90%, sin embargo la media fue de 53 % de positividad con una desviación estándar de 23 %, la moda fue de 75% en el 4 casos, seguidos por 3 casos que mostraron positividad en el 60% de las células. Los rhabdomiomas embrionarios mostraron igualmente una positividad variada con una positividad entre el 5 y el 80%, siendo una moda al igual que los alveolares en el 75%. Estos resultados indican que aunque la

positividad para ki67 es ligeramente distinta, la moda es igual. En el rabdomiosarcoma esclerosante mostraron una positividad entre 35 y 45 %, por lo cual estos tumores tienen una proliferación celular menor en comparación con los alveolares y los embrionarios.

Por otro lado con técnicas de inmunohistoquímica se ha detectado proteína acumulada de p53 en el núcleo de una proporción de Rabdomiosarcomas. Algunos de estos tumores tienen mutaciones de p53, es probable que la sobre-expresión del gen MDM2 con la subsecuente formación de un complejo MDM2-p53 constituya un mecanismo alternativo de inactivación del p53 salvaje ("wild-type") en algunos rabdomiosarcoma. El significado pronóstico de las alteraciones de p53 es desconocido, pero en un estudio multivariado, solo la expresión difusa de miogenina fue un marcador independiente de pobre supervivencia en los rabdomiosarcomas pediátricos. En nuestros casos la expresión inmunohistoquímica de p53 fue mostró positividad entre el 5 y 35%, siendo similar entre los rabdomiosarcomas alveolares y embrionarios, los rabdomiosarcomas esclerosantes por su parte mostraron una positividad menor en comparación con los otros tipos histológicos y esta mostró positividad entre 5 y 15%.

1. Woo SY. Parameningeal rhabdomyosarcomas--accomplishment of the IRS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jul 15;59(4):923-4.
2. Hicks J, Flaitz C., Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children, *Oral Oncol.* 2002 Jul;38(5):450-9.
3. Hawkins DS, Anderson JR, Paidas CN, Et al. Improved outcome for patients with middle ear rhabdomyosarcoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2001 Jun 15;19(12):3073-9.
4. Daya H, Chan HS, Sirkin W, Forte V. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck: is there a place for surgical management?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Apr;126(4):468-72.
5. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, Et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma: results of an international workshop. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Oct 1;36(3):533-40.
6. Tefft M, Fernandez C, Donaldson M, Et al. Incidence of meningeal involvement by rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS). *Cancer.* 1978 Jul;42(1):253-8.
7. Berry MP, Jenkin RD. Parameningeal rhabdomyosarcoma in the young. *Cancer.* 1981 Jul 15;48(2):281-8.
8. Sutow WW, Lindberg RD, Gehan EA, Et al. Three-year relapse-free survival rates in childhood rhabdomyosarcoma of the head and neck: report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer.* 1982 Jun ;49(11):2217-21.
9. Raney RB Jr, Tefft M, Newton WA, Et al, Improved prognosis with intensive treatment of children with cranial soft tissue sarcomas arising in nonorbital parameningeal sites. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer.* 1987 Jan 1;59(1):147-55.
10. Buwalda J, Blank LE, Schouwenburg PF, Et al. The AMORE protocol as salvage treatment for non-orbital head and neck rhabdomyosarcoma in children. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Oct;30(8):884-92.
11. Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, Et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer.* 1995 Sep 15;76(6):1073-85.
12. Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. *Cancer.* 1997 Sep 15;80(6):1165-70.
13. Douglas JG, Arndt CA, Hawkins DS. Delayed radiotherapy following dose intensive chemotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma (PM-RMS) of childhood. *Eur J Cancer.* 2007 Apr;43(6):1045-50
14. Meazza C, Ferrari A, Casanova M, Et al. Evolving treatment strategies for parameningeal rhabdomyosarcoma: the experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Head Neck.* 2005 Jan;27(1):49-57.

15. Ahmed AA, Tsokos M., Sinonasal rhabdomyosarcoma in children and young adults. *Int J Surg Pathol.* 2007 Apr;15(2):160-5.
16. Bisogno G, De Rossi C, Gamboa Y, Et al. Improved survival for children with parameningeal rhabdomyosarcoma: results from the AIEOP soft tissue sarcoma committee. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jun;50(6):1154-8.
17. Kumar S, Perlman E, Harris CA, Et al. Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffin-embedded tissues. *Mod Pathol.* 2000 Sep;13(9):988-93.
18. Cessna MH, Zhou H, Perkins SL, Et al. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol.* 2001 Sep;25(9):1150-7.
19. Morotti RA, Nicol KK, Parham DM, Et al. An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience. *Am J Surg Pathol.* 2006 Aug;30(8):962-8.
20. Raney RB, Meza J, Anderson JR, Et al. Treatment of children and adolescents with localized parameningeal sarcoma: experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocols IRS-II through -IV, 1978-1997. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Jan;38(1):22-32.
21. Wharam MD, Meza J, Anderson J, Et al. Failure pattern and factors predictive of local failure in rhabdomyosarcoma: a report of group III patients on the third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1902-8.
22. Qualman SJ, Coffin CM, Newton WA, Et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol.* 1998 Nov-Dec;1(6):550-61.
23. Pappo AS. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas of childhood. *Curr Opin Oncol.* 1995 Jul;7(4):361-6.
24. Sebire NJ, Malone M. Myogenin and MyoD1 expression in paediatric rhabdomyosarcomas. *J Clin Pathol.* 2003 Jun;56(6):412-6.
25. Hostein I, Andraud-Fregeville M, Guillou L, Et al. Rhabdomyosarcoma: value of myogenin expression analysis and molecular testing in diagnosing the alveolar subtype: an analysis of 109 paraffin-embedded specimens. *Cancer.* 2004 Dec 15;101(12):2817-24.
26. Folpe AL. MyoD1 and myogenin expression in human neoplasia: a review and update. *Adv Anat Pathol.* 2002 May;9(3):198-203.