

# Tumor rabdoide maligno de vesícula biliar. Estudio inmunohistoquímico y ultraestructural de un caso.

D. SUÁREZ-VILELA, F.M. IZQUIERDO-GARCÍA, C. NIEVES-DÍEZ, J.S. SALAS-VALIEN  
Y M.A. GONZÁLEZ-MORÁN.

Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de León.

## SUMMARY

**Malignant rhabdoid tumor of gallbladder. Immunohistochemical and ultrastructural study of a case.**

*We report a malignant gallbladder neoplasm with morphologic, immunohistochemical and ultrastructural features of malignant extrarenal rhabdoid tumor. Tumoral cells showed cytoplasmic hyalin inclusions that stained with cytokeratin and vimentin antibodies. Electron microscopy did not disclosed specific differentiation characteristics; the cytoplasmic inclusions were made up by arrays of intermediate filaments. This tumor was very aggressive, and the patient died after a massive abdominal recurrence. Although rhabdoid tumors have been reported in different organs, to our knowledge, none have been described in gallbladder.*

**Key words:** Rhabdoid tumor of kidney. Extrarenal rhabdoid tumor. Gallbladder carcinoma.

## INTRODUCCION

El término tumor rabdoide maligno (TRM) se ha usado para designar neoplasias renales y extrarrenales que tienen unas características comunes: 1) Patrón alveolar y/o difuso; 2) Ausencia de cohesión celular; 3) Escaso o nulo estroma; 4) Núcleo vesicular con nucléolo prominente; 5) Inclusiones citoplásmicas eosinófilas, compuestas por acúmulos de filamentos intermedios; 6) Evolución agresiva (alto grado) (1-3), si bien en melanomas no se ha constatado una evolución más agresiva (4). Por otra parte, inclusiones citoplásmicas idénticas se han observado en condiciones no neoplásicas (5) y, por el contrario, algunos TRM no presentan estas inclusiones (6). Actualmente, se acepta que el TRM renal es una entidad clinicopatológica (1,2,6), diferente de otros tumores renales, que también presentan células con inclusiones citoplásmicas filamentosas y que, sin embargo, tienen una histogénesis conocida (tumores renales pseudorabdoideos) (7). Los TRM extrarrenales tienen el mismo fenotipo celular que los renales, pero

diferente histogénesis y conducta clínica (1-3). Es un tema cuestionado si ambos tipos tumorales representan o no entidades relacionadas entre sí.

Comunicamos un caso de tumor, maligno primario de vesícula biliar, cuya histogénesis no está definida exactamente, pero presenta rasgos histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales de TRM extrarenal.

## DESCRIPCION DEL CASO

El caso es el de un varón de 79 años que acudió al hospital a causa de dolor abdominal y vómitos de 12 días de evolución. Los estudios bioquímicos, incluido el calcio, eran normales. El hemograma mostró 15.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con desviación izquierda. En la laparotomía se encontró una vesícula congestiva, perforada y con adherencias a órganos adyacentes. En la revisión y lavados peritoneales realizados no se encontró ninguna otra tumoración. Se realizó una tomografía axial computarizada y un estudio óseo isotópico, no demostrándose metástasis ni ninguna otra tumoración. Sin embargo, 9 meses después, el paciente murió con una recidiva abdominal masiva. No se realizó estudio necrópsico.

Correspondencia: Dr. Dimas Suárez-Vilela. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de León. Altos de la Nava s/n. 24008 León.

**Tabla I:** Estudio inmunohistoquímico.

Anticuerpo	Origen		Dilución	Resultado
Citoquerat. AE1-3*	Biogenex	M	1/100	+
Citoquerat. CAM 5.2*	Becton-Dick	M	Prediluida	+
Vimentina	Biogenex	M	1/40	+
Desmina	Biogenex	M	1/100	-
HHF-35 Actina	Biogenex	M	1/20	-
Mioglobina	Dakopatts	P	1/100	-
EMA	Biogenex	M	1/40	+
CEA*	Dakopatts	M	1/20	-
NSE	Biogenex	P	1/60	+
Cromogranina	Dakopatts	M	1/80	-
Neurofilamentos	Enzo	M	1/50	-
S-100	Biogenex	P	1/40	-
Factor VIII *	Dakopatts	M	1/50	-
CD 34	Biogenex	M	Prediluida	-
Lisozima	Biogenex	P	1/40	-
alpha-1-antitripsina	Biogenex	P	1/100	+
KP 1 *	Dakopatts	M	1/50	-
Alfafetoproteína	Biogenex	M	1/100	-

\* Digestión enzimática con 0.2% tripsina diluida en 1N HCl. 10 minutos a 37° Centígrados; M: Monoclonal; P: Polyclonal.

**Hallazgos anatomopatológicos.**

La vesícula media 2x3, 5x12 cm., mostraba una serosa congestiva y cubierta por fibrina, observándose un orificio de perforación de 0,5 x 1 cm. Tras su apertura se encontró una tumoración polipoide, localizada a nivel del fondo, de color pardo-rojizo con áreas necróticas y hemorrágicas. En la superficie la mucosa adyacente se encontraba ulcerada. Al cortarla existía infiltración de la pared del órgano. La vesícula contenía una formación calculosa de 1 cm de diámetro. Histológicamente, la mucosa mostraba áreas de ulceración con inflamación aguda, zonas de abscesificación y perforación focal. El epitelio presentaba cambios reactivos, sin displasia. El tumor tenía un patrón alveolar y difuso, sin luces glandulares, mostrando extensa hemorragia y necrosis, e infiltrando la muscular, sin llegar a la serosa. El epitelio que revestía la tumoración, se encontraba asimismo ulcerado. En algunas zonas, las células se disponían formando patrón pseudoangiomatoide con hendiduras y espacios llenos de hematíes. Las células tumorales tenían un citoplasma amplio y eosinófilo, muchas con glóbulos hialinos (rasgos rabdoídes) (fig. 1). El núcleo presentaba cromatina granular y nucléolo prominente. Las figuras mitóticas eran muy frecuentes (15-20/10 campos de gran aumento). Las inclusiones citoplásmicas eran verdes con el tricrómico de Masson y no se teñían con el PAS, PAS-D, azul alcian, ni con la plata metenamina de Gomori.

El estudio inmunohistoquímico (tabla I) se realizó usando el método del complejo avidina-biotina

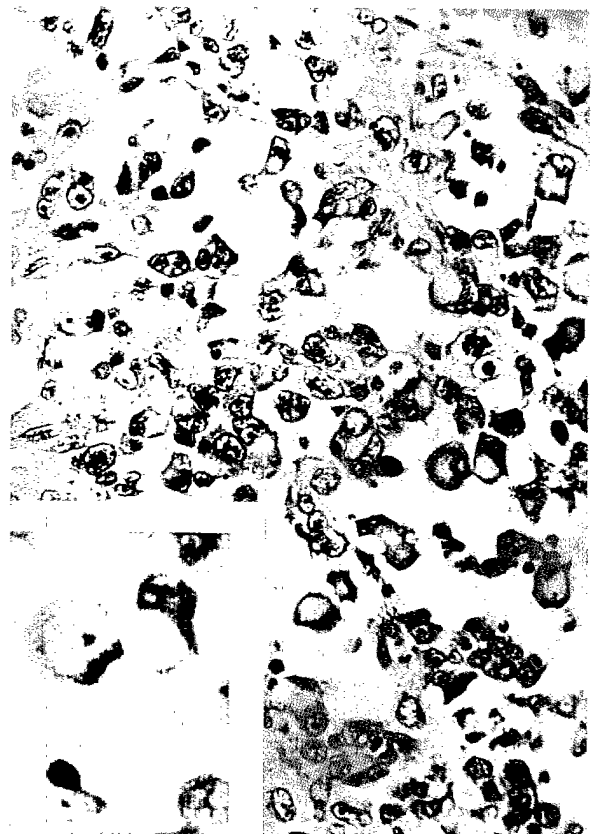


Figura 1.- Las células tumorales tienen inclusiones hialinas citoplásmicas y se disponen en un patrón alveolar (H-Ex400. Detalle x 1000).

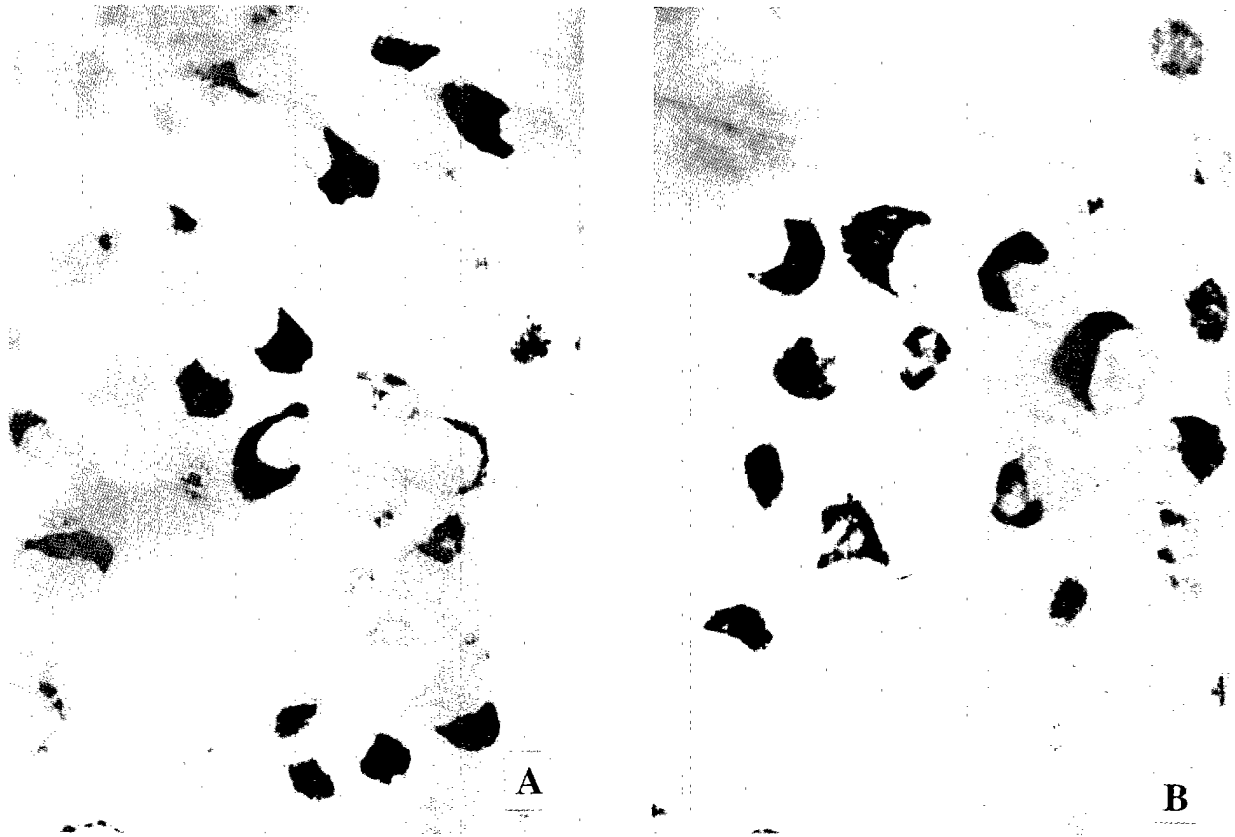


Figura 2.- a) Tinción citoplásmica con anticuerpo antiqueratina CAM5.2. b) Patrón similar para vimentina (método ABC. Contraste con hematoxilina. x 1000).

peroxidasa (ABC), utilizándose la diaminobenzidina como cromógeno. Se usaron como controles positivos para los anticuerpos primarios, tanto tejidos con positividad conocida, como controles endógenos en estructuras normales peritumorales. Las células tumorales eran positivas con los anticuerpos antiqueratina (CAM5.2, AE1-AE3) y antivimentina, mostrando positividad citoplásmica, ocasionalmente globular, correspondiendo a las inclusiones citoplásmicas (fig. 2). Resultaron también positivas para antígeno de membrana epitelial (EMA) (tinción de membrana), alfa-1-antitripsina y enolasa neuronal específica (tinción citoplásmica). El resto de anticuerpos resultaron negativos. Se refijaron pequeños cubos tisulares en glutaraldehído y fueron procesados para microscopía electrónica.

Ultraestructuralmente, las células tumorales eran grandes y de contorno redondeado u ovalado, conteniendo núcleo oval o indentado, con cromatina tosca y nucléolo prominente. Los filamentos intermedios citoplásmicos eran muy abundantes, con frecuencia dispuestos paranuclearmente. Se distribuían en fascículos y remolinos, sin estar delimitados por membranas. A menudo comprimían e indentaban el núcleo. Algunas organelas se encontraban entre los filamentos. Se obser-

vaban uniones primitivas en la membrana celular, pero no desmosomas bien conformados (fig. 3).

## DISCUSION

Beckwith y Palmer describieron en 1978 el TRM renal como una variante rabdomiosarcomatosa del tumor de Wilms, presentando en la evolución un mal pronóstico (8). Las células tumorales tenían citoplasma eosinófilo abundante y núcleo polimorfo, con nucléolo muy prominente. La apariencia rabdoide se debía a inclusiones citoplásmicas hialinas, correspondientes a filamentos intermedios (1,2,6). Posteriormente estudios ultraestructurales (8) e inmunohistoquímicos (6), probaron que los TRM renales no presentaban diferenciación rabdomioblástica, ni se encontraban relacionados con el tumor de Wilms. Los TRM renales deben separarse además de otros tumores renales que presentan inclusiones filamentosas, pero en cambio su origen histogenético es conocido (7).

El término rabdoide, se ha aplicado también a algunos tumores extrarrenales, con las mismas características histológicas que el TRM. Sin embargo, estos tumores representan un grupo heterogéneo con diferente histogénesis, localización, edad y pronóstico (1-3). Pro-



Figura 3.- Célula tumoral con haces citoplásmicos de filamentos intermedios en localización paranuclear, comprimiendo el núcleo. Uniones primitivas (flecha) (ampliación original x 4000).

bablemente, la mayoría de los tumores rabdoide extrarrenales, no están relacionados con el TRM renal y, para algunos autores, estos rasgos rabdoide, únicamente representan una característica fenotípica común a diferentes tumores pobremente diferenciados (1-3). Inmunohistoquímicamente, muestran diferentes patrones, pero queratina y vimentina son normalmente coexpresados por estos tumores (2,3). El hallazgo ultraestructural más característico es la presencia de agregados paranucleares de filamentos intermedios, que ocasionalmente rodean algunas estructuras citoplásmicas (2,3). En la vesícula biliar, pueden originarse tumores de diferentes estirpes, siendo el adenocarcinoma el más frecuente de los tumores primarios malignos (10). Albers-Saavedra y Henson (10), recogen casos de adenocarcinomas pleomórficos de células gigantes con inclusiones citoplásmicas. Sin embargo, diferían de nuestro caso, ya que en los suyos, el pleomorfismo nuclear era muy intenso, las inclusiones citoplásmicas eran globulares, PAS positivas y, en un caso, positivas con alfa-feto-proteína. Además, esos casos eran positivos con CEA, siendo nuestro caso negativo para dicho anticuerpo. La coexpresión de queratina y vimentina ha sido descrita en varios tejidos fetales y adultos, así como en diversos tumores (11). Esta coexpresión se observa

también en algunos carcinomas indiferenciados de vesícula, principalmente en el tipo fusiforme o pseudosarcomatoso (12,13). En cambio, estos casos no muestran inclusiones hialinas, y algunos presentan focos escamosos o glandulares (12,13).

Pensamos que nuestro caso tiene características morfológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales de TRM extrarrenal. En la literatura revisada no hemos encontrado ningún caso de TRM primitivo de vesícula biliar. En el presente caso el término TRM no tiene significado histogenético, ya que el tumor carece de rasgos histológicos y ultraestructurales específicos de diferenciación epitelial, mesenquimal o de otra estirpe. La positividad para queratina y EMA podrían ser compatibles con un tumor de origen epitelial; sin embargo, estos marcadores son ocasionalmente positivos en tumores mesenquimales (14) y en TRM extrarrenales, sin histogénesis conocida (2,3). El diagnóstico diferencial en el presente caso incluye tumores epitelioide tales como angiosarcoma y leiomioma, que pueden ser descartados porque no se observan rasgos endoteliales ni musculares en el estudio inmunohistoquímico y ultraestructural. La tinción para alfa-1-antitripsina y enolasa neuronal específica, sin expresión de otro marcador histiocítico o neuroendocrino, es un hallazgo inespecífico, ya que ambos marcadores tienen una distribución amplia en neoplasias de diferente histogénesis (14).

Debido a la relación anatómica y embriológica del hígado y la vesícula, sugerimos la posibilidad de un origen común para nuestro caso y el TRM de hígado (3,15-17). Las características histológicas, ultraestructurales e inmunohistoquímicas son similares. Sin embargo, algún TRM hepático muestra diferenciación epitelial ultraestructural (3,17), y los pacientes son niños con un mal pronóstico (3,15-17). Por tanto, el TRM hepático parece estar más relacionado con el TRM renal, mientras que nuestro tumor vesicular puede ser incluido en el heterogéneo grupo de tumores extrarrenales con fenotipo rabdoide.

## RESUMEN

Comunicamos una neoplasia de vesícula biliar con rasgos morfológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales de tumor rabdoide maligno extrarrenal. La mayoría de las células tumorales mostraban inclusiones hialinas citoplásmicas, que se teñían con anticuerpos anticitoqueratina y antivimentina. Ultraestructuralmente no mostraba características de diferenciación específica; las inclusiones citoplásmicas estaban compuestas por acúmulos de filamentos intermedios. Aunque los tumores rabdoide malignos han sido descritos en diferentes órganos, no hemos encontrado ninguno descrito en la vesícula biliar.

*Palabras clave:* Tumor rabdoide renal. Tumor rabdoide extrarrenal. Carcinoma de vesícula.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Weeks Da, Beckwith JB, Mierau GW. Rhabdoid tumor. An entity or a phenotype?. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 113-114.
- 2.- Berri PJ, Vujanic GM. Malignant rhabdoid tumor. *Commentary. Histopathology* 1992; 20: 198-193.
- 3.- Parham DM, Weeks DA, Beckwith JB. The clinicopathologic spectrum of putative extrarenal rhabdoid tumors. An analysis of 42 cases studied with immunohistochemistry or electromicroscopy. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1010-1029.
- 4.- Chang ES, Wick MR, Swanson PE, Dehner LP. Metastatic malignant melanoma with rhabdoid features. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 426-431.
- 5.- Porte A, Stoeckel ME, Sacrez A, Batzenschlager A. Unusual familial cardimyopathy with storage of intermediate filaments in the cardiac muscular cells. *Virchows Arch A Path Anat and Histol* 1980; 386: 43-58.
- 6.- Weeks Da, Beckwith JB, Mierau GW, Luckey DW. Rhabdoid tumor of kidney. A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathologic Center. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 439-458.
- 7.- Weeks Da, Becwith JB, Mierau GW, Zuppan CW. Renal neoplasms mimicking rhabdoid tumor of kidney. A report from the National Wilms' Tumor Study Pathologic Center. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1042-1054.
- 8.- Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms' Tumor. Results from de First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41: 1937-1948.
- 9.- Haas JE, Palmer NF, Weinberg AG, Beckwith JB. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distriictive renal tumor of children. *Hum Pathol* 1981; 12: 646-657.
- 10.- Albores-Saavedra J, Henson DE. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Atlas of Tumor Pathology. Second Series. Fascicle 22. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC* 1986, pag.28,65-71.
- 11.- McGuire LJ, Ng JP, Lee JC. Coexpression of cytokeratin and vimentin. *Appl Pathol* 1989; 7: 73-84.
- 12.- Guo Ke-Jian, Yamaguchi K, enjoji M. Undifferentiated carcinoma of the gallbladder. A clinicopathologic, histochemical and immunohistochemical study of 21 patients with a poor prognosis. *Cancer* 1988; 61: 1872-1879.
- 13.- Nishihara K, Tsumeyosi M. Undifferentiated spindle cell carcinoma of the gallbladder: A clinicopathologic, immunohistochemical and flow cytometric study of 11 cases. *Hum Pathol* 1993; 24: 1298-1305.
- 14.- Miettinen KA. Immunohistochemistry of soft tissue tumors. *Pathology Annual* 1990; partl vol 25: 1-36.
- 15.- Parham DM, Peiper SC, Robicheaux G, Bibeiro RC, Douglass EC. Malignant rhabdoid tumor of the liver. Evidence for epithelial differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 61-64.
- 16.- Hunt SJ, Anderson WD. Malignant rhabdoid tumor of the liver. A distinct clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 645-648.
- 17.- Foschini MP, Van Eyken P, Brock PR, Casteels-Van Daele M, De Vos R, Dal P, Van Den Berghe H, Desmet VJ. Malignant rhabdoid tumor of the liver. A case report. *Histopathology* 1992; 20: 157-165.

