

# Original

## Sarcoma de Ewing extraesquelético de meninges\*

S. Navarro, C. Carda, T. Ibáñez-Calle\* y A. Llombart-Bosch

*Departamentos de Patología de la Universidad de Valencia y del \*Hospital de Basurto, País Vasco, España.*

### SUMMARY

*We present a new case of extrasosseous meningeal Ewing's sarcoma. The neoplasia was diagnosed in a 3-year-old child and was composed of small round cells with cytoplasmic droplets of glycogen and expressed a characteristic immunophenotype, HBA 71 (mic 2), neuron-specific enolase, S-100 protein, HNK-1 and TRK A. The ultrastructure showed isolated neurosecretory granules in the cytoplasm of tumor cells. We describe the morphological features of the tumor and discuss its differential diagnosis. Rev Esp Patol 1998; 31(4): 403-408.*

**Key words:** Ewing's sarcoma - Intracranial tumors

### RESUMEN

*Presentamos un nuevo caso de sarcoma de Ewing extraesquelético diagnosticado en una localización inusual como masa intracranial dependiente de las meninges. La neoplasia, diagnosticada en un niño de tres años, estaba constituida por células pequeñas redondas con glucógeno y con un inmunofenotipo característico: HBA 71, émolasa, proteína S-100, HNK-1 y TRK A. Ultraestructuralmente se detectó la presencia de gránulos citoplásmicos de tipo neurosecretor. Se describe el caso y se discute su diagnóstico diferencial. Rev Esp Patol 1998; 31(4): 403-408.*

**Palabras clave:** Sarcoma de Ewing - Tumores intracraniales

### INTRODUCCIÓN

Dentro del grupo de tumores infantiles de células redondas, el sarcoma de Ewing representa un extremo del espectro de enfermedades tumorales de origen neuroectodérmico y que afectan tanto al hueso como a los tejidos blandos. Este grupo heterogéneo de tumores incluye

desde las formas más indiferenciadas como el clásico sarcoma de Ewing hasta tumores de diferenciación neural como el tumor periférico primitivo neuroectodérmico (pPNET).

Ambos extremos de este espectro comparten rasgos desde el punto de vista fenotípico: están compuestos por células pequeñas redondas, con glucógeno, ocasionalmente forman pseudorrosetas y ultraestructuralmente pueden presentar gránulos densos de tipo neurosecretor

\*Trabajo realizado con ayuda FIS 98/0600.

(1-3). Su inmunofenotipo incluye la expresión de marcadores neurales como la enolasa neuronal específica (NSE), la proteína S-100, HNK-1 (Leu 7) y el TRK A, más fácilmente detectables en pPNET que en el sarcoma de Ewing típico, aunque ambas neoplasias expresan constantemente el antígeno p30/32 mic 2 detectado con el anticuerpo monoclonal HBA 71 (1, 2, 4, 5).

Desde el punto de vista citogenético, estos tumores comparten anomalías cromosómicas estructurales como las translocaciones  $t(11;22)(q24;q12)$ ,  $t(21;22)(q22;q12)$  y la  $t(7;22)(p22;q12)$  (6, 7). Ambos tumores se diagnostican frecuentemente en pacientes jóvenes, y se localizan fundamentalmente en los huesos largos, las vértebras o la pelvis así como en los tejidos blandos de las extremidades, la región paravertebral y el retroperitoneo.

Las lesiones intracraneales son muy poco frecuentes. La mayoría de casos corresponden a metástasis cerebrales de tumores primarios extracraneales. Se han descrito muy pocos casos de sarcoma de Ewing intracraneal (8, 9) y, más aún, sólo hemos recogido de la literatura un solo caso de sarcoma de Ewing meníngeo (10).

En este trabajo presentamos un nuevo caso de sarcoma de Ewing meníngeo, analizando sus características clinicopatológicas así como su diagnóstico diferencial con otros tumores infantiles de localización intracraneal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Caso clínico

Se trataba de un niño de tres años con clínica de cefalea intensa, astenia, fotofobia y vómitos desde hacía un mes. La exploración física reveló la existencia de signos meníngeos y reflejo de Brudzinski positivo. La tomografía axial computarizada (TAC) presentó una gran masa tumoral intracraneal en el área parietotemporal derecha que invadía el seno temporomaxilar surgiendo de los tejidos blandos de las meninges sin infiltrar el hueso (Fig. 1). Se practicó una tumorectomía parcial.

Actualmente el paciente está recibiendo tratamiento quimioterápico y radioterápico.

### Estudio anatomopatológico

Varios de los fragmentos tumorales que se recibieron fueron fijados en formaldehído al 10% e incluidos en parafina. Las secciones histológicas fueron teñidas con HE y PAS. El estudio inmunohistoquímico se realizó siguiendo el método de ABC peroxidasa (15). Los anticuerpos utilizados, su dilución y procedencia aparecen en la Tabla 1. Fragmentos pequeños de tejido fresco

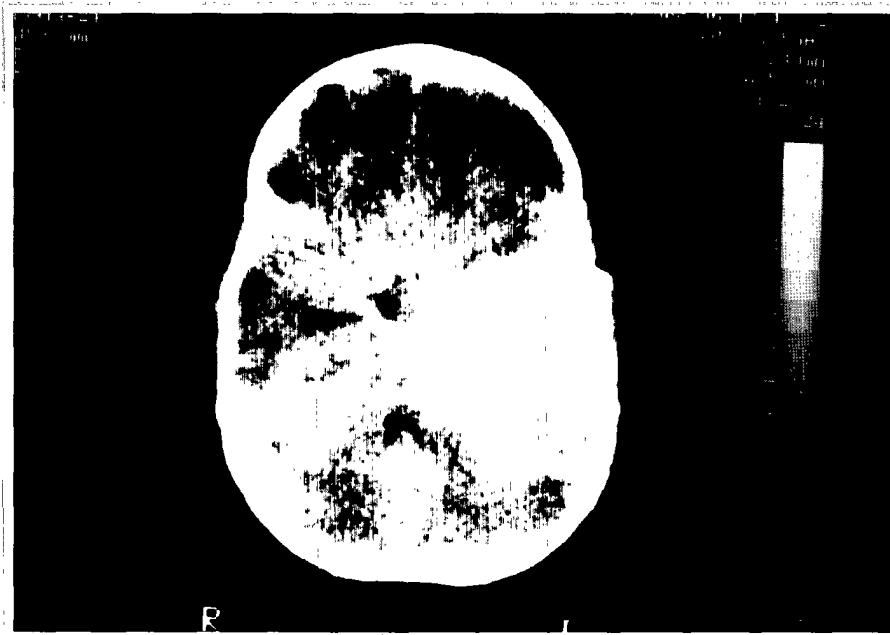


Figura 1. Tomografía axial computarizada craneal que muestra la gran masa tumoral en el área parietotemporal.

**Tabla 1. Estudio inmunohistoquímico de un caso de sarcoma de Ewing.**

Anticuerpo	Resultados	Procedencia	Dilución
Vimentina	+	Dako	1/50
Actina	Ø	Dako	1/50
Desmina	Ø	Dako	1/100
Miogenina	Ø	S. Cruz Biotech	1/100
MyoD <sub>1</sub>	Ø	Novocastra	1/50
Mic 2 (HBA 71)	+	Signet	1/50
b <sub>2</sub> -microglobulina	+	Dako	1/200
NSE	+	Biogenex	1/100
S-100	+	Dako	1/200
GFAP	Ø	Dako	1/200
HNK-1	+	ATCC	10 mg/ml
CAM 5.2	Ø	Biomeda	1/20
TRK A	+	S. Cruz Biotech	1/200
HMB45	Ø	Dako	1/100
CD45 (LCA)	Ø	Dako	1/50
CD20 (L-26)	Ø	Dako	1/100
CD45RO (UHCL-1)	Ø	Dako	1/100
α-fetoproteína	Ø	Dako	1/200

tumoral fueron fijados en glutaraldehído al 2,5%, postfijados en ácido ósmico al 1%, deshidratados en alcoholes y óxido de propileno e incluidos en resina. Las secciones ultrafinas de las áreas elegidas se tiñeron con acetato de uranilo y citrato de plomo y se estudiaron con un microscopio electrónico (JEOL 100 B).

## RESULTADOS

Macroscópicamente, numerosos fragmentos de tumor de 2 y 3 cm fueron remitidos al Laboratorio de Patología. Presentaban zonas hemorrágicas y necróticas. El estudio histopatológico mostró una neoplasia compuesta por células pequeñas redondas organizadas en un patrón infiltrativo difuso (Fig. 2a) con focos hemorrágicos y de necrosis tumoral. Las células tumorales presentaban escaso citoplasma y núcleo redondeado con un nucléolo pequeño. El recuento mitótico fue bajo. A nivel microscópico no se observaron pseudorosetas u otros signos característicos de diferenciación neural. Con la tinción de PAS se apreciaron depósitos citoplásmicos granulares de glucógeno (Fig. 2b).

Ultraestructuralmente, el tumor estaba compuesto por células indiferenciadas de dos tipos: células peque-

ñas oscuras degenerativas y células principales de núcleo redondeado con cromatina finamente granular y pequeño nucléolo. El citoplasma aparecía ocupado por depósitos de glucógeno, filamentos intermedios y mitocondrias. Ocasionalmente células aisladas presentaban gránulos densos citoplásmicos de 50-200 nm neurosecretorés (Fig. 3).

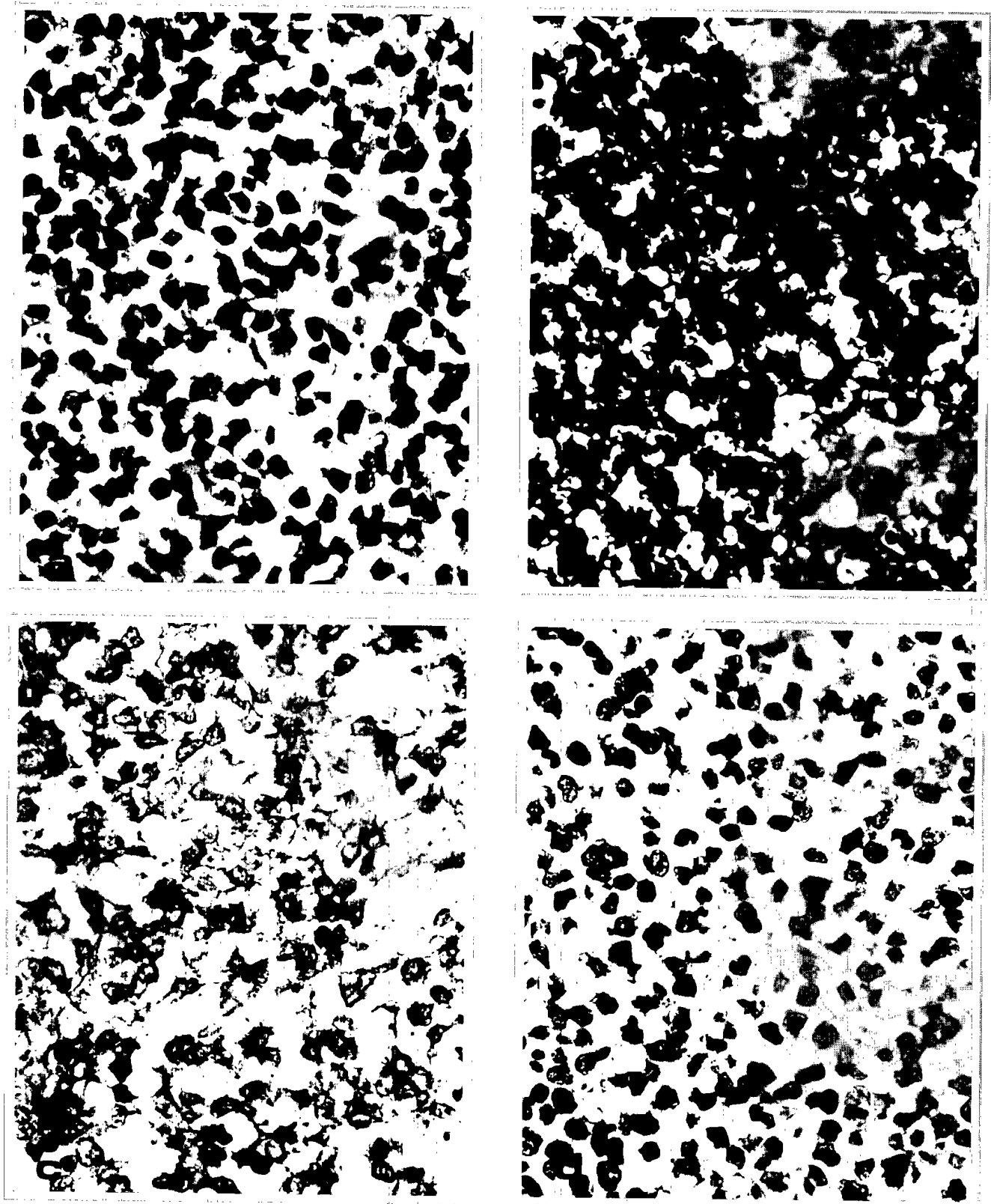
Los resultados del estudio inmunohistoquímico aparecen en la Tabla 1. Las células tumorales expresaron intensamente el antígeno mic 2 (HBA 71), vimentina y b<sub>2</sub>-microglobulina, y también marcadores neurales como la enolasa, la proteína S-100, HNK-1 y la proteína TRK A (Figs. 2c y d). Los marcadores musculares, linfoides, gliales y germinales fueron negativos.

## DISCUSIÓN

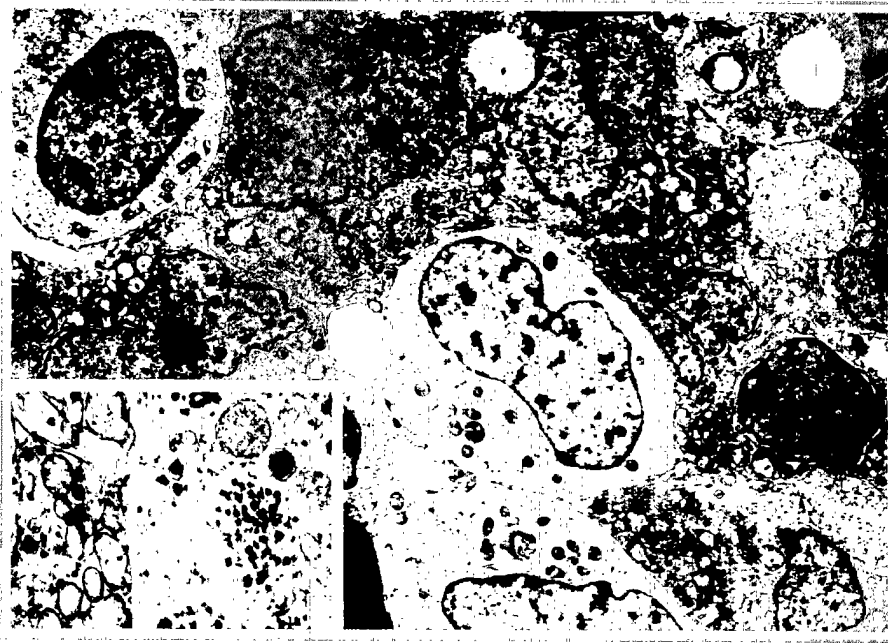
Desde el punto de vista clinicopatológico, la detección de un tumor intracraneal en un niño plantea diversos problemas de diagnóstico diferencial. El crecimiento rápido y la ausencia de antecedentes traumáticos indica la existencia de un tumor maligno. Teniendo en cuenta la edad del paciente, la primera afectación que debe considerarse es un tumor cerebral primario, concretamente del grupo de los llamados tumores primitivos neuroectodérmicos centrales. En nuestro caso el tumor fue extracerebral y no detectamos signos histológicos de meduloblastoma y/o meduloepitelioma. Más aún, descartamos un neurocitoma central (16) por la ausencia de expresión de marcadores gliales como la GFAP, y además por la no afectación ventricular.

Otras neoplasias deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la metástasis de un neuroblastoma fue descartada debido a la ausencia de un tumor primario abdominal o mediastínico y básicamente por la expresión de b<sub>2</sub>-microglobulina, un marcador tradicionalmente negativo en el neuroblastoma (2, 3). La metástasis de un rhabdiosarcoma fue descartada debido a la falta de expresión de marcadores musculares como actina, desmina, miogenina y la proteína del gen de determinación muscular MyoD<sub>1</sub> (11). La ausencia de marcadores de células B y T nos sirvió para descartar la posibilidad de un linfoma linfoblástico.

Nuestro diagnóstico de sarcoma de Ewing está basado en la morfología del tumor compuesto por células



**Figura 2.** a) Características histopatológicas de la neoplasia, que aparece constituida por células pequeñas redondas dispuestas en un patrón difuso (original, HE  $\times 25$ ). b) Depósitos intracitoplásmicos granulares de glucógeno (original, PAS  $\times 40$ ). c y d) Aspectos inmunohistoquímicos del caso: c) expresión membranosa de HBA 71; d) detección citoplásmica de TRK A (original, ABC peroxidasa  $\times 40$ ).



**Figura 3.** Aspectos ultraestructurales del caso. La neoplasia aparece constituida por células oscuras degenerativas y células redondas con depósitos de glucógeno (original,  $\times 6000$ ). Detalle citoplásmico con gránulos electrón densos de tipo neurosecretor (original,  $\times 5000$ ).

pequeñas redondas ricas en glucógeno y en el inmunofenotipo con la expresión de distintos marcadores neurales y del antígeno mic 2 (1-5). Dicho antígeno, detectado por el anticuerpo monoclonal HBA 71, se ha considerado específico para el sarcoma de Ewing a pesar de que la expresión de este marcador también haya sido descrita en linfomas linfoblásticos, rhabdomyosarcomas y tumores germinales de testículo (12-14).

Basados en estos hallazgos, nuestro caso representa un sarcoma de Ewing extraesquelético de localización intracraneal en área parameníngea incluyendo la región mastoidea e infiltrando el espacio subaracnoideo. La búsqueda de otro foco tumoral mediante rastreo óseo, TAC corporal, resonancia magnética de la columna vertebral, aspiración de médula ósea o ecografía abdominal no determinó la existencia de afectación ósea o de tejidos blandos fuera del espacio intracraneal.

Finalmente, hay que resaltar que éste fue un caso de consulta y solamente estuvieron disponibles el material en parafina y fijado en glutaraldehído para el estudio ultraestructural. Este hecho representa la imposibilidad de detectar el marcador citogenético del sarcoma de Ewing t(11;22) ni por el cariotipo convencional ni por la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Llombart-Bosch A, Contesso G, Peydró-Olaya A. *Histology, immunohistochemistry, and electron microscopy of small round cell tumors of bone*. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1996; 13(3): 153-170.
2. Navarro S, Cavazzana AO, Llombart-Bosch A, Triche TJ. *Comparison of Ewing's sarcoma of bone and peripheral neuroepithelioma: An immunocytochemical and ultrastructural analysis of two primitive neuroectodermal neoplasms*. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 608-615.
3. Trihe TJ, Askin FB, Kissane JM. *Neuroblastoma, Ewing's sarcoma and the differential diagnosis of small round blue cell tumors*. En: Finegold M (Ed.). *Pathology of neoplasia in children and adolescents*. WB Saunders, Philadelphia/London 1986; 18: 145-195.
4. Fellingner EJ, Garin-Chesa P, Glasser DB, Huvos AG, Rettig WJ. *Comparison of cell surface antigen HBA71 (P 30/32 mic 2), neuron specific enolase, and vimentin in the immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma of bone*. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 746-755.
5. Nogueira E, Navarro S, Pellín A, Llombart-Bosch A. *Activation of TRK genes in Ewing's sarcoma. Trk A receptor expression linked to neural differentiation*. *Diagn Mol Pathol* 1997; 6(1): 10-16.
6. López-Terrada D. *Molecular genetics of small round cell tumors*. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1996; 13(3): 242-249.
7. Noguera R. *Cytogenetics and tissue culture of small round cell tumors of bone and soft tissue*. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1996; 13(3): 171-183.
8. Paulus W, Slowik F, Jellinger K. *Primary intracranial sarcomas: Histopathological features of 19 cases*. *Histopathology* 1971; 18: 395-402.

9. Yates AJ, Becker LE, Sachs LS. *Brain tumors in childhood*. Childs Brain 1979; 5: 31.
10. Stechsulte SU, Kepes JJ, Holladay FP, Mc Kittrick RJ. *Primary meningeal extraosseous Ewing's sarcoma: Case report*. Neurosurgery 1994; 35(1): 143-147.
11. Días P, Parham DM, Shapiro DN. *Myogenic regulatory protein (Myo D1) expression in childhood solid tumors*. Am J Pathol 1990; 137: 1283-1291.
12. Navarro S, Noguera R, Peydró-Olaya A, Llombart-Bosch A. *Bipolar (neural and myoblastic) phenotype in cell lines derived from human germ cell tumors of testis*. Virchows Arch 1997; 430: 291-300.
13. Ramani P, Rampling D, Link M. *Immunocytochemical study of 12 E7 in small round cell tumors of childhood: An assessment of its sensitivity and specificity*. Histopathology 1993; 23: 557-561.
14. Riopel M, Dickman P, Link M, Perlman E. *Mic 2 analysis in pediatric lymphomas and leukemias*. Hum Pathol 1994; 25: 396-399.
15. Hsu SM, Raine L, Fanger H. *Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques*. J Histochem Cytochem 1981; 29: 577-580.
16. Von Deimling A, Kleihues P, Saremaslani P y cols. *Histogenesis and differentiation potential of central neurocitomas*. Lab Invest 1991; 64(4): 585-591.