



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



## INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

### IDENTIFICACIÓN DE LOS TUMORES RABDOIDES / TERATOIDES ATÍPICOS CONFIRMADOS MEDIANTE LA PÉRDIDA DE LA EXPRESIÓN DE LOS ANTICUERPOS INI1 O BRG1 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

#### TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUB-ESPECIALISTA EN:  
**PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DR. JOSÉ ANTONIO NAVARRO VENEBRA**

#### TUTOR DE TESIS

Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes  
Jefa de Servicio de Anatomía Patológica UMAE Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
[georginasiordia@imss.gob.mx](mailto:georginasiordia@imss.gob.mx)  
Tel. 5532242128 Ext. 22350

#### COLABORADORES

Dra. Patricia Piña Sánchez  
Investigadora adscrita a la UMAE Hospital de Oncología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
[patricia\\_1307@yahoo.com.mx](mailto:patricia_1307@yahoo.com.mx)  
Tel. 5534555564



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS**



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3603.  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

**FECHA Jueves, 15 de octubre de 2020**

**M.C. Alicia Georgina Siordia Reyes**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **IDENTIFICACIÓN DE LOS TUMORES RABDOIDES / TERATOIDES ATÍPICOS CONFIRMADOS MEDIANTE LA PÉRDIDA DE LA EXPRESIÓN DE LOS ANTICUERPOS INI1 O BRG1 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional  
R-2020-3603-060

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dra. Rocío Cárdenas Navarrete**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**AUTORIZACIÓN  
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
R-2020-3603-060**

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de sub-especialista en:

**PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO:

**JOSÉ ANTONIO NAVARRO VENEBRA**

IDENTIFICACIÓN DE LOS TUMORES RABDOIDES / TERATOIDES  
ATÍPICOS CONFIRMADOS MEDIANTE LA PÉRDIDA DE LA EXPRESIÓN DE  
LOS ANTICUERPOS INI1 O BRG1 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DIRECTOR DE TESIS  
**Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes**

---

**JURADO**

---

**DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES**  
PRESIDENTE

---

**DRA. FLORIBEL FERMAN CANO**  
SECRETARIO

---

**DR. GERARDO SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**  
VOCAL

---

**DRA. AMANDA IDARIC OLIVARES SOSA**

ENCARGADA DEL ÁREA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN  
SALUD, UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE  
FRENK FREUND” CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

---

**DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES**

PROFESORA TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO EN  
PATOLOGÍA PEDIÁTRICA, UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND” CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI

---

**DR. JOSÉ ANTONIO NAVARRO VENEBRA**

MÉDICO RESIDENTE DE LA SUB-ESPECIALIDAD EN  
PATOLOGÍA PEDIÁTRICA, UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND” CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI

**Número de Registro Institucional:  
R-2020-3603-060**

## DEDICATORIA

A mis padres y mi hermano, a quienes debo todo lo que soy. Por todo el esfuerzo realizado durante años, por sus sacrificios y por nunca dejarme solo mediante su constante guía, apoyo e infinito amor. Por brindarme todo lo necesario y más para poder cumplir mis metas. Por seguir creyendo en mí. Cada uno de mis logros siempre serán una muestra de gratitud hacia ustedes.

A mi esposa, por todo su amor y apoyo verdaderamente incondicional, por su paciencia y comprensión para este largo camino que elegí seguir. Por más de una década de ir de la mano conmigo, confiando y construyendo el futuro de nuestra familia.

A mi hijo Isaías Maximiliano, por su cariño y respeto, por ser la persona que siempre acompañó a su mamá y a su hermano durante los periodos en los que no podía estar presente, por responder con temple a esa responsabilidad no pedida. A mi hijo José Antonio, por continuar entendiendo y creciendo con mis ausencias, por ser mi más grande aliciente. Espero que para ambos, esta meta hoy cumplida, permanentemente los inspire y los enorgullezca.

Los amo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco infinitamente a la Dra. Georgina Siordia, no solo por abrirme las puertas a esta bella sub-especialidad, sino por brindarme las facilidades para continuar mi desarrollo profesional más allá de los muros de nuestro hospital, por su confianza, su guía y mentoría de manera incondicional.

Nuevamente, agradezco a todos y cada uno de mis maestros en la Anatomía Patológica y ahora en la Patología Pediátrica, por las motivaciones, críticas, tiempo y sobretodo, por su orientación y los conocimientos brindados.

A los histotecnólogos Claudia Camacho y Francisco Acosta por su apoyo y empeño para la realización de las reacciones de inmunohistoquímica, en las cuales está fundamentado el presente trabajo de tesis.

A todo el personal del Departamento de Patología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, pues han sido en cierta medida parte de este proceso, el cual finalmente se consolida.

## ÍNDICE

<b>Parte</b>	<b>Página</b>
Resumen	1
Marco teórico / conceptual	2
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivos	17
Hipótesis	18
Material y método	19
Aspectos éticos	23
Factibilidad, recursos humanos, físicos y financieros	25
Resultados	26
Discusión	38
Conclusiones	41
Referencias bibliográficas	42

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b><i>Siglas</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
<b>AT/RT</b>	Tumor Rabdoide / Teratoide Atípico
<b>MAPK</b>	Proteína mitógeno-activada
<b>NWTS</b>	The National Wilms Tumor Study
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PNET</b>	Tumores Neuroectodérmicos Primitivos
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>RTPS</b>	Síndrome de Predisposición a Tumores Rabdoides
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1</b>	Características demográficas de los pacientes	26
<b>Tabla 2</b>	Hallazgos histopatológicos de los tumores del SNC con características rabdoideas	30
<b>Tabla 3</b>	Perfil de expresión para INI1 y BRG1 de los tumores del SNC con características rabdoideas	36
<b>Tabla 4</b>	Comparación de las características de los pacientes con AT/RT confirmados contra aquellos negativos para el diagnóstico de AT/RT	37

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 1</b>	Localización de los tumores del SNC con características rabdoideas	27
<b>Figura 2</b>	Hallazgos histopatológicos encontrados en los casos de tumores del SNC con características rabdoideas	29
<b>Figura 3</b>	Proporción de AT/RT confirmados por inmunohistoquímica	31
<b>Figura 4</b>	Proporción de los AT/RT de acuerdo a la pérdida de la expresión por inmunohistoquímica	32
<b>Figura 5</b>	Inmunoexpresión de INI1 comparada con inmunoexpresión de BRG1. Casos INI1 negativo	33
<b>Figura 6</b>	Inmunoexpresión de INI1 comparada con inmunoexpresión de BRG1. Casos BRG1 negativo	34
<b>Figura 7</b>	Inmunoexpresión de INI1 comparada con inmunoexpresión de BRG1. Casos INI1 y BRG1 negativos	35

## **RESUMEN**

TÍTULO: Identificación de los Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos confirmados mediante la pérdida de la expresión de los anticuerpos INI1 o BRG1 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

INTRODUCCIÓN: En la población pediátrica los tumores del SNC representan la segunda neoplasia en frecuencia, sin embargo son el tipo de tumor sólido más frecuente en este grupo etario. Los Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos (AT/RT) son neoplasias poco frecuentes, dado que representan alrededor del 1.6% de todos los tumores del SNC en pediatría. A pesar de ello, en niños menores de 1 año es el tumor maligno más común del SNC. La incidencia exacta aún se desconoce pero parecen ser más frecuentes en el sexo masculino. Respecto a su génesis, está fuertemente relacionada con diversas alteraciones que derivan en la pérdida de la función de cualquiera de los genes supresores tumorales, SMARCB1 o SMARCA4, las mutaciones o deleciones en los loci de dichos genes pueden ocurrir con o sin una mutación germinal predisponente. Lo anterior es importante dado que la actual Clasificación de la Organización Mundial de la Salud establece como criterio necesario para el diagnóstico la pérdida de la expresión nuclear de INI1 o BRG1. La sintomatología es inespecífica, depende de la edad y localización del tumor. Aunque cada día se conoce más sobre la naturaleza molecular y el comportamiento biológico de estos tumores, incluso con algunos avances en inmunoterapia dirigida, el pronóstico es sombrío por lo que estas neoplasias se considera grado IV de la OMS.

OBJETIVO: Indentificar los tumores cerebrales embrionarios con características rabdoides en la población del Hospital de Pediatría del CMN SXXI que presenten pérdida de la expresión de los anticuerpos INI1 o BRG1 mediante inmunohistoquímica, en un periodo de catorce años.

METODOLOGÍA: Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico.

PALABRAS CLAVE: AT/RT, rabdoide, teratoide, tumor, pediatría, INI1, BRG1.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

Los tumores rabdoides han sido objeto de especulación y controversia desde su descripción original en 1978 por el Dr. Bruce Beckwith, patólogo fundador de The National Wilms Tumor Study (NWTs), cuando describió ocho tumores renales (de 427 neoplasias estudiadas) con patrón “rabdiosarcomatoso” y de mal pronóstico.

En 1981, Haas et al. en un estudio ultraestructural en 11 de estas variantes rabdiosarcomatosas, encontraron arreglos concéntricos de filamentos citoplásmicos dentro del citoplasma de las células neoplásicas sin evidencia contundente de una diferenciación rabioblastica. Debido a estos hallazgos, estableció que estas neoplasias se deberían de designar como “tumor rabdoide” maligno del riñón. En ese mismo año, los doctores Nigel Palmer y Bruce Beckwith encontraron una asociación entre los Tumores Rabdoides Renales y masas intracraneales coexistentes, la mayoría de las cuales fueron diagnosticadas en ese momento como Meduloblastomas.

En 1989, Weeks et al. publicaron un estudio con 111 casos de Tumores Rabdoides Renales del NWTs, donde se confirmó la edad temprana de presentación, el mal pronóstico y la resistencia a la quimioterapia enfocada a tumores de Wilms. Posterior a dicha publicación fueron emergiendo diversos reportes de caso y series de casos pequeñas de tumores con células rabdoides que surgían en localizaciones extrarrenales. La mayoría de estos tumores no podían ser clasificados dentro de otras entidades conocidas, por lo que provisionalmente se les describió como “Neoplasias poco diferenciadas con características rabdoides”.

En el caso de los tumores con células rabdoides localizados en el sistema nervioso central (SNC), tampoco se contaba con una certeza nosológica, por lo que algunos autores los consideraron simplemente como una variante morfológica inusual de los Meduloblastomas o de los Tumores Neuroectodérmicos Primitivos (PNET). Lo anterior sucedió hasta 1996, cuando Rorke et al. presentaron evidencia convincente para este tipo de tumores, estableciéndolos como una entidad distinta por genética, clínica e inmunohistoquímica.<sup>1</sup>

Los Tumores Rabdoides se encuentran dentro de los tipos de cáncer humano más agresivos y letales, se diagnostican principalmente en preescolares y niños, aunque pueden presentarse en cualquier edad. Actualmente se han descrito

prácticamente en cualquier sitio anatómico, pero se originan con mayor frecuencia en riñones (Tumores Rabdoides Renales) y cerebro (Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos).<sup>2</sup> Debido a la cercana similitud que existe entre los Tumores Rabdoides Malignos y los AT/RT se considera que ambos representan la misma entidad en diferentes localizaciones anatómicas.<sup>1</sup>

## **TUMORES PEDIÁTRICOS PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

A nivel mundial, los tumores del SNC representan la segunda neoplasia más frecuente en pediatría por detrás de las Leucemias. Sin embargo, cuando se trata de tumores sólidos en niños, ocupan el primer lugar.

La OMS clasifica a los tumores del SNC en cuatro grados de acuerdo a la sobrevida, siendo el grado IV el de peor pronóstico. Anteriormente se dividían de acuerdo a las características histológicas, sin embargo en la cuarta edición de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de Tumores del Sistema Nervioso Central (2016), no solamente se toman en cuenta las características histopatológicas sino que se incluyen las características moleculares, recientemente descritas, para su clasificación.

En 2019 se realizó la serie más grande en México de tumores del Sistema Nervioso Central en pediatría, donde se analizaron 1 059 casos del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante un periodo de 30 años (1989 – 2019). En el estudio antes citado, se encontraron 590 casos del género masculino (55.7%) y 469 del sexo femenino (44.3%) con mediana de 8 años de edad (1 día – 19 años). De acuerdo a la clasificación de la OMS por grados, se identificaron 63 casos no gradificables, 289 neoplasias Grado I, 213 Grado II, 127 Grado III y 367 casos Grado IV (rubro donde pertenecen los tumores embrionarios con características rabdoides) de los cuales, 25 casos se reportaron como Tumor Rabdoide / Teratoide Atípico.<sup>3</sup>

## **TUMOR RABDOIDE / TERATOIDE ATÍPICO**

El Tumor Rabdoide / Teratoide Atípico (AT/RT) del Sistema Nervioso Central se reconoció por vez primera en 1987 por Lefkowitz et al. designándose en ese momento como “tumor rabdoide”. Fue hasta 1996 cuando Rorke et al. lo definieron como una entidad distinta cuyo nombre refleja la combinación inusual de elementos celulares mixtos (mesenquimales y epiteliales) presentes en este grupo de tumores, la cual es un tanto similar a la observada en los Teratomas, y siendo incluida en la tercera edición de la Clasificación de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) de Tumores del Sistema Nervioso Central publicada en el año 2000.  
1, 2, 4-9

En la última edición de la Clasificación de la OMS (2016) de Tumores del Sistema Nervioso Central están incluidos en el grupo de “Tumores embrionarios del SNC compuestos predominantemente por elementos pobremente diferenciados y que frecuentemente incluyen células rabdoideas, con inactivación del gen SMARCB1 (INI1) o (extremadamente raro) del gen SMARCA4 (BRG1)”.<sup>1,10,11</sup>

#### EPIDEMIOLOGÍA

Los AT/RT son neoplasias raras, representan alrededor del 1.6% de todos los tumores del SNC pediátricos (hasta los 16 años), y hasta el 4.4% de los tumores del SNC en niños menores de 5 años, con un pico de incidencia en niños menores de 3 años (mediana de 1.4 años), representando el tumor maligno más común del SNC (40-50%) en el primer año de vida. Son extraordinarios en niños mayores de 10 años y adultos. La incidencia exacta en la infancia es difícil de determinar dado que estas neoplasias se les reconoce desde 1996, sin embargo actualmente se estima una incidencia anual promedio de 0.07 por cada 10 000 niños. Existe un ligero predominio del sexo masculino con relación de 1.6-2.1:1 de acuerdo a distintas series.<sup>1,4,6,8,10-12</sup>

En México, no se conocía con certeza la estadística de esta entidad neoplásica debido a que solamente existe una serie realizada en el Instituto Nacional de Pediatría con 10 casos de AT/RT, publicada en el 2008. En dicho estudio, hubo predominio en el sexo masculino con 7 pacientes, con relación de 3:2 respecto al sexo femenino. La edad media al diagnóstico fue de 37.8 meses y mediana de 23 meses. La duración de los síntomas fue de 1.3 meses (media), con mediana de 1 mes. El vómito fue el síntoma más común (siete pacientes). Cabe mencionar que en el estudio citado no se utilizó el anticuerpo contra INI1 para corroborar el diagnóstico, dado que su descripción como criterio diagnóstico fue establecida por la OMS en 2016. Los diez casos mostraron positividad intensa para Vimentina, EMA y SMA.<sup>5</sup>

El estudio realizado en 2019 del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” CMN SXXI, brindó un panorama más amplio de esta entidad en nuestros derechohabientes. En este estudio, los 25 casos diagnosticados como AT/RT representaron el 2.4% del total de neoplasias del SNC. Se identificó que 17 casos pertenecían al sexo masculino y 8 pacientes al sexo femenino, con edad media de 4.81 años e intervalo de edades de los 4 meses hasta los 12 años. La incidencia calculada fue de 5.30 por cada 10 000 niños.<sup>3</sup>

## PRONÓSTICO

El pronóstico es pobre, con sobrevida media de 6 y 12 meses (mediana 9 meses), aunque otros autores han reportado hasta 24 meses. El factor pronóstico más significativo asociado con la sobrevida de estos pacientes es la edad al momento del diagnóstico. Los pacientes menores de 2 años típicamente presentan las peores tasas de sobrevida. Otros factores asociados a mal pronóstico son mutaciones germinales, metástasis al momento del diagnóstico y una resección quirúrgica parcial. La sobrevida oscila entre 15-40% a 5 años del diagnóstico.<sup>1,2,4-6,8,11,12</sup>

Los datos registrados en diferentes series sugieren que aproximadamente 20% a 30% de los pacientes con Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos se presentan con enfermedad diseminada al momento del diagnóstico. La diseminación ocurre principalmente vía leptomeníngea y líquido cefalorraquídeo con siembras hacia médula espinal y otras regiones del cerebro.<sup>5,6,11</sup>

## LOCALIZACIÓN

Respecto a la localización, se han observado proporciones similares por arriba y debajo del tentorium, en dos series grandes de casos pediátricos refieren una relación 4:3 con predominio supratentorial. Únicamente alrededor del 7% de estos tumores se localizan en la médula espinal. Los tumores supratentoriales se ubican frecuentemente en los hemisferios cerebrales y con menor frecuencia en el sistema ventricular, la región supraselar y la glándula pineal. Los tumores infratentoriales o de fosa posterior (raros en adultos) se pueden localizar en los hemisferios cerebelares, el ángulo cerebelopontino y tallo cerebral. En este subgrupo se ha visto que pueden comprometer nervios craneales.<sup>1,6,10,11</sup>

En el Registro Europeo de Tumores Rabdoides, de los 116 casos informados se encontró que 57 (49%) se localizaban en cerebelo o en cuarto ventrículo, 40 (34%) en hemisferios cerebrales o los ganglios basales, 5 (4%) en mesencéfalo y la región pineal, y 2 (1.7%) en médula espinal. Los 7 casos restantes, la extensión rebasaba los bordes anatómicos y no fue posible determinar claramente el origen.<sup>4</sup>

En la serie de casos de población mexicana del 2008, seis pacientes (60%) presentaron localización supratentorial y los cuatro restantes (40%) fueron infratentoriales.<sup>5</sup> Mientras que en el estudio de 2019 fueron más específicos, la mayoría de los AT/RT se encontraron en cerebelo con 7 casos, seguido de 4 casos en localización temporal y 3 casos en hemisferios. En menor frecuencia, se documentaron 2 casos en tallo, 1 caso en tálamo, 1 caso en localización parietal, 1 caso en ventrículos laterales y 1 caso en tercer ventrículo. No fue posible documentar localización en cinco casos.<sup>3</sup>

## CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es variable, dado que depende principalmente de la edad del paciente y de la localización del tumor. Secundario a su crecimiento rápido, los pacientes típicamente presentan una historia corta (días a semanas) de síntomas progresivos. Los niños pequeños muestran signos poco específicos como letargia, vómito, aumento en el perímetro cefálico y falla en el desarrollo. Mientras que en mayores de 3 años, la cefalea y hemiplejía es lo más frecuente. Otros signos reportados son ataxia y regresión de las habilidades motoras. Cuando existe compromiso de los nervios craneales (principalmente el VI y VII) puede presentarse inclinación de la cabeza y parálisis de dichos nervios.<sup>6,10-12</sup>

## ESTUDIOS DE IMAGEN

A todos los pacientes con sospecha de AT/RT se les debe de realizar Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tanto del cerebro como de la médula espinal, además de toma de Líquido Cefalorraquídeo (a menos que exista alguna contraindicación) para búsqueda de células neoplásicas. Es también pertinente realizar Ultrasonido Renal para identificar un probable tumor sincrónico.

Los hallazgos en Tomografía Computada y Resonancia Magnética Nuclear, son similares a los encontrados en pacientes con otros tumores embrionarios. Los Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos son isodensos o hiperintensos en la secuencia FLAIR y muestran difusión restringida. Las regiones quísticas o necróticas se observan como zonas de intensidad de señal heterogénea. La mayoría muestran un realce variable con contraste, y la diseminación leptomeníngea puede identificarse hasta en 25% de los casos.<sup>5,10,12</sup>

## CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

Dado que el diagnóstico de AT/RT para distinguirlo de otros tumores del SNC, no se puede establecer únicamente con la historia clínica o la evaluación por imagen, la cirugía es necesaria para obtener tejido tumoral y confirmar el diagnóstico mediante el estudio histopatológico.<sup>6</sup>

Estos tumores tienen un aspecto macroscópico similar a otros tumores embrionarios, son blandos, rosados y frecuentemente están bien delimitados del parénquima adyacente. Típicamente contienen focos de necrosis y hemorragia. Aquellos que contienen una porción significativa de tejido mesenquimal pueden ser en algunas zonas firmes, blanco amarillo. Extraordinariamente se puede observar involucro hacia hueso.<sup>10</sup>

## CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Los Tumores Rabdoideos / Teratoides Atípicos son lesiones heterogéneas que frecuentemente son difíciles de reconocer basándose únicamente en criterios histopatológicos. Sin embargo, el dato histológico más distintivo es la población de células con características rabdoideas (bordes celulares bien definidos, citoplasma abundante con inclusiones globulares eosinofílicas [agregados de filamentos intermedios], núcleo de localización excéntrica con cromatina vesicular y nucléolo eosinófilo prominente). Dichas células se encuentran dispuestas en nidos o sábanas, en combinaciones con otros elementos celulares constituidos en su mayoría por un componente neuroectodérmico primitivo (células pequeñas, redondas y basófilas), y en menor proporción por componentes mesenquimales y epiteliales.<sup>2,6,10-12</sup>

Debido a que el componente rabdoide puede estar limitado a zonas focales pequeñas, un muestreo limitado para estudio histopatológico representa un obstáculo diagnóstico en estas neoplasias. El componente mesenquimal, usualmente está caracterizado por células ahusadas con un fondo basófilo o rico en mucopolisacáridos, mientras que en el componente epitelial (raramente observado) se observan estructuras escamosas, papilares, adenomatosas y cordones. Los AT/RT son neoplasias con alta capacidad proliferativa, por lo que las mitosis son frecuentes y el índice proliferativo es alto, presentando un Ki67 (MIB-1) mayor al 50% (principalmente en pacientes pediátricos), además de extensas zonas de necrosis geográfica y hemorragia.<sup>2,10</sup>

Existen tumores embrionarios del SNC pediátricos no rabdoideos con arquitectura cribiforme y trabéculas, llamados Tumores Neuroepiteliales Cribiformes. Estas neoplasias comparten el perfil inmunohistoquímico de los AT/RT y muy probablemente representen una variante epitelioides de estos tumores, pero se caracterizan por su pronóstico relativamente favorable.<sup>10</sup>

## CARACTERÍSTICAS ULTRAESTRUCTURALES

Las células rabdoideas típicamente contienen dentro del pericarion (soma o neurociton) haces de filamentos intermedios citoplásmicos de 10 nm de diámetro, algunos están dispuestos en remolinos, ases curvos elongados y empaquetados al azar o en ases laxos.<sup>10</sup> No se identifican filamentos delgados, gruesos, bandas Z o cuerpos densos que orienten a una diferenciación hacia músculo liso o estriado.<sup>13</sup>

## INMUNOFENOTIPO

Los Tumores Rabdoideos / Teratoides Atípicos muestran un amplio espectro de reacciones inmunohistoquímicas consistentes con su aspecto histológico heterogéneo (diferenciación epitelial y mesenquimal), siendo muy similar al inmunofenotipo de los Tumores Rabdoideos Malignos renales y extrarrenales.

Las células rabdoideas muestran expresión para EMA, SMA y Vimentina; se ha observado también reacción positiva para GFAP, NFP, Sinaptofisina, CD99 y Citoqueratinas. Además de expresión variable para NSE, Leu7 y S100. En contraste, presentan negatividad para marcadores de células germinales y de diferenciación para músculo esquelético (Desmina, MyoD1, Mioglobina y Miogenina).<sup>1,5,6,10-12</sup>

En 2004, Judkins et al. establecieron que la inmunohistoquímica para la proteína SMARCB1 (INI1) era una herramienta sensible y bastante específica para diagnosticar a los Tumores Rabdoideos, independientemente de su localización (renal, extrarrenal o en SNC).<sup>1,6</sup> En el tejido normal y en la mayoría de las neoplasias, la marcación para SMARCB1 es positiva en el núcleo de las células, mientras que en los AT/RT existe pérdida de la expresión nuclear. Raramente, se presentan Tumores Rabdoideos / Teratoides Atípicos con retención de la expresión de SMARCB1, en dichos casos se ha identificado pérdida de la expresión nuclear de SMARCA4 (BRG1). Esta pérdida de expresión nuclear para cualquiera de las dos proteínas es un requisito necesario y suficiente para establecer el diagnóstico de AT/RT.<sup>10</sup>

De acuerdo a la cuarta edición de la Clasificación de la OMS de Tumores del Sistema Nervioso Central (2016), los tumores que presenten una morfología consistente con AT/RT pero sin pérdida de la expresión nuclear de SMARCB1 (INI1) o SMARCA4 (BRG1), y aquellos donde el estatus de dichas proteínas no pueda ser confirmado, deben de ser diagnosticados como "Tumores Embrionarios del Sistema Nervioso Central con Características Rabdoideas".<sup>10,11</sup>

## PERFIL GENÉTICO

El Tumor Rabdoide Maligno fue el primer tumor reportado con deficiencia de SMARCB1 (INI1) y es considerado representativo de los demás tumores posteriormente descritos con la misma deficiencia. En el caso de los AT/RT la delección o mutación en el locus del gen SMARCA1 en 22q11.2 que conduce a su inactivación bialélica, se considera la huella genética de estas neoplasias.<sup>2,4,14,15</sup>

El gen SMARCB1 ha sido conocido por distintos nombres como: hSNF5 (Sucrose non-fermenting), INI1 (Inactivador de Integrasa 1) y BAF47 (Factores Asociados a

BRM o BRG1, subunidad de 47 kDa). Sin embargo, la Organización del Genoma Humano utiliza el término SMARCB1 que es una contracción del nombre completo de este gen: “SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1”.<sup>1</sup>

La proteína SMARCB1 es una subunidad del complejo SWI/SNF (Switch/Sucrose non-fermenting). Este es un complejo ATP-dependiente de los mamíferos que se encarga de remodelar la cromatina y el cual está compuesto por: un gen ATPasa-dependiente (BRM/SMARCA2 o BRG1/SMARCA4), tres subunidades principales (dentro de las cuales está SMARCB1) y un número variable de subunidades accesorias. El complejo SWI/SNF juega un papel fundamental en la activación y represión de la transcripción de genes mediante el remodelamiento de la cromatina (por disociación, seccionamiento o reemplazo de los nucleosomas). En términos concretos, este tipo de complejos utilizan energía obtenida de la hidrólisis del ATP para movilizar o remodelar los nucleosomas y así exponer el DNA para su transcripción.<sup>1,2,10,16</sup>

Esta proteína SMARCB1 se encuentra codificada por 9 exones en 22q11.2 y se expresa de manera universal en todas las células nucleadas normales de los mamíferos. La pérdida de la expresión refleja una inactivación bialélica adquirida, resultado de mutaciones o deleciones en el locus del gen de SMARCB1. Estos eventos bialélicos pueden ocurrir con o sin una mutación germinal predisponente. Por ello, el SMARCB1 se comporta como un gen supresor tumoral con modelo de “doble hit” definido por Knudson en 1971.<sup>1,2,14</sup>

Las alteraciones genéticas que ocasionan pérdida de la función del gen supresor tumoral SMARCB1 son características y diagnósticas para la gran mayoría (95%) los Tumores Rabdoideos / Teratoides Atípicos. Sin embargo, de manera poco frecuente (5%) se han observado tumores con las características de AT/RT pero con expresión de la proteína SMARCB1 intacta. En lugar de ello, este pequeño subgrupo de tumores pueden tener mutación e inactivación de SMARCA4 (otro componente del complejo SWI/SNF) localizado en 19p13.2 y que desencadena en la misma consecuencia: la inactivación del Complejo SWI/SNF. Este otro subtipo de AT/RT se ha asociado con edad de presentación más temprana y pronóstico más sombrío; por inmunohistoquímica muestran pérdida de la expresión nuclear de SMARCA4 (BRG1).<sup>1,2,4,7,10,14,15</sup>

El gen SMARCA4, que también es una contracción de su nombre completo: “SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4” también es conocido con otros nombres: BRG1, SNF2 o BAF190, y funciona igualmente como supresor tumoral. Las mutaciones en este gen se han observado en otras neoplasias pediátricas como Linfomas de Burkitt y

en un subgrupo de Meduloblastomas; al igual que en tumores de adultos incluyendo variedades del Sarcoma Indiferenciado de Pulmón, Mesoteliomas, Carcinomas de Ovario de Células Pequeñas tipo Hipercalcémico y Carcinomas Hepatocelulares.<sup>1,2</sup>

Las funciones específicas de SMARCB1 y SMARCA4, así como su rol en la transformación maligna no están del todo claras. Al parecer, la pérdida de SMARCB1 resulta en una desregulación específica de los genes y vías asociadas con el ciclo celular, la diferenciación y la supervivencia de las células. Se piensa también que estas pérdidas resultan en una desregulación epigenética que conduce a la transformación maligna en estos tumores.<sup>10,17</sup>

En estudios recientes sobre perfil de metilación genética amplia y de secuenciación de RNA, han revelado la existencia de 3 subtipos moleculares del Tumor Rabdoide / Teratoide Atípico. Estos subgrupos correlacionan las diferentes vías de activación con la localización dentro del SNC, pero el significado pronóstico aún no se determina.<sup>17</sup>

- **AT/RT Grupo 1 – SHH:** Representan el 40% de los casos y se caracterizan por expresión elevada de genes en la vía Sonic Hedgehog como GLI2 y MYCN. Ocurren con frecuencia similar en región supratentorial como infratentorial, se presentan en niños menores de 2 años, pero un tercio están entre los 2-5 años. La supervivencia media fue de 16 meses.
- **AT/RT Grupo 2A – TYR:** Representan aproximadamente un tercio de los casos y se caracterizan por expresión elevada de marcadores melanosomales como TYR. La mayoría son infratentoriales, se presentan en niños menores de 1 año y muestran pérdida del cromosoma 22q. La supervivencia media fue de 37 meses.
- **AT/RT Grupo 2B – MYC:** Representan un cuarto de los casos y se caracterizan por expresión elevada de MYC. Tienden a ocurrir en localización supratentorial, y en niños de 5 años y mayores, muestran deleciones focales de SMARCB1. La supervivencia fue de 13 meses.<sup>6,15,17</sup>

Con el tiempo, se han descubierto nuevos tumores que también presentan una pérdida de la expresión o una marcación débil para el anticuerpo INI1. Algunos de estos tumores parecen estar relacionados a los Tumores Rabdoide, mientras que otros son marcadamente diferentes en aspecto y comportamiento. Además dentro de este grupo de neoplasias, no todas presentan mutaciones o deleciones en el gen SMARCB1, lo cual explicaría las diferencias en la inmunomarcación. Las mutaciones sin sentido (nonsense mutations) y aquellas por desplazamiento del

marco de lectura (frameshift mutations) usualmente resultarán en la ausencia de la expresión de SMARCB1; mientras que las mutaciones con cambio de sentido (missense mutations), deleciones sin cambio en el marco de lectura (in-frame deletions) y las mutaciones en el sitio de empalme (splice-site mutations) resultarán en una expresión alterada de la proteína SMARCB1.

Los tumores de la infancia con deficiencias del gen SMARCB1 son:<sup>1,16</sup>

- Tumor Rabdoide Maligno
- AT/RT
- Tumor Neuroepitelial Cribiforme
- Carcinoma Medular Renal
- Sarcoma Epitelioide
- Tumor Maligno de la Vaina del Nervio Periférico Epitelioide
- Schwannoma
- Cordoma
- Carcinoma Mioepitelial
- Carcinoma Sinonasal
- Sarcoma Sinovial

## TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento para los pacientes con Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos dependen de la localización del tumor, el estadio clínico y la edad del paciente. Aunque el pronóstico para estos pacientes se ha considerado malo, algunos estudios retrospectivos en pacientes sin metástasis han demostrado una mejoría en el pronóstico en respuesta a la terapia multimodal, incluyendo la quimioterapia intratecal.<sup>2,7</sup>

Lamentablemente, es aún incierto que componentes de este tratamiento multimodal son los que verdaderamente impactan en el pronóstico. Existen reportes contradictorios con lo que respecta a la extensión de la cirugía, las dosis altas de quimioterapia y la radiación craneoespinal. A pesar de lo anterior, el pronóstico para los pacientes con AT/RT y metástasis continúa siendo malo.<sup>7</sup>

Respecto al abordaje quirúrgico, una serie de 2019 refiere sobrevida media de 11 meses en pacientes con resección quirúrgica total contra una sobrevida media de 2 meses para pacientes con resección parcial. Aunque la resección total es favorable para la sobrevida, no siempre es posible lograrla por lo que usualmente se agregan regímenes de quimioterapia y/o radioterapia con la finalidad de obtener mejores resultados a largo plazo.<sup>4,8</sup>

La quimioterapia adyuvante para estas neoplasias suele ser intensa, y la mayoría de los reportes han utilizado uno de dos protocolos principales: "The Children's Cancer Group 9921 protocol" o el "Intergroup Rhabdomyosarcoma III protocol". En el estudio de Biswas et al. (2015) se demostró que la resección máxima seguida de radiación craneoespinal y quimioterapia sistémica con ICE (Ifosfamida,

Carboplatino y Etopósido) y con VAC (Vincristina, Dactinomicina y Ciclofosfamida) es una estrategia terapéutica efectiva. Otros agentes quimioterapéuticos que se han utilizado son el Cisplatino, Actinomicina D y Temozolamida. En 2009, Athale et al. demostraron que la diseminación craneoespinal (que ocurre hasta 15-30% de los pacientes) fue la causa de muerte principal en pacientes con AT/RT y que la quimioterapia intratecal resultaba en una supervivencia a 2 años significativamente más alta y una menor prevalencia de metástasis. La quimioterapia intratecal dependerá de la edad del paciente y la extensión de la enfermedad.<sup>2,4,11</sup>

La radioterapia aparentemente tiene un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con AT/RT. De acuerdo a diversos reportes, la dosis que se administra al lecho tumoral oscila entre 50-56 Gy, mientras que la dosis para el neuroeje va desde los 23.4 Gy a los 36 Gy con fracciones convencionales. Esta terapia se suele reservar para pacientes mayores de 3 años.<sup>4,6</sup>

A pesar del progreso que actualmente se tiene en el manejo de estas neoplasias, únicamente un subgrupo de Tumores Teratoides / Rabdoides Atípicos son curables mediante estos regímenes multimodales consistentes en cirugía con quimioterapia y radioterapia intensa, además se debe tener en cuenta que este tipo de manejo conlleva efectos secundarios severos y de largo plazo.<sup>2,17</sup>

A la fecha, no existe un tratamiento estandarizado para niños con AT/RT recurrentes, se está desarrollando en estos momentos ensayos con terapias guiadas molecularmente, como el uso de inhibidores EZH2 (Tazemetostat), sin embargo su uso en niños continúa en evaluación. A pesar de que puede buscarse aplicar alguna terapia para los pacientes con progresión tumoral, los cuidados paliativos siguen siendo el foco central del manejo, esto con el fin de mejorar la calidad de vida reduciendo la sintomatología y el estrés propios de una enfermedad terminal.<sup>6</sup>

Históricamente, el tratamiento de las neoplasias malignas del SNC está fuertemente limitado por la presencia de la barrera hematoencefálica, la cual bloquea la llegada de los agentes quimioterapéuticos a las células neoplásicas. A pesar de ello, Sin embargo, los AT/RT frecuentemente muestran un realce con la RMN contrastada y ya se mencionó que los regímenes quimioterapéuticos intensivos han demostrado contribuir a una mejoría en la supervivencia de estos pacientes. Todo lo anterior sugiere la existencia de un defecto funcional de la barrera hematoencefálica en los Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos, lo cual podría explicar la aparente eficacia clínica de agentes que no penetran la barrera hematoencefálica en el tratamiento de estas neoplasias, como lo son la Doxorubicina y el Etopósido.

Los AT/RT se caracterizan por niveles elevados de la proteína LIN28, responsable de la activación de la vía de cinasa de proteína mitógeno-activada (MAPK) y de la vía del fosfatidilinositol-3 cinasa (PIK3).

La inhibición de componentes críticos de estas vías, ha demostrado ser una estrategia terapéutica efectiva en estudios preclínicos de AT/RT. Se ha descrito que la cinasa en cierre de leucina embrionaria materna (MELK) se encuentra fuertemente sobrerregulada en las células tumorales de los Tumores Rabdoideas / Teratoides Atípicos.

Se propone el uso de MELK como un blanco terapéutico en varios tipos de cáncer, dado que interviene en una amplia variedad de procesos celulares. En el caso de los AT/RT, MELK actúa como efector negativo en la vía de señalización MAPK.

La vía MAPK es activada de forma aberrante por la sobreexpresión de LIN28, estudios recientes han utilizado a MELK como un blanco terapéutico en los AT/RT, demostrando una importante sinergia antitumoral entre OTSSP167 (inhibidor de MELK) y Trametinib (inhibidor de MEK). Por lo tanto, se propone como potencial estrategia terapéutica blanco para estas neoplasias, al mismo tiempo que refuerza la hipótesis de explotar con fines de tratamiento las deficiencias funcionales existentes a nivel de la barrera hematoencefálica en los AT/RT. Finalmente, dados los mecanismos ya expuestos, es posible considerar que esta estrategia terapéutica pueda extrapolarse hacia otras neoplasias con pérdida de SMARCB1.<sup>17</sup>

Debido a la poca frecuencia de este tumor, al día de hoy es necesario un estudio multicéntrico con una política de tratamiento unificada que nos permita obtener conclusiones más firmes a este respecto.<sup>4</sup>

## **SINDROME DE PREDISPOSICIÓN A TUMORES RABDOIDES**

En 1999, Sevenet y Biegel describieron por primera vez un síndrome hereditario, caracterizado por mutaciones constitucionales del gen SMARCB1 y cuyos pacientes presentaban una predisposición a desarrollar Tumores Rabdoideas en diferentes sitios anatómicos. Actualmente esta condición se refiere como Síndrome de Predisposición a Tumores Rabdoideas (RTPS).<sup>1,2</sup>

Aproximadamente un tercio de los pacientes con Tumores Rabdoideas Malignos presentan mutaciones germinales inactivantes en el gen SMARCB1 y un número considerablemente menor de pacientes presentan mutaciones germinales para SMARCA4. En estos casos familiares, la mutación es heredada de forma autosómica dominante de un alelo de cualquiera de los dos genes, evento que

predispone al paciente a desarrollar Tumores Rabdoides en la mayoría de los casos durante la infancia temprana o el primer año de vida.<sup>1,2,6</sup>

En estas familias, usualmente hay más de un individuo afectado con Tumores Rabdoides, además de los portadores de los alelos mutados. Dado que existen dos posibles loci de mutación para este síndrome, éste se ha dividido en dos tipos:

- **RTPS tipo 1:** Cuando la mutación ocurre en el gen SMARCB1, representa más del 98% de los RTPS. Además de la posibilidad de desarrollar Tumores Rabdoides Malignos, en este tipo de síndrome los pacientes pueden desarrollar Schwannomas, Tumores Malignos de la vaina del Nervio Periférico, Tumor Neuroepitelial Cribiforme y Meningiomas.
- **RTPS tipo 2:** Cuando la mutación ocurre en el gen SMARCA4, es extremadamente raro. Aunado a la posibilidad de desarrollar Tumores Rabdoides Malignos, los pacientes pueden desarrollar AT/RT y Carcinomas de Ovario de Células Pequeñas tipo Hipercalcémico.

El desarrollo de neoplasias dentro del espectro del Síndrome de Predisposición a Tumores Rabdoides, requiere una inactivación bialélica, predispuesta por una mutación germinal en el gen SMARCB1 o SMARCA4 seguida de un “segundo hit” que afecte el otro alelo de dichos genes, lo cual puede ocurrir mediante pérdida de la heterocigosidad o por una mutación somática en este alelo nativo (wild-type).

Se recomienda que todos los pacientes con Tumores Rabdoides Malignos y otros tumores dentro del espectro de RTPS, se sometan a exámenes en búsqueda de mutaciones germinales y, de encontrarse, los padres del paciente deberán de someterse a los mismos análisis.

Dadas la implicaciones que existen para el paciente como para el resto de su familia, el rol del Médico Patólogo va más allá de diagnosticar una neoplasia con características rabdoides, ya que puede sugerir de manera inicial la posibilidad de un Síndrome de Predisposición a Tumores Rabdoides.<sup>1,2</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

De acuerdo con la última Clasificación de los Tumores del Sistema Nervioso Central, además del fenotipo histológico, actualmente es necesario determinar el genotipo (comprendido por pérdidas o ganancias, deleciones, fusiones o mutaciones), en muchas de estas neoplasias para poder emitir un diagnóstico más preciso.

En nuestro hospital, aún no se cuenta con una serie que defina a los tumores embrionarios con características rabdoideas bajo los estándares por inmunohistoquímica que establece la Organización Mundial de la Salud, por lo que desconocemos la proporción que presentan pérdida de la expresión de INI1 o BRG1.

## JUSTIFICACIÓN

Los tumores cerebrales son el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica. En el caso particular del tumor rabdoide teratoide atípico, representa el 1-2% de todos los tumores cerebrales pediátricos, la mayoría de ellos se presentan en menores de 3 años de edad. La sintomatología suele ser inespecífica ya que ésta dependerá de la edad y la localización del tumor.

Dado que estas neoplasias son grado IV de acuerdo a la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud, su pronóstico es sombrío. Sin embargo, se ha observado que en algunos de estos tumores presentan un comportamiento clínico diferente, dependiendo del grupo molecular, localización, extensión de la resección y estadio clínico.

Sin duda, es necesario profundizar en el conocimiento del comportamiento biológico de estos tumores para poder plantear una estrategia terapéutica dirigida que pueda aspirar a mejorar la sobrevida de estos pacientes.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Identificar los tumores cerebrales embrionarios con características rabdoideas en la población pediátrica de nuestro hospital que presenten pérdida de la expresión de los anticuerpos INI1 o BRG1 mediante reacciones de inmunohistoquímica.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer los factores demográficos de la población afectada con diagnóstico confirmado de Tumor Rabdoide / Teratoide Atípico.
2. Describir los patrones histológicos de los casos confirmados de Tumor Rabdoide / Teratoide Atípico.

## HIPÓTESIS

Hi: La mayoría de los tumores embrionarios con características rabdoideas del sistema nervioso central presentarán inactivación de lo gen SMARCB1 y en un porcentaje significativamente menor, del gen SMARCA4, demostrándose por inmunohistoquímica mediante la pérdida de la expresión del anticuerpo INI1 y/o BRG1, por lo que se diagnosticarán como Tumor Teratoide / Rabdoide Atípico.

Ho: En los tumores embrionarios con características rabdoideas del sistema nervioso central no se presentará la inactivación del gen SMARCB1 o SMARCA4, por lo que no se podrá establecer el diagnóstico de Tumor Teratoide / Rabdoide Atípico.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y analítico.

### **UNIVERSO DEL ESTUDIO**

Registro de reportes del Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en el periodo comprendido entre enero de 2007 a septiembre de 2021.

### **POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Reportes de pacientes con diagnóstico de tumores embrionarios con características rabdoideas del sistema nervioso central de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### **LUGAR DE REALIZACIÓN**

Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Reportes histopatológicos con diagnóstico de tumores embrionarios con características rabdoideas del sistema nervioso central en el periodo de enero 2007 a septiembre 2021 y que además contaran con material biológico (bloque de parafina) en el Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Casos provenientes del archivo con laminillas o bloques de parafina que se encontraran dañados, con material insuficiente o no viable por cualquier motivo, dado que son necesarios para la revisión retrospectiva y el estudio de inmunohistoquímica.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO PROPUESTO

Para las variables cuantitativas se utilizaron los promedios (media aritmética) así como para medir la variabilidad y la desviación estándar del mínimo y el máximo. Para las variables cualitativas (hallazgos histológicos) se utilizaron porcentajes.

Se formaron dos grupos de pacientes, uno con pérdida de la expresión de INI1 y otro con pérdida de la expresión del BRG1, asociados a las características histológicas halladas en cada caso con prueba de Chi cuadrada.

El almacenamiento de los datos se realizó en el programa Microsoft Excel® y el análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS® versión 23.

## CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por conveniencia, no probabilística de todos los casos detectados de enero del 2007 a septiembre del 2021.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se recopiló la información requerida de los pacientes mediante una revisión retrospectiva de los reportes del archivo del Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, seleccionando los reportes histopatológicos con diagnóstico de tumor embrionario con características rabdoideas del sistema nervioso central.

La recolección de los diagnósticos y sus variables se realizó en una hoja de datos del programa Microsoft Excel®, donde también se elaboraron tablas y gráficas de acuerdo con las variables comparadas.

Se buscaron y seleccionaron tanto laminillas como bloques de parafina del archivo, en el caso de las laminillas se reanalizaron los parámetros histológicos

por los investigadores principales, quienes corroboraron el diagnóstico de tumor embrionario con características rabdoideas del sistema nervioso central de acuerdo a los criterios histológicos vigentes establecidos por la Organización Mundial de la Salud.

Respecto a los bloques de parafina, se seleccionó el tejido representativo de la lesión, se marcaron de 2 a 3 áreas dentro de la lesión tumoral y que presentaran la menor cantidad de necrosis posible y se realizaron microarreglos tisulares de cada caso, para determinar en primer lugar la viabilidad del tejido biológico mediante reacciones de inmunohistoquímica para Vimentina (Dako, monoclonal, 1:120), la cual debió de presentar una inmunorreacción positiva (café oscuro) en el estroma del tejido neoplásico y no neoplásico.

Posteriormente, en los microarreglos se realizaron reacciones de inmunohistoquímica contra INI1 (BD Biosciences, clona BAF<sub>47</sub>, 1:100) y BRG1 (Santa Cruz Biotechnology, monoclonal, 1:200), con la finalidad de conocer el estado de los genes SMARCB1 y SMARCA4. Las reacciones de los anticuerpos se consideraron con retención de la expresión cuando la intensidad fue de moderada (color dorado) a fuerte (café oscuro) exclusivamente en el núcleo de las células neoplásicas y cada uno de los casos incluyó controles, además de las células endoteliales dentro del tumor las cuales fungieron como control interno.

Los resultados de la inmunoexpresión derivados de la presente investigación, fueron anexados a cada uno de los expedientes como adéndum al reporte histopatológico previamente emitido.

Finalmente, los resultados se expresaron en tablas que incluyeron todas las variables y, una vez que se realizó el análisis estadístico fue posible llevar a cabo la discusión de dichos resultados.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
<b>Expresión de INI1</b>	Independiente	Proteína que forma parte del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF. Codificada por el gen SMARCB1 en el cromosoma 22q11.2.	En bloque de parafina representativo del tumor se realizará la reacción de inmunohistoquímica para INI1, considerando negatividad cuando el 100% de las células neoplásicas muestren ausencia de la expresión nuclear. Evaluado a través de microscopía de luz.	Nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Expresión de BRG1</b>	Independiente	Proteína tipo ATPasa que forma parte del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF. Codificada por el gen SMARCA4 en el cromosoma 19p13.2	En bloque de parafina representativo del tumor se realizará la reacción de inmunohistoquímica para BRG1, considerando negatividad cuando el 100% de las células neoplásicas muestren ausencia de la expresión nuclear. Evaluado a través de microscopía de luz.	Nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Localización del tumor</b>	Dependiente	Sitio anatómico donde se encuentra el tumor.	En el expediente o en la solicitud de estudio histopatológico se buscará la localización anatómica del tumor.	Nominal dicotómica	1. Supratentorial 2. Infratentorial
<b>Histomorfología</b>	Dependiente	Componentes histológicos que componen o predominan en la neoplasia.	En las laminillas teñidas con HyE de cada caso seleccionado se establecerá el los componentes histológicos de la neoplasia.	Nominal	1. Componente embrionario con células pequeñas. 2. Diferenciación mesenquimal. 3. Diferenciación epitelial.
<b>Edad</b>	Demográfica	Duración en unidad de tiempo entre el nacimiento de una persona hasta el momento actual.	De acuerdo con los años cumplidos al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Años
<b>Sexo</b>	Demográfica	Condición orgánica y características fenotípicas de un individuo que permiten distinguir al hombre de la mujer.	Género que se encuentra consignado en el expediente.	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino

## ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se consideró dentro de la Categoría I, Investigación sin riesgo: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

El presente estudio se conducirá de acuerdo con los estándares de comportamiento ético y científico aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud y el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud de México, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la Organización Mundial de la Salud así como la Declaración de Helsinki.

Con base a la guía de ConBioética 2018 en su apartado número 14 que aborda las consideraciones éticas para el uso de material biológico en investigaciones, se expone que del presente estudio los niños no recibirán un beneficio directo, sin embargo el conocimiento generado ayudará a caracterizar a los tumores cerebrales para conocer mejor su comportamiento biológico, lo cual resultará en un beneficio para la población pediátrica mexicana.

En cada uno de los expedientes existe una hoja de consentimiento informado de obtención y procesamiento de la muestra biológica obtenida para estudio histopatológico, normado por el Instituto Mexicano del Seguro Social, garantizando de esta manera la confidencialidad y privacidad de los datos; dicho material biológico fue inactivado con formaldehído al 10% y resguardado en bloques de parafina a temperatura ambiente (15-25°C) en las instalaciones del laboratorio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI, el material biológico sobrante se conservará en dichos bloques de parafina y serán manejados con las mismas condiciones descritas previamente para su posterior uso y/o consulta. En el caso de los residuos propios del proceso del material biológico, estos serán conservados y trasladados en contenedores especiales para su adecuada eliminación de acuerdo al Manual de Procedimientos para el Manejo y Control de Residuos Biológico-Infeciosos Tóxico-Peligrosos en unidades de atención médica, implementada en el Instituto Mexicano del Seguro Social, con lo cual este estudio no representará riesgo para el personal de salud,

ni para los sujetos de investigación, cumpliendo con las normas de bioseguridad establecidas.

Se realizará una asignación aleatoria de un folio a cada uno de los casos, para no emplear nombres, apellidos o cualquier dato que fuera vinculable con el paciente. Los datos de los participantes de la cohorte se encontrarán en una base de datos, cuyo contenido será únicamente conocido tanto por el tesista como por su asesor de tesis. La información contenida en dicha base de datos será reasguardada durante un periodo mínimo de 5 años en un dispositivo electrónico de almacenamiento tipo USB de 16 Gb de capacidad y, a manera de respaldo, se tendrá una copia en un disco duro extraíble de 1 Tb de capacidad, ambos bajo la custodia de la jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Las muestras obtenidas a partir del Departamento de Anatomía Patológica del mismo hospital se encuentran archivadas y clasificadas de acuerdo a un código alfanumérico, dicho código identifica a cada muestra, las cuales se encuentran bajo el resguardo del servicio comentado. Las laminillas para inmunohistoquímica serán marcadas de acuerdo a dicho código junto con el inmunomarcador correspondiente.

Los resultados de la inmunoexpresión de esta investigación serán anexados a cada uno de los expedientes como adendum al reporte histopatológico previamente emitido del material biológico recabado en el departamento de Anatomía Patológica, con la finalidad de ser informados a cada paciente en sus citas subsiguientes.

## **FACTIBILIDAD, RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS**

Para el desarrollo de la investigación planteada se involucrará al investigador principal quien es médico residente de la subespecialidad en Patología Pediátrica, el asesor de tesis quien funge como jefa del Departamento de Anatomía Patológica y personal adscrito al mismo como son una secretaria y tres histotecnólogos.

La determinación de INI1 y BRG1 por el método de inmunohistoquímica, se llevará a cabo en el área de inmunohistoquímica del Departamento donde se cuenta con procesador de tejidos, un microtomo, un baño de flotación, horno, tinciones y anticuerpos. La interpretación de dichas inmunorreacciones se realizará con un microscopio de luz convencional.

Se utilizará material de papelería y equipo de cómputo con paquetería Microsoft Office® además de conexión a internet, para la captura de datos y búsqueda en línea de estudios previos en revistas indexadas.

El presente estudio no implicará modificación alguna en la operación habitual del Departamento de Anatomía Patológica. No se requerirá de financiamiento, dado que el hospital cuenta con la infraestructura, material y recurso técnico suficientes para la elaboración de éste proyecto de tesis.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

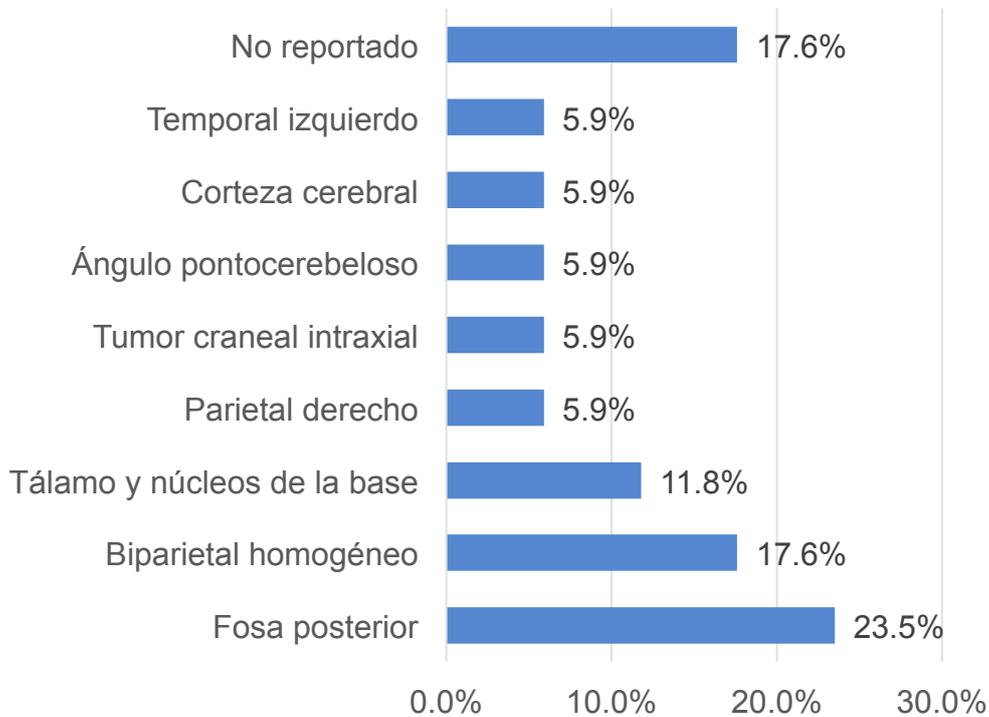
En el presente estudio se incluyeron un total de 17 casos de pacientes con tumores cerebrales embrionarios con características rabdoideas claras o dudosas que fueron detectados en el Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo enero 2007 – septiembre 2021. La edad media de los pacientes fue  $3.1 \pm 2.9$  años y mediana de 2 años de edad (rango 4 meses a 12 años). De estos, el 47.1% pertenecían al sexo femenino y el 52.9% al sexo masculino [Tabla 1].

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con tumores del sistema nervioso central con características rabdoideas (n=17)**

<b>Característica</b>	<b>Valores</b>
<b>Edad (años)</b>	3.1 ± 2.9
<1 año	23.5(4)
1-4 años	52.9(9)
>5 años	23.6(4)
<b>Sexo, %(n)</b>	
Masculinos	47.1(8)
Femeninos	52.9(9)

## LOCALIZACIÓN DE LOS TUMORES RABDOIDES

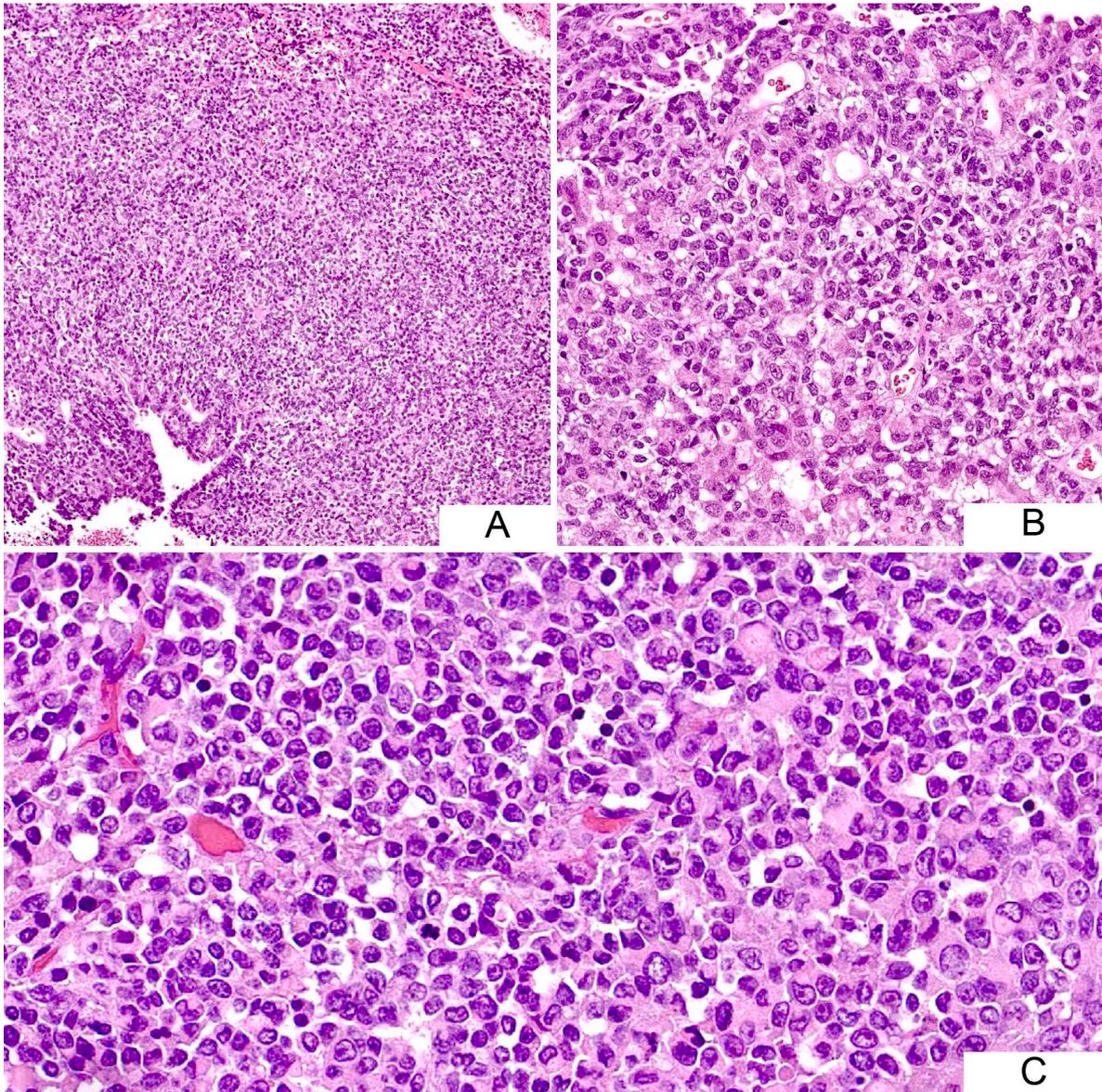
Al identificar la localización de los tumores del sistema nervioso central con características rabdoideas, se encontró que 9 de ellos (53%) eran supratentoriales, 5 infratentoriales (29.4%) y los 3 restantes (17.6%) se desconoce su localización. Tomando en cuenta el total de nuestros pacientes (n=17) tenemos que el 23.5% se localizaron en la fosa posterior, en 17.6% en área biparietal, en 11.8% en el tálamo y núcleos de la base. Otras localizaciones incluyeron el área parietal derecha, ángulo pontocerebeloso, el área temporal izquierda y la corteza cerebral en área no especificada [Figura 1].



**Figura 1.** Localización de los tumores del sistema nervioso central con características rabdoideas.

## HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON CARACTERÍSTICAS RABDOIDES

En el examen histopatológico inicial, el 23.5% de los tumores presentaban morfología rabdoide pura, el 35.3% de los tumores eran de aspecto rabdoide y embrionario, el 5.9% rabdoide y epitelial, el 29.4% eran predominantemente embrionarios con escasas características rabdoides y el 5.9% eran de aspecto embrionario y epitelial con escasa morfología rabdoide [Figura 2]; motivo por el cual fueron sometidos de manera posterior a estudio inmunohistoquímico. El 52.9% de los tumores presentaron necrosis, mientras que en los restantes no fue identificada en el material examinado. Únicamente en un solo caso fue reportado el tamaño de la lesión tumoral, el cual era de 6x5 cm [Tabla 2].



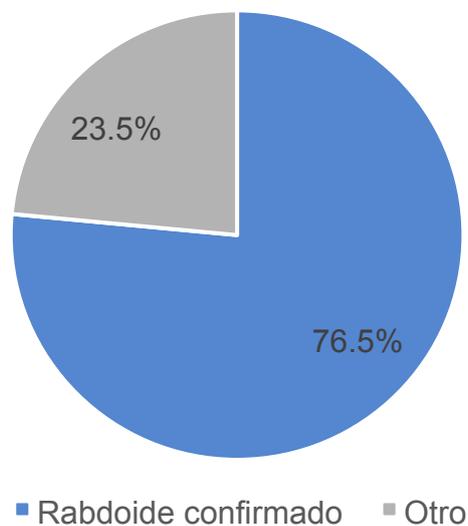
**Figura 2. Hallazgos histopatológicos encontrados en los casos de tumores del sistema nervioso central con características rabdoideas. A. Patrón sólido con escasos vasos. (HyE 10x) B. Células con morfología epitelioides. (HyE 40x) C. Células con morfología rabdoide. (HyE 40x)**

**Tabla 2. Hallazgos histopatológicos de los tumores del sistema nervioso central con características rabdoideas (n=17)**

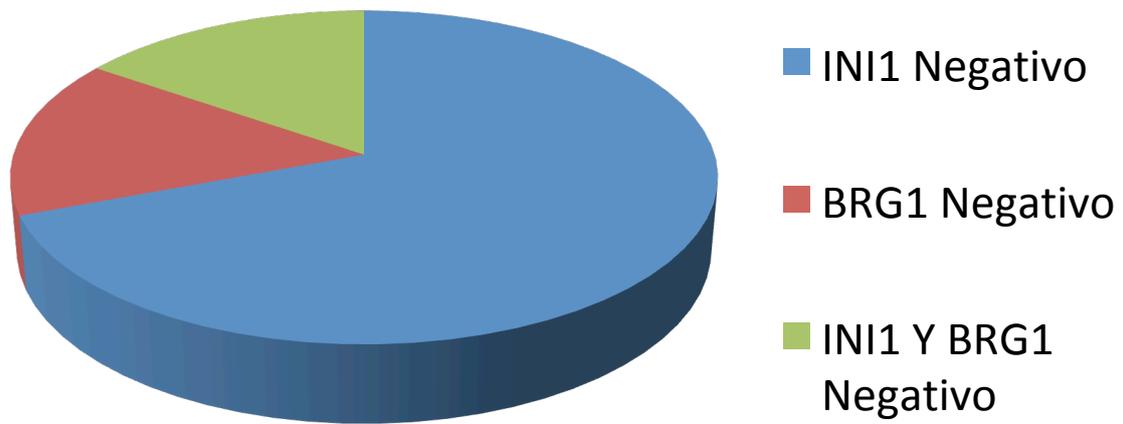
<b>Característica del tumor</b>	<b>Valores</b>
<b>Hallazgos histopatológicos</b>	
<b>Radboide y embrionario</b>	35.3(6)
<b>Predominio embrionario y escasas características rabdoideas</b>	29.4(5)
<b>Radboides puros</b>	23.5(4)
<b>Predominante embrionario y epitelial con escasa morfología rabdoide</b>	5.9(1)
<b>Rabdoide y epitelial</b>	5.9(1)
<b>Necrosis, %(n)</b>	
<b>Si</b>	52.9(9)
<b>No</b>	47.1(8)
<b>Tamaño (cm)</b>	
<b>Caso # 4</b>	6x5 cm
<b>16 casos restantes</b>	No reportado

## RESULTADOS DE EXPRESIÓN POR INMUNOHISTOQUÍMICA Y CLASIFICACIÓN DEFINITIVA DE LOS TUMORES

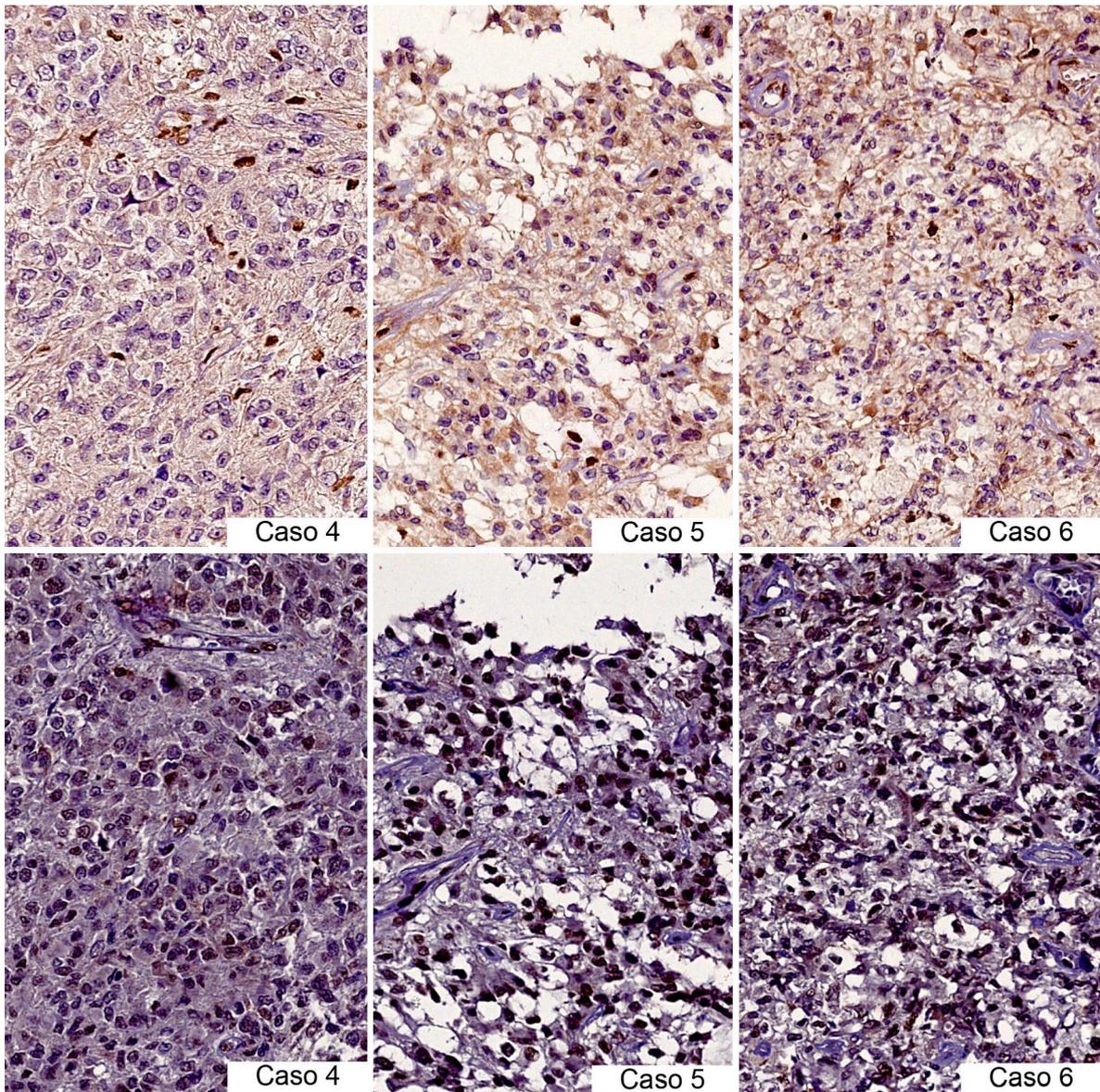
Al someter los tumores a valoración inmunohistoquímica, se encontraron 4 tumores (23.5%) que no cumplían con los criterios diagnósticos de AT/RT, en los 13 tumores restantes (76.5%) se corroboró el diagnóstico de Tumor Rabdoide / Teratoide Atípico [Figura 3]. En estos 13 casos se encontró pérdida de la expresión del INI1 en 9 tumores (53%) [Figura 4], pérdida de la expresión de BRG1 en 2 casos (11.75%) [Figura 5], y doble pérdida de la expresión en las 2 lesiones restantes (11.75%) [Figura 6] [Tabla 3]. Cabe mencionar que en uno de los casos (caso 15) no fue posible evaluar la inmuno expresión de BRG1 debido a pérdida del tejido durante el procesamiento del material, en este caso particular se conocía previamente la pérdida de la expresión de INI1.



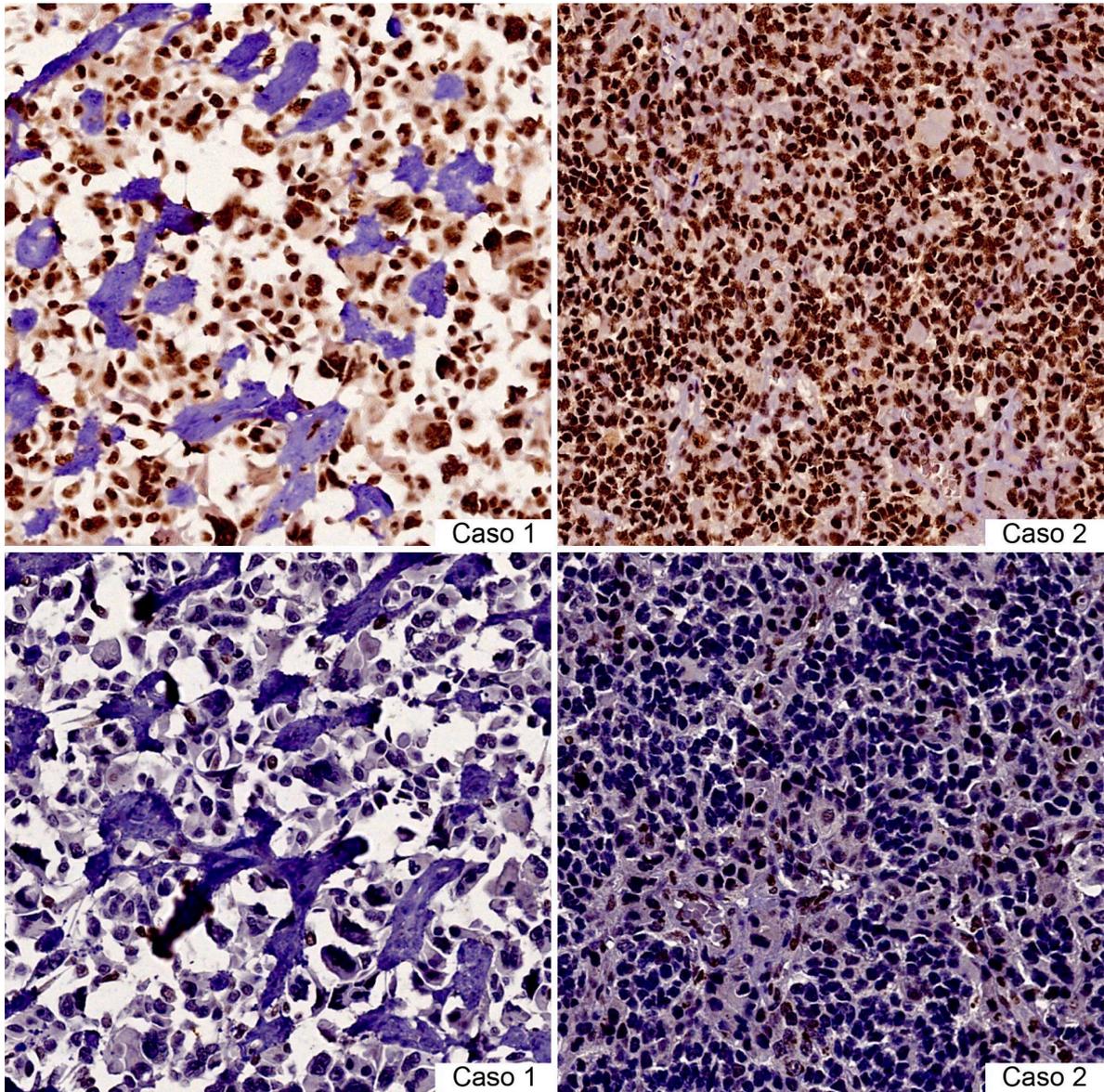
**Figura 3. Proporción de AT/RT confirmados por inmunohistoquímica.**



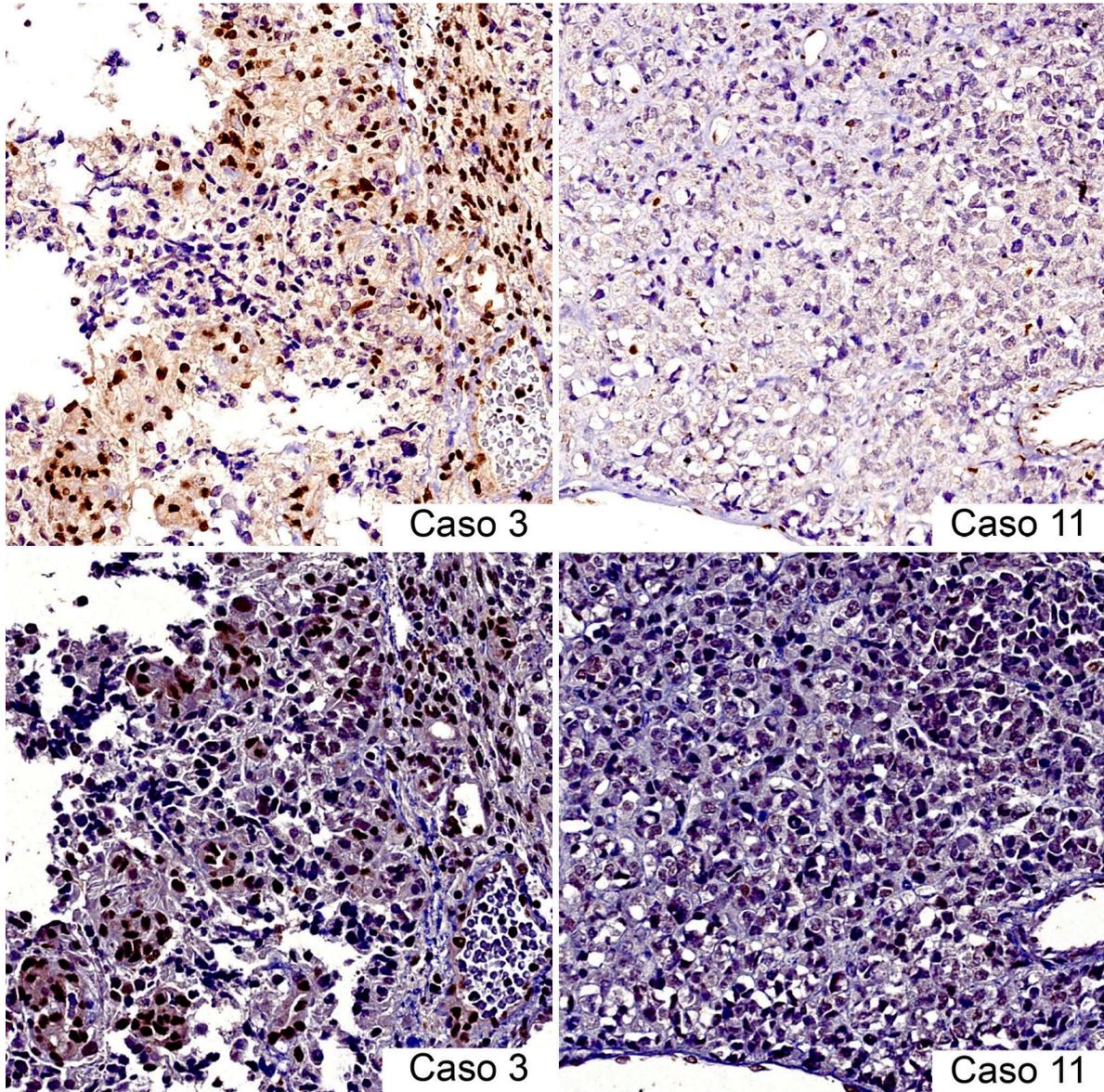
**Figura 4. Proporción de los AT/RT de acuerdo a la pérdida de la expresión por inmunohistoquímica.**



**Figura 5. Inmunoexpresión de INI1 comparada con inmunoexpresión de BRG1. Se muestran los casos 4, 5 y 6 en los cuales hay pérdida de la expresión nuclear para INI1 (fotografías superiores) y con retención de la expresión para el anticuerpo BRG1 (fotografías inferiores).**



**Figura 6. Inmunoexpresión de INI1 comparada con inmunoexpresión de BRG1. Se muestran los casos 1 y 2 en los cuales hay retención de la expresión nuclear para INI1 (fotografías superiores) y con pérdida de la expresión para el anticuerpo BRG1 (fotografías inferiores).**



**Figura 7. Inmunoexpresión de INI1 comparada con inmunoexpresión de BRG1. Se muestran los casos 3 y 11 en los cuales hay pérdida de la expresión nuclear para INI1 (fotografías superiores) y que también presentaron pérdida de la expresión para el anticuerpo BRG1 (fotografías inferiores).**

**Tabla 3. Perfil de inmunexpresión para INI1 y BRG1 de los tumores del sistema nervioso central con características rabdoides (n=17)**

<b>Perfil de inmunexpresión</b>	<b>Valores</b>
<b>Pérdida de expresión de INI1</b>	65.7(11)
<b>Pérdida de expresión de BRG1</b>	23.5(4)
<b>Negativos a ambos</b>	11.8(2)
<b>Positivos a INI1</b>	35.4(6)
<b>Positivos BRG1</b>	76.5(13)
<b>Positivos a ambos</b>	23.5(4)

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON AT/RT CONFIRMADOS CON AQUELLOS NEGATIVOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE AT/RT

Finalmente, al comparar las características de los Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos confirmados con aquellos en los que el diagnóstico de AT/RT fue descartado, encontramos que los pacientes con Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos tendieron a tener menor edad ( $2.5 \pm 2.0$  versus  $5.0 \pm 4.8$ ,  $p=0.143$ ), a ser más frecuentes en pacientes del sexo masculino (61.5% versus 25.0%,  $p=0.294$ ); perdieron con mayor frecuencia la expresión de INI1 (84.6% versus 0%,  $p=0.006$ ) que de BRG1 (30.8% versus 0%,  $p=0.519$ ); así como a presentar con menor frecuencia necrosis (38.5% versus 100%) [Tabla 4].

**Tabla 4. Comparación de las características de los pacientes con AT/RT confirmados contra aquellos negativos para el diagnóstico de AT/RT**

<b>Característica</b>	<b>AT/RT (n=13)</b>	<b>No AT/RT (n=4)</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>Edad (años)</b>	2.5±2.0	5.0±4.8	0.143
<b>Sexo, %(n)</b>			
<b>Femeninos</b>	38.5(5)	75.0(3)	0.294
<b>Masculinos</b>	61.5(8)	25.0(1)	
<b>Pérdida de la expresión de INI1</b>	84.6(11)	0.0(0)	<b>0.006</b>
<b>Pérdida de la expresión de BRG1</b>	30.8(4)	0.0(0)	0.519
<b>Necrosis</b>	38.5(5)	100.0(0)	0.082

\*Exacta de Fisher

## DISCUSIÓN

Los Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos en la población pediátrica son poco frecuentes, y representan alrededor del 1.6% de todos los tumores del SNC pediátricos (hasta los 16 años), y hasta el 4.4% de los tumores del SNC en niños menores de 5 años, con un pico de incidencia en niños menores de 3 años (mediana de 1.4 años), siendo extraordinarios en niños mayores de 10 años y adultos; de hecho, en la presente serie, la edad media al diagnóstico fue de 3 años y solo un paciente era mayor de 10 años<sup>10-12</sup>. Por lo que, la edad de presentación de la enfermedad en nuestros pacientes es similar a la reportada en la literatura.

En cuanto al género, hubo una mayor proporción de pacientes masculinos que femeninos en nuestro estudio (61.5%), lo cual difiere a lo reportado en la literatura, en donde no se ha informado predilección por algún sexo, independientemente del subtipo molecular del tumor<sup>18</sup>.

La localización más frecuente de los Tumores Rabdoides / Teratoides Atípicos fue la fosa posterior, seguida del área biparietal, el tálamo y la corteza cerebral, hallazgo que coincide con la literatura, Ud Din y cols. reportaron 11 casos de estos tumores y encontraron que las locaciones más frecuentes eran la fosa posterior en 3 casos, los lóbulos frontoparietales y temporoparietales en 2 casos cada uno, los lóbulos frontal y temporoparietal con 1 caso cada uno<sup>19</sup>. En el presente trabajo reportamos localizaciones menos frecuentes para esta neoplasia, como son el ángulo pontocerebeloso, el área temporal izquierda y la corteza cerebral sin un área especificada; lo cual es consistente con publicaciones previas, dado que los AT/RT se han reportado en prácticamente todo el SNC, incluyendo la cisterna del ángulo pontocerebeloso, las meninges, los nervios craneales, el conducto raquídeo y zonas extradurales.<sup>20,21</sup>.

Al estudiar el perfil inmunohistoquímico de los 13 casos donde se confirmó el diagnóstico de AT/RT, encontramos que el 69.2% tuvieron pérdida de expresión

de INI1, el 15.4% pérdida de expresión de BRG y 2 casos (15.4%) con doble pérdida de la expresión, con lo cual todos ellos cumplen el criterio molecular para designarlos AT/RT según la cuarta edición de la Clasificación de la OMS de tumores del SNC, que establece como una característica necesaria para el diagnóstico de AT/RT, la pérdida de la expresión de INI1 (una proteína codificada por el gen SMARCB1) o la pérdida de la expresión de BRG1 (una proteína codificada por el gen SMARCA4)<sup>10,22</sup>.

En la literatura se refiere que para los tumores AT/RT, la mayoría (95%) de las alteraciones genéticas se encontrarán afectando al gen SMARCB1 y por ende, presentan pérdida de la expresión de INI1; por lo que un porcentaje significativamente menor, alrededor del 5%, de estos tumores presentarán afección del gen SMARCA4, cuya traducción inmunohistoquímica es la pérdida de la expresión del anticuerpo BRG1; considerándose dichas alteraciones mutuamente excluyentes. A pesar de lo anterior, existen múltiples reportes en la literatura en donde se consigna una frecuencia ligeramente mayor para este último gen; Bookhout y cols. han reportado Tumores Rabdoideos / Teratoides Atípicos con positividad en la expresión de INI1 y con pérdida de la expresión de BRG1<sup>23,24</sup>. En otro estudio reciente, de Mitsui y cols. también reportaron un caso de un tumor rabdoide del ángulo ponto-cerebeloso en el cual se retuvo la expresión de INI1 pero con pérdida de BRG1<sup>25</sup>. En una serie de 14 casos de Holdhof y cols. se encontró que el 85.7% de los pacientes presentaron pérdida de la expresión de BRG1,<sup>26</sup> a diferencia de nuestro estudio, en el cual solo el 23.5% de los pacientes tuvieron pérdida de la expresión de BRG1.

En este punto cabe destacar que dos de nuestros pacientes (casos 3 y 11) presentaron pérdida de la expresión tanto de INI1 como de BRG1, lo cual no es frecuente, dado que se ha establecido que la pérdida de la expresión de estos marcadores parece ser mutuamente excluyente. Sin embargo, nuestro hallazgo no se encuentra aislado, ya que existen algunas publicaciones como la de Masliah-Planchon y cols. quienes han reportado Tumores Rabdoideos / Teratoides Atípicos con doble pérdida de la expresión, tanto para INI1 como para BRG1<sup>27</sup>. Esto se

explica por alteraciones diversas como pérdida de la heterocigocidad y mutaciones sin sentido.

Por todo lo arriba expuesto, nuestros hallazgos indican que el comportamiento de los tumores cerebrales embrionarios con características rabdoideas es heterogéneo, y pueden presentar distintos perfiles de inmunoexpresión para BRG1 e INI1.

Un aspecto que nuestro estudio deja en claro, es que la morfología no siempre es necesariamente suficiente para proponer o llegar al diagnóstico de AT/RT. Lo anterior queda de manifiesto en el momento en que analizamos neoplasias cuya morfología rabdoide era mínima o ausente, y que por inmunohistoquímica se llegó al diagnóstico de AT/RT; por otro lado también observamos neoplasias en las que la sospecha diagnóstica era alta, sin embargo el diagnóstico fue descartado debido a la retención de ambos inmunomarcadores.

Derivado de las observaciones ya mencionadas, es claro que en el caso particular de los tumores del SNC con características rabdoideas, es necesaria la evaluación mediante inmunohistoquímica y con ambos anticuerpos con la finalidad de confirmar o descartar el diagnóstico de AT/RT, al menos hasta que se cuente con estudios moleculares más precisos<sup>28,29</sup>.

Finalmente, vale la pena preguntarse si realmente son necesarias las técnicas moleculares más allá del objetivo de llegar a un diagnóstico preciso, dado que los AT/RT se gradifican, tratan y en ocasiones se comportan como cualquier otro tumor embrionario del SNC. Sin embargo, cabe recordar que en esta época de diagnósticos moleculares, en muchas ocasiones va de la mano con terapias guiadas molecularmente,<sup>6,17</sup> por lo que conocer el estatus de los genes SMARCB1 y SMARCA4, que se localizan en distintos cromosomas, adquiere una relevancia cada vez mayor.

## CONCLUSIONES

De un total de 17 tumores embrionarios con características rabdoideas en el estudio histopatológicos, el 76.5% fueron confirmados como rabdoideas por inmunohistoquímica. Fue mas frecuente la pérdida de la expresión de INI1 que de BRG1 contrario a lo reportado en otros estudios. Incluso en dos tumores se encontró la pérdida de le expresión de ambos marcadores, hallazgo que se ha reportado en la literatura previamente.

Por tanto, el perfil de expresión inmunohistoquímico de los tumores rabdoideas cerebrales en población pediátrica es heterogéneo, siendo necesaria la realización de inmunohistoquímica específica y dirigida para descartar este tipo de tumores, pues las características morfológicas observadas mediante la tinción de hematoxilina y eosina, han quedado relegadas de acuerdo con los criterios diagnósticos actuales, además de no siempre ser reflejo fiel del estatus molecular de la neoplasia.

A pesar de que la inmunohistoquímica funciona como un muy buen indicador subrogado de las alteraciones genéticas en este par de genes, la realidad es que siempre existirá una pequeña proporción de casos en los que sea necesario hacer uso de las herramientas moleculares más sofisticadas con el fin de evitar los casos falsos positivos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pawel BR. SMARCB1-deficient tumors of childhood: a practical guide. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2018 Jan;21(1):6-28.
2. Sredni ST, Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2015 Jan;18(1):49-58.
3. Padilla-Santamaría, F., Rodríguez-Flórido, M. A., Ferman-Cano, F., & Siordia-Reyes, A. G. (2019). Tumores Primarios Intracraneales del Sistema Nervioso Central en Pediatría.
4. Rao SB, Konar SK, Shukla D, Bhat DI, Beniwal M, Rao KN, et al. Factors Influencing Survival of Children with Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors: A Single-Institute Experience in a Developing Country. *World neurosurgery*. 2019 Sep 1;129:e264-72.
5. de León-Bojorge B, Rueda-Franco F, Anaya-Jara M. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumor: experience at the National Institute of Pediatrics, Mexico City. *Child's Nervous System*. 2008 Mar 1;24(3):307-12.
6. PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. (2020). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <12/17/2019>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-cns-atrt-treatment-pdq>. Accessed <09/17/2020>. [PMID: 26389426]
7. Yamasaki K, Kiyotani C, Terashima K, Watanabe Y, Kanamori M, Koga Y, et al. Clinical characteristics, treatment, and survival outcome in pediatric patients with atypical teratoid/rhabdoid tumors: a retrospective study by the Japan Children's Cancer Group. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2019 Nov 15;25(2):111-20.
8. Richards A, Ved R, Murphy C, Hennigan D, Kilday JP, Kamaly-Asl I, et al. Outcomes with respect to extent of surgical resection for pediatric atypical teratoid rhabdoid tumors. *Child's Nervous System*. 2020 Apr;36(4):713-9.

9. Ostrom QT, Chen Y, M. de Blank P, Ondracek A, Farah P, Gittleman H, et al. The descriptive epidemiology of atypical teratoid/rhabdoid tumors in the United States, 2001-2010. *Neuro Oncol.* 2014;16(10):1392–9.
10. Louis, D., Wiestler, O., Cavenee, W., & Ohgaki, H. (2016). WHO classification of tumours of the central nervous system (4th ed., pp. 209-212). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
11. Din NU, Barakzai A, Memon A, Hasan S, Ahmad Z. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of brain: a clinicopathologic study of eleven patients and review of literature. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp.* 2017;18(4):949.
12. Atypical teratoid / rhabdoid tumor. (2020). Retrieved 17 September 2020, from <http://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumoratypicalalteratoidrhabdoid.html>
13. Oda Y, Tsuneyoshi M. Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: Clinicopathological and molecular genetic review and distinction from other soft-tissue sarcomas with rhabdoid features. *Pathol Int.* 2006;56(6):287–95.
14. Kohashi K, Tanaka Y, Kishimoto H, Yamamoto H, Yamada Y, Taguchi T, et al. Reclassification of rhabdoid tumor and pediatric undifferentiated/unclassified sarcoma with complete loss of SMARCB1/INI1 protein expression: three subtypes of rhabdoid tumor according to their histological features. *Modern Pathology.* 2016 Oct;29(10):1232-42.
15. Erkek S, Johann PD, Finetti MA, Drosos Y, Chou HC, Zapatka M, et al. Comprehensive analysis of chromatin states in atypical teratoid/rhabdoid tumor identifies diverging roles for SWI/SNF and polycomb in gene regulation. *Cancer cell.* 2019 Jan 14;35(1):95-110.
16. Hollmann TJ, Hornick JL. INI1-deficient tumors: diagnostic features and molecular genetics. *The American journal of surgical pathology.* 2011 Oct 1;35(10):e47-63.
17. Meel MH, Guillén Navarro M, de Gooijer MC, Metselaar DS, Waranecki P, Breur M, et al. MEK/MELK inhibition and blood–brain barrier deficiencies in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro-oncology.* 2020 Jan 11;22(1):58-69.

18. Biswas A, Kashyap L, Kakkar A, Sarkar C, Julka PK. Atypical teratoid/rhabdoid tumors: challenges and search for solutions. *Cancer Manag Res.* 2016;8:115-125.
19. Ud Din N, Barakzai A, Memon A, Hasan Sh, Ahmad Z. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of Brain: a Clinicopathologic Study of Eleven Patients and Review of Literature. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(4):949-954.
20. Oh CC, Orr BA, Bernardi B, Garré ML, Rossi A, Figà-Talamanca L, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT) arising from the 3rd cranial nerve in infants: a clinical-radiological entity?. *Journal of neuro-oncology.* 2015 Sep;124(2):175-83.
21. Dho YS, Kim SK, Cheon JE, Park SH, Wang KC, Lee JY, et al. Investigation of the location of atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Child's Nervous System.* 2015 Aug;31(8):1305-11.
22. Hasselblatt M, Gesk S, Oyen F, Rossi S, Viscardi E, Giangaspero F, et al. Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(6):933-5.
23. Bookhout C, Bouldin TW, Ellison DW. Atypical teratoid/rhabdoid tumor with retained INI1 (SMARCB1) expression and loss of BRG1 (SMARCA4). *Neuropathology.* 2018;38(3):305-308.
24. Rao Q, Xia QY, Shen Q, Shi SS, Tu P, Shi QL, et al. Coexistent loss of INI1 and BRG1 expression in a rhabdoid renal cell carcinoma (RCC): implications for a possible role of SWI/SNF complex in the pathogenesis of RCC. *International journal of clinical and experimental pathology.* 2014;7(4):1782.
25. Mitsui N, Oikawa K, Tanino M, Kinoshita M. SMARCB1 (INI1) retained but SMARCA4 (BRG1) negative atypical teratoid/rhabdoid tumor arising at the bilateral cerebellopontine angles: a case report. *J Surg Case Rep.* 2021;2021(9):rjab400.
26. Holdhof D, Johann PD, Spohn M, Bockmayr M, Safaei S, Joshi P, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRTs) with SMARCA4 mutation are molecularly distinct from SMARCB1-deficient cases. *Acta Neuropathol.* 2021; 141(2):291-301.

27. Masliah-Planchon J, Machet MC, Fréneaux P, Jourdain A, Mortemousque I, Raïs KA, et al. SMARCA4-mutated atypical teratoid/rhabdoid tumor with retained BRG1 expression. *Pediatric blood & cancer*. 2016 Mar;63(3):568-9.
28. Al-Hussaini M, Dissi N, Souki C, Amayiri N. Atypical teratoid/ rhabdoid tumor, an immunohistochemical study of potential diagnostic and prognostic markers. *Neuropathology*. 2016; 36(1):17-26.
29. Phi JH, Sun CH, Lee SH, Lee S, Park I, Choi SA, et al. NPM1 as a potential therapeutic target for atypical teratoid/rhabdoid tumors. *BMC Cancer*. 2019; 19(1):848.