

Mujer de 33 años de edad con leve dolor toracoabdominal derecho de seis años de evolución, súbitamente agudizado

Mara A. Cárdenas-Escudero¹, Samuel Shuchleib-Chaba², Germán Walter Muruchi-Garrón³,

Beatriz de León-Bojorge¹ y Carlos Ortiz-Hidalgo^{*1,4}

¹Departamento de Patología; ²Departamento de Cirugía; ³Departamento de Imagenología, Centro Médico ABC, México, D.F.;

⁴Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México, D.F.

Resumen

Presentamos el caso de un tumor benigno de vaina nerviosa periférica con características de schwannoma celular y perineuroma. Una mujer de 33 años de edad se presentó con dolor en región toracolumbar de seis meses de evolución. La tomografía computarizada (TC) y los estudios de resonancia magnética mostraron una masa sólida que afectaba la región paravertebral izquierda, en contacto con los agujeros de conjunción de las vértebras T9-T11. Morfológicamente, el tumor presentaba una cápsula bien formada y mostraba proliferación fusocelular homogénea, donde las células se agregaban formando remolinos y fascículos que se entrecruzaban unos con otros, con esclerosis focal e infiltrado linfocitario predominantemente perivascular. No había atipia, necrosis ni mitosis. El tumor tenía un segundo componente formado por células bipolares, pálidas de citoplasma eosinófilo con núcleo oval. Por inmunohistoquímica, hubo positividad difusa a la proteína S-100, y las células fusiformes del segundo componente resultaron positivas al EMA, Glut-1 y Claudina-1. Este es el primer caso informado de un tumor híbrido compuesto por schwannoma celular y perineuroma.

PALABRAS CLAVE: Tumor híbrido. Schwannoma. Perineuroma.

Abstract

We present a case of a benign hybrid nerve sheath tumor showing features of both cellular schwannoma and perineuroma. The patient was a 33 year-old female who presented with a 6 month history of pain in the thorax-lumbar region. Axial CT and MIR images showed a homogeneously enhancing solid oval mass involving the left paravertebral region in contact with the vertebral foramina T9-T11. Morphologically the tumor presented a well formed capsule and showed a uniform highly spindle cell proliferation. The spindle cells were arranged in whorls and intersecting fascicles with focal intervening sclerosis and relatively uniform cellularity with a prominent perivascular lymphocytic infiltrate. No cytological atypia, necrosis or mitoses were present. A second cell component was present composed of spindle-shaped cells with inconspicuous bipolar, pale, eosinophilic cytoplasm with oval nuclei. By immunohistochemistry there was a diffuse staining for S-100, and the elongated bipolar cells were EMA, Glut-1 and Claudin-1. To our knowledge this is the first reported case of a hybrid cellular schwannoma/perineuroma.

KEY WORDS: Hybrid tumor. Schwannoma. Perineuroma.

Correspondencia:

*Carlos Ortiz-Hidalgo

Departamento de Patología

Centro Médico ABC

Sur 136, 116,

Col. Las Américas. C.P. 01120, México, D.F.

E-mail: cortiz@abchospital.com

Coordinadores: Manuel de la Llata-Romero

Juan Urrusti-Sanz

Jesús Aguirre-García

Colaborador: Adalberto Poblano-Ordoñez

Fecha de recepción en versión modificada: 29-03-2011

Fecha de aceptación: 31-03-2011

Tabla 1. Biometría hemática

		Valores de referencia
Eritrocitos	5.97/ 10^{-6} μ l	4.4-5.6 / 10^{-6} μ l
Hemoglobina	16.3 g/dl	13-16.5 g/dl
Hematocrito	46.1%	38.5-46.5%
Volumen corpuscular medio	90.8 fl	80-99.9 fl
Hemoglobina corpuscular media	32.2 pg	27-33 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media	35.4%	32-36%
ADE	13.3%	11.5-14.5%
Plaquetas	394,000/mm ³	150,000-450,000/mm ³
Volumen plaquetario medio	7.6 fl	6.5-11 fl
Segmentados	75%	45-65%
Bandas	1%	0-3%
Leucocitos	12.5/ 10^{-3} μ l	4.8/ 10^{-3} μ l
Linfocitos	20%	20-30%
Monocitos	3%	4-9%
Eosinófilos	1%	1-4%
Basófilos	0%	0-1%
Neutrófilos absolutos	$9.5 \times 10^3/\mu\text{l}$	1.5-6.6 $^3/\mu\text{l}$
Linfocitos absolutos	$2.5 \times 10^3/\mu\text{l}$	1-3.5 $^3/\mu\text{l}$
Monocitos absolutos	$0.4 \times 10^3/\mu\text{l}$	0.1-1 $^3/\mu\text{l}$
Eosinófilos absolutos	$0.1 \times 10^3/\mu\text{l}$	0-0.7 $^3/\mu\text{l}$
Basófilos absolutos	$0 \times 10^3/\mu\text{l}$	0-0.2 $^3/\mu\text{l}$

Introducción

El caso correspondió a una mujer de 33 años de edad, originaria de España y residente de la ciudad de México. Inició su padecimiento actual seis años antes de su ingreso con dolor leve en región toracolumbar que cedía con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos. Un día previo a su ingreso se agudizó el dolor, que se extendía hacia la zona lumbar izquierda, el cual no remitió con analgésicos convencionales (ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, sin especificar la dosis), por lo que tuvo que acudir al Servicio de Urgencias. A la exploración física se detectó dolor en fosa renal derecha, sin datos de irritación peritoneal, con peristalsis normal. No se palparon adenomegalias. Los estudios de laboratorio únicamente revelaron leucocitosis de $12.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ y neutrofilia de $9.0 \times 10^3/\mu\text{l}$

(Tabla 1). La paciente fue valorada por médicos del Departamento de Neurocirugía, quienes no encontraron alteraciones neurológicas ni datos de compresión radicular.

Por tomografía computarizada se observó una imagen sólida, ovalada y bien delimitada de localización paravertebral izquierda, a la altura de T9-T11, con localización intercostal, con densidad homogénea en fase simple que, tras la administración de material de contraste, mostró reforzamiento leve y paulatino (Fig. 1). La densidad fue heterogénea en cortes tardíos a expensas de un área hipodensa y bien delimitada. El tumor estaba en íntimo contacto con el foramen de conjunción, sin embargo, no se logró evidenciar su dependencia de la raíz nerviosa por este método. El tumor desplazaba la pleura y, por consiguiente, el parénquima pulmonar. Por resonancia magnética se

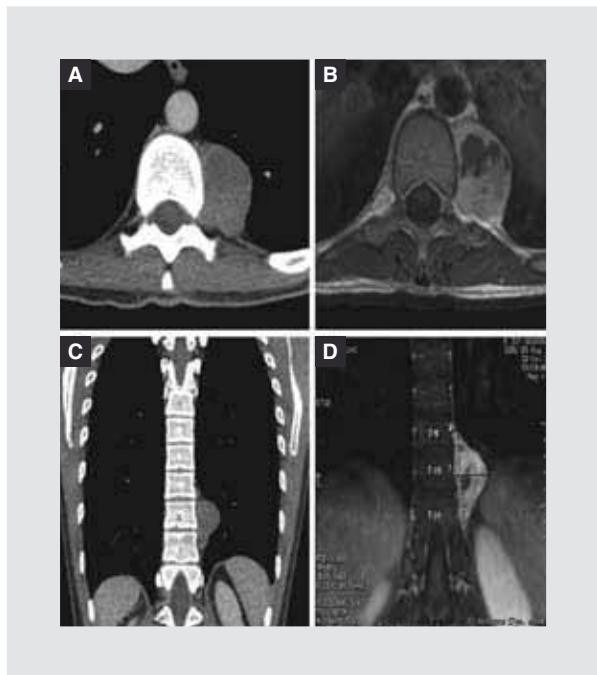


Figura 1. Tomografía computarizada con contraste intravenoso en cortes axiales (**A** y **B**) y coronales (**C** y **D**). Se observa una lesión tumoral paraespinal izquierda, circular, de bordes definidos, que desplaza la pleura y el parénquima pulmonar. En secuencia T1 con gadolinio (**B** y **D**) presenta un reforzamiento heterogéneo en su interior.

observó una lesión tumoral, circular, de bordes bien definidos, paravertebral izquierdo, que se extendía desde T9 hasta T11, y estaba en contacto con el cuerpo vertebral, sin moldearlo, y desplazaba la pleura y el diafragma. El tumor no penetraba hacia el canal raquídeo, pero condicionaba compresión de la raíz nerviosa. A la administración de gadolinio, el reforzamiento fue intenso y periférico, con una zona hipointensa, en posible relación con flujo lento o zona de necrosis. No se observó infiltración del tumor hacia pulmón izquierdo ni diafragma. Se concluyó, por imagenología, que esta lesión podría corresponder a tumor de la vaina nerviosa periférica.

La lesión fue totalmente resecada mediante toracoscopy (realizada por el Servicio de Cirugía de Tórax). En el Servicio de Patología se recibió un tumor bien delimitado que midió 7.0 x 4.0 x 3.0 cm, rojo-amarillo y de consistencia firme. La superficie de corte era homogénea, rosa y con áreas amarillas. Histológicamente se encontraba rodeado de una cápsula fibrosa, y estaba compuesto por proliferación de células fusiformes, de bordes celulares poco precisos y citoplasma abundante y eosinófilo (Figs. 2 A y B). El núcleo

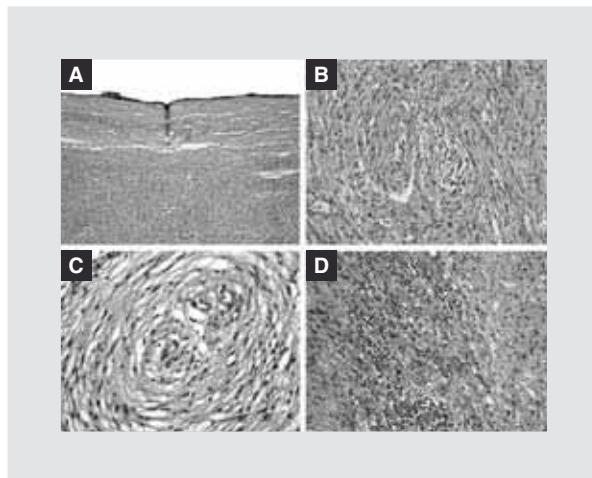


Figura 2. Tumor híbrido de vaina de nervio periférico. El tumor presenta cápsula fibrosa (**A**) y agregados dispersos de linfocitos (**B**). **C:** proliferación fusocelular de citoplasma abundante y eosinófilo. **D:** células con núcleo delgado, ovalado, con cromatina granular fina y muy escaso citoplasma alargado, formando procesos bipolares poco visibles que se acomodaban focalmente en estructuras concéntricas.

era alargado y de contornos ondulados. Las células proliferantes estaban compactadas en haces anchos, formando fascículos interconectados y ocasionalmente constituyan remolinos. No había mitosis atípicas ni focos de necrosis. Se identificó una segunda población de células con núcleo delgado, ovalado, con cromatina granular fina y con muy escaso citoplasma alargado, que formaba procesos bipolares poco visibles con hematoxilina y eosina. Este último grupo de células se disponía focalmente formando estructuras concéntricas (Fig. 2 C). Había escasos linfocitos distribuidos irregularmente, de predominio subcapsular y perivasicular (Fig. 2 D). Los anticuerpos utilizados, casas comerciales, dilución y recuperación antigénica se encuentran descritos en la tabla 2. Por inmunohistoquímica hubo positividad difusa e intensa para la proteína S-100 e igualmente en forma multifocal para EMA, Glut-1 y Claudina-1; estos tres últimos anticuerpos predominaban en las células de citoplasma delgado «bipolar». El índice de proliferación medido por el Ki-67 fue del 5%. La actina, desmina y queratina resultaron uniformemente negativas. El diagnóstico emitido fue de tumor híbrido benigno de vaina de nervio periférico con componente de schwannoma celular y perineuroma. La paciente fue dada de alta seis días después de la cirugía, y en una consulta subsecuente un mes después la paciente se encontraba asintomática.

Tabla 2.

Anticuerpo	Clona	Casa comercial	Dilución	Recuperación
S-100	ISE2E2	Bio Genex	1-3,000	Sin recuperación
Claudina-1	Policlonal	Spring Bioscience	1-200	Declere
Ki-67	MIB-1	Dako	1-50	Trilogy
Glut-1		Neomarkers	1-200	Declere
Actina	HHF35	Dako	1-300	Declere
Desmina	D33	Dako	1-50	Declere
CKAE1-3	AE1/AE3	Bio SB	1-50	Declere
EMA	E29	Bio Genex	1-80	Trilogy
CD34	QBEnd 10	Dako	1-50	Trilogy

Discusión

Los schwannomas, neurofibromas y perineuromas son tumores benignos de la vaina del nervio periférico¹. Los schwannomas y perineuromas están compuestos de una población exclusiva de células de Schwann y células perineurales, respectivamente. Los schwannomas son tumores encapsulados que están formados por proliferación fusocelular formando áreas celulares compactas (Antoni tipo A), que pueden presentar cuerpos de Verocay, alternado con zonas laxas hipocelulares (Antoni B)². Ambos patrones celulares son fuertemente positivos a la proteína S-100 y negativos a marcadores perineurales. Los perineuromas están conformados por proliferación compacta formada por células fusiformes con núcleo delgado y escaso citoplasma (perineurales) y son positivas a los marcadores perineurales EMA, Glut-1 y Claudina-1 y negativas a la proteína S-100³ (Fig. 3). Los neurofibromas, por otro lado, son neoplasias compuestas por una combinación de células de Schwann, axones y células perineurales, en diversas proporciones, así como fibroblastos y células cebadas⁴. Los neurofibromas presentan inmunorreactividad a la proteína S-100, pero generalmente esta no es tan difusa y extensa como lo observado en los schwannomas⁵. Existen, además, tumores benignos de la vaina del nervio periférico con características de más de uno de estos tipos celulares, que son los llamados tumores híbridos⁵. El caso que aquí describimos corresponde a un tumor híbrido benigno de vaina de nervio periférico con características de schwannoma celular y perineuroma. Los casos previamente

informados de tumores híbridos han sido schwannomas convencionales⁵⁻⁷.

Histológicamente, el tumor que aquí presentamos arquitecturalmente tenía características de schwannoma celular, tumor descrito por Woodruff en 1981⁸⁻¹⁰. Esta variedad de schwannoma, que representa menos de 5% de los tumores benignos de vaina de nervio periférico, se presenta más frecuentemente en mujeres, con incidencia mayor en la cuarta década de la vida, y únicamente entre un 2 y 4% de los casos está asociado a neurofibromatosis tipo 1^{4,11}. Afectan predominantemente a la región paravertebral del mediastino, pelvis o retroperitoneo. Sin embargo, han sido descritos también

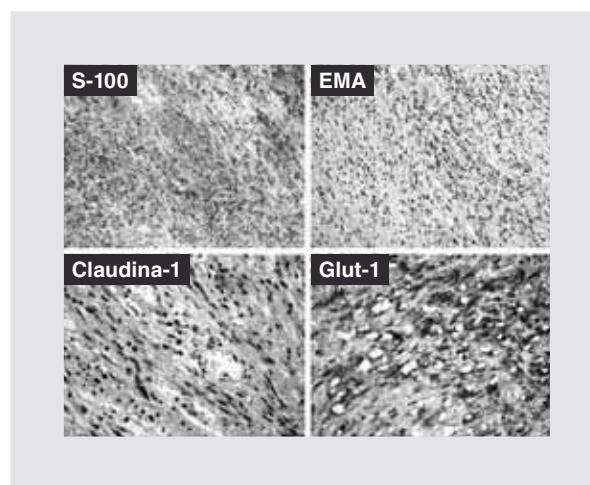


Figura 3. Tumor híbrido de vaina de nervio periférico. Hay expresión multifocal de la proteína S-100 y de los marcadores perineurales EMA, Glut-1 y Claudina-1.

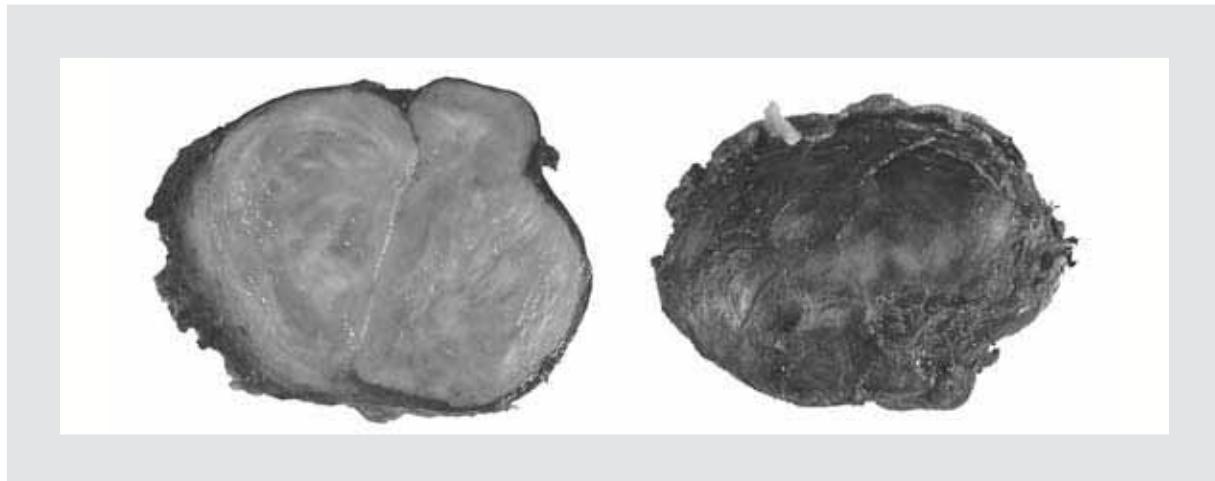


Figura 4. Fotografía macroscópica de un ejemplo de schwannoma celular. Se trata de un tumor retroperitoneal unido a la columna vertebral L1-L3 en una mujer de 47 años de edad. Nótese la cápsula fibrosa.

afectando nervios intracraneales, pulmón, vagina, cabeza, cuello y extremidades¹²⁻¹⁵. No se ha informado de metástasis de schwannomas celulares¹⁰. Macroscópicamente se caracterizan por estar delimitados por una cápsula fibrosa y miden en promedio unos 5 cm (con rangos de 1 a 20 cm) (Fig. 4). En ocasiones se ha podido detectar su origen en una raíz nerviosa. Histológicamente, estos tumores presentan muchas de las características de los schwannomas convencionales. Sin embargo, como su nombre indica, estos son hipercelulares (con componente casi exclusivo Antoni A) compuesto por células fusiformes en un patrón en haces dispuestos al azar, de bordes celulares poco precisos y citoplasma abundante y eosinofílico. Los cuerpos de Verocay son escasos, mal definidos, o incluso pueden no estar presentes. Hay, típicamente, agregados linfoides subcapsulares y perivasculares, con depósito ocasional de hemosiderina. Puede haber mitosis ocasionales que varían entre 1 y 4 por 10 campos en magnificación 40X. Por inmunomarcación las células fusiformes del schwannoma celular son difusas e intensamente positivas a la proteína S-100 y focalmente al CD57 y hasta el 50% pueden ser positivas a la proteína fibrilar ácida glial (GFAP). El Ki-67 es generalmente bajo (< del 8%). Al igual que los schwannomas convencionales, los schwannoma celulares son negativos a los marcadores perineuriales EMA, Glut-1 y Claudina 1.

Histológicamente nuestro caso presentó una segunda población poco perceptible de células perineuriales que tenían núcleo delgado, alargado y citoplasma escaso con procesos bipolares y en ocasiones vacuulado, como ocurre en el perineuroma de tejidos blandos.

Además, por inmunohistoquímica, las células en nuestro caso mostraron positividad tanto a marcadores de células de Schwann (S-100 y CD57) como de células perineuriales (EMA, Glut-1 y Claudina-1), lo que lo hace un tumor híbrido: schwannoma celular y perineuroma.

Los tumores híbridos son lesiones que se originan de la vaina del nervio periférico y que contienen mezcla de células de Schwann y células perineuriales en proporciones variadas⁶. Usualmente ocurren en adultos jóvenes y la mayoría de los casos no están relacionados con neurofibromatosis⁵. Zamecnick y Michal, investigadores de la *Charles University* en la República Checa, fueron los primeros en informar de tumores híbridos de la vaina nerviosa periférica en el año 2001^{7,16}. De los ocho casos que incluyan en su estudio, uno de ellos presentó áreas de perineuroma en la parte central de un neurofibroma, por lo que fue interpretado como neurofibroma-perineuroma. Hay informes en la literatura de tumores híbridos compuestos por schwannoma-perineuroma retiforme⁶, neurofibroma-perineuroma¹⁷ y neurofibroma y schwannoma⁵. Hornick, et al., en un análisis de 42 casos, encontraron que los tumores híbridos se presentan tanto en hombres como en mujeres, y con edad promedio de 38 años (la edad varió de 2 a 85 años)¹⁸. Estos tumores híbridos se han descrito en diversas localizaciones anatómicas, como extremidades inferiores (45%), extremidades superiores (29%), tronco (10%), región de la cabeza y cuello (14%) y un solo caso en el colon¹⁸. La mayor parte de los casos estudiados de tumores híbridos han sido benignos.

El diagnóstico diferencial incluye otros tumores benignos y tumores malignos de vaina de nervio periférico

de bajo grado, además de diversos tumores mesenquimatosos benignos y malignos, como el leiomioma y el leiomiosarcoma¹⁸. Los leiomiomas están compuestos por células que semejan las células de músculo liso normal, pero puede confundirse con el schwannoma celular. El patrón histológico típico del leiomiosarcoma es de grupos de células fusiformes, ocasionalmente pueden formar palizadas o patrón de remolinos; el pleomorfismo puede ser focal o muy evidente. Tanto el leiomioma como el leiomiosarcoma son negativos con inmunomarcación para la proteína S-100 y son positivos para actina de músculo liso, desmina, h-caldesmon y variablemente al CD34. Aunque los neurofibromas pueden entrar en el diagnóstico diferencial de tumores híbridos de vaina de nervio periférico, estos generalmente no son tan hipercelulares y están compuestos por mezcla de células de Schwann, fibroblastos, células perineurales y tienen, además, axones dispersos que pueden ser identificados con inmunomarcación para neurofilamentos¹⁸; los axones están ausentes en los tumores híbridos. Además, el componente perineural de los neurofibromas es generalmente escaso y se encuentra localizado en la periferia y en la región perivascular, no alternando con las células de Schwann, como en el caso de los tumores híbridos. Los perineuromas de tejidos blandos muestran características arquitecturales muy similares a los de los tumores híbridos, pero se componen de una población exclusiva de células perineurales positivas al EMA, Glut-1 y Claudina-1, y son negativos para la proteína S-100.

En resumen, presentamos un caso de tumor híbrido benigno de vaina de nervio periférico compuesto por schwannoma celular y perineuroma, localizado en la cercanía de las raíces nerviosas de los segmentos T9-T11. Este es el primer informe de un tumor híbrido

benigno de vaina de nervio periférico con componentes de schwannoma celular y perineuroma.

Bibliografía

- Kurtyska-Yapicier O, Scheithauer B, Woodruff JM. The pathobiologic spectrum of Schwannomas. *Histol Histopathol*. 2003;18:924-34.
- Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ, Lämmle M, Perry A. Neuropathology for neuroradiologist: Antoni A and Antoni B tissue Patterns. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:1633-8.
- Piña-Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C. The Normal and neoplastic perineurium: A Review. *Adv Anat Pathol*. 2008;15:147-64.
- Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Cellular Schwannoma. En: *Atlas of tumor pathology. Tumors of the peripheral nervous system*. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA (Eds.). Armed Forces Institute of Pathology. Third Series. Fascicle, Washington DC. 1997. p. 138-51.
- Feany MB, Anthony CD, Fletcher CDM. Nerve sheath tumor with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology*. 1998;32:405-10.
- Michal M, Kazakov DV, Belousova I, Bisceglia M, Zamecnik M, Mekunsnabl P. A benign neoplasm with histological features of both schwannoma and retiforme perineuroma (benign schwannoma-perineuroma): a report of six cases of a distinct soft tissue tumor with predilection for the fingers. *Virchow Arch*. 2004;445:347-53.
- Zamecnik M, Michal M. Perineurial cell differentiation in neurofibromas. Report of eight cases including a case with composite perineurioma-neurofibroma features. *Pathol Res Prac*. 2001;197:537-44.
- Woodruff JM, Godwin TA, Erlandson RA, Susin M, Martini N. Cellular schwannoma. A variety of schwannomas sometimes mistaken for malignant tumor. *Am J Surg Pathol*. 1981;5:733-44.
- Fletcher CD, Davies SE, McKee PH. Cellular schwannoma: a distinct pseudosarcomatous entity. *Histopathology*. 1987;11:21-35.
- Woodruff JM. Cellular schwannoma and its necessary distinction from malignant peripheral nerve sheath tumors and sarcomas. *Path Case Rev*. 1998;3:118-22.
- Hajdu SI. Cellular schwannoma: a clinicopathologic DNA flow cytometric, and proliferation markers study of 70 patients. *Cancer*. 1996;77:591-3.
- Koizumi Y, Utsunomiya T, Yamamoto H. Cellular schwannoma in the oral mucosa. *Acta Otolaringol*. 2002;122:458-62.
- Green AL, Yeh JS, Brydon HL, Carey MP. Cellular Schwannoma of the posterior fossa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:677-8.
- Nesbitt JC, Vega DM, Burke T, Mackay B. Cellular schwannoma of the bronchus. *Ultrastruct Pathol*. 1996;20:349-54.
- Ellison DW, MacKenzie IZ, McGee JO. Cellular schwannoma of the vagina. *Gynecol Oncol*. 1992;46:119-21.
- Sada-Mier y Terán A, Padilla-Longoria R, Toussaint-Caire S, Ortiz-Hidalgo C. Expresión difusa de EMA y GLUT-1 en tres casos de neurofibromas. Evidencia inmunohistoquímica de diferenciación perineural extensa. *Rev Esp de Patol*. 2005;38:83-6.
- Shelekhova KV, Michal M. Hybrid neurofibroma-perineuroma: an additional example of an extradigital tumor. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12:233-4.
- Hornick JL, Burdick E, Fletcher CD. Hybrid schwannoma/perineuroma. Clinicopathologic analysis of 42 distinct benign nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1554-61.