

Origen del caso

Autor: German Mejía Gurdián (MD), Brisa Álvarez Almeida (MD), Lenin Fisher (MD)

Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca Martínez. Managua, Nicaragua.

Historia clínica

Paciente masculino de 17 años de edad, con antecedente de lesión en cuero cabelludo, manchas café con leche en piel, historia de dolor abdominal y sospecha clínica de neurofibromatosis tipo 1.

Estudios de imagen

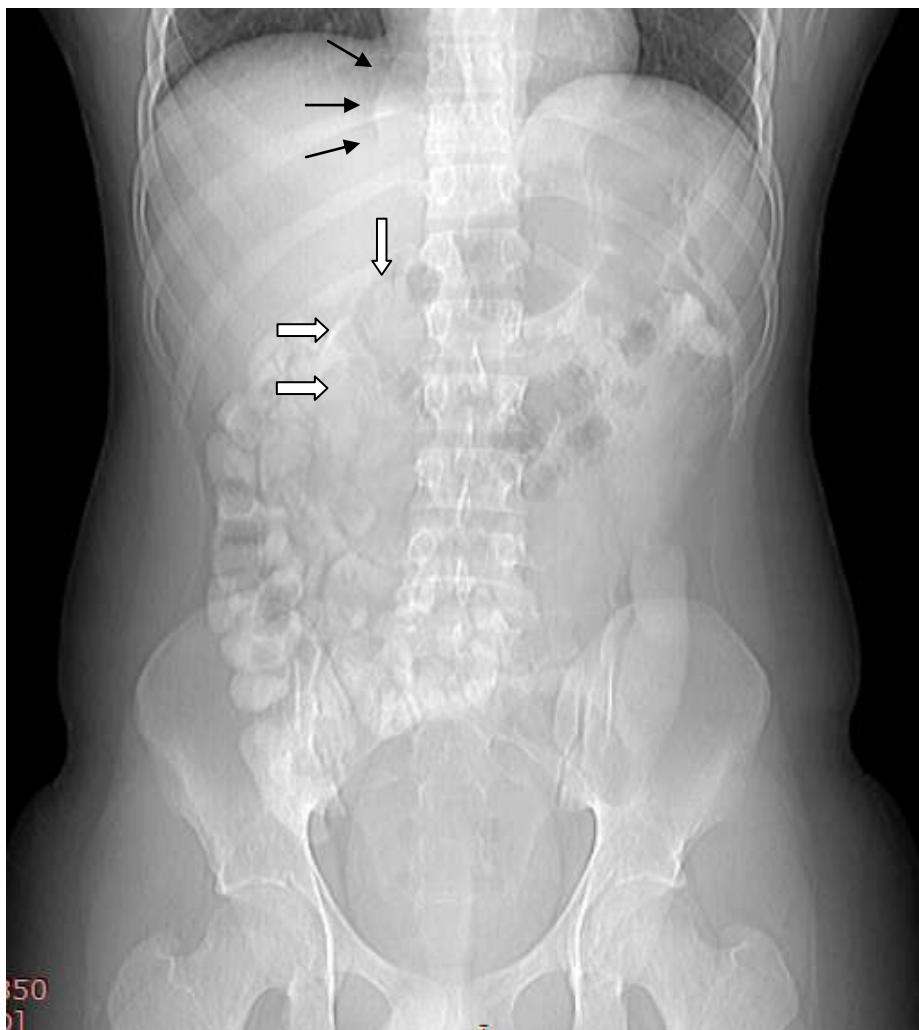


Fig. 1. Topograma. Opacidad de tejidos blandos en región paravertebral derecha en el nivel D9-D10 (flechas negras) y opacidades multilobuladas en la fosa renal derecha (flechas blancas).

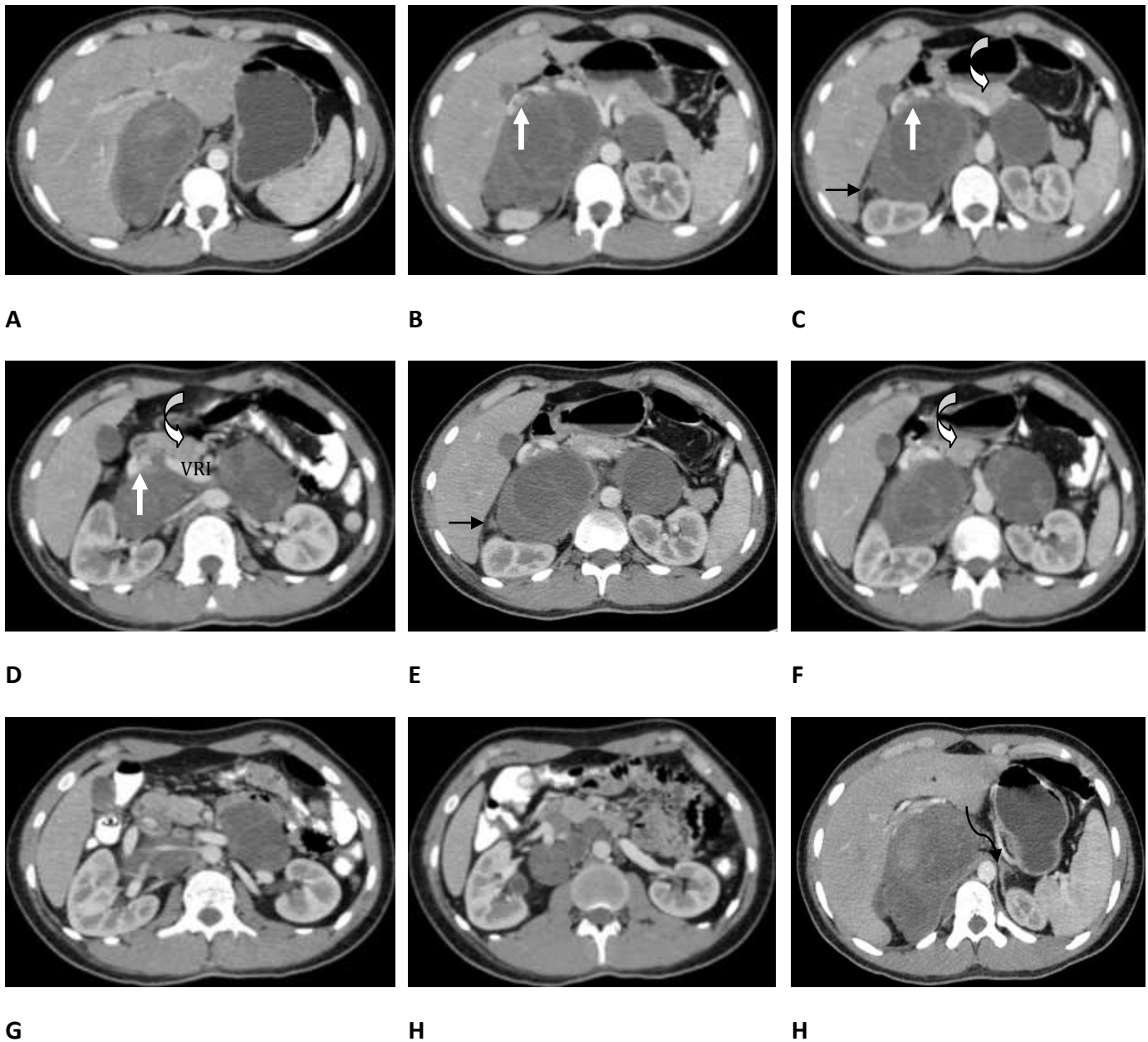


Fig. 2. TC con contraste. **A, B, C, D, E, F, G y H)** Secuencia de imágenes axiales. Múltiples masas extraperitoneales localizadas en ambos espacios perirrenales (la más grande en la región suprarrenal derecha/área desnuda del hígado), las cuales se comunican entre sí atravesando la línea media. Rodean los vasos del hilio renal, aorta abdominal, tronco celíaco y arteria mesentérica superior. Hay efecto de masa sobre: el polo superior del riñón derecho posteriormente, vena cava inferior anterolateralmente (flechas blancas rectas), cabeza pancreática anteriormente (flechas curvas blancas), glándula suprarrenal derecha lateralmente (flechas negras rectas) e hilio hepático. Son lesiones mixtas sólido-quísticas con realce heterogéneo postcontraste, predominantemente hipodensas (necrosis). Glándula suprarrenal izquierda normal (flecha negra curva).



A



B



C



D



E



F



G



H

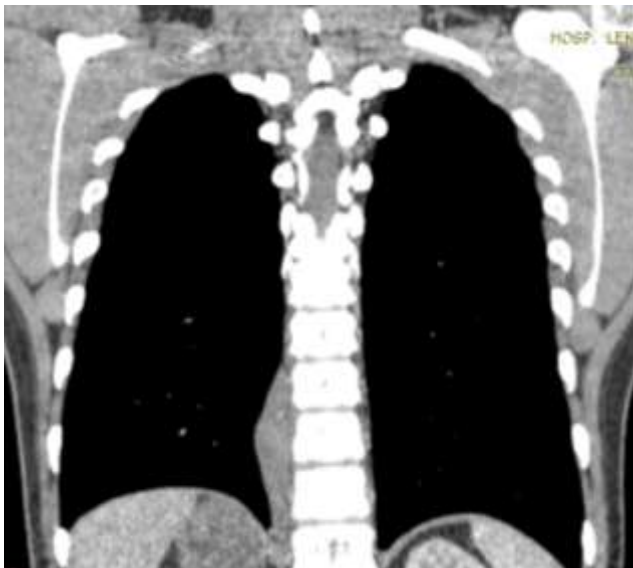
Fig. 3. Reconstrucciones coronales (A, B, C, D, E y F) y sagitales (A, B y C). Se visualizan mejor las masas que circundan los vasos retroperitoneales, así como el efecto de masa sobre el hilio hepático, vena cava inferior (flecha blanca), polo superior del riñón y glándula suprarrenal derecha (flecha negra).



A



B



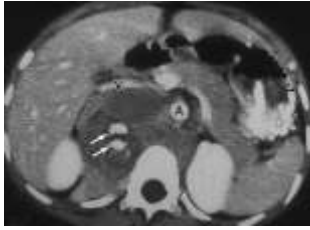
C



D

Fig. 4. TC de tórax. Imágenes axiales (A y B) y reconstrucciones coronales (C y D) en ventana de mediastino. Masas sólidas paravertebrales derechas, ovaladas, circunscritas, encapsuladas, bien definidas e isodensas a las estructuras musculares, en el sitio anatómico de los paraganglios aortosimpáticos, nervios espinales e intercostales proximales, lo que orienta un origen neurogénico.

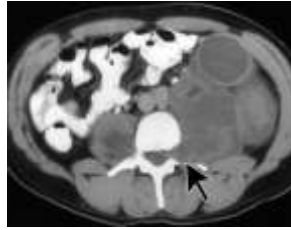
Diagnósticos diferenciales



Neuroblastoma



Ganglioneuroma



Neurofibromas
plexiformes



Tumor maligno
de la vaina
nerviosa
periférica



Neurofibromas
múltiples en
NF-1

Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico

Tumor maligno de la vaina nerviosa

Discusión: Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica extraperitoneal en un paciente con neurofibromatosis tipo 1

Los tumores de la vaina nerviosa periférica están compuestos por uno a varios de los componentes celulares normales del nervio periférico; los schwannomas y los neurofibromas representan los ejemplos más comunes. Los schwannomas están constituidos exclusivamente por células de Schwann, mientras que en los neurofibromas participan no solo las células de Schwann, sino también, en proporción variada, fibroblastos, axones y células perineurales. El perineurio, conocido también como capa de Henle o vaina laminar de Ranvier, es la cubierta que envuelve de forma individual a cada uno de los fascículos nerviosos. El perineurio es la continuación de la pia-aracnoides y presenta similitud morfológica, ultraestructural e inmunohistoquímica. ⁽¹⁾

Los tumores originados del perineurio, son poco frecuentes, generalmente benignos y se presentan en dos formas: la variante intraneural (perineuroma intraneural), histológicamente caracterizada por proliferación de células perineurales formando estructuras como “bulbos o telas de cebolla”. La otra variante es el perineuroma de tejidos blandos o perineuroma extraneural, que puede presentarse como variante celular, esclerosada, reticular, plexiforme y lipomatosa. Giannini y col., han demostrado, utilizando hibridación *in situ* con inmunofluorescencia (FISH), deleción de todo o parte del cromosoma 22 en perineuromas de tejidos blandos, demostrando el carácter neoplásico de la lesión. Emory y col., en 1995, demostraron anomalías del cromosoma 22 en análisis citogenético y por FISH en el perineuroma intraneural. ⁽¹⁾

Los tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (**MPNST**, por sus siglas en inglés –Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor-) muestran, al igual que su contraparte benigna, una marcada variabilidad celular. La mayor parte de los **TMVNP (MPNST)** derivan de las células de Schwann, pero otros componentes celulares, que incluyen fibroblastos y células perineurales, pueden contribuir, en diferente proporción a la formación de estos tumores. ⁽¹⁾

En 1989, Hirose y col., describieron por primera vez un tumor maligno de vaina nerviosa periférica, compuesto exclusivamente por células perineurales. Histológicamente el tumor estaba compuesto por células fusiformes formando estructuras celulares arremolinadas (*celular whorls*) y agregados celulares estoriformes, semejantes a lo encontrado en los perineuromas benignos. ⁽¹⁾

Epidemiología: representan aproximadamente el 10% de los sarcomas de tejidos blandos y 40-60% se originan de casos con neurofibromatosis tipo 1 (**NF-1**). Existe un 4% de posibilidad de transformación maligna en NF-1. ^(4, 5)

Características clínicas:

El TMVNP es un tumor altamente agresivo. En el contexto de la NF-1, se origina a partir de la vaina nerviosa periférica, de un neurofibroma plexiforme, de novo o secundario a radioterapia. También se han asociado a la presencia de ganglioneuromas. El término TMVNP reemplazó la nomenclatura antigua de neurofibrosarcoma, schwannoma maligno, neurilemoma maligno y sarcoma neurogénico. El riesgo de desarrollar un TMVNP en un paciente con NF-1 es 4-5%. La región paraespinal (paravertebral) del abdomen, extremidades y la región de cabeza y cuello son las localizaciones más comunes para el TMVNP. ^(2, 3, 4, 6)

Cuando el TMVNP se desarrolla en pacientes con NF-1, el tumor es diagnosticado cuando los pacientes son jóvenes (edad promedio=26 años), y tienen un pobre pronóstico en comparación con los pacientes sin NF-1. Por otro lado, aquellos tumores que se originan en localizaciones centrales, tal como la región paraespinal (paravertebral) del retroperitoneo, están asociados con una menor tasa de supervivencia a los cinco años, tasas más altas de recurrencia y tasas altas de metástasis comparado con tumores en otros sitios del cuerpo. ⁽²⁾

La mayoría de TMVNP que se originan en una extremidad, comúnmente se manifiestan como una masa dolorosa. En contraste, aquellos tumores que se originan en el abdomen y retroperitoneo, suelen ser clínicamente silentes. Los TMVNP pueden producir déficits neurológico en la distribución del nervio afectado. ⁽²⁾

Se desarrollan en forma relativamente común, con cambios metaplásicos epiteliales y mesenquimales, de características benignas o malignas. Los elementos mesenquimales son los más comúnmente encontrados, y entre ellos, el cartílago, el músculo y el hueso, son los observados con mayor frecuencia. Por lo anterior, los elementos malignos generalmente vistos son de sarcomas de alto grado de tipo rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma y angiosarcoma. También se han identificado otros elementos heterólogos de origen mesenquimal y epitelial, estos últimos pueden observarse como células escamosas, formaciones glandulares, células indiferenciadas y células neuroendocrinas. La diferenciación glandular de los TMVNP es inusual y se ha asociado con enfermedad de von Recklinghausen. ⁽³⁾

La génesis de estos tumores con diferenciación divergente es controvertida, para explicarla se han formulado dos teorías:

- 1) Basada en el posible origen a partir de la migración anormal de células madre de la cresta neural, que tendrían la capacidad de diferenciarse a elementos neuroectodérmicos como melanocitos, células ganglionares, células de Schwann y células multipotenciales, estas últimas serían las responsables del desarrollo de elementos heterólogos, como las formaciones glandulares.

- 2) Podría explicar el origen de las glándulas de los TMVNP y se basa en la presencia de elementos endimarios heterotópicos; pero no ha tenido gran acogida por la ausencia de pruebas moleculares y ultraestructurales que la soporten. ⁽³⁾

Características radiológicas:

TC: atenuación heterogénea, necrosis dentro del tumor y patrón de realce heterogéneo. Aunque la asimetría en el tamaño o la atenuación en TC sugieren degeneración maligna de la masa más grande, estos no son indicadores fiables de malignidad. ⁽²⁾

RM: intensidad de señal heterogénea, necrosis y patrón de realce heterogéneo. ⁽²⁾

Gammagrafía: en varios estudios con galio 67 (Ga^{67}), se ha demostrado que ayuda en la diferenciación entre tumores benignos y malignos de la vaina nerviosa, debido a que la mayoría de los tumores malignos muestran captación del citrato de galio 67 y los tumores benignos no lo hacen. Sin embargo, la gammagrafía con citrato de Galio 67 es útil solo para los tumores malignos que muestran captación, porque la prevalencia de TMVNP que son citrato- Ga^{67} negativos y la sensibilidad del citrato- Ga^{67} para malignidad son desconocidas. ^(2, 4)

TEP (PET): Bredella et al., concluyeron que el FDG PET es una técnica sensible en la detección de TMVNP y la adición de metionina C11 PET incrementa la especificidad en casos equívocos. El PET puede aumentar el estadiaje preoperatorio del tumor por la detección de metástasis o un segundo tumor primario, los cuales a menudo están presentes en pacientes con NF-1. ⁽⁷⁾

Los bordes del tumor son frecuentemente irregulares e infiltrantes. El TMVNP puede invadir órganos adyacentes, destruir vértebras o huesos pélvicos. Los TMVNP no pueden diferenciarse de los tumores benignos de la vaina nerviosa únicamente con los criterios de imagen de sección transversal, porque las características como heterogeneidad del tumor, bordes irregulares o infiltrantes, y erosión ósea, pueden observarse en los tumores benignos de la vaina nerviosa. ⁽²⁾

Debido que los TMVNP retroperitoneales son clínicamente silentes, el manejo de pacientes con NF-1 y neurofibromas plexiformes presacros o parapsoas bilaterales es un verdadero reto. ⁽²⁾

Washa et al., en el departamento de cirugía ortopédica de la Universidad de Nagoya, Japón, evaluaron los hallazgos por resonancia magnética en la diferenciación de los TMVNP y neurofibromas, y encontraron diferencias significativas para las mayores dimensiones de las masas, patrón de realce periférico, zona de edema perilesional y lesión quística intratumoral. ⁽⁵⁾

Características patológicas:

Características macroscópicas: los TMVNP son masas grandes carnosas, globulares o fusiformes, blanco-marrón que frecuentemente exceden los 5cm de diámetro. El origen del nervio asociado o neurofibroma plexiforme preexistente puede o no ser evidente a la inspección macroscópica. El nervio proximal y distal al tumor puede estar engrosado debido a la extensión tumoral a lo largo del epineurio y perineurio. La mayoría de los tumores tienen pseudocápsulas fibrosas. En la superficie del corte, la necrosis está presente en el 60% de los casos. ^(2, 4)

Características histológicas: el tumor está compuesto de células fusiformes organizadas en fascículos, dispuestas con un patrón en espiga, patrón arremolinado, o menos comúnmente sin un patrón, con núcleos irregulares, formación quística y empalizada nuclear. La necrosis y

proliferación vascular están a menudo presentes. El TMVNP es típicamente un tumor de alto grado con una alta tasa mitótica (más de una figura mitótica por campo de alto poder). En casos raros puede ser llamado tumor maligno de tritón, porque tiene evidencia histológica de diferenciación rhabdomyosarcomatosa^(2,4).

Inmunohistoquímica: las células perineurales expresan EMA (antígeno de membrana epitelial), Glut-1 (transportador de glucosa eritrocitaria humana 1) y Claudina-1. Las células perineurales son negativas a la proteína S-100, lo que las distingue de las células de Schwann.⁽¹⁾

Microscopía electrónica: las células perineurales son aplanadas, con procesos citoplasmáticos bipolares delgados con espesor promedio de 1 a 1.5µm. Presentan escasos organelos, uniones estrechas de tipo zónula ocludens, hemidesmosomas y poseen múltiples vesículas pinocíticas distribuidas predominantemente por debajo de la membrana celular. Las células perineurales presentan membrana basal discontinua. Estas mismas características ultraestructurales, se encuentran presentes en los tumores de células perineurales.⁽¹⁾

Tratamiento: la resección quirúrgica es el tratamiento de primera línea, idealmente con la remoción total del tumor, debido al alto riesgo de recurrencia con resección incompleta. La radioterapia postoperatoria y la quimioterapia son necesarias; sin embargo son usadas como terapia adyuvante, incluso si el tumor es resecado totalmente. Incluso con terapia agresiva, la recurrencia local del tumor ocurre en el 50% de pacientes. La extensión metastásica hematogena ocurre más comúnmente a los pulmones. La tasa de supervivencia para el TMVNP en pacientes sin NF-1 es tan alta como del 50% y se cae a un mínimo del 10% en pacientes con NF-1. Debe realizarse el asesoramiento genético de los familiares con sospecha de esta enfermedad.⁽⁴⁾

Referencias bibliográficas

1. Ortiz-Hidalgo C, Carvajal-Dosamantes A. *Perineuroma maligno (tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, perineural): estudio inmunohistoquímico de un tumor poco frecuente, utilizando EMA, GLUT-1 y Claudina-1, como marcadores de diferenciación perineural.* Rev. Esp. Patol. 2006; 39(2): 105-111
2. Levy AD, Patel N, Dow N, Abbott RM, Miettinen M, Sobin LH. *Abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: radiologic-pathologic correlation.* Radiographics. 2005; 25: 455-480
3. Romero AE, Díaz JA, Lozano A. *Tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) glandular de la órbita: primera descripción de la literatura de localización orbitaria en un paciente con neurofibromatosis tipo 1.* Neurocirugía. 2010; 21: 37-45
4. Hrehorovich PA, Franke HR, Maximin S, Caracta P. *Malignant peripheral nerve sheath tumor.* Radiographics. 2003; 23: 790-794
5. Washa J. et al. *MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas.* AJR Am. J. Roentgenol. 2010; 194: 1568-1574
6. Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ, Lammler M, Perry A. *Neuropathology for the neuroradiologist: Antoni A and Antoni B tissue patterns.* AJNR Am. J. Neuroradiol. 2007; 28: 1633-38
7. Bredella MA, Torriani M, Hornicek F. et al. *Value of PET in the assessment of patients with neurofibromatosis type I.* AJR Am. J. Roentgenol. 2007; 189: 928-935