



## CASO CLÍNICO

## Tumor híbrido de la vaina del nervio periférico, con componentes de schwannoma mixoide, schwannoma tipo neuroblastoma y perineuroma

Andrés Macari-Jorge<sup>1</sup> y Carlos Ortiz-Hidalgo<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Hospital y Fundación Médica Sur; <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana. Ciudad de México, México

### Resumen

Mujer de 43 años con lesión sólida fijada a la glándula submandibular derecha. El tumor estaba compuesto por células fusiformes en un estroma mixoide y focalmente había áreas con formación de rosetas. Ambas áreas fueron positivas para la proteína S100 y la proteína glial fibrilar acídica. Algunas de las células fusiformes también fueron positivas para el antígeno de membrana epitelial y el transportador de glucosa cerebral de tipo 1, lo que indica diferenciación perineural. El diagnóstico fue de tumor híbrido con schwannoma mixoide, schwannoma similar a neuroblastoma y perineuroma. La lesión se resecó por completo y no ha recidivado después de ocho meses de resección.

**Palabras clave:** Tumores de nervio periférico. Tumor híbrido. Schwannoma. Perineuroma. Inmunohistoquímica.

### Hybrid peripheral nerve sheath tumor, with myxoid schwannoma, neuroblastoma-like schwannoma, and perineurioma components

### Abstract

A 43-year-old female presented with an oval eccentric solid lesion fixed to the submandibular gland. The tumor was composed of bland spindle cells embedded in a myxoid stroma with focal areas showing large cellular rosettes. Both areas were positive for S100 protein and glial fibrillary acidic protein. Some of the elongated spindle cells were also positive for epithelial membrane antigen, and glucose transporter 1, indicating perineurial cell differentiation. A diagnosis of hybrid tumor with myxoid schwannoma, neuroblastoma-like schwannoma and perineuroma components was rendered. The lesion was resected completely and has not recurred after eight months of resection.

**Key words:** Peripheral nerve sheath tumors. Hybrid tumors. Schwannoma. Perineuroma. Immunohistochemistry.

### Introducción

Los tumores benignos de la vaina del nervio periférico incluyen a los schwannomas, perineuromas y neurofibromas, que derivan de células de Schwann, células perineuriales o de una mezcla de componentes

endoneurales, respectivamente<sup>1</sup>. Los schwannomas están compuestos por células fusiformes compactas que son difusamente positivas para proteína S100, Sox-10 (SRY, sex determining región y-box 10) y GFAP (proteína glial fibrilar acídica), y negativas para EMA (antígeno de membrana epitelial), CD34, GLUT-1 (transportador

### Correspondencia:

\*Carlos Ortiz-Hidalgo

E-mail: ortizhidalgo.carlos@gmail.com

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-06-2020

Fecha de aceptación: 27-08-2020

DOI: 10.24875/j.gamo.20000112

Disponible en internet: 09-07-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):158-162

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

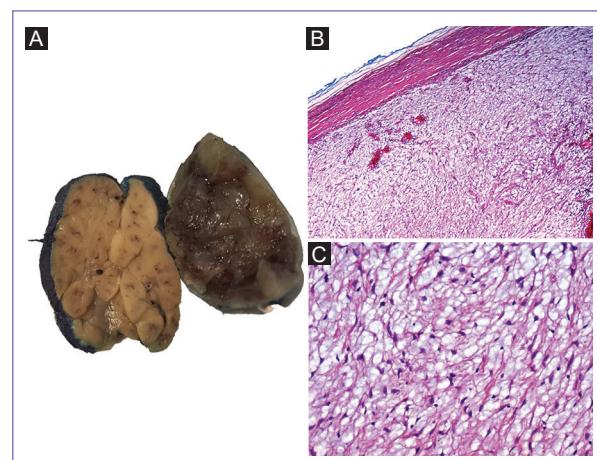
de glucosa de tipo 1) y claudina-1. Los perineuromas son menos frecuentes que los schwannomas y están compuestos de células fusiformes con núcleos «ondulantes» y escaso citoplasma con procesos bipolares y patrón de crecimiento arremolinado a estoriforme. Estas células son positivas para EMA, GLUT-1, claudina-1 y negativas para proteína S100 y Sox-10<sup>2,3</sup>. Los neurofibromas incorporan una mezcla de todos los componentes de nervio periférico como axones, células de Schwann, células perineurales, fibroblastos, mastocitos y linfocitos. Además, los neurofibromas presentan una población de células positivas a CD34 de histogénesis aún no bien establecida<sup>1,4</sup>.

En 1998 Feany, et al. describieron por primera vez tumores de la vaina del nervio periférico que presentan más de un tipo histológico<sup>5</sup>. Estos tumores presentan transición abrupta y/o una mezcla íntima de los diferentes componentes celulares del nervio periférico a lo que denominaron «tumores híbridos» de la vaina del nervio periférico. Se han documentado ya numerosos ejemplos de estos tumores, compuestos por mezcla de schwannoma/neurofibroma<sup>1,6,7</sup> neurofibroma/perineuroma y schwannoma/perineuroma<sup>8,9</sup>.

Los tumores híbridos usualmente se originan en la dermis y tejido celular subcutáneo, se presentan a edades variables, sin predilección de sexo y diversos sitios anatómicos<sup>1</sup>. Son frecuentes en la región de cabeza y cuello<sup>1</sup>. Presentamos el caso de una mujer de 43 años de edad con un tumor híbrido de la vaina del nervio periférico con componentes de schwannoma mixoide, schwannoma tipo neuroblastoma y perineuroma, adherido a la glándula submandibular derecha, y comentamos la utilidad del uso de la inmunohistoquímica para identificar esta variante de tumores de nervio periférico.

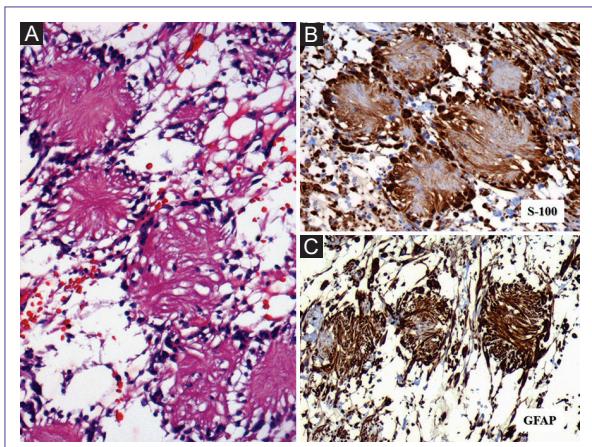
## Descripción del caso

Una mujer de 43 años de edad se presentó en el Hospital y Fundación Médica Sur de la Ciudad de México con historia de crecimiento de un nódulo firme, móvil, no doloroso y bien delimitado en la región submandibular derecha, de tres meses de evolución. La paciente no tenía datos clínicos de neurofibromatosis y negó fiebre, dolor, disfagia o pérdida de peso. Los estudios de imagenología demostraron un tumor sólido adherido a la glándula submandibular derecha. Se realizó resección quirúrgica del tumor junto con la glándula submandibular derecha a la cual estaba firmemente adherido (Fig. 1A). La glándula submandibular midió 3.5 cm de eje mayor. La superficie externa presentaba



**Figura 1.** **A:** aspecto macroscópico. El tumor híbrido de la vaina del nervio periférico (derecho) se encuentra adherido a la glándula submandibular (izquierda). **B:** el tumor estaba bien delimitado por una cápsula de tejido conectivo denso, y **(C)** compuesto por células fusiformes embebidas en una matriz mixoide.

una cápsula delgada, y al corte la superficie era firme y homogénea, color café amarillo. El tumor se encontraba firmemente adherido a la cápsula de la glándula submaxilar y era nodular, de 3.7 cm de eje mayor y con peso de 18.0 gramos. Presentaba una cápsula delgada, lisa y brillante, color gris café y al corte la superficie era sólida y blanda. Histológicamente la glándula submandibular no presentaba alteraciones histológicas significativas. El tumor estaba bien delimitado por una cápsula de tejido conectivo denso, y estaba compuesto por una proliferación difusa de células fusiformes con núcleos ovalados de contorno irregular, con citoplasma eosinófilo y bordes celulares poco discernibles. Estas células estaban embebidas en una matriz mixoide positiva al azul alciano. Había algunos vasos dilatados con paredes hialinizadas, rodeadas de hemosiderofagos y macrófagos espumosos. No había cuerpos de Verocay, ni áreas de Antoni A (Fig. 1 B y C). Focalmente, se identificaron estructuras con células fusiformes dispuestas alrededor de procesos citoplasmáticos centrales, eosinófilos fibrilares, semejando a las rosetas de Homer-Wright observadas en el neuroblastoma (Fig. 2). No había mitosis ni necrosis. Ambas arquitecturas celulares resultaron positivas a la proteína S100 y a GFAP y con el CD34 se identificaron algunas células fusiformes. Entremezcladas con esta proliferación había una población celular con núcleos alargados con muy escaso citoplasma elongado eosinófilo, que se hicieron más evidentes por medio de inmunomarcación con GLUT-1 y EMA que

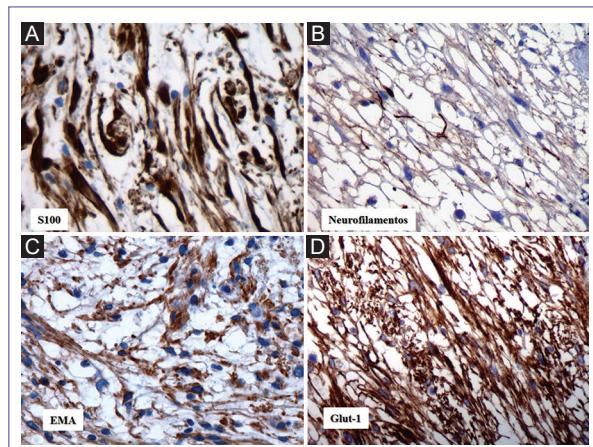


**Figura 2.** Schwannoma tipo neuroblastoma con estructuras rosetoides compuestas por células con núcleos dispuestos alrededor de procesos citoplásmicos eosinofílicos centrales fibrilares (**A**). Estas estructuras resultaron positivas a la proteína S100 (**B**) y a la GFAP (**C**). GFAP: proteína glial fibrilar acídica.

correspondieron a células perineurales (Fig. 3). Además, focalmente se identificaron axones que fueron resaltados por medio de inmunomarcación con neurofilamentos y numerosos mastocitos positivos al CD117. El índice de proliferación medido con Ki-67 fue baja (1%). Con base en los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos se hizo el diagnóstico de tumor híbrido schwannoma/perineuroma de la vaina del nervio periférico.

## Discusión

Tradicionalmente se ha propuesto que los perineuromas y los schwannomas están compuestos exclusivamente de un tipo de célula (células perineurales y células de Schwann, respectivamente), mientras que el neurofibroma se compone de una mezcla de células de Schwann, células de tipo perineural, fibroblastos y axones dispersos<sup>2,10</sup>. En los últimos años se han descrito tumores benignos de la vaina del nervio periférico que contienen una mezcla de células de Schwann y células perineurales, así como de los diversos componentes del nervio periférico. Estos son los llamados «tumores híbridos de la vaina del nervio periférico» y característicamente presentan más de un tipo histológico, ya sea con un patrón bifásico (dos áreas distintas identificables) o monofásico (áreas mezcladas compuestas de los dos componentes), lo que puede causar dificultades en el diagnóstico debido a su morfología «híbrida» y reacciones de inmunohistoquímica entremezcladas<sup>1,6-8,11</sup>.



**Figura 3.** El panel superior, son de las áreas de schwannoma mixoide que expresan S100 (**A**) y neurofilamentos. **B:** en el panel inferior se ejemplifica las áreas entremezcladas de perineuroma con positividad al EMA (**C**) y GLUT-1 (**D**).

EMA: antígeno de membrana epitelial; GLUT-1: transportador de glucosa de tipo 1; AML: actina de músculo liso; TMVNP: tumor maligno de la vaina del nervio periférico; THVNP: tumor híbrido de la vaina del nervio periférico.

Los tumores «híbridos» tienen una amplia distribución anatómica. Hornick, et al. describieron 42 casos de tumores híbridos schwannoma/perineuroma donde la mayoría de ellos se localizaron en las extremidades inferiores y la cintura pélvica (45%), seguido de las extremidades superiores y la cintura escapular (29%), el tronco (10%), cabeza y cuello (14%) y, en un caso, el colon (2%)<sup>1</sup>. Hay un caso informado de tumores híbridos múltiples, dolorosos, localizados en tejidos blandos<sup>6</sup>. Los tumores localizados en la región de cabeza y cuello han sido descritos en el paladar, seno frontal nasal, frente, piel cabelluda, mejilla y región por debajo del mentón<sup>1</sup>. No hay informes de tumores de la vaina del nervio periférico híbridos en la región submandibular. La edad promedio al momento del diagnóstico de pacientes con tumores híbridos es de 38 años, y no existen informes de asociación con neurofibromatosis tipo 1 o tipo 2. En algunas series se ha informado una ligera predilección por el sexo femenino<sup>6</sup>.

El caso que describimos en este informe se trata de un tumor adherido a la glándula submandibular derecha compuesto por áreas entremezcladas de schwannoma con estroma mixoide (schwannoma mixoide) y otras con características de perineuroma. Además, es interesante mencionar que focalmente en las áreas de schwannoma las células mostraron estructuras

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial por inmunohistoquímica

	S100	GLUT-1	CD34	CD31	Bcl-2	AML	EMA	CD99	H-Caldesmon
Schwannoma	+	-	-/+	-	-	-	-	-	-
Perineuroma	-	+	+	-	-	-	+	-	-
Neurofibroma	+/-	+/-	+/-	-	-	-	+/-	-	-
Tumor fibroso solitario	-	-	+	-	+	+	+	+	-
Leiomioma	-	-	-	-	-	+	-	-	+
TMVNP	+	-	-	-	-	-	-	+	-
THVNP	+	+	+	-	-	-	+	-	-

BCL-2: *B-cell lymphoma 2*; EMA: antígeno de membrana epitelial; GLUT-1: transportador de glucosa de tipo 1; AML: actina de músculo liso; TMVNP: tumor maligno de la vaina del nervio periférico; THVNP: tumor híbrido de la vaina del nervio periférico.

rosetoides similares a las que se observan en el neuroblastoma, a lo que se le ha llamado schwannoma similar a neuroblastoma (*neuroblastoma-like schwannoma*)<sup>12</sup>. Es de interés que en las áreas de schwannoma además identificamos la presencia de axones positivos a los neurofilamentos (Fig. 3B). La presencia de axones en diversos tipos de schwannomas ha sido descrito por varios grupos de investigación, y no es un dato exclusivo de los neurofibromas<sup>10</sup>. La immunomarcación para S100 (Fig. 3A) y GFAP fue difusa e intensamente positiva en las áreas de schwannoma mixoide, y las células fusiformes delgadas de aspecto perineural resultaron positivas a EMA y GLUT-1 (Fig. 3 C y D).

La patogénica de los tumores híbridos de la vaina del nervio periférico no es clara. Erlandson postuló que existen células intermedias o transicionales en los tumores benignos de la vaina del nervio periférico, y estas podrían diferenciarse hacia ambos tipos celulares<sup>14</sup>.

El principal diagnóstico diferencial para tumores híbridos schwannoma/perineuroma en la región submandibular incluyen schwannoma, neurofibroma y perineuroma puros, el tumor fibroso solitario, los diversos tumores de músculo liso y los tumores malignos de la vaina del nervio periférico (schwannomas malignos)<sup>1</sup>. En todos estos casos, la histología característica de cada tumor y el uso de diversos inmunomarcadores es clave para confirmar la diferenciación de las células tumorales<sup>13,14</sup> (Tabla 1).

El comportamiento de los tumores híbridos es similar a los schwannomas y perineuromas convencionales benignos y rara vez recurren<sup>1</sup>. Rekhi, et al. describieron la contraparte maligna de estos tumores híbridos en un tumor localizado en el muslo derecho de un hombre adulto<sup>15</sup>. Este puede tener una apariencia histológica

diversa, con un patrón celular más arremolinado y formando empalizadas, con áreas de necrosis y células tumorales mitóticamente activas. El tumor híbrido que describimos aquí no tuvo necrosis, pleomorfismo ni mitosis y el índice de proliferación medido con K-67 fue del 1%.

## Conclusión

Describimos un caso de un tumor híbrido schwannoma mixoide/perineuroma benigno adherido a la glándula salival submandibular derecha, en una mujer sin datos clínicos de neurofibromatosis o schwannomatosis. En la 4.<sup>a</sup> edición de la clasificación de tumores de tejidos blandos y huesos, la Organización Mundial de la Salud ha propuesto a los tumores híbridos de vaina nerviosa periférica como entidades tumorales específicas.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de sujetos humanos y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

1. Hornick JL, Bundock EA, Fletcher CD. Hybrid schwannoma/perineurioma: clinicopathologic analysis of 42 distinctive benign nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1554-61.
2. Camacho-Partida IG, Ortiz-Hidalgo C. El diagnóstico histológico y la inmunohistoquímica de las neoplasias de la vaina del nervio periférico. *Patología Rev Latinoam.* 2017;55:445-64.
3. Piña Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C. The normal and neoplastic perineurium: a review. *Adv Anat Pathol.* 2008;15:147-64.
4. Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:1039-45.
5. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CD. Nerve sheath tumors with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology.* 1998;32(5):405-10.
6. Yang X, Zeng Y, Wang J. Hybrid schwannoma/perineurioma: report of 10 cases supporting a distinctive entity. *Int J Surg Pathol.* 2013;21:22-8.
7. Michal M, Kazakov DV, Michal M. Hybrid peripheral nerve sheath tumors: A review. *Cesk Patol.* 2017;53:81-8.
8. Cárdenas-Escudero MA, Schuchleib-Chabas S, Muruchi-Garrón GW, et al. [A 33-year old woman with six-year history of slight thoracic-abdominal pain]. *Gac Med Mex.* 2011;147:163-8.
9. Soria-Céspedes D, Robles-Vidal C, Gómez-González A, Peñaloza-Ramírez R, Ortiz-Hidalgo C. Primary pleural hybrid cellular schwannoma/perineurioma: a case report. *Respir Investig.* 2014;52:269-73.
10. Nascimento AF, Fletcher CD. The controversial nosology of benign nerve sheath tumors: neurofilament protein staining demonstrates intratumoral axons in many sporadic schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1363-70.
11. Park JY, Park NJ, Kim SP, Kwon KY, Lee SS. A soft tissue perineurioma and hybrid tumor tumor of perineurioma and schwannoma. *Korean J Pathol.* 2012;46:75-8.
12. Koubaa Mahjoub W, Jouini R, Khanchel F, Ben Brahim E, Llamas-Velasco M, Helel I, et al. Neuroblastoma-like schwannoma with giant rosette: A potential diagnostic pitfall for hyalinizing spindle cell tumor. *J Cutan Pathol.* 2019;46:234-7.
13. Pusiol T, Zorzi MG, Morichetti D, Piscioli F. Routine use of immunohistochemistry may increase the frequency of hybrid peripheral nerve sheath tumors. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:634-6.
14. Erlandson RA. The enigmatic perineurial cell and its participation in tumors and in tumor-like entities. *Ultrastruc Pathol.* 1991;15:335-51.
15. Rekhi B, Jambhekar NA. Malignant transformation in a hybrid schwannoma/perineurioma: addition to the spectrum of a malignant peripheral nerve sheath tumor. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54:825-8.