

TINCIÓN DIFUSA INUSUAL DE CD34 EN UN SCHWANNOMA CELULAR DEL SURCO OLFATORIO: INFORME DE UN CASO

Theologou Marios ¹ | Perez- Ruiz Jorge D. ² | Varoutis Panagiotis ¹ | Flaris Nicolaos ³ | Skoulios Nikolaos

1. Second Department of Neurosurgery, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokratio General Hospital of Thessaloniki, Greece
2. Centro Medico ABC Santa Fe, Mexico City, Mexico
3. Laboratory of Anatomic Pathology General Hospital of Thessaloniki Hippokratio, Greece

Correspondencia

Marios Theologou MD, MSc, 49 Konstantinoupoleos st, 54642, Thessaloniki, Greece

✉ theologou_marios@dr.com

Resumen

Antecedentes: Los schwannomas intracraneales son lesiones benignas, de las que se espera que presenten rasgos ultraestructurales y perfil inmunofenotípico característicos, siendo típicamente positivos para S-100, SOX10 y colágeno-IV, mientras que otros marcadores, incluyendo CD34, no suelen expresarse y se emplean en el proceso de eliminación diagnóstica.

Presentación del caso: Mujer de 51 años que presenta un rápido deterioro neurológico. La resonancia magnética mostró una neoplasia heterogénea con realce en la fosa anterior. El diagnóstico diferencial preoperatorio predilectaba un estesioneuroblastoma. Se realizó una craneotomía bifrontal con escisión total de la lesión. Había infiltración dural. No había asociación con el sistema olfativo. El examen microscópico reveló una población uniforme de proliferación celular fusiforme a ligeramente epitelioides sin atipia significativa, baja actividad mitótica y focos de necrosis. Tras la investigación inmunohistoquímica, el tumor era compatible con un schwannoma celular. La positividad difusa para CD34 fue un hallazgo inusual.

Discusión: El schwannoma celular debe considerarse en presencia de una tumefacción de la fosa anterior. El nervio olfatorio no está directamente asociado a estas lesiones. Se han propuesto varias teorías, siendo el origen de las ramas meníngeas del trigémino la más probable. Las formaciones ultraestructurales características de Antoni pueden ser escasas o incluso estar ausentes en los schwannomas celulares, creando posibles dificultades diagnósticas. La inusual positividad difusa de CD34 no debe emplearse para excluir el diagnóstico.

Palabras clave: schwannoma, CD34, surco olfativo, trigémino

Introducción

Los schwannomas son neoplasias benignas de la vaina nerviosa, originadas a partir de células de schwann que envuelven concéntricamente los nervios periféricos y craneales formando su vaina de mielina. Se localizan predominantemente en la fosa posterior; surgen del nervio vestibular en el ángulo pontocerebeloso¹. La presentación en surco olfatorio es rara y su origen exacto es controvertido².

Sus características de neuroimagen no son específicas, por lo que el diagnóstico diferencial es amplio incluyendo otros tumores con mayor incidencia y características similares. Microscópicamente estas neoplasias presentan características

ultraestructurales y perfil inmunofenotípico distintos. El CD34 (antígeno de células progenitoras hematopoyéticas humanas) se expresa en los neurofibromas y puede utilizarse para diferenciarlos de los schwannomas, que se espera que sean completamente negativos o presenten una baja expresión, exclusivamente en las áreas Antoni B²⁻⁵.

Presentamos aquí un caso de schwannoma celular del surco olfatorio, con una positividad CD34 difusa inusual e inesperada que pone de relieve las posibles dificultades diagnósticas. El origen y los retos diagnósticos se discuten ampliamente a través de una revisión de la literatura.



“2024 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de Acceso Abierto Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite correctamente la obra original. No se permite la reutilización comercial.”

Resumen clínico

Presentación clínica

Una mujer de 51 años se presentó con antecedentes de cefalea occipital y náuseas resistentes a fármacos, frecuentes y que se intensificaban gradualmente desde hacía un mes. Los síntomas se intensificaban en posición vertical. Presentaba un deterioro neurológico gradual 48 horas antes del ingreso en forma de bradipsiquia, disfunciones moderadas de la memoria (Mini-Test Mental: 12/30, las capacidades más afectadas eran la orientación en tiempo y lugar, la atención, la concentración y la memoria a corto plazo), y disminución de la fuerza bilateral en extremidades superiores e inferiores (4/5). No se registraron manchas café con leche. La endoscopia nasofaríngea no reveló ninguna lesión visible. La historia clínica anterior no presentaba observaciones.

Evaluación por imagen

Se realizó una tomografía computarizada (TC) que reveló la presencia de una tumefacción en la fosa anterior, sin malformaciones acompañantes. La resonancia magnética (RM) confirmó la presencia de una neoplasia heterogénea con contraste formada por una mezcla de formaciones sólidas y quísticas (Figura 1).

Tratamiento

Se realizó una craneotomía osteoplástica bifrontal, con escisión microquirúrgica completa de una masa intradural extraaxial amarilla, bien definida, de superficie lisa y bien

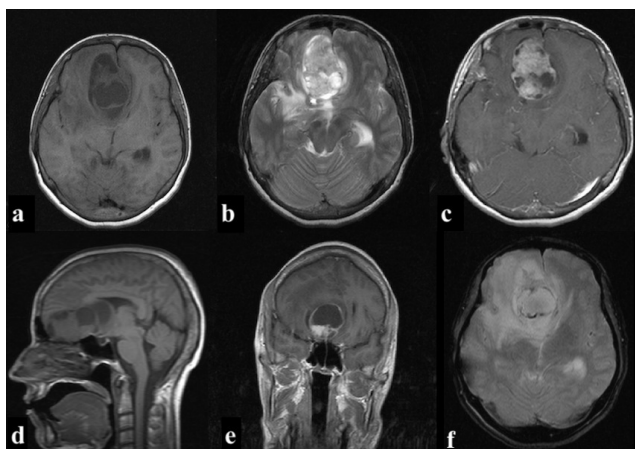


Figura 1. RM cerebral: Cortes axiales (a) y sagitales (d) ponderados en T1 que presentan una neoplasia de la fosa frontal de intensidad heterogénea, incluyendo áreas sólidas y un número importante de formaciones quísticas degenerativas. También puede detectarse una hernia subfalcina, asociada al efecto de volumen. Corte axial (b) ponderado en T2 que confirma lo anterior y destaca la presencia de un importante edema perilesional. Imágenes axiales (c) y coronales (e) ponderadas en T1, post-gadolinio mostrando realce heterogéneo. También se registra un ligero realce circunferencial en el eco de gradiente ponderado en T2 axial (f).

vascularizada, que infiltraba la duramadre. No hubo correlación inmediata entre el nervio olfatorio ipsilateral y la masa. El tiempo quirúrgico fue de aproximadamente 4 horas. Se obtuvieron múltiples muestras de tejido de las partes periférica y central de la neoplasia, mientras que el resto se extirpó empleando un aspirador ultrasonográfico. La paciente permaneció en la Unidad de Cuidados Intensivos durante 24 horas con reducción gradual de la sedación. La evaluación postoperatoria mediante TC confirmó la escisión total. Fue dada de alta dos semanas después de la cirugía con mejoría de los síntomas y recuperación completa tras un mes de fisioterapia. En ese momento, volvió a su estado funcional y laboral anterior, con una escala de Rankin modificada de 0 y un estado de rendimiento Karnofsky de 90 puntos. Desde entonces está libre de síntomas, sin alteraciones neurológicas ni de la función mental y sin recidivas después de cinco años (Figura 2).

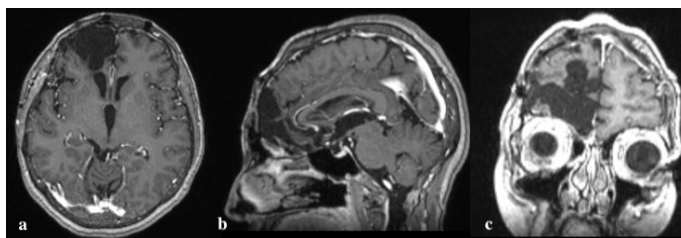


Figura 2. Imágenes post-gadolinio ponderadas en T1 axial (a), sagital (b) y coronal (c), que muestran la presencia de un quiste porencefálico postoperatorio en la región de la intervención previa, sin signos de masa residual ni recidiva cinco años después de la cirugía.

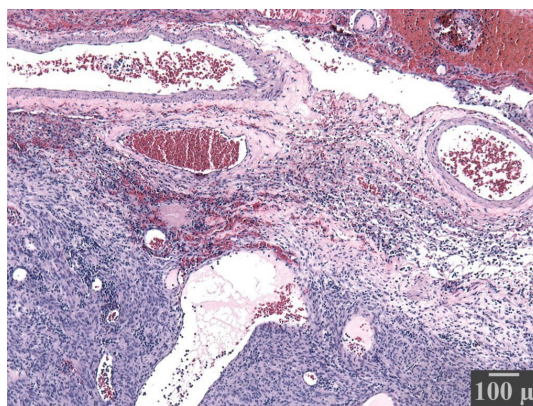


Figura 3. Investigación histopatológica: Tinción con hematoxilina y eosina (x40) de cortes adquiridos de la parte periférica de la neoplasia. Infiltración de células tumorales en la duramadre (capa endosteal de tejido conjuntivo fibroso denso, que contiene un número importante de vasos sanguíneos).

Hallazgos patológicos

La evaluación inicial de las secciones teñidas con hematoxilina y eosina (HE) mostró una leve proliferación glial reactiva y la presencia de una población densa uniforme de células fusiformes a ligeramente epitelioides con núcleos ovoides, pequeños nucléolos y citoplasma escaso infiltrando la duramadre (Figura 3). Se identificaron tres figuras mitóticas en 10 campos de alto poder mientras que ninguna era atípica. Arquitectónicamente el tumor presentaba un patrón de crecimiento fascicular con ocasionales gotas proteicas eosinofílicas. No se registraron atipias citológicas significativas ni infiltración del parénquima cerebral, aunque se observaron pequeños focos de necrosis. La infiltración linfocítica y las células macrófagas espumosas eran evidentes.

Inmunoquímicamente, el tumor era difusamente positivo para vimentina, proteína S-100 y CD34, mientras que era negativo para calponina, CD99, EMA, desmina, ALK y GFAP. El colágeno tipo IV resaltaba la lámina basal, mientras que el índice de proliferación por Ki-67 era bajo (<5%). El tumor era rico en fibras reticulares.

La positividad difusa para CD34 hizo temer un hemangiopericitoma dural solitario de grado II (tumor fibroso solitario - TFS) y se solicitó la opinión de un experto a un centro especializado de EE.UU.. En el laboratorio de referencia se confirmó el perfil inmunohistoquímico inicial; además, el tumor era difusamente positivo para SOX10 y negativo para STAT6 y MelanA. Estos hallazgos confirmaron esencialmente el origen de cresta neural del tumor y excluyeron un TFS. Se llegó al diagnóstico final de schwannoma celular con positividad difusa inusual de CD34 (Figura 4).

Debate

Los schwannomas intracraneales son tumores benignos de crecimiento lento de la vaina nerviosa, con un amplio rango de edad (media de 31 años) y predominio masculino². Suelen localizarse en la fosa posterior y nacen del nervio vestibulococlear; representan aproximadamente el 80% de los tumores del ángulo pontocerebeloso. La localización en el surco olfatorio es rara, habiéndose descrito un total de 54 casos hasta 2023⁶⁻⁸. Los pacientes presentan una sintomatología variable que incluye cefalea, déficit visual, alteraciones cognitivas

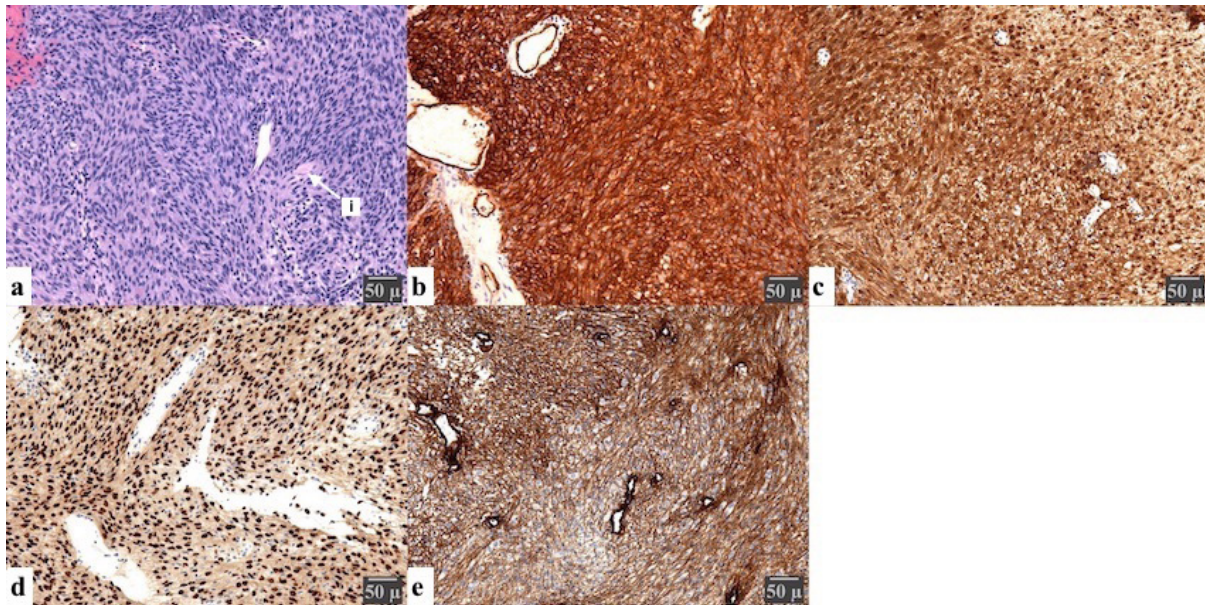


Figura 4. Investigación histopatológica: Los cortes presentan una proliferación celular fusiforme a ligeramente epitelioides sin atipia significativa, baja actividad mitótica y focos de necrosis en la tinción de Hematoxilina y eosina (a), dispuestos en áreas Antoni A (hipercelular) y Antoni B (hipocelular) con cuerpos de Varocay intercalados (i). Las tinciones inmunoquímicas muestran que la neoplasia es difusamente positiva para vimentina, S-100(c), SOX10(d), colágeno tipo IV(e) y CD34(b), mientras que es negativa para EMA, desmina, ALK, STAT6 y GFAP, con una positividad baja (<5%) para Ki67 y menos de 3/10 movimientos nucleares HPF [HPF en inglés: High power field, en español son campos de alta potencia] . Se proporciona una escala para presentar el aumento.

moderadas, rinorrea y anosmia/hiposmia². Los hallazgos imagenológicos varían, desde tumores sólidos, en la mayoría de los casos, a tumores menos frecuentes con componentes quísticos, con realce de contraste también variable². Lo anterior puede dar lugar a dificultades de interpretación y confusión con otros tumores frecuentes en la región como los meningiomas⁹ y los esteseoneuroblastomas. En nuestro caso en base a los hallazgos neurorradiológicos, localización, estado neurológico y casos similares reportados en la literatura se favoreció el diagnóstico de esteseoneuroblastoma.

La bibliografía asocia estrechamente los schwannomas de esta región con el nervio olfativo, y más de la mitad de los casos presentan síntomas del aparato olfativo, por lo que se suele emplear el término schwannoma olfativo². Sin embargo, al igual que en el nervio óptico y en contraste con otros nervios craneales y periféricos, las células de Schwann no residen en las vainas nerviosas del nervio olfativo. Sus funciones estructurales, neurotróficas y fagocíticas son sustituidas por células gliales conocidas como células envoltantes olfativas (OEC). Los tumores derivados de estas últimas son raros y sus características se asemejan a las de los schwannomas, sin que existan métodos fiables para distinguirlos¹⁰. Sin embargo, los tumores de células envoltantes olfativas no están incluidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, por lo que su existencia es cuestionable. Otros autores han propuesto que las células piales mesenquimales pueden transformarse potencialmente en células de Schwann¹¹ explicando la rara presentación intraaxial, pero no la extraaxial, que se asocia últimamente con las ramas meníngeas o etmoidales anteriores del nervio trigémino^{2,12}. Los hallazgos intraoperatorios presentados (ausencia de asociación con el nervio olfatorio, infiltración de la duramadre) apoyan la teoría del origen de las ramas meníngeas.

Microscópicamente, el tumor estaba encapsulado y compuesto por una población bien diferenciada y uniforme de células de Schwann. Los schwannomas ordinarios suelen ser bifásicos, con zonas compactas (Antoni A), ocasionales empalizadas nucleares (cuerpos de Verocay) y focos de células tumorales dispuestas de forma laxa (Antoni B). En las áreas Antoni A, las células muestran un citoplasma eosinofílico modesto, sin bordes celulares detectables y núcleos cónicos alargados normocromáticos. Las zonas Antoni B contienen una red de células tumorales en forma de telaraña con acumulaciones de histiocitos cargados de lípidos y vasos sanguíneos hialinizados de paredes gruesas. La literatura apunta hacia un predominio de las áreas Antoni A en las neoplasias que surgen del 8º nervio craneal, mientras que la localización intestinal se

asocia con una ausencia casi completa de áreas Antoni B¹³. En el subtipo celular, como en nuestro caso, predominan las áreas Antoni A, constituyendo las áreas Antoni B <10% del total del tumor¹⁴.

Se espera que los schwannomas muestren positividad difusa consistente para la proteína S-100, SOX10 y colágeno tipo IV, negatividad para CD34, aparte de tinción focal leve a moderada en áreas de necrosis, degeneración y en áreas Antoni B^{5,15,16}. La fosfoglicoproteína transmembrana CD34, es expresada principalmente por células hematopoyéticas embrionarias, incluyendo cadenas endoteliales linfoides y mielógenas, y también por diversos tumores de origen vascular, lipomatoso, fibroblástico y tumores de vaina nerviosa, donde se cree que es expresada por fibroblastos endoneuriales y perineuriales, cuyo número aumenta significativamente durante el daño nervioso, por lo que se propuso como un marcador potencial en la evaluación de la población de células de soporte en nervios patológicos¹⁵. Otros han propuesto la presencia de una población de células dendríticas CD34 reactivas, no schwannianas, en los tumores de la vaina nerviosa periférica que cumplen funciones de soporte¹⁷. La literatura implica que estas células no están relacionadas con las células de schwann, sin embargo algunos autores también desafían su asociación con poblaciones de fibroblastos¹⁸. Esta tinción también puede estar sujeta al estadio o forma de diferenciación de la vaina nerviosa. Se ha descrito una disminución interesante de la reactividad en los tumores muy malignos de la vaina nerviosa periférica en comparación con los de bajo grado¹⁹.

La expresión de CD34 es consistente con los neurofibromas, presentando una población significativamente mayor de células positivas en la parte periférica y dentro de las áreas fibróticas y mixoides^{5,17,18}. Por el contrario, los schwannomas son en su mayoría completamente negativos o como mucho focalmente positivos, presentando unas pocas células delgadas en la zona periférica y a algunas células fusiformes y estrelladas en las zonas Antoni B^{3, 5, 17, 18}. Sin embargo, se espera que los neurofibromas presenten células fusiformes blandas características, más pequeñas que las de un neurilemoma, con núcleos delgados y ondulados, situadas en un estroma colágeno mixoide suelto¹³. Además, están formados por una mezcla heterogénea de diversos componentes, como células perineuronales y similares a las perineuronales, fibroblastos, mastocitos y una población total de células de Schwann significativamente menor que la de un schwannoma. La diferenciación entre neurofibroma y schwannoma, como en el caso presentado, puede basarse en las características morfológicas descritas. Además, algunos autores propusieron

la combinación de inmunotinciones adicionales para realizar una diferenciación adecuada entre imitadores histológicos, como calretina, CD34 y CD 57^{4,6}.

En resumen, los schwannomas del surco olfativo son poco frecuentes y su origen sigue siendo controvertido, ya que no están asociados al nervio olfativo. Nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que surgen de las ramas meníngeas del trigémino. Su presentación clínica inespecífica y sus características imagenológicas pueden crear problemas diagnósticos potenciales. Curiosamente, en este caso se observó una positividad difusa de CD34, lo que no es de esperar en este tumor y plantea cuestiones interesantes en relación con la histogénesis. La literatura lo asocia con una población de células dendríticas no schwannianas, supuestamente fibroblastos, que desempeñan funciones de apoyo. Queda por investigar su posible empleo en la evaluación del estadio o la forma de diferenciación de la vaina nerviosa.

Agradecimientos

Nada que revelar.

Declaración deontológica

La propia paciente dio su consentimiento informado por escrito para la publicación de los datos y las imágenes. Las representaciones neurorradiológicas proporcionadas fueron anonimadas para asegurar la identidad del paciente con respecto al Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea 2016/679. La realización del estudio se ajusta a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. No se requiere la aprobación del Comité Ético, ya que se trata de un estudio observacional retrospectivo.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Fuente de financiación

Ninguno

Referencias

- Machinis TG, Fountas KN, Dimopoulos V, Robinson JS. History of acoustic neurinoma surgery. *Neurosurg Focus*. 2005;18(4):e9.
- Figueiredo EG, Soga Y, Amorim RL, Oliveira AM, Teixeira MJ. The puzzling olfactory groove schwannoma: a systematic review. *Skull Base*. 2011;21(1):31-6.
- Park JY, Park H, Park NJ, Park JS, Sung H-J, Lee SS. Use of Calretinin, CD56, and CD34 for Differential Diagnosis of Schwannoma and Neurofibroma. *The Korean Journal of Pathology*. 2011; 45(1).
- Ohashi R, Wakayama N, Kawamoto M, Tsuchiya S, Okubo K. Solitary nasal schwannoma: Usefulness of CD34 and calretinin staining for distinction from histological mimics. *J Nippon Med Sch*. 2013; 80(4):300-6.
- Hirose T, Tani T, Shimada T, Ishizawa K, Shimada S, Sano T. Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol*. 2003; 16(4):293-8.
- Masuda H, Nemoto M, Okonogi S, Node Y, Ando S, Kondo K, et al. Utility of Schwann/2E and Sox10 in distinguishing CD57-negative olfactory groove schwannoma from olfactory ensheathing cell tumor: A case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2020;40(4):373-8.
- Kasymov AR, Rzaev DA, Kalinovsky AV, Voronina EI. Olfactory (subfrontal) schwannoma: case report and literature review. *Zh Vopr Neirokhir Im N Burdenko*. 2022;86(3):50-5.
- Liu S, Liu S, Liu Q, Yu L, Yu P, Sun S, et al. Schwannoma in the Olfactory Groove: Two Case Reports. *Ear Nose Throat J*. 2022;1455613221139405.
- Sauvaget F, Francois P, Ben Ismail M, Thomas C, Velut S. Anterior fossa schwannoma mimicking an olfactory groove meningioma: case report and literature review. *Neurochirurgie*. 2013;59(2):75-80.
- Murtaza M, Chacko A, Delbaz A, Reshamwala R, Rayfield A, McMonagle B, et al. Why are olfactory ensheathing cell tumors so rare? *Cancer Cell Int*. 2019;19:260.
- Russel DSR. *Pathology of Tumors of the Nervous System*. 3rd ed: London: E Arnold; 1971.
- D'Almeida Costa F, Dias TM, Lombardo KA, Raghunathan A, Giannini C, Kenyon L, et al. Intracranial cellular schwannomas: a clinicopathological study of 20 cases. *Histopathology*. 2020;76(2):275-82.
- Perry A, Reus D, Rodriguez F. Neurofibroma. In: *Tumors StAB*, editor. WHO Classification of Tumors 5th ed: WHO; 2019. p. 232-6.
- Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol*. 2012;123(3):295-319.
- Chaubal A, Paetau A, Zoltick P, Miettinen M. CD34 immunoreactivity in nervous system tumors. *Acta Neuropathol*. 1994;88(5):454-8.
- Tosaka M, Hirato J, Miyagishima T, Saito N, Nakazato Y, Sasaki T. Calcified vestibular schwannoma with unusual histological characteristics - positive immunoreactivity for CD-34 antigen. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(4):395-9.
- Khalifa MA, Montgomery EA, Ismiil N, Azumi N. What are the CD34+ cells in benign peripheral nerve sheath tumors? Double immunostaining study of CD34 and S-100 protein. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(1):123-6.
- Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 Is Expressed by a Distinctive Cell Population in Peripheral Nerve, Nerve Sheath Tumors, and Related Lesions. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993;17(10):1039-45.
- Zhou H, Coffin CM, Perkins SL, Tripp SR, Liew M, Viskochil DH. Malignant peripheral nerve sheath tumor: a comparison of grade, immunophenotype, and cell cycle/growth activation marker expression in sporadic and neurofibromatosis 1-related lesions. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(10):1337-45.