

Original

Tenosinovitis nodular localizada: una lesión de origen sinovial

M. Medina-Pérez y J. López Hidalgo

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla.

SUMMARY

Background: The purpose of this study was to identify the immunohistochemical features of localized nodular tenosynovitis. Material and method: All the cases (17) of localized nodular tenosynovitis from the pathology Files of the Hospital of Osuna were reviewed. The expression of CD68, cathepsin D, vimentin, smooth muscle actin, desmin, keratin, CD34, S100 protein, CD45, HMB45, and Ki67 was evaluated using the streptavidin biotin complex method. Perl's Prussian stain for iron was also used. Results: The mononuclear cells, surface synovial cells, and the multinucleated cells expressed CD68, cathepsin D, and vimentin. The Ki67 antigen was only expressed in the mononuclear cells. Some multinucleated cells were positive for CD45, and cells with a stellate morphology (dendritic cells) stained with S100 protein. Conclusions: Our results support a synovial cell derivation for localized nodular tenosynovitis. Rev Esp Patol 1998; 31(2): 103-109.

Key words: Localized nodular tenosynovitis - Giant cell tumor of tendon cells - Immunohistochemistry

RESUMEN

Planteamiento: La idea de este trabajo era la de identificar el perfil inmunohistoquímico de la tenosinovitis nodular localizada. Material y método: Se revisaron todos los casos de tenosinovitis nodular localizada existentes en el Archivo de Patología del Hospital de Osuna (17). Se investigó la expresión de los siguientes antígenos: CD68, catepsina D, vimentina, actina de músculo liso, desmina, queratinas, CD34, proteína S100, CD45, HMB45 y Ki67, usando el método de estreptavidina biotina. También se investigó la tinción para gránulos de hemosiderina (azul de Perls). Resultados: Las células mononucleares, las células sinoviales superficiales y las células gigantes multinucleadas expresaron CD68, catepsina D y vimentina. La actividad proliferativa (Ki67) fue evidente sólo en las células mononucleares. Parte de las gigantes multinucleadas mostraron marcaje con CD45 de membrana, y otras células con morfología estrellada, concordantes con células dendríticas, mostraron tinción para S100. Conclusiones: Nuestros resultados avalan un origen a partir de células sinoviales para la tenosinovitis nodular localizada. Rev Esp Patol 1998; 31(2): 103-109.

Palabras clave: Tenosinovitis nodular localizada - Tumor de células gigantes de vainas tendinosas - Inmunohistoquímica

INTRODUCCIÓN

La tenosinovitis nodular localizada es una lesión que se presenta, frecuentemente, en las manos, en relación con

el tejido sinovial de las articulaciones, ligamentos capsulares y vainas tendinosas (1). Otro grupo importante de casos asienta sobre las grandes articulaciones, fundamentalmente el codo y las rodillas (2). El término tumor



Figura 3. Nótese la intensa colagenización intercelular (original, HE $\times 100$).

ron positivas en las paredes de los vasos, no en el resto de las células. El antígeno CD34 fue positivo en los endotelios vasculares, pero no teñía los otros tipos celulares. El HMB45 fue negativo en todos los casos. Las células sinoviales de la periferia se marcaban, también, con CD68, catepsina D, vimentina y con la tinción férrica. La actividad proliferativa (Ki67) estaba en torno al 2%, salvo en 3 casos, donde lo estuvo en torno al 10%. Los núcleos marcados siempre eran de células mononucleares, nunca de las células gigantes multinucleadas. Ocasionalmente se veía algún núcleo de célula espumosa marcado.

DISCUSIÓN

La tenosinovitis nodular localizada es una lesión proliferativa que se origina en relación con el tapizamiento



Figura 4. En el centro de la figura se advierte la formación de osteoide (original, HE $\times 100$).

sinovial de las vainas de los tendones y articulaciones. En la serie de Moore y cols. (1), la mayoría se localizan en la mano, resultando implicados tanto las articulaciones de los dedos como la zona palmar. En la serie de Ushijima y cols. (2), de 207 casos, el grupo digital también es ampliamente dominante (182 casos), para sólo 25 casos que asientan sobre otras articulaciones, como los codos y las rodillas. En ambas series, representativas por el gran número de casos, el sexo predominante es el femenino. Nosotros hemos encontrado una proporción prácticamente idéntica entre hombres y mujeres (9/8), y una distribución heterogénea en cuanto a la edad.

Schmidt y Mackay (9) estudiaron la ultraestructura de la membrana sinovial y las vainas tendinosas, estableciendo que existían dos tipos celulares predominantes, los sinoviocitos tipo A, con abundantes filópodos, aparato de Golgi y vacuolas, y las de tipo B, con un

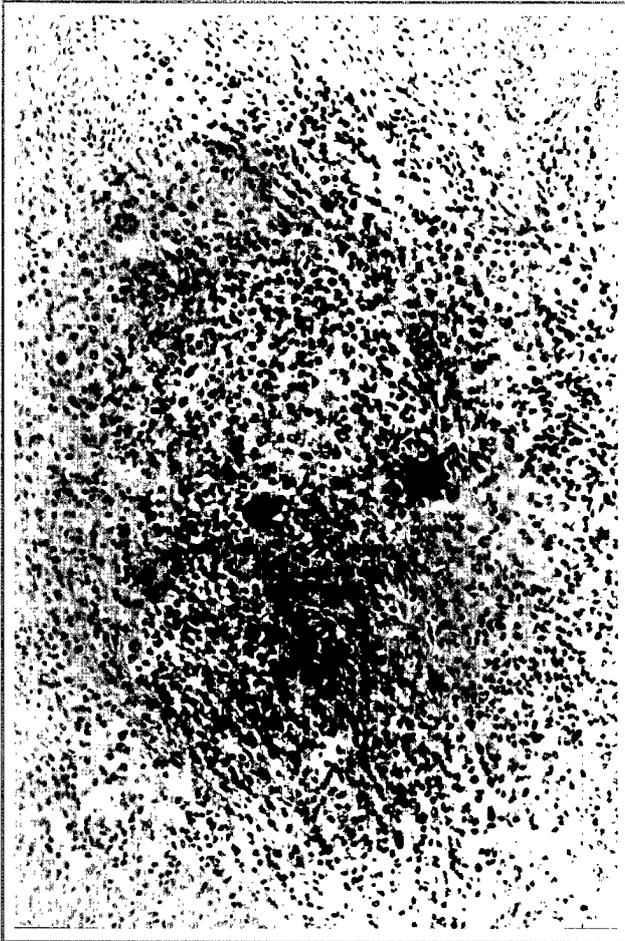


Figura 1. Células poligonales mononucleares, con células gigantes multinucleadas dispersas (original, HE $\times 100$).



Figura 2. Área periférica donde se observan macrófagos espumosos entremezclados con células mononucleares (original, HE $\times 100$).

nos, y el número de núcleos superaba en casi todas ellas los 15. En muchas se veían gránulos de hemosiderina. Los macrófagos espumosos formaban acúmulos bien definidos (Fig. 2), y también aparecían dispersos. El estroma era fibroso, con formación de colágeno denso en la mayoría de los casos (Fig. 3). Éste dibujaba nódulos de células poligonales agrupadas, y, además, las rodeaba individualmente. En uno de ellos se observaban abundantes focos de matriz osteoide (Fig. 4). En la periferia se observaba, en los de mayor tamaño, la formación de pequeños nódulos histológicamente similares y en contacto con el principal. También eran frecuentes fragmentos de sinovial en la periferia de las lesiones. Todos los casos fueron definidos como circunscritos e histológicamente delimitados por tejido conjuntivo a manera de cápsula. En tres se identificaron áreas fusocelulares.

La tinción para hierro (azul de Perls) fue positiva en todos los casos y muy intensa en cuatro. Las células teñidas eran poligonales, multinucleadas, espumosas y sinoviales periféricas. No encontramos una relación especial con áreas hemorrágicas, que eran escasas.

Características inmunohistoquímicas

Todos los tipos celulares expresaban CD68 (Figs. 5 y 6) y catepsina D en forma de gránulos citoplasmáticos, y fuerte tinción para vimentina en las mismas. La granulación era más fina para la catepsina D (Fig. 7). En 6 casos las células gigantes multinucleadas expresaban CD45 con patrón de membrana. La proteína S100 teñía células sueltas claramente, y, en 2 casos, pequeños nidos de células más bien alargadas concordantes con células dendríticas. La actina de músculo liso y la desmina fue-

que no lo hicimos. Al igual que Silverman y Kasper
(14), tampoco hemos encontrado positividad para el

sheath is a polyclonal cellular proliferation. Hum Pathol 1997; 28(7):
815-819.

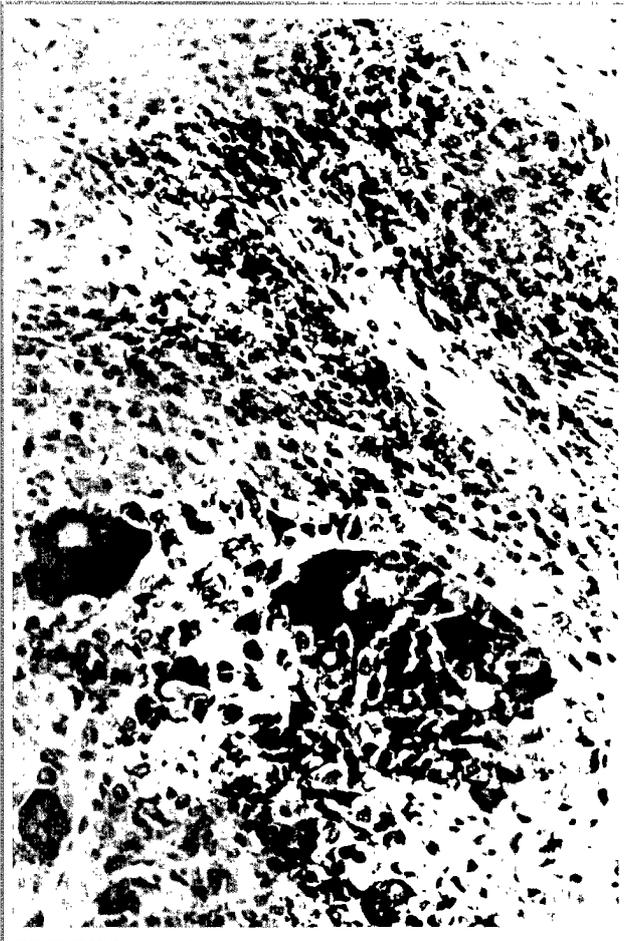


Figura 5. Intensa expresión citoplasmática de CD68 en las células mononucleares y en las gigantes multinucleadas (original, inmunoperoxidasa $\times 200$).



Figura 6. Expresión de CD68 en un fragmento sinovial periférico (imagen superior) (original, inmunoperoxidasa $\times 200$).

abundante retículo endoplásmico, más próximas a los fibroblastos. Las primeras tendrían capacidad de fagocitosis. Alguacil-García y cols. (10) estudiaron las características ultraestructurales de 5 casos de tenosinovitis nodular localizada, identificando ambos tipos de sinoviocitos (A y B), así como otros tipos celulares, y considerándolos como lesiones reactivas sinoviales. Carstens (11) estudió 12 casos de tenosinovitis nodular localizada con microscopía electrónica, y sugirió un origen a partir de células mesenquimales con diferenciación ósea parcial. Describió cinco tipos celulares de células estromales, y en 2 casos encontró matriz osteoide.

Nuestro estudio inmunohistoquímico establece que las células mononucleares expresan CD68, vimentina y cathepsina D. El resto de marcadores utilizados fueron negativos. Las células sinoviales reactivas, que se identificaban en la superficie de muchas de las lesiones, tam-

bién mostraron el mismo perfil inmunohistoquímico. Los filamentos de vimentina forman parte del citoesqueleto de las células mesenquimales, fundamentalmente, aunque su distribución es muy ubicua. El antígeno CD68 es considerado por la mayoría de los autores como un marcador de macrófagos (Kp1), aunque otros autores lo consideran simplemente un marcador de actividad lisosomal (12). Con esta interpretación, O'Connell y cols. (5) consideran que la estimación clásica de un origen sinovial para los tumores de células gigantes es correcta.

La cathepsina D es una enzima lisosomal bien descrita en los sinoviocitos tipo A, y, al menos aparentemente, está ligada a actividades de digestión enzimática (13). La expresión inmunohistoquímica de CD68, vimentina y cathepsina D es, pues, concordante con un origen a partir de células sinoviales tipo A. El hecho de que corres-

(28,5%) → displasia de bajo grado (58,3%) → displasia de alto grado (100%) (tendencia lineal: $p < 0.0001$). Únicamente las muestras con alteraciones histológicas graves [displasia de alto grado (60%) o carcinoma (81,8%)] presentaron una población celular aneuploide en el histograma ($p < 0.0001$). Conclusión: Los resultados obtenidos con ambos procedimientos son prometedores y, probablemente, complementarios. Sin embargo, la mayor sensibilidad de la tinción inmunohistoquímica (que, como vemos, permitiría la detección de alteraciones histológicas menores) y su simplicidad técnica indican que ésta podría desempeñar a corto plazo un papel en la evaluación y manejo de estos pacientes. *Rev Esp Patol* 1998; 31(2): 111-120.

Palabras clave: Barrett - Citometría de flujo - Ploidía - p53 - Oncogén

INTRODUCCIÓN

Esencialmente, el esófago de Barrett es una anomalía en la cual el epitelio escamoso estratificado que recubre normalmente el esófago distal es reemplazado por una mucosa columnar metaplásica, como consecuencia, en la mayoría de casos, de un reflujo gastroesofágico crónico (1, 2). Su complicación más grave y, por tanto, su mayor interés radica en que se trata, en realidad, de una condición premaligna, pues predispone al desarrollo de adenocarcinoma esofágico (3-5). La incidencia de esta neoplasia en un paciente con esófago de Barrett se ha estimado entre 1/46 y 1/441 pacientes/año, riesgo al menos de 30 a 40 veces superior al esperado para una población similar sin esófago de Barrett (6-8). Usualmente en estos pacientes se emplea un seguimiento endoscópico periódico con biopsias esofágicas múltiples, en un intento de detectar displasia. Sin embargo, hay un notable grado de subjetividad y, por tanto, una sustancial variación interobservador en el diagnóstico y gradación de las lesiones displásicas (9, 10). En resumidas cuentas, la displasia histológica no puede considerarse un marcador ideal del potencial de malignización en el esófago de Barrett, habiendo una necesidad de marcadores complementarios que determinen la potencialidad de un cambio neoplásico. Entre estos posibles marcadores se han señalado, con resultados aparentemente contradictorios, la determinación del contenido tisular de DNA (ploidía) mediante citometría de flujo (11-16) y la tinción inmunohistoquímica para la proteína p53 (17-19). El propósito de este estudio fue evaluar la utilidad de ambas técnicas como métodos de confirmación de la displasia, correlacionando los resultados obtenidos con el examen microscópico. Por otra parte, se analizó el grado de correlación existente entre ambas técnicas al examinar tejidos idénticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterio diagnóstico de esófago de Barrett

En nuestro hospital, durante el periodo de tiempo que abarca este estudio (entre 1979 y 1996), se consideró el diagnóstico de esófago de Barrett cuando en el examen endoscópico (con confirmación histológica) se demostró la presencia de epitelio columnar de al menos 3 cm de longitud en el esófago distal, abarcando toda la circunferencia esofágica. Esta definición también supone la continuidad del esófago de Barrett con la mucosa gástrica.

Selección de los pacientes y del material histológico

Se procesó material histológico procedente de 53 pacientes (43 varones y 10 mujeres) con una media de edad de 51,4 años (38-72 años). Cinco de los pacientes seleccionados presentaron un adenocarcinoma en su primer examen endoscópico. Otros 29 casos correspondieron a los pacientes de nuestra casuística que alguna vez han tenido un diagnóstico de displasia, en cualquiera de sus grados, a lo largo de su seguimiento. Seis de ellos desarrollaron un adenocarcinoma durante el mismo (5 con un diagnóstico previo de displasia de alto grado –entre 1 y 6 meses antes– y 1 con un diagnóstico previo de displasia de bajo grado –2 años antes del diagnóstico de carcinoma–). Además, fue posible procesar también de modo satisfactorio material histológico correspondiente a 19 pacientes con esófago de Barrett que nunca han presentado alteraciones en el rango displásico, a condición, en todos los casos, de que la mucosa observada en las muestras estuviera constituida por epitelio cilíndrico “especializado”. Estos pacientes, por otra parte, fueron

7. Medina M. *Combinación de microondas y presión en inmunohistoquímica*. Rev Esp Patol 1997; 30(1): 67-68.
8. Johnson FB. En: Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. (Eds.). *Laboratory methods in histotechnology*. Published by the American Registry of Pathology, Washington DC, 1992; 20: 195.
9. Schmidt D, Mackay B. *Ultrastructure of human tendon sheath and synovium: Implications for tumor histogenesis*. Ultrastruct Pathol 1982; 3(3): 269-283.
10. Alguacil-García A, Unni KK, Goellner JR. *Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: An ultrastructural study*. Am J Clin Pathol 1978; 69(1): 6-17.
11. Carstens HB. *Giant cell tumors of tendon sheath: An electron microscopical study of 11 cases*. Arch Pathol Lab Med 1978; 102: 99-103.
12. Dei Tos AP, Doglioni C, Laurino L y cols. *Kp1 (CD68) expression in benign neural tumors: Further evidence of its low specificity as a histiocytic/myeloid marker*. Histopathology 1993; 23: 185-187.
13. Kiyoshima T, Tsukuba T, Kido MA y cols. *Immunohistochemical localization of cathepsins B and D in the synovial linings cells of the normal rat temporomandibular joint*. Arch Oral Biol 1993; 38(4): 357-359.
14. Silverman JS, Knapik M. *Tendon sheath giant cell tumors (letter)*. Hum Pathol 1996; 27(4): 429-430.
15. Weis 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(10): 1039-1045.
16. Satti MB. *Tendon sheath tumours: A pathological study of the relationship between giant cell tumour and fibroma of tendon sheath*. Histopathology 1992; 20: 213-220.
17. Dei Tos. Dan Cin P. *The role of cytogenetics in the classification of soft tissue tumours*. Virchows Arch 1997; 431(2): 83-94.
18. Cin PD, Sciort R, Samson I y cols. *Cytogenetic characterization of tenosynovial giant cell tumors (nodular tenosynovitis)*. Cancer Research 1994; 54: 3986-3987.

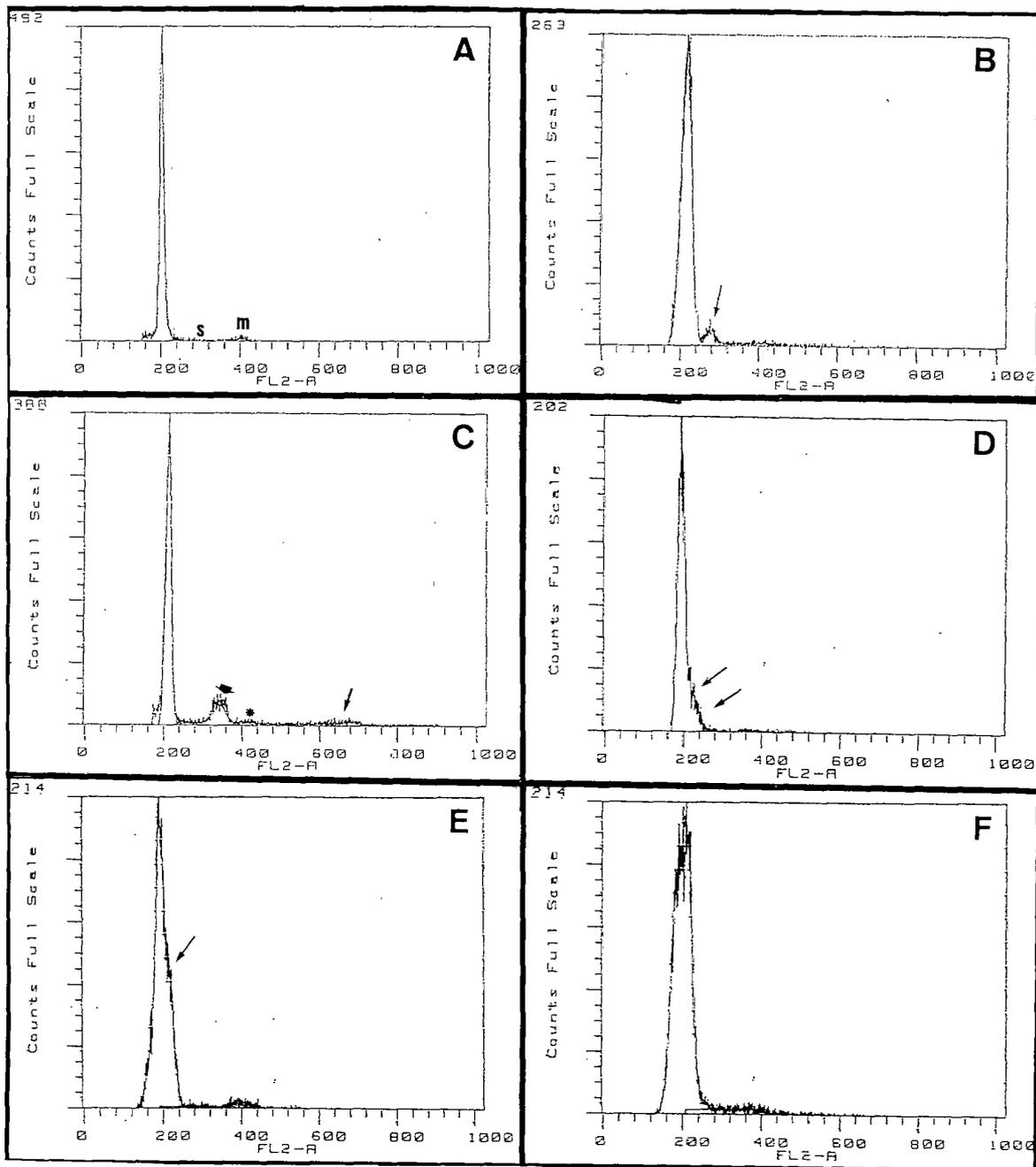


Figura 1. Algunos ejemplos representativos de histogramas obtenidos en este estudio. A: muestra tisular diploide. Se encuentra marcada el área del histograma que representa la fase S del ciclo celular (s), así como el pico correspondiente a las células con un contenido tetraploide de DNA, en fase $G_2/M(m)$. B: muestra tisular aneuploide. La población celular con un contenido anormal de DNA se encuentra señalada con una flecha. C: en este histograma, también con una población aneuploide (flecha gruesa), cercana a G_2/M (*), se aprecia con claridad la presencia de una población G_2/M' más allá de la región $6N$ (flecha). D: se observa la presencia de un ensanchamiento o *shoulder* a la derecha de la población G_0/G_1 normal (flechas). Éste es un hallazgo relativamente frecuente y de dudosa interpretación. Podría representar una fracción de las células de G_0/G_1 con autólisis enzimática (lo que incrementaría la captación del yoduro de propidio) o una subpoblación bloqueada en la transición fase $G_1 \rightarrow$ fase S. Sin embargo, en algunos estudios, este hallazgo se considera como una población aneuploide. E: el pico G_0/G_1 es asimétrico, con una muesca o desviación clara (flecha), lo que no permite asegurar o descartar la presencia de una población aneuploide oculta, muy cercana a $2N$. F: en este histograma, de baja calidad, el amplio coeficiente de variación, con numerosos picos cercanos a $2N$, impide determinar de modo fiable la localización del pico G_0/G_1 normal. Estos tres últimos tipos de histogramas fueron rechazados sistemáticamente para su inclusión en este trabajo.