

Caso aislado

Hiperplasia neuromatosa y tumor yeyunal estromal con fibras *skeinoid* en una paciente con enfermedad de von Recklinghausen

M. Medina-Pérez¹, E. Rafel Ribas¹, J.A. Valero Puerta² y O. Mulet Zayas³

Servicios de ¹Anatomía Patológica, ²Urología y ³Cirugía General, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla.

SUMMARY

Background: We report a case of intestinal involvement in a patient with von Recklinghausen disease which was presented as an incidental finding. Material and method: Nephrectomy due to hydronephrosis was performed in a 63-year-old woman with multiple cutaneous neurofibromas and café au lait spots. Bleeding from the mesocolon was present postoperatively, and segmentary colectomy, appendectomy, resection of an exoenteric jejunal tumor and a cutaneous tumor were performed. Histological, immunohistochemical and ultrastructural studies were performed. Results: There was strong neurofibromatous hyperplasia in the appendix and colon. The jejunal tumor was composed of spindle cells grouped in fascicles, with hyaline globules and ectatic vessels which expressed vimentin, smooth muscle actin, and CD34. Ultrastructurally, the neoplasm showed skeinoid fibers. The cutaneous tumor resulted in a neurofibroma. The patient died 2 days later, and the diagnosis was von Recklinghausen disease. Conclusion: Intestinal involvement in cases of neurofibromatosis may be found inadvertently and exhibiting other symptoms. Rev Esp Patol 1999; 32(2): 175-180.

Key words: Von Recklinghausen disease - Neurofibromatosis - Gastrointestinal tract - Stromal tumor - Skeinoid fibers - Electron microscopy - Immunohistochemistry

RESUMEN

Planteamiento: Presentamos un caso de afectación intestinal por enfermedad de von Recklinghausen descubierta de forma casual. Material y método: Una paciente de 63 años fue sometida a nefrectomía por hidronefrosis. Tenía manchas café con leche y numerosos tumores cutáneos. El postoperatorio se complicó con sangrado mesentérico, de forma que en la segunda laparotomía se le resecaron un tumor yeyunal, el apéndice cecal y un segmento del colon, así como uno de los tumores cutáneos. Resultados: El estudio histológico mostró una intensa hiperplasia neuromatosa en la pared del segmento del colon, así como en el apéndice cecal. El tumor yeyunal estaba constituido por haces de células fusiformes agrupados en fascículos, con globos hialinos y vasos dilatados, que expresaban vimentina, actina de músculo liso y antígeno CD34. El estudio ultraestructural evidenció la presencia de fibras skeinoid. El tumor cutáneo resultó un neurofibroma. La paciente falleció a los dos días, siendo diagnosticada de enfermedad de von Recklinghausen. Conclusión: La afectación intestinal en los casos de neurofibromatosis puede descubrirse de forma accidental. Son características la presencia de hiperplasia neuromatosa y de neoplasias estromales, las cuales pueden mostrar fibras skeinoid. Rev Esp Patol 1999; 32(2): 175-180.

Palabras clave: Enfermedad de von Recklinghausen - Tracto gastrointestinal - Tumor estromal - Fibras *skeinoid* - Neurofibromatosis - Microscopía electrónica - Inmunoquímica

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo I o enfermedad de von Recklinghausen se caracteriza por manchas en la piel de tipo café con leche, neurofibromas cutáneos y nódulos pigmentados de Lisch en el iris. Se hereda de forma autosómica dominante, aunque la mitad de los casos nuevos corresponden a mutaciones espontáneas, sin historia familiar. Los enfermos pueden desarrollar, además, alteraciones neurológicas, esqueléticas y cardíacas, y una gran cantidad de tumores asociados. Las manifestaciones gastrointestinales varían de un caso a otro, incluso en los miembros de una misma familia, describiéndose varias: hiperplasia de los plexos nerviosos, tumores estromales gastrointestinales, tumores carcinoides, y un grupo misceláneo (1, 2). Los tumores estromales parecen exhibir características parciales de diferenciación muscular lisa, con interesantes hallazgos ultraestructurales e inmunohistoquímicos (3, 4).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Historia clínica

La paciente, una mujer de 63 años, fue intervenida para realizar nefrectomía derecha a causa de una hidronefro-

sis. La enferma tenía manchas café con leche en la piel y varios tumores cutáneos. El postoperatorio se complicó con sangrado a nivel del mesocolon, teniendo que ser reintervenida. Se encontró un hematoma mesocólico y un tumor yeyunal en el borde antimesentérico. Se resecaron éste, el apéndice cecal, el segmento de colon con hematoma, y un tumor de piel de los muchos que tenía. La evolución fue tormentosa y falleció a los dos días.

Anatomía patológica

El tumor yeyunal medía $2,5 \times 2 \times 2$ cm (Fig. 1) y su superficie de corte era sólida, de aspecto mesenquimal, con áreas hemorrágicas. Histológicamente estaba constituido por células fusiformes organizadas en fascículos, con abundantes vasos dilatados, muchos de los cuales mostraban hialinización de sus paredes, y, cercanos a ellos, se entremezclaban áreas con degeneración mixoide. En varios puntos se encontraban hematíes extravasados, así como cierta disposición en empalizada de sus núcleos (Fig. 2), que le daba cierto aspecto neurogénico. Entre las células fusiformes se encontraban abundantes globos hialinos PAS+ (Fig. 3). No había atipias ni mitosis. En el estudio inmunohistoquímico con desenmascaramiento antigénico (5), se encontró intensa expresión de CD34 (Fig. 4), vimentina y actina de músculo liso. La pro-

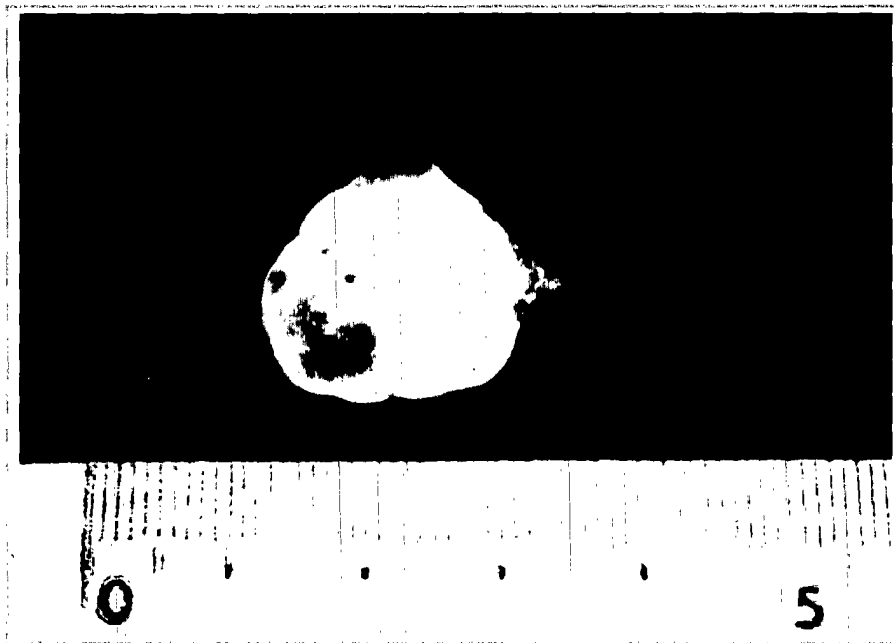


Figura 1. Superficie de corte del tumor yeyunal. Véanse el aspecto de tumor mesenquimal y las áreas con hemorragia.



Figura 2. Nótese cierta tendencia a la formación de empalizada nuclear (original, HE $\times 40$).

teína S-100 fue negativa, así como la desmina, con excelente control interno de vasos. En el estudio ultraestructural se encontraron abundantes fibras de forma curva, que formaban como madejas (*skein*) (Figs. 5 y 6) con una periodicidad comprendida entre los 38 y 48 nm, correspondientes a los glóbulos hialinos vistos en la histología, y sin formación de cuerpos densos ni otras características de músculo liso.

En el segmento de colon resecado se encontró hiperplasia neuromatosa de carácter segmentario, fundamentalmente del plexo mientérico. En el apéndice cecal la hiperplasia era muy llamativa, formando un acúmulo en la punta (Fig. 7) intensamente positivo para S-100 y mostrando células ganglionares grandes.

El tumor cutáneo estaba constituido por células alargadas sin atipias ni mitosis, con morfología de neurofibroma cutáneo, positivas para S-100. Se encontró expresión de CD34 en células peritumorales, pero no en las propias del neurofibroma.

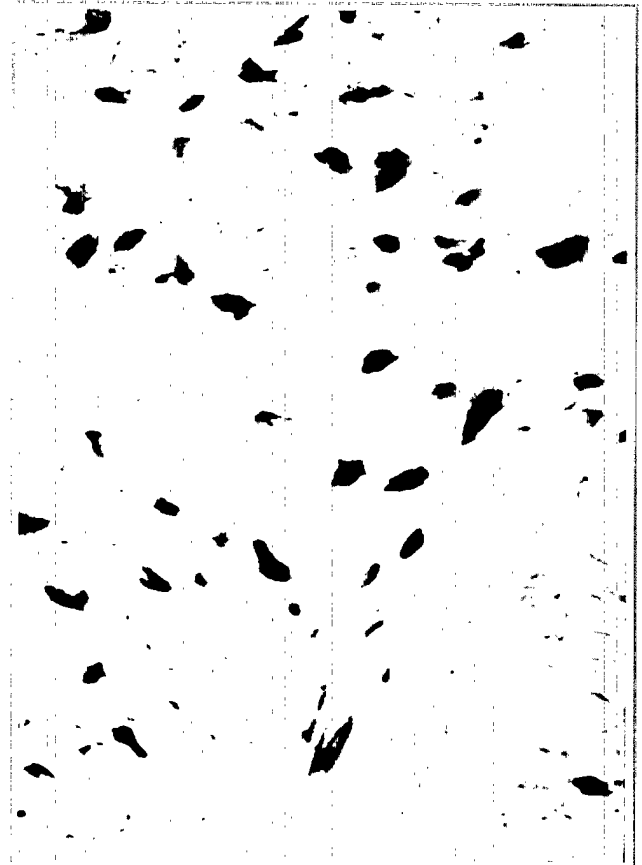


Figura 3. Fig. 2 con mayor detalle, mostrando los globos hialinos intercelulares (original, PAS $\times 400$).

El diagnóstico final fue de enfermedad de Von Recklinghausen, con manifestaciones cutáneas típicas, hiperplasia neuromatosa intestinal y tumor yeyunal estromal con fibras de tipo *skeinoid*.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis es una enfermedad clínicamente heterogénea, describiéndose hasta ocho tipos diferentes, si bien los 1 y 2 parecen los más relevantes. Son dos entidades genéticamente diferentes. El gen de la neurofibromatosis tipo 1 se localiza en el cromosoma 17 (6). Este gen codifica una proteína (neurofibromina) que interacciona con la p21ras (7), es decir, forma parte de los genes supresores tumorales. Las proteínas ras son ligadoras de GTP, y muchas neoplasias humanas contienen versiones mutadas de ellas, causando una activación mitogénica anómala. La neurofibromatosis tipo 2, me-



Figura 4. Expresión de CD34 en las células fusiformes (inmuno-peroxidasa contrateñida con hematoxilina, original HE $\times 100$).



Figura 5. Véanse los ovillos de fibras *skeinoid* (microscopía electrónica, original $\times 20.250$).

nos frecuente, se caracteriza por schwannomas bilaterales del nervio acústico, manchas café con leche, a veces tumores cutáneos, meningiomas y gliomas, y ausencia de lesiones hamartomatosas en el iris. El gen implicado en ella radica en el cromosoma 22. Su proteína interviene en la interacción de la membrana con el citoesqueleto, y, al igual que el gen anterior, pertenece a la familia de los genes supresores.

Las alteraciones de la motilidad gastrointestinal ocurren en el 10% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1. En los casos floridos se produce un incremento en el número de fibras nerviosas en ambos plexos, submucoso y mientérico (1), más bien en parches que de forma difusa. En ocasiones, es tan intensa que dan la impresión de neurofibromas intramurales pequeños, como pudimos apreciar en la punta del apéndice cecal de nuestro caso. La proliferación de fibras nerviosas puede acompañarse de un incremento de las células ganglionares en el plexo mientérico y de hipertrofia de la capa muscular. En ocasiones,

la propia mucosa resulta afectada. Estas alteraciones histológicas pueden encontrarse también en el síndrome MEN 2b y en la enfermedad de Crohn, y afectar a todo el tubo digestivo, incluido el esófago.

Con todo, las manifestaciones gastrointestinales más frecuentemente publicadas en la neurofibromatosis tipo 1 son los tumores estromales (1), sobre todo de los tramos más superiores, que provocan obstrucción o sangrado. Los más característicos son los neurofibromas plexiformes, habitualmente subserosos o mesentéricos. También se pueden encontrar leiomiomas, leiomiomas y schwannomas malignos. Una proporción importante de tumores estromales siguen mostrando características de diferenciación poco claras, tumores que muestran rasgos incompletos de músculo liso y de tumores neurogénicos. Min (8, 9) describió un grupo de tumores estromales con globos hialinos intercelulares, PAS+, que en el estudio ultraestructural correspondían a marañas de fibras curvilíneas (ovillo de hilo) a las que denominó fibras *skeinoid*. Éstas



Figura 6. Fig. 5. con mayor detalle (original, $\times 30.000$).

mostraban periodicidad de bandas alternantes de densidad entre 41 y 48 nm. El propio Min y Balaton (10) describieron varios casos asociados a neurofibromatosis tipo 1, enfatizando el valor de la microscopía electrónica. Estas fibras representarían un marcador de origen neurogénico. Casi simultáneamente, Walsh y Bodurtha (11) publicaron

el caso de un paciente con neurofibromatosis que tenía varios tumores estromales en yeyuno, con negatividad para S-100 y, aunque no encontraron fibras *skeinoid*, la histología manifiesta es similar, y propusieron un origen a partir del plexo mientérico de Auerbach. Diversos autores han publicado casos de tumores estromales con



Figura 7. Hiperplasia neuromatosa de la punta del apéndice cecal (original, HE $\times 40$).

fibras *skeinoid* no asociados a neurofibroma (12, 13). García-Rostán y cols. (12) no encontraron expresión de marcadores musculares, S-100, ni CD34, y hacen hincapié en el diagnóstico diferencial con los GANT, con los que podrían compartir origen. En cambio, los dos casos de Pereda y cols. mostraron una intensa expresión de CD34. Si fuese constante la expresión de actina de músculo liso y CD34, con negatividad para S-100, podría pensarse que, en realidad, se trata de tumores miofibroblásticos, con la marca ultraestructural de las fibras *skeinoid*.

Los enfermos con neurofibromatosis también pueden desarrollar tumores carcinoides duodenales, característicamente con morfología glandular, cuerpos de psamoma y producción de somatostatina (carcinoides psamomatosos).

En resumen, los enfermos con neurofibromatosis pueden desarrollar pequeños tumores estromales intestinales, muchos de los cuales mostrarán fibras *skeinoid* en la ultraestructura. En el inmunofenotipo, suele ser constante la negatividad para desmina, actina muscular y proteína S-100, siendo variable la expresión de CD34 y actina muscular lisa. El tiempo dirá si realmente son marcadores de diferenciación neurogénica.

BIBLIOGRAFÍA

- Fuller CE, Williams GT. *Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease)*. *Histopathology* 1991; 19(1): 1-11.
- Burke AP, Sobin LH, Shekitka K, Federspiel BH, Helwig EB. *Somatostatin-producing duodenal carcinoids in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis*. *Cancer* 1990; 65: 1591-1595.
- Schältenbrand JD, Appelman HD. *Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation*. *Hum Pathol* 1984; 15: 229-232.
- Ishida T, Wada I, Horiuchi H, Oka T, Machinami R. *Multiple small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers in association with neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen's disease)*. *Pathol Int* 1996; 46(9): 689-695.
- Medina M. *Combinación de microondas y presión en inmunohistoquímica*. *Rev Esp Patol* 1997; 30(1): 67-68.
- Marchuk DA, Saulino AM, Tavakoli R y cols. *cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: Complete sequence of the NF1 gene product*. *Genomics* 1991; 11(4): 931-940.
- Martin GA, Viskochil D, Bollag G y cols. *The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21*. *Cell* 1990; 63(4): 843-849.
- Min KW. *Skeinoid fibers: An ultrastructural marker of neurogenic spindle cell tumors*. *Ultrastruct Pathol* 1991; 15: 603-611.
- Min KW. *Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations*. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(2): 145-155.
- Min KW, Balaton AJ. *Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers in neurofibromatosis: Report of four cases with ultrastructural study of skeinoid fibers from paraffin blocks*. *Ultrastruct Pathol* 1993; 17: 307-314.
- Walsh NMG, Bodurtha A. *Auerbach's myenteric plexus. A possible site of origin for gastrointestinal stromal tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis*. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 522-525.
- García-Rostán GM, Montes Díaz M, García Bragado F. *Jejunal stromal tumor with skeinoid fibers or myenteric plexoma: A case report*. *Pathol Int* 1997; 47: 794-800.
- Pereda E, Ereño C, Fernández-Larrinoa A, Uliarte A, López JJ. *Small intestinal stromal tumour with skeinoid fibers. Immunohistochemical study of two cases with CD34 expression*. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996; 44(2-3): 125-128.