

CONTENIDO	POSTERS
▶ Abstract	
▶ PDF	
▶ Comentarios	
▶ Título	HEMANGIOBLASTOMA EXTRACEREBELOSO. UNA NUEVA TEORÍA HISTOGENÉSICA.
▶ Resumen	
▶ Introducción	
▶ Material	<i>Carmelo Cebrián García; Javier Ortego Fdez. de Retana; M^a José Morollón; Fernando Ruiz Marcuello.</i>
▶ Resultados	<i>Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.</i>
▶ Discusión	
▶ Conclusiones	IV-CVHAP 2001 PÓSTER-E - 076
▶ Referencias	Fecha recepción: 19/03/2001 Fecha publicación: 17/06/2001
▶ Imágenes	Evaluación: Ver "Taller de Peritoneo y Retroperitoneo"

RESUMEN

El Hemangioblastoma (HB) es un tumor de histogénesis incierta, del que prácticamente no se reconoce otra localización más que el cerebelo, con frecuencia asociado a la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL). Presentamos un caso de HB extracerebeloso presacro en un hombre joven sin conocida enfermedad de VHL que reúne características típicas de este tumor como son su buena delimitación, degeneración quística y comportamiento benigno. Microscópicamente está integrado por una rica red anastomosante de vasos sanguíneos de diferentes calibres, de ahí su tradicional clasificación como neoplasia de origen vascular, junto a una célula estromal, epitelioide, de amplio citoplasma eosinófilo, ocasionalmente vacuolado o espumoso, probablemente el único elemento neoplásico. Las distintas teorías de su histogénesis han barajado, además de una naturaleza vascular, un origen glial o neural, neuroectodérmico, epitelial y fibrohistiocitario. A tenor de nuestros hallazgos, proponemos un doble origen de este tumor que además supone un origen extracerebeloso con una frecuencia seguramente mayor a la que le otorga la literatura. Junto al cuadro microscópico descrito, destaca la

presencia de múltiples pequeños troncos nerviosos que se evidencia con la proteína S-100, y una segunda población de células de menor tamaño, Actina + y probablemente reactiva. El primer dato hace suponer un posible origen a partir de troncos nerviosos, incluso aunque no sean aparentes macroscópicamente, de ahí la positividad de la proteína S-100, y por ello hace posible que se desarrolle el tumor en toda localización donde haya troncos nerviosos, resultando con una frecuencia mayor en partes blandas de lo que se cree. Es posible que no se le tenga en cuenta en el diagnóstico diferencial y puede quedar diagnosticado como sarcoma de bajo grado. El segundo dato supone que la segunda población celular sería de origen miopericitario y respondería a un posible estímulo angiogénico.

Palabras clave: hemangioblastoma | extracerebeloso | neura | miopericitario

IMÁGENES

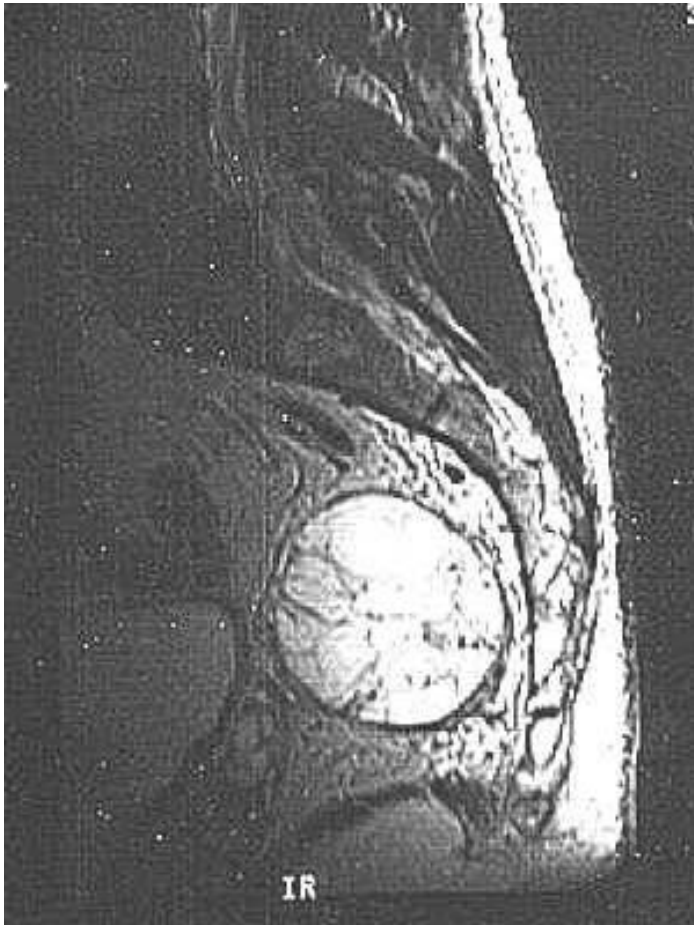


Figura 1

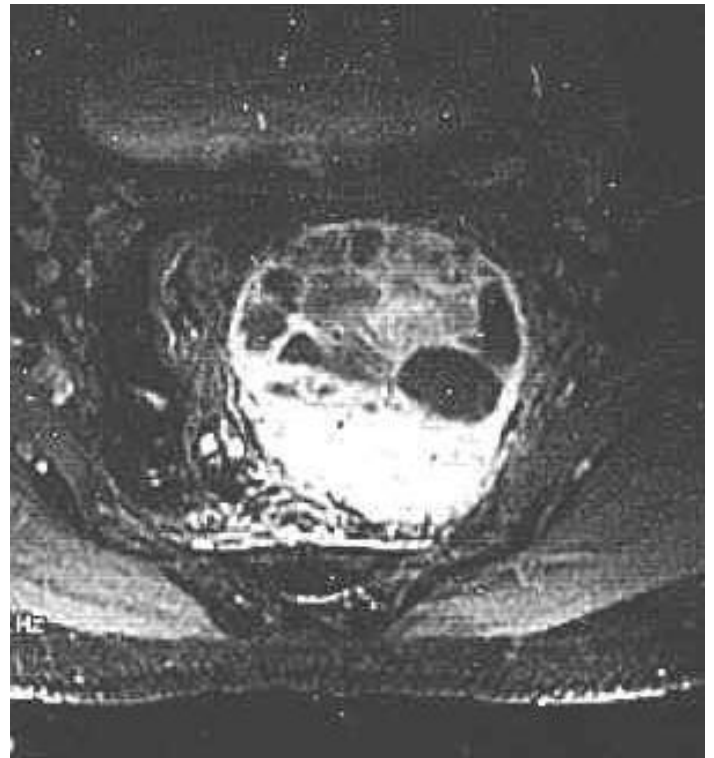


Figura 2

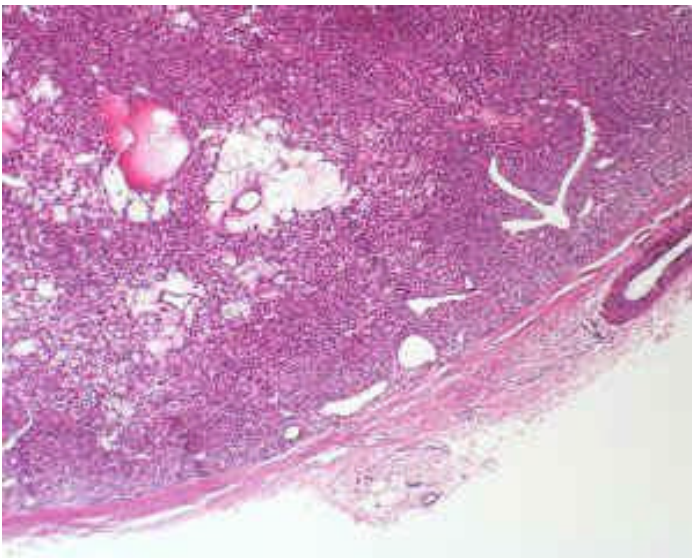


Figura 3

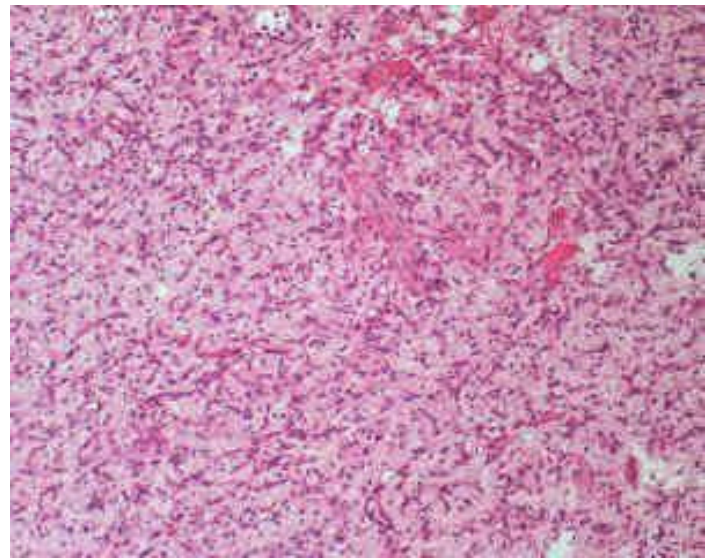


Figura 4

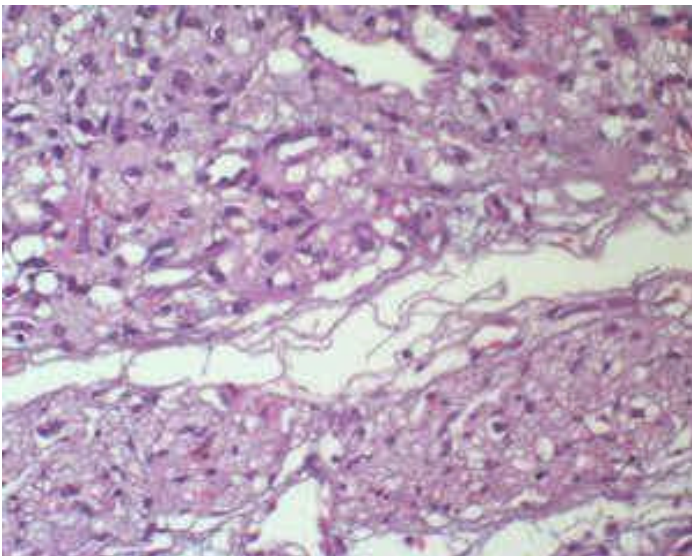


Figura 5

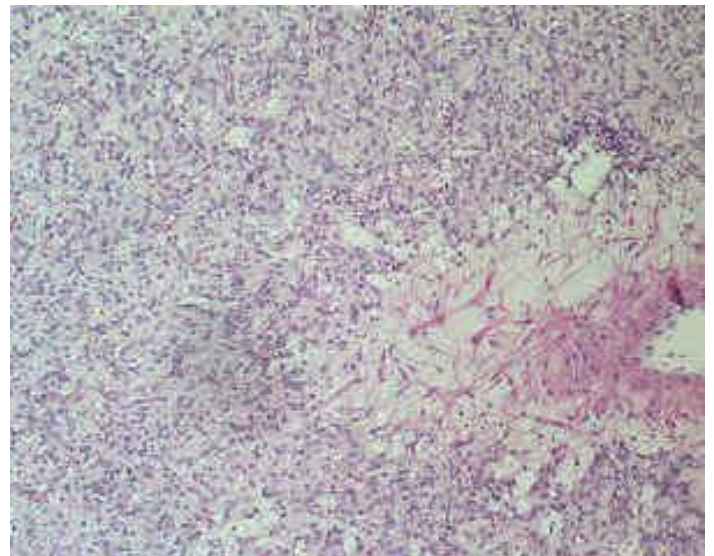


Figura 6

Figura 7: Los pequeños troncos nerviosos incluidos en el seno del tumor y la célula

Figura 7

Figura 8: Positividad de Actina específica de músculo liso en paredes vasculares y en una población celular difusa de probable origen reactivo o inducido.

Figura 8

INTRODUCCIÓN

El hemangioblastoma es un tumor de histogénesis incierta cuya principal y casi única localización reconocida es el cerebelo. El hallazgo de un caso extracerebeloso resulta una rara circunstancia y por esa razón no entra en el diagnóstico diferencial de los tumores o sarcomas de partes blandas. Presentamos un caso de hemangioblastoma retroperitoneal, presacro, no asociado a la enfermedad de Von Hippel-Lindau y junto a sus hallazgos patológicos e inmunohistoquímicos, proponemos una nueva teoría histogénica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Varón de 32 años de edad sin antecedentes de interés que consulta al traumatólogo por presentar dolor sordo en la región sacra de varios meses de evolución. El estudio radiológico convencional de rutina fue anodino. Se prescribió tratamiento sintomático con antiinflamatorios sin encontrar mejoría de la sintomatología. Con el estudio de Resonancia Magnética se demostró un tumor presacro multiquístico, de 55 mm de diámetro, con apariencia de benignidad, localizado detrás de la vejiga urinaria y desplazando el recto a la izquierda, sin aparente relación con estructuras vecinas (**Figura 1** y **Figura 2**). La ecografía abdominal confirmó la impresión de benignidad. Al paciente se le practicó una tumorectomía mediante una laparotomía infraumbilical media. Se encontró una masa encapsulada en región presacra, sin apreciarse nódulos linfáticos ni afectación de tejidos vecinos. El tumor se extirpó completamente y el curso postoperatorio fue favorable.

En el laboratorio, se recibió una pieza ovoidea, de 5 cm de diámetro mayor, con una superficie externa rugosa grisácea. Al corte, está rodeada por una cápsula y muestra abundantes cavidades quísticas de contenido seroso marrón. Las zonas sólidas eran amarillas, la mayor de ellas con un diámetro máximo de 2,2cm.

Láminas del tumor fueron fijadas en formalina y embebidas en parafina para el estudio histológico de rutina y el inmunohistoquímico. La inmunotinción se realizó por el método de peroxidasa-antiperoxidasa, usando anticuerpos antivimentina, Enolasa neuronal específica, Cromogranina A, Proteína S-100, Actina específica de músculo liso, panqueratina AE1-AE3, CAM 5.2, Antígeno epitelial de membrana, Factor VIII, Proteína ácida glial fibrilar, Desmina, Fosfatasa alcalina placentaria, HMB-45, VIP, Gastrina, Somatostatina, Serotonina, Sinaptofisina, Neurofilamentos, CD 68 y Mib-1.

Microscopía: La tumoración tiene unos límites bien definidos por una delgada lámina de tejido fibroso o pseudocápsula que contiene vasos nutricios (**Figura 3**). Las zonas sólidas están constituidas por una sábana celular de crecimiento difuso (**Figura 3** y **Figura 4**), sin diferenciación estructural aparente, con espacios quísticos de localización preferentemente perivascular, ocupados por edema o una sustancia proteinácea eosinófila (**Figura 3**). La población celular es doble, la más numerosa es de hábito epitelioides, de límites bien definidos y amplio citoplasma eosinófilo, con frecuente cambio vacuolado o espumosa (**Figura 4** y **Figura 5**). El núcleo de esta célula con frecuencia muestra aumento de tamaño, hipercromasia, irregularidades del contorno y nucleolo patente, circunstancias que se atribuyen a cambio degenerativo (**Figura 5**). La segunda célula presente en menor número, es de escaso citoplasma eosinófilo y núcleo anodino. El índice mitótico es escaso o nulo. El tumor muestra una intensa vascularización. Hay vasos redondeados u ovoides con pared muscular, uno de ellos presenta un desflecamiento de células de su pared muscular que se mezcla imperceptiblemente con la masa celular (**Figura 6**), y otros constan de hendiduras irregulares revestidas por endotelio. Algunas células estromales tienen una pseudoluz citoplasmática con hematíes (**Figura 5**). Ocasionalmente se observan pequeños troncos nerviosos difusamente distribuidos entre la masa celular y en el espesor de la cápsula (**Figura 4** y **Figura 5**). Dispersas hay escasas células inflamatorias, con un importante componente de mastocitos. No hay tejido hematopoyético.

Estudio inmunohistoquímico: Resultaron difusamente positivas la Vimentina, Enolasa neuronal específica y la Cromogranina A, ésta última débilmente. La proteína S-100 era captada por los pequeños troncos nerviosos englobados y por la célula epitelioides espumosa (**Figura 7**). Por último, la Actina específica de músculo liso era positiva en la célula de menor tamaño (**Figura 8**). Resultaron negativas en las células proliferantes: panqueratina AE1-AE3, CAM 5.2, EMA, Factor VIII, Proteína ácida glial fibrilar, Desmina, Fosfatasa alcalina placentaria, HMB-45, VIP, Gastrina, Somatostatina, Serotonina, Sinaptofisina, Neurofilamentos y CD 68. El Ki 67 era captado ocasionalmente en los núcleos de células proliferantes, tanto endoteliales como del estroma, y en ningún caso por los núcleos de aspecto más abigarrado, por lo que se los interpretó como de carácter degenerativo o regresivo.

El hemangioblastoma es un tumor propio de adultos jóvenes o de edad media, con un moderado predominio masculino. Aunque en la mayor parte de los casos se presenta de manera esporádica (75-80%), puede encuadrarse dentro del complejo de la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), en la que constituye la alteración más característica. Esta enfermedad se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante y asocia además: angiomas retinianos; quistes y carcinoma corticorrenales y pancreáticos; feocromocitoma adrenal y cistadenoma papilar de epidídimo. En parientes de pacientes con la enfermedad, se han visto angiomas y quistes de hígado, bazo o pulmón; adenoma y carcinoma hepatocelular; paragangliomas; tumores endocrinos tiroideos, de páncreas y tracto gastrointestinal; neoplasias neuroepiteliales centrales; siringomielia...Se ha hecho una subdivisión de la enfermedad de VHL según la presencia o ausencia de feocromocitoma, respectivamente tipos 2 y 1.

Existe una base genética para el hemangioblastoma y la enfermedad de VHL: diversas mutaciones en un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 3p25-26. Se ha propuesto la investigación de este dato en afectados y familiares, junto a la radiología y clínica para determinar el diagnóstico y la necesidad del seguimiento para detectar tumores con la mayor precocidad, al menos en pacientes con menos de 50 años de edad, debido al bajo riesgo de enfermedad de VHL después de esa edad (1, 2). No se ha encontrado una mutación específica, pero sí existe cierta correlación, ya que la delección completa o parcial del gen exhibe un fenotipo con preponderancia del hemangioblastoma, y el tipo 2 tiene mutaciones sin sentido mientras que la mayoría del tipo 1 están afectados por delecciones o mutaciones terminales prematuras (3). Sin embargo, en un 20% de familias con enfermedad de VHL o en hemangiomas solitarios no se demuestran delecciones o mutaciones, lo que puede ser explicado por mosaicismo somático o genes adicionales responsables.

Su localización más frecuente y característica es el cerebelo, aunque hay otras múltiples localizaciones reconocidas de mucha menor relevancia, como son: cordón y médula espinal, nervio óptico, raíces espinales, hemisferios cerebrales, meninges cráneo-espinales y retina. Sin embargo, se han publicado casos periféricos como el hígado y pulmones, páncreas, riñón, vejiga urinaria, nervios periféricos como el radial y el ciático, y en las raíces espinales y cola de caballo, e incluso en la misma localización retroperitoneal l presacra, como es nuestro caso. Como está referido en la literatura (4), se ha propuesto que salvo el hepático, todos parecen estar en relación con nervios, que incluso pueden no ser aparentes microscópicamente, como es nuestro caso y esto enlaza con las teorías histogénicas.

El origen de la célula tumoral, hasta el momento es desconocido. Se ha propuesto diversas teorías. Inicialmente se le clasificó como tumor vascular, a pesar de ser la célula tumoral negativa para marcadores de estirpe endotelial como el Factor VIII y Ulex europaeus. Se ha reivindicado la

naturaleza angiogénica del tumor mediante un estudio de ultraestructura (5) y que por otro lado reconoce la heterogeneidad de la célula tumoral. El origen glial o neural se descarta por la negatividad de marcadores propios como la PAGF y Neurofilamentos, atribuyendo a neuronas atrapadas la positividad focal. Se ha barajado ampliamente el origen neuroectodérmico o neuroendocrino ante la reiterada positividad de la Proteína S-100, la Enolasa neuronal específica y otros neuropéptidos, unido a su supuesta localización exclusiva en el sistema nervioso central. Menos defendible es el origen epitelial indicado por la positividad ocasional de las citoqueratinas, ya que incluso el EMA resulta negativo. En otros estudios, la positividad para el Factor XIII parece vincularlo con un origen fibrohistiocitario. Más recientemente (6) se ha demostrado expresión en la célula estromal de Transretinina y Transferrina, con lo que podría originarse a partir del epitelio de los plexos coroideos embrionarios, pero esto entra en contradicción con su localización extracerebral. Por último, se baraja el origen miofibroblástico o miopericitario apoyados en la positividad para la Calponina (4). En nuestro caso, hemos encontrado una doble población celular con un perfil antigénico diferenciado. Por un lado, una célula de escaso citoplasma eosinófilo que capta la actina en su citoplasma (no referido hasta ahora en la literatura), y por otro lado, la clásica célula epitelioide, de citoplasma ocasionalmente vacuolado y núcleo más grande, responsable de la captación tumoral de la Proteína S-100.

Una interpretación posible de estos hallazgos sería considerar la célula epitelioide como la única tumoral, mientras que las células Actina positivas serían inducidas por un estímulo angiogénico como ya se ha propuesto (7). En nuestro caso hemos encontrado un vaso bien configurado que desfleca sus células de músculo liso que parecen mezclarse imperceptiblemente con las restantes células del estroma tumoral, lo que estaría en favor de un doble origen, con participación de una célula de citoplasma más amplio S-100 + de origen neural y la célula miopericitaria de menor tamaño Actina +. Con el Ki 67 se ha demostrado capacidad aumentada en ambos casos.

La presencia de pequeños troncos nerviosos en un tumor, aunque sin relación macroscópica aparente con troncos nerviosos, permite suponer su origen en el seno de un nervio, explicando la positividad de la Proteína S-100 y el origen neuroectodérmico, al menos parcial de tumor. La última afirmación supone que es posible el origen fuera del sistema nervioso central como queda demostrado con este y otros ejemplos, y nos lleva a considerar la posibilidad de que este tumor sea en realidad de localización extraneural con una frecuencia mayor a la que se le concede en la literatura, y que otros casos sean diagnosticados como sarcomas de bajo grado, etc, sin llegar a barajar la posibilidad del hemangioblastoma. Otra posibilidad sería que en realidad se tratara de un tumor fase degenerativa de otra neoplasia.

El pronóstico es benigno, con curación tras resección, aunque puede haber recurrencias, fundamentalmente en los enmarcados dentro de la enfermedad de VHL, circunstancia por la que se le da una mayor morbilidad en estos casos, debido a la multifocalidad (8).

NOTAS AL PIE DE PÁGINA:

Correspondencia: Carmelo Cebrián García. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza. mailto:cebriancia@terra.es

REFERENCIAS

1. Hes FJ, McKee S, Taphoorn MJ, Rehal P, van Der Luijt RB, McMahon R, van Der Smagt JJ, Dow D, Zewald RA, Whittaker J, Lips CJ, MacDonald F, Pearson PL, Maher ER. Cryptic von Hippel-Lindau disease: germline mutations in patients with haemangioblastoma only. *J Med Genet.* 2000 Dec;37(12):939-43.
2. Hes F, Zewald R, Peeters T, Sijmons R, Links T, Verheij J, Matthijs G, Leguis E, Mortier G, van der Torren K, Rosman M, Lips C, Pearson P, van der Luijt R. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. *Hum Genet.* 2000 Apr;106(4):425-31.
3. Friedrich CA. Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. *Cancer.* 1999 Dec 1;86(11 Suppl):2478-82. Review.
4. Fanburg-Smith JC, Gyure KA, Michal M, Katz D, Thompson LD. Retroperitoneal peripheral hemangioblastoma: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2000 Apr;4(2):81-7.
5. Lach B, Gregor A, Rippstein P, Omulecka A. Angiogenic histogenesis of stromal cells in hemangioblastoma: ultrastructural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol.* 1999 Sep-Oct;23(5): 299-310.
6. Bleistein M, Geiger K, Franz K, Stoldt P, Schlote W. Transthyretin and transferrin in hemangioblastoma stromal cells. *Pathol Res Pract.* 2000;196(10):675-81.
7. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, Laughner E, Simons JW, Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer.* 2000 Jun 1;88(11):2606- 18.
8. Gasparetto EL, Faoro LN, Reis Filho JS, Torres LF. [Haemangioblastomas: clinical, epidemiological and pathological findings in 14 cases]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000 Jun;58(2A):310-4. Portuguese.