

COMUNICACIÓN

Reporte de caso: Estesioneuroblastoma en un equino

Case report: Esthesioneuroblastoma in an equine

Ricardo Javier Piñeros Duque^{1,5}, Carlos Adolfo Salazar Latorre²,
Carlos Alberto Venegas Cortes³, Jessika Paola Galindo Rodriguez¹,
Marie-Odile Benoit-Biancamano⁴

RESUMEN

El estesioneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio es un tumor de carácter maligno y se deriva del neuroepitelio olfatorio, poco frecuente en especies domésticas y en particular en equinos. El presente reporte corresponde a un paciente equino de 13 años que presentó enfermedad respiratoria crónica con dos años de evolución y en cuyo periodo desarrolló proptosis unilateral. En la necropsia se encontró masa intracraneal de consistencia blanda, parcialmente delimitada en la región aboral dentro de la cavidad nasal izquierda, que se extendió comprometiendo parcialmente los huesos, preesfenoides, etmoides y estructuras membranosas en la región etmoidal y orbital, causando la protrusión parcial del globo ocular y compresión rostro aboral del hemisferio cerebral izquierdo, lesiones secundarias en la tuberosidad maxilar, fosa pterigopalatina y bolsa gutural. Los hallazgos microscópicos correspondieron a un proceso neoplásico de origen neuroendocrino, cuyas células se disponen en nidos soportadas y separadas por fino estroma fibrovascular. El proceso neoplásico se confirmó por métodos inmunohistoquímicos (IHQ) y de histoquímica (HQ), en donde las células tumorales se marcaron positivamente mediante anticuerpos contra sinaptofisina, antígeno de la pro-

¹ Laboratorio de Patología, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Programa de Medicina Veterinaria, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia

² Clínica de Grandes Animales, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Programa de Medicina Veterinaria, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia

³ Laboratorio de Anatomía, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Programa de Medicina Veterinaria, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia

⁴ Departamento de Patología y Microbiología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Montreal, Montreal, Canadá

⁵ E-mail: rjpineros@unisalle.edu.co

Recibido: 20 de enero de 2020

Aceptado para publicación: 6 de noviembre de 2020

Publicado: 23 de febrero de 2021

teína S-100, enolasa neuroespecífica (NSE) y cromogranina A. Con tinción Grimelius se identificaron células argirófilas-argentafines. Con base a los hallazgos macroscópicos, microscópicos y la utilización de IHQ y HQ se estableció la presencia de esthesioneuroblastoma.

Palabras clave: esthesioneuroblastoma, neuroblastoma olfatorio, inmunohistoquímica, histoquímica

ABSTRACT

Esthesioneuroblastoma or olfactory neuroblastoma is a malignant tumor and is derived from the olfactory neuroepithelium, rare in domestic species and particularly in equines. The present report corresponds to a 13-year-old equine patient who presented chronic respiratory disease with two years of evolution and in which period developed unilateral proptosis. At necropsy, an intracranial mass of soft consistency was found, partially delimited in the aboral region within the left nasal cavity, which extended, partially compromising the bones, presphenoids, ethmoids and membranous structures in the ethmoidal and orbital region, causing the partial protrusion of the eyeball and face compression of the left cerebral hemisphere, secondary lesions in the maxillary tuberosity, pterygopalatine fossa and guttural pouch. The microscopic findings corresponded to a neoplastic process of neuroendocrine origin, whose cells are arranged in supported nests and separated by a fine fibrovascular stroma. The neoplastic process was confirmed by immunohistochemical (IHC) and histochemical (HQ) methods, where the tumor cells were positively marked by antibodies against synaptophysin, S-100 protein antigen, neurospecific enolase (NSE) and chromogranin A. Stained Grimelius argyrophil-argentaphin cells were identified. Based on the macroscopic and microscopic findings and the use of IHQ and HQ, the presence of esthesioneuroblastoma was established.

Key words: esthesioneuroblastoma, olfactory neuroblastoma, immunohistochemistry, histochemistry

INTRODUCCIÓN

El esthesioneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio es una neoplasia maligna de cavidad nasal poco común en el hombre y en los animales domésticos (Dungworth *et al.*, 1999; Pospischil y Dahme, 2010). En Medicina Veterinaria se ha reportado en caninos, felinos, equinos y bovinos y su presentación corresponde al 3% de los tumores intranasales (Döpke *et al.*, 2005). Clínica-mente se describe epistaxis unilateral, descarga nasal, anorexia, estornudos y signos neurológicos como cambios de comportamiento, ataxia y

paresia (Malinowski, 2006; Brosinski *et al.*, 2012) que se producen por la invasión de la neoplasia al sistema nervioso central (SNC) (Dungworth *et al.*, 1999; Maxie, 2015).

Macroscópicamente, es una neoplasia de aspecto polipoide, de superficie lisa y de color entre marrón y gris (Dungworth *et al.*, 1999; Maxie, 2015). Son localmente invasivas que a menudo destruyen los cornetes nasales y se extienden a través de las placas cribiformes, siendo observadas por lo general en la corteza cerebral (Döpke *et al.*, 2005; Maxie, 2015). En cuanto a la apariencia histológica, está compuesto por neuroblastos originados



Figura 1. Equino de 13 años mostrando proptosis izquierda y mal estado corporal general

del neuroepitelio olfatorio (Dungworth *et al.*, 1999; Brosinski *et al.*, 2012). Las células neoplásicas poseen escaso citoplasma eosinofílico, núcleos entre redondeados a ovoides con un pequeño nucléolo en su interior (Maxie, 2015), pleomorfismo nuclear moderado, alta actividad mitótica, áreas de necrosis y una matriz neurofibrilar (Brosinski *et al.*, 2012).

Histológicamente, el neuroblastoma olfatorio es difícil de diferenciar de otras neoplasias de la cavidad nasal, como carcinomas neuroendocrinos, adenocarcinomas pobremente diferenciados, rhabdomyosarcomas o melanomas amelánicos (Hara *et al.*, 2002). La presencia de áreas pálidas alrededor de los vasos sanguíneos y la formación de rosetas son consideradas características diagnósticas útiles (Meuten, 2017); sin embargo, su presencia es variable y probablemente especie-dependiente, pues son esporádicamente observadas en caninos (Yamate *et al.*, 2006) y de hallazgo frecuente en felinos (Maxie, 2015).

Histológicamente, el diagnóstico se hace mediante la presencia de neurofibrillas entre las células con rosetas de Howmer-Wright (Simon *et al.*, 2000; Ansari *et al.*, 2013). Inmunohistoquímicamente, las células neoplásicas del neuroblastoma olfatorio pueden ser positivas a marcadores neuronales y gliales como la enolasa neuronal específica (NSE), sinaptofisina y la proteína del neurofilamento, aunque en este momento no existe un patrón completo y consistente del panel de marcadores útiles para el diagnóstico de esta neoplasia en animales (Brosinski *et al.*, 2012). El presente reporte describe las características clínicas y los hallazgos macroscópicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos de un neuroblastoma olfatorio diagnosticada en un equino adulto.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

A la Clínica de Grandes Animales de la Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia, es remitido un equino macho de 13 años, de raza Appaloosa por Silla Argentina, color castaño, que presentaba exoftalmia izquierda y secreción nasal mucopurulenta ipsilateral (Figura 1). En la historia clínica el animal se encontró que había sido sometido dos años atrás a tratamientos antibióticos con dosis no reportadas por un periodo de tres meses debido a un proceso de las vías respiratorias altas, diagnosticado como linfadenitis abscedativa. La secreción nasal mucopurulenta continuó hasta la presentación de la proptosis del globo ocular izquierdo.

Al examen clínico, los hallazgos anormales fueron exoftalmia y secreción nasal mucopurulenta unilateral izquierda. Como diagnósticos diferenciales se incluyeron gurma bastarda, tumor de las vías aéreas y sinusitis primaria o secundaria. Se realizó radiografía de cabeza, observándose un área radiolúcida en la región periapical del molar II superior y una masa radio opaca que abarcaba desde el seno frontal hasta el seno maxilar causal y ventral hasta el cornete etmoidal.

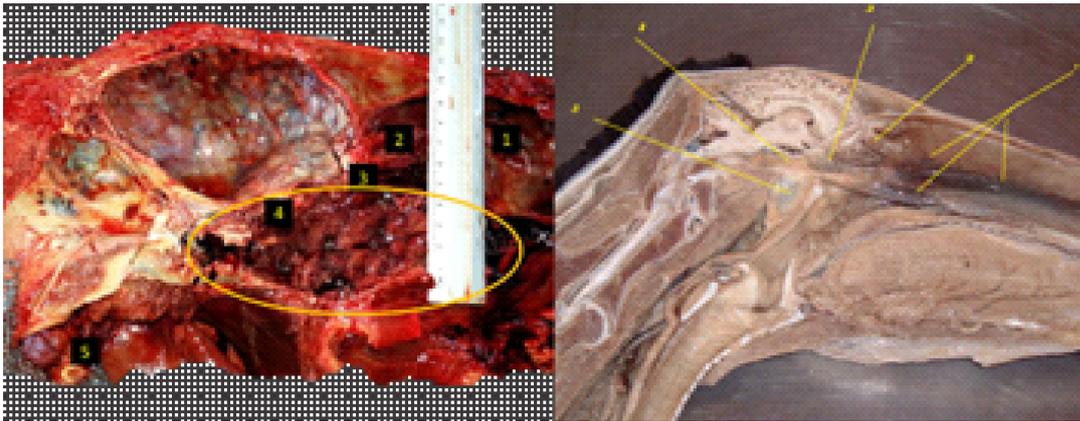


Figura 2. Corte sagital de la cara medial de la cabeza de equino de 13 años que presentaba exoftalmia izquierda y secreción nasal mucopurulenta ipsilateral. Izquierda: hallazgos macroscópicos a la necropsia. Derecha: pieza preservada en formalina mostrando estructuras normales. 1 órgano vomeronasal derecho, 2 sección sagital del cornete etmoidal derecho, 3 seno esfenoidal de los preesfenoides, 4 cuerpos del esfenoides, 5 bolsa gutural

A la endoscopia de vías aéreas superiores se observó la mucosa congestionada, secreción purulenta proveniente del orificio naso-maxilar izquierdo y un aumento de tamaño dorsal y rostral al cornete etmoidal. Se decide realizar un flap fronto-nasal para toma de biopsia y extracto del molar afectado.

En los días siguientes el paciente continuó con secreción nasal purulenta. En la semana siguiente presentó dos episodios de epistaxis por ollar izquierdo con una descarga de al menos un litro de sangre, permanece letárgico y con pérdida marcada de su condición corporal. Ante el progresivo deterioro de la calidad de vida del paciente se decide el sacrificio humanitario.

Hallazgo a la Necropsia

Las estructuras anatómicas comprometidas comprendían la región orbital izquierda del equino. Se presentó ectopia ventrolateral del globo ocular izquierdo y lesiones morfológicas de las estructuras contenidas en

la parte profunda de la órbita ósea, la región supraorbital, parte rostral de la región etmoidal y rostro-ventral de la base del encéfalo, con pérdida de continuidad de sustancia ósea de la cresta etmoidal, lámina cribiforme del etmoides, cornetes etmoidales, preesfenoides y basiesfenoides. También se encontraron comprometidas las estructuras membranasas como la parte aboral del órgano vomeronasal y cubierta membranosa etmoidal.

Se presentó una masa irregular de tamaño aproximado de 5 cm de alto por 6 cm de ancho y 7 cm de longitud, que se extendía desde el seno esfenoides hasta la porción aboral y profunda de la orbital ósea y región rostral etmoidal en la cavidad nasal. La estructura era blanda al corte, parcialmente delimitada por tejido conectivo, con coloración rojo cereza y focos hemorrágicos y reblandecimiento al interior de la neoplasia. Adicionalmente, parte de esta masa invadió el origen de los músculos oculares. Se evidenciaron cambios morfológicos secundarios en diferentes estructuras como guturitis, de-

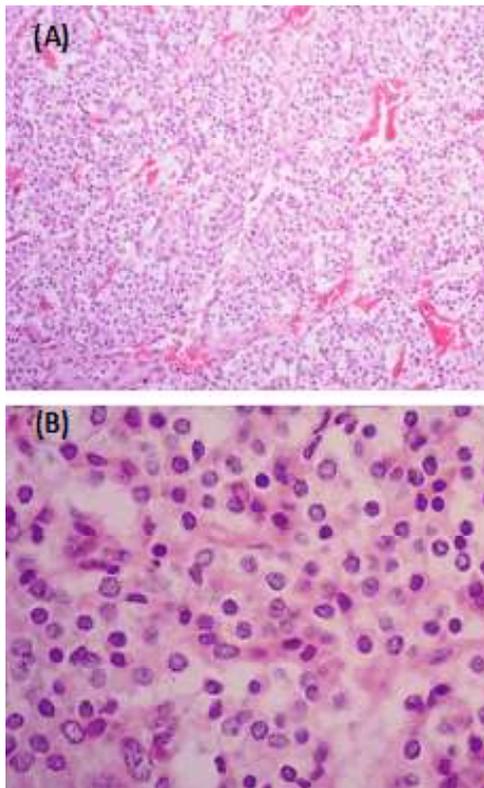


Figura 3. (A). Estesioneuroblastoma con lóbulos y células de aspecto monótono con fondo neurofibrilar y estroma vascularizado H-E. 100x; (B) Estesioneuroblastoma cuyas células presentan leve anisocitosis y pleomorfismo celular, citoplasma con tono eosinofílico claro y en algunas células con vacuolas grandes en su interior y con bordes citoplasmáticos no definido. H-E. 400x

presión ventral del techo nasofaríngeo, cambios morfológicos del hueso etmoides y ramas esfeno palatina y palatina mayor del nervio maxilar, con sus vasos sanguíneos acompañantes, la bolsa gutural y ganglios linfáticos suprafaríngeos (Figura 2).

Hallazgos Histopatológicos

En evaluación histopatológica de cortes de 3 μ m teñidos con hematoxilina-eosina (H-E) se observó un proceso neoplásico con crecimiento expansivo parcialmente delimitado,

conformado por conglomerados densos de células redondas y escasas poligonales, soportadas por fino estroma fibrovascular, las cuales presentaron leve anisocitosis y pleomorfismo celular, citoplasma con tono eosinofílico claro y en algunas células con vacuolas grandes en su interior y con bordes citoplasmáticos no definido. Se presentó leve anisocariosis y pleomorfismo nuclear, con formas redondeadas, ovaladas y escasas poliédricas, con cromatina grumosa punteada normocrómica y nucléolos indistintos. Recuento mitótico imperceptible en 10 campos de 400X. Por otra parte, se encontraron áreas escasas de necrosis, hemorragia y leves focos de reacción inflamatoria de tipo linfoplasmocitario en ciertas áreas y a la periferia del proceso neoplásico (Figura 3).

Se utilizaron diversos anticuerpos para la evaluación inmunohistoquímica (IHQ):

- El anticuerpo cromogranina A permite identificar células neuroendocrinas. Se observó inmunomarcación citoplasmática moderada al interior del citoplasma de las células neoplásicas (Figura 4A, B).
- El anticuerpo enolasa neuroespecífica – NSE se utilizó para la identificación de neoplasias neuroendocrinas, observándose inmunomarcación citoplasmática y nuclear moderada a marcada en las células neoplásicas (Figura 4C, D).
- El anticuerpo S-100 se utiliza para la identificación de células derivadas de la cresta neural. Se observó inmunomarcación citoplasmática y nuclear leve al interior del citoplasma de las células neoplásicas (Figura 4E, F).
- El antígeno de membrana epitelial – EMA identifica tumores de origen epitelial. En este caso se observó inmunomarcación citoplasmática leve al interior del citoplasma de las células neoplásicas. (Figura 4G, H).

Además, la histoquímica de Grimelius identificó la presencia de gránulos finos de neurosecretores intracitoplasmáticos los cuales se tiñen de color negro al interior de las

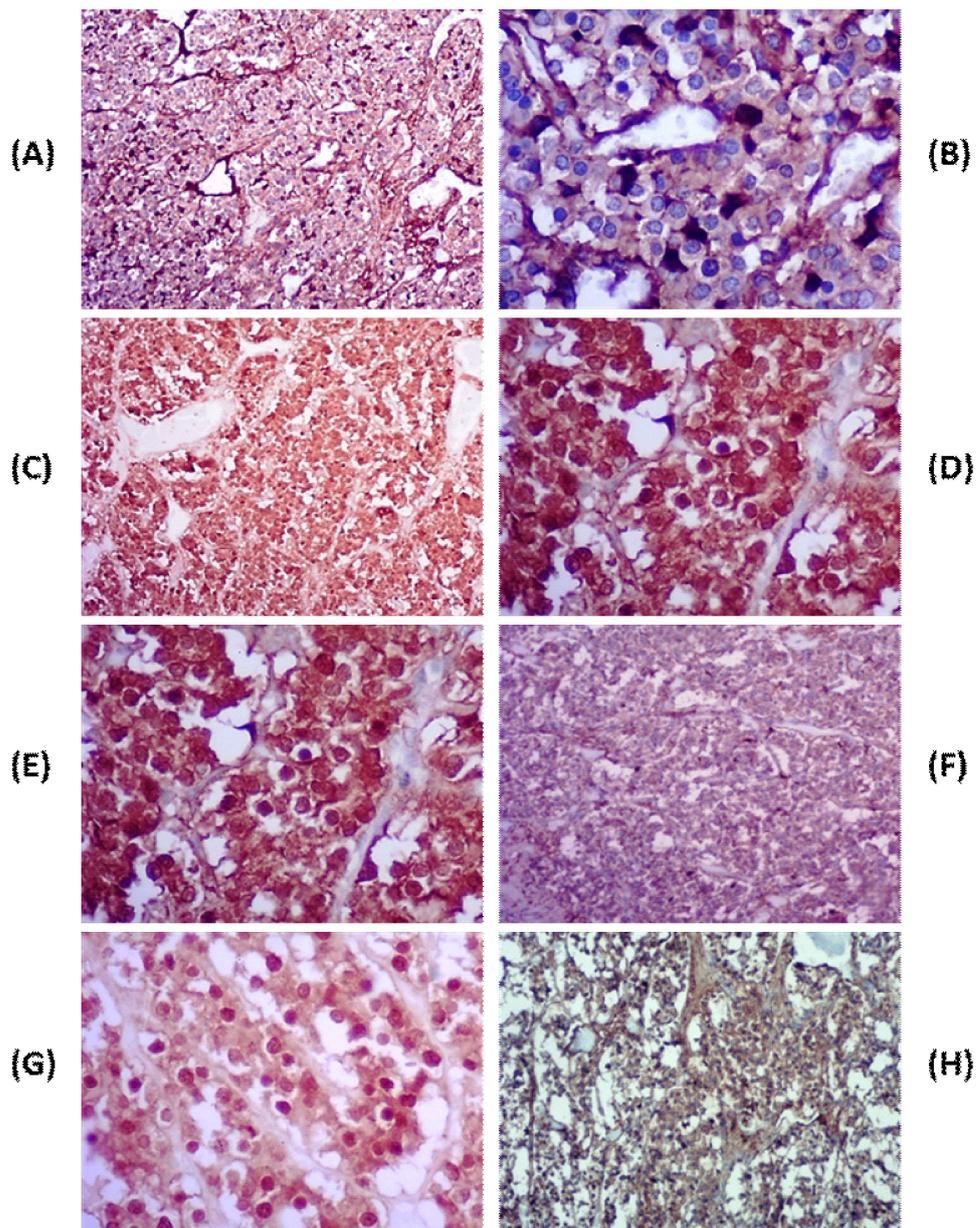


Figura 4. Inmunomarcación positiva para células neuroendocrinas con Cromogranina A, 100x; (B) Inmunomarcación positiva identificada por tonalidad pardo claro al interior del citoplasma de las células neoplásicas con Cromogranina A, 400x; (C) Inmunomarcación positiva para células neuroendocrinas con NSE A, 100x; (D) Inmunomarcación positiva identificada por la tonalidad pardo intenso al interior del citoplasma y núcleo de las células neoplásicas con NSE A, 400x; (E) Inmunomarcación positiva para células neuroendocrinas con S-100, 100x; (F) Inmunomarcación positiva identificada por tonalidad pardo claro al interior del citoplasma y oscuro en el núcleo de las células neoplásicas con S-100, 400x; G) Inmunomarcación positiva para células neuroendocrinas con EMA, 100x; (H). Inmunomarcación positiva identificada por tonalidad pardo claro al interior del citoplasma de las células neoplásicas con EMA, 400x

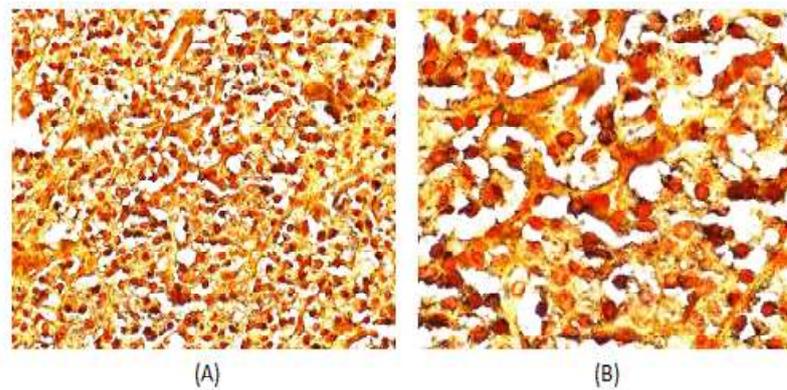


Figura 5. (A) Histoquímica que identificó la presencia de gránulos finos de neurosecretores con Grimelius, 100x; B) Se observa la presencia de gránulos pardos oscuro al interior del citoplasma de las células neoplásicas con Grimelius, 400x

células neoplásicas confirmando el origen neuroendocrino del proceso neoplásico (Figura 5A,B).

DISCUSIÓN

Los hallazgos clínicos e histopatológicos apoyados con la inmunohistoquímica y citoquímica coinciden con lo descrito por Dungworth *et al.*, 1999; Malinowski, 2006; Döpke *et al.*, 2005; Brosinski *et al.*, 2012; Meuten, 2017). En Colombia no existen reportes de la descripción histopatológica e inmunohistoquímica de esta entidad en equinos, habiéndose solo descrito un neuroblastoma olfatorio primario de SNC en un canino mediante estudio retrospectivo (Collazos, 2010).

Se encontró concordancia en la dificultad de diferenciar el neuroblastoma olfatorio de otras neoplasias de la cavidad nasal, como es el caso del carcinoma neuroendocrino, por la similitud entre sus características, la estrecha relación histológica y la expresión compartida de varios marcadores neuronales (Döpke *et al.*, 2005; Brosinski *et al.*, 2012; Meuten, 2017). Los hallazgos histopatológicos

con H-E concuerdan con lo reportado por Meuten (2017) para el neuroblastoma olfatorio.

En el presente reporte no se observaron rosetas ni pseudorosetas, lo que coincide con otros reportes (Brosinski *et al.*, 2012), donde se asocia la ausencia de formación de estas con neoplasias menos diferenciadas. La formación de rosetas, característica microscópica reportada para el neuroblastoma olfatorio, no es hallazgo diagnóstico relevante, pues pueden estar presentes en otras neoplasias de origen neuroendocrino como el carcinoma neuroendocrino (Döpke *et al.*, 2005).

La baja presentación de esta neoplasia, la escasa literatura reportada en equinos y la dificultad en su diagnóstico mediante métodos convencionales hacen necesario el uso de herramientas diagnósticas adicionales (Döpke *et al.*, 2005; Maxie, 2015; Brosinski *et al.*, 2012). En la inmunohistoquímica, esta neoplasia exhibió inmunomarcación positiva e intensa para el marcador considerado como útil para afirmar o excluir el diagnóstico de estesioneuroblastoma, además de presentar inmunomarcación escasa y heterogénea para el marcador glial, la proteína S-100. Desafortunadamente,

tunadamente, esta neoplasia comparte inmunomarcación para estos marcadores con el carcinoma neuroendocrino (Dungworth *et al.*, 1999; Brosinski *et al.*, 2012; Meuten, 2017). Algunos autores reportan que estas dos neoplasias son entidades separadas, pero pueden convertirse la una en la otra (Döpke *et al.*, 2005; Maxie, 2015). La inmunomarcación positiva para cromagranina A, NSE, S-100, EMA y la citoquímica con Grimelius permitieron establecer el diagnóstico de esteseoneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio.

CONCLUSIONES

- En pacientes equinos con secreción nasal purulenta crónica se debe plantear como diagnóstico diferencial la neoplasia de las vías aéreas superiores y, dentro de estas, el neuroblastoma olfatorio.
- El esteseoneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio sigue siendo una neoplasia de baja presentación y de difícil diagnóstico en equinos debido a otra diversidad de procesos neoplásicos que se pueden originar en el tracto respiratorio superior.

LITERATURA CITADA

1. **Ansari S, Ahmad K, Dhungel K, Gupta MK, Amanullah MF. 2013.** Esthesioneuroblastoma: one of the causes of proptosis. *Head Face Med* 9:19. doi: 10.1186/1746-160X-9-19
2. **Brosinski K, Janik D, Polkinghorne A, Von Bomhard W, Schmahl W. 2012.** Olfactory neuroblastoma in dogs and cats—a histological and immunohistochemical analysis. *J Comp Pathol* 146: 152-159. doi: 10.1016/j.jcpa.2011.06.002
3. **Dungworth D, Hauser B, Hahn F. 1999.** Histological classification of tumors of the respiratory system of domestic animals. 2nd ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 71 p.
4. **Döpke C, Gröne A, von Borstel M, von Oppen T, Boëve MH, Baumgärtner W. 2005.** Metastatic esthesioneuroblastoma in a horse. *J Comp Pathol* 132: 218-222. doi: 10.1016/j.jcpa.2004.07.003
5. **Hara K, Shimada A, Morita T, Sawada M, Umemura T. 2002.** Olfactory neuroepithelioma in a dog: an immunohistochemical and electron microscopic study. *J Vet Med Sci* 64: 391-393. doi: 10.1292/jvms.64.391
6. **Malinowski C. 2006.** Canine and feline nasal neoplasia. *Clin Tech Small An P* 21: 89-94. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.016
7. **Maxie M. 2015.** Jubb, Kennedy and Palmer's pathology of domestic animals, 6th ed. Elsevier. p 465-591.
8. **Meuten D. 2017.** Tumors in domestic animals. 5th ed. USA: Iowa State Press. 989 p.
9. **Pospischil A, Dahme E. 2010.** Neuroepitheliale (aesthesioneurogene) tumoren der riechschleimhaut bei der katze: eine licht und elektronenmikroskopische untersuchung *Zbl Vet Med A* 28: 214-225. doi: 10.1111/j.1439-0442.1981.tb01184.x
10. **Simon C, Toussaint B, Coffinet L. 2000.** Tumores malignos de las cavidades nasales y paranasales. *EMC - Otorrinolaringología* 29: 1-23. doi: 10.1016/s1632-3475(00)71959-x
11. **Yamate J, Izawa T, Ogata K, Kobayashi O, Okajima R, Kuwamura M, Kotani T, et al. 2006.** Olfactory neuroblastoma in a horse. *J Vet Med Sci* 68: 495-498. doi: 10.1292/jvms.68.495