

## Perineuroma esclerosante de piel acral: estudio histopatológico de diez casos (ocho clásicos y dos con cambios xantomatosos)

Sonia Toussaint-Caire<sup>1</sup>, Adriana Aguilar-Donis<sup>2</sup>, Edoardo Torres-Guerrero<sup>2\*</sup>, Daniel Asz-Sigall<sup>2</sup>,  
María Elisa Vega-Memije<sup>1</sup>, Rosa María Lacy-Niebla<sup>2</sup>, Judith Domínguez-Cherit<sup>2</sup>, Patricia Alfaro Ledesma<sup>2</sup>  
y Carlos Ortiz-Hidalgo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología y Dermatopatología, Hospital Dr. Manuel Gea González, México, D.F., México; <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Dr. Manuel Gea González, México, D.F., México; <sup>3</sup>Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular, Centro Médico ABC, México, D.F., México

### Resumen

**Introducción:** El perineuroma es una neoplasia benigna poco frecuente conformada por la proliferación de células perineurales. Se clasifica en dos tipos principales: perineuroma intraneural y perineuroma de tejidos blandos, que incluye la variedad esclerosante, que se presenta en piel acral como neoformaciones semiesféricas bien delimitadas, de aspecto nodular y del color de la piel. **Objetivos:** Describir y difundir los hallazgos clinicopatológicos de una serie de casos de perineuroma esclerosante de piel acral. **Material y métodos:** Se revisó el aspecto clinicomorfológico e inmunohistoquímico de diez pacientes con diagnóstico de perineuroma esclerosante. **Resultados:** La muestra estaba conformada por cinco hombres y cinco mujeres con edades comprendidas entre los nueve y los 66 años, todos con lesiones únicas acrales. Histológicamente, las tumoraciones estaban compuestas por una proliferación de células epitelioides y fusiformes entremezcladas entre haces de colágeno engrosados. Por inmunomarcación, las células proliferantes expresaban antígeno epitelial de membrana (EMA), claudina-1 y transportador de glucosa 1 (GLUT-1), y eran negativas para la proteína S-100. En dos casos se identificó una segunda población de células histiocíticas espumosas y la presencia de hendiduras de colesterol. **Conclusión:** Es importante difundir este padecimiento cutáneo poco frecuente, para considerarlo entre los diagnósticos diferenciales de los tumores acrales.

**PALABRAS CLAVE:** Perineuroma. Perineuro. Antígeno epitelial de membrana. Transportador de glucosa 1. Claudina-1.

### Abstract

**Introduction:** Perineurioma is an infrequent and benign cutaneous neoplasm characterized by proliferation of perineurial cells. It is classified into two main types: intraneural and the extraneural or soft tissue perineurioma, in which the sclerosing variant is included. Sclerosing perineurioma is more frequently found on acral skin. Clinically, they are well-circumscribed, skin colored, nodular tumors. **Objective:** Describe and communicate clinicopathologic findings from a case series of sclerosing acral perineurioma. **Material and Methods:** This is a clinical, morphological and immunohistologic case study of eight patients with the diagnosis of sclerosing perineurioma. **Results:** It included five men and five women, with ages ranging between nine and 66 years. All of them had lesion on acral skin. At microscopy study, the lesions showed a proliferation of epithelioid and spindle-shaped perineurial cells, arranged in small aggregates and short fascicles between thickened collagen bundles.

#### Correspondencia:

\*Edoardo Torres-Guerrero  
Calzada de Tlalpan, 4800  
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14050, México, D.F.  
E-mail: tussita@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 16-06-2014  
Fecha de aceptación: 03-07-2014

*Immunohistochemistry studies revealed that the proliferating cells expressed EMA, Claudin-1 and Glut-1, and were negative for S-100 protein. Conclusions: It is important to report these infrequent skin tumors, so they can be taken into account in the differential diagnoses of acral lesions. (Gac Med Mex. 2015;151:299-305)*

**Corresponding author:** Edoardo Torres Guerrero, *tussita@hotmail.com*

**KEY WORDS:** *Perineurioma. Perineurium. EMA. Glut-1. Claudin-1.*

## Introducción

El perineuroma es una neoplasia benigna y poco frecuente conformada por la proliferación clonal de células perineurales del nervio periférico. Esta neoplasia fue descrita por primera vez en 1978 por Lazarus y Trombetta<sup>1</sup>. Actualmente se clasifica en dos tipos clinicopatológicos principales: perineuroma intraneural y perineuroma de tejidos blandos<sup>2</sup>, en el que se incluyen las variedades esclerosante, plexiforme y reticular<sup>3,4</sup>, cada una con características morfológicas propias<sup>5</sup>.

Microscópicamente, las células proliferantes en el perineuroma muestran inmunorreactividad membranosa para EMA, GLUT-1, vimentina, claudina-1, laminina y colágeno tipo IV, y son, al mismo tiempo, negativas al inmunomarcaje para proteína S-100<sup>6-9</sup>. También se ha descrito en algunos casos una expresión variable del marcador CD-34<sup>10</sup>.

La variedad esclerosante del perineuroma, descrita en 1997 por Fetsch, se presenta con mayor frecuencia en piel acral de adultos jóvenes<sup>11,12</sup>, aunque también se han descrito casos en otros sitios anatómicos, como las extremidades superiores e inferiores, los labios y la mucosa oral<sup>10,13</sup>. Clínicamente son neoformaciones semiesféricas de aspecto papular o nodular, del color de la piel y bien delimitadas. Debido a que son lesiones poco comunes y sin características clínicas distintivas, rara vez se consideran dentro de los probables diagnósticos diferenciales<sup>14</sup>.

## Objetivos

Realizar una descripción de los hallazgos clinicopatológicos de una serie de casos de pacientes con perineuroma esclerosante de piel acral, con la finalidad de difundir estos resultados, los cuales, hasta el momento de esta comunicación, sólo han sido reportados de forma aislada en la literatura médica indexada.

## Materiales y métodos

Se revisaron los casos de nueve pacientes con neoformaciones en piel acral y uno con una lesión en la rodilla. Siete pacientes acudieron a la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital Dr. Manuel Gea González y tres, a las consultas de médicos especialistas particulares (Figs. 1 A, B, C y D y Fig. 2); los principales diagnósticos de envío incluyeron quiste mixoide, quiste epidermoide y fibroma digital.

Se registraron los datos demográficos y clínicos de todos los pacientes. Todas las biopsias fueron fijadas en formol al 10%, para ser procesadas con técnica histológica convencional, y teñidas con hematoxilina y eosina para su observación con microscopía óptica. Sobre cortes en parafina de 5 µm, con la técnica de avidina-estreptavidina-peroxidasa, se aplicó un panel de anticuerpos que incluyeron: EMA, GLUT-1, claudina-1, proteína S-100, CD-68 y CD-34 con controles positivos y negativos apropiados.

## Resultados

Las características clínicas y los tiempos de evolución de los pacientes se resumen en la tabla 1.

## Hallazgos histopatológicos

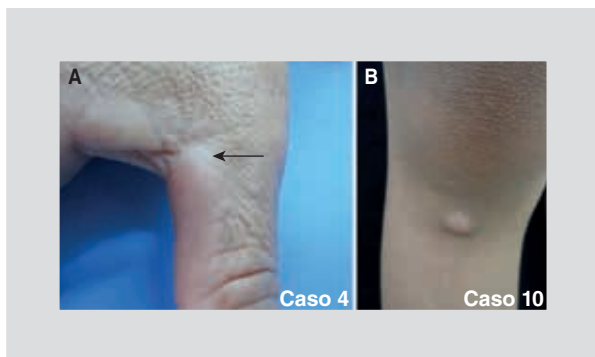
En todos los casos, las lesiones fueron muy similares histológicamente. Se trató de neoformaciones bien circunscritas, no encapsuladas, con un estroma de colágeno grueso y denso (Fig. 3 A). Las células proliferantes mostraban una forma oval o ahusada y alargada, con núcleos de cromatina granular y nucléolo pequeño (Fig. 3 B). Estaban agrupadas en cúmulos pequeños o dispuestas en haces cortos que ofrecían un aspecto arremolinado o trabeculado. Algunas de las células perineurales rodeaban haces nerviosos preexistentes dando una apariencia de «capas de cebolla» (Fig. 4). No se encontraron áreas de necrosis, mitosis, pleomorfismo o hiper cromasia nuclear. En dos casos, se



**Figura 1.** Apariencia clínica de cuatro casos. **A:** caso 1: lesión en la articulación interfalángica distal. **B:** caso 2: lesión en la articulación interfalángica proximal. **C:** caso 3: lesión en la cara lateral interna de la falange proximal. **D:** caso 7: lesión en la cara palmar de la falange distal. **E:** caso 9: lesión en el pulpejo del pulgar derecho. **F:** caso 8: lesión en la cara dorsal del primer dedo del pie derecho.

encontraron además histiocitos espumosos intercalados entre las células fusiformes, así como formación de hendiduras de colesterol (Fig. 5).

Con la inmunomarcación, las células proliferantes fueron positivas para EMA y claudina-1 de forma difusa. En cuatro casos fueron positivas para GLUT-1 y todas fueron negativas para la proteína S-100 (Fig. 6). En un solo caso, las células neoplásicas fueron reactivas a inmunomarcaje con CD-34 y los histiocitos espumosos encontrados en dos casos resaltaron con CD-68. Los hallazgos de inmunomarcación se consiguan en la tabla 2.



**Figura 2.** **A:** perineuroma esclerosante con ubicación más profunda en la dermis, de apariencia nodular subcutánea, ligeramente elevada. **B:** lesión en la rodilla (caso 10).

## Discusión

Los tumores del tejido nervioso están formados por uno o varios componentes celulares normales del nervio periférico; los schwannomas y neurofibromas son los ejemplos más comunes. Los perineuromas son tumores poco frecuentes que se originan en el perineuro, una capa de células aplanadas que recubre los fascículos nerviosos<sup>15</sup>.

El perineuro, conocido también como capa de Henle o vaina laminar de Ranvier, es la cubierta que envuelve de forma individual cada uno de los fascículos nerviosos, y está compuesto por 8-15 láminas de células perineurales, continuas y concéntricas a cada fascículo, unidas entre sí por *zonulas ocludens* y hemidesmosomas<sup>15,17,18</sup>. Este epitelio es la continuación de la pía-aracnoides, con la que tiene una gran similitud morfológica, ultraestructural e inmunohistoquímica, e incluso ha sido considerada por algunos autores como la contraparte periférica de los meningiomas<sup>2,15</sup>.

Los perineuromas se clasifican en dos variedades principales: intraneurales y extraneurales<sup>2</sup>. La forma intraneural, denominada con anterioridad neuropatía hipertrófica localizada, se caracteriza histológicamente por una proliferación de células perineurales que forman «pseudobulbos o telas de cebolla», mientras

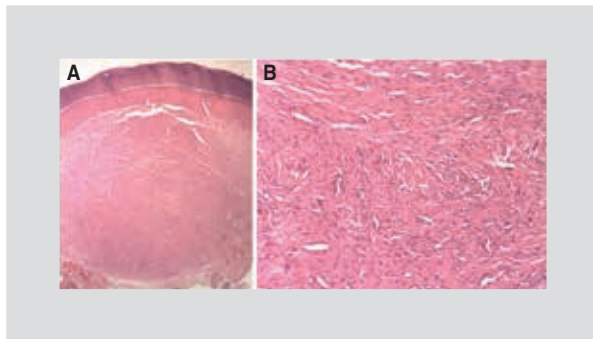
Tabla 1. Manifestaciones clínicas de los pacientes con perineuromas esclerosantes

| Caso | Sexo      | Edad    | Topografía   | Tamaño | Morfología                | Dolor    | Tiempo  | Diagnóstico envió                                      |
|------|-----------|---------|--|--------|---------------------------|----------|---------|--|
| 1    | Masculino | 46 años | Mano izquierda, 5.º dedo, cara extensora, articulación interfalángica distal | 3 mm   | Semiesférica              | Al tacto | 1 año   | Quiste epidermoide, ganglión, granuloma anular papular |
| 2    | Masculino | 31 años | Mano izquierda, 5.º dedo, articulación interfalángica proximal               | 5 mm   | Semiesférica              | No       | 2 años  | Quiste mixoide, fibroma digital                        |
| 3    | Femenino  | 54 años | Mano derecha, dedo anular, cara lateral interna, falange proximal            | 4 mm   | Semiesférica              | Sí       | 6 meses | Quiste mixoide, mixoma, espiradenoma                   |
| 4    | Femenino  | 60 años | Mano derecha, cara palmar en la base del pulgar                              | 1 cm   | Subcutánea, exoendofítica | No       | 2 años  | Quiste de inclusión, tumor de células gigantes         |
| 5    | Masculino | 57 años | Mano derecha, palma  | 8 mm   | Sobrelevada               | A veces  | Larga   | Neurofibroma solitario                                 |
| 6    | Femenino  | 40 años | Mano derecha, 1.º pliegue interdigital                                       | 1 cm   | Subcutánea, exoendofítica | No       | 1 año   | Quiste epidermoide                                     |
| 7    | Masculino | 45 años | Mano izquierda, cara palmar del índice                                       | 5 mm   | Semiesférica              | No       | 1 mes   | Quiste de inclusión, fibroma                           |
| 8    | Femenino  | 28 años | Pie derecho, dorso del 1.º dedo  | 6 mm   | Semiesférica              | No       | 1 año   | Dermatofibroma   |
| 9    | Femenino  | 28 años | Mano derecha, pulpejo del pulgar, cercano al hiponiquio                      | 8 mm   | Semiesférica              | Sí       | 8 años  | Fibroma digital, tumor de anexos                       |
| 10   | Masculino | 9 años  | Rodilla derecha, cara anterior   | 8 mm   | Semiesférica              | No       | 3 años  | Neurofibroma   |

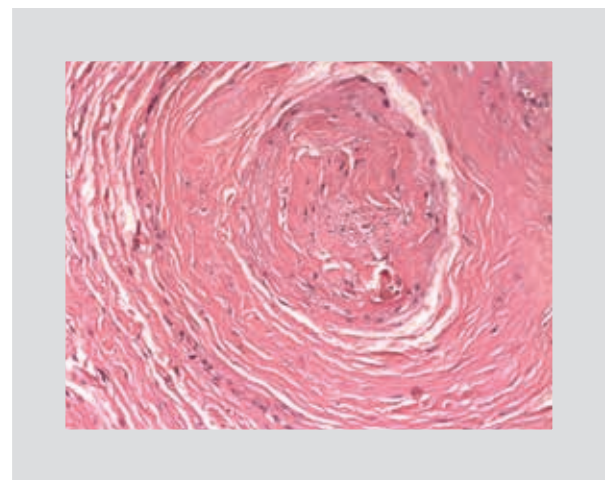
que la forma extraneural, o de tejidos blandos, muestra un patrón arremolinado que presenta ciertas variantes dependiendo de sus características histopatológicas<sup>2,3,13,16</sup>.

La variedad extraneural, o de tejidos blandos, es la forma que con mayor frecuencia se localiza en la piel

y también es conocida como fibroma perineural estoriforme. Predomina en mujeres adultas y se caracteriza por neoformaciones bien delimitadas del color de la piel que afectan al tronco y las extremidades.



**Figura 3.** Perineuroma esclerosante en piel acral. **A:** neoformación dérmica bien delimitada, no encapsulada (H&E 2X). **B:** células perineurales ovaladas y otras ahusadas, agrupadas en cúmulos pequeños (H&E 10X).



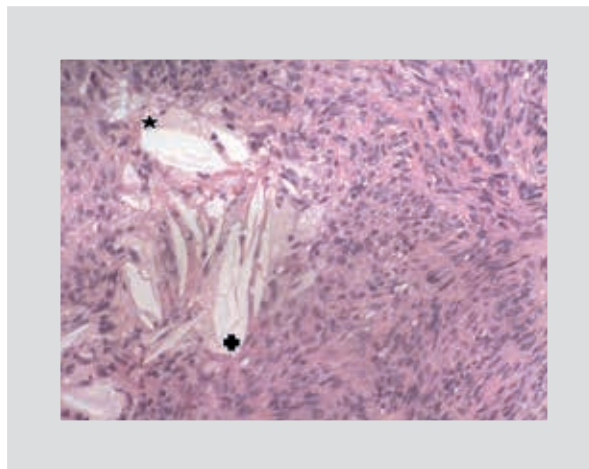
**Figura 4.** Las células perineurales rodean haces nerviosos preexistentes dando una apariencia de «capas de cebolla» (H&E 10X).



En el estudio con microscopia de luz se observa una tumoración de células fusiformes con núcleos ovoides o elongados y citoplasma eosinófilo, que muestran un patrón arremolinado<sup>12</sup>. Por microscopia electrónica, las células son aplanadas, con procesos citoplásmicos bipolares delgados (espesor promedio de 1 a 1.5  $\mu\text{m}$ ), y presentan escasos organelos y uniones estrechas de tipo *zonula ocludens* y hemidesmosomas; además, poseen múltiples vesículas pinocíticas distribuidas predominantemente por debajo de la membrana celular<sup>21,22</sup>.

Este tipo de perineuroma puede presentar ciertas variantes dependiendo de los hallazgos histológicos: celular, atípico, esclerosante, reticular, plexiforme, lipomatoso, mixoide, hialino, de células granulares, con calcificación o con metaplasia ósea<sup>5,19,20</sup>.

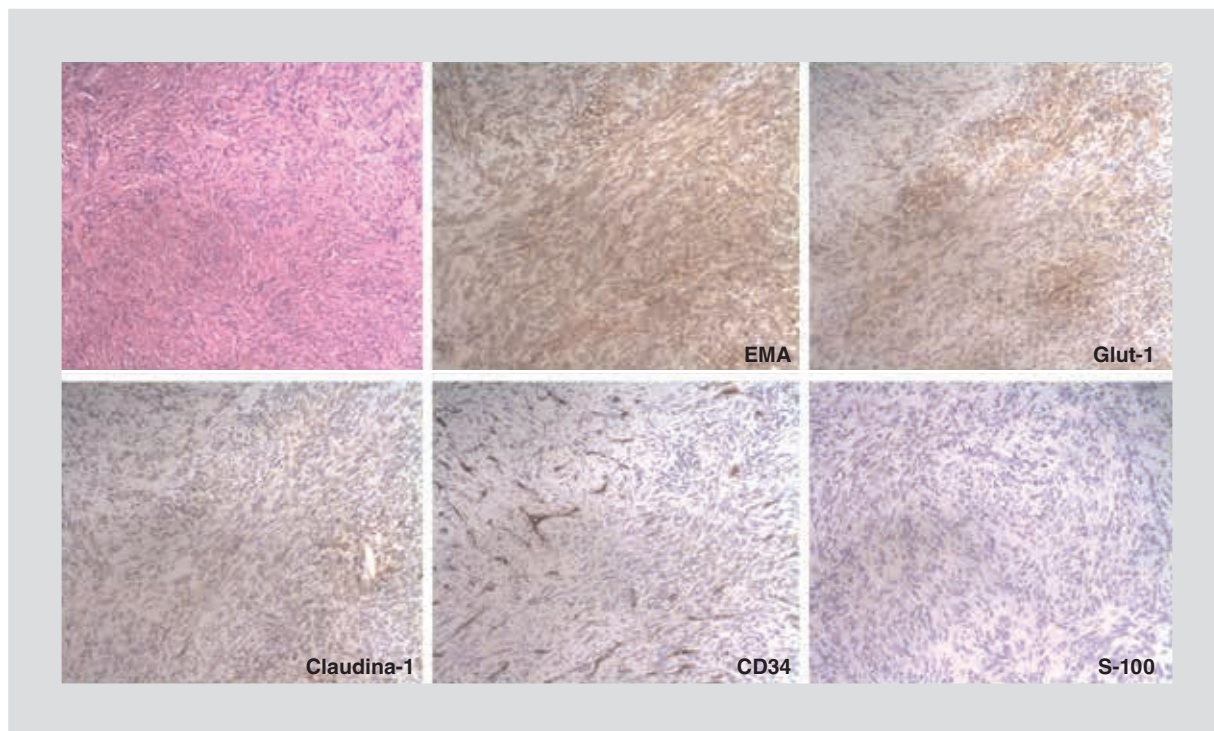
En dos casos de este estudio se encontró la presencia de histiocitos vacuolados o espumosos y hendiduras de colesterol. Los histiocitos vacuolados fueron intensamente positivos con el inmunomarcador CD-68 y negativos para los marcadores perineurales EMA, claudina-1 y GLUT-1. Estos cambios xantomatosos han sido mencionados sólo brevemente por Mentzel, et al.<sup>13</sup>, que describen la existencia de pequeños agregados de células xantomatosas con citoplasma pálido o granular eosinófilo en el estroma de un caso de perineuroma.



**Figura 5.** Histiocitos espumosos (\*) intercalados entre células fusiformes y formación de hendiduras de colesterol (+).

Tanto la esclerosis del estroma como la presencia de macrófagos y de otras células inflamatorias pueden estar relacionadas con un trauma externo<sup>24</sup>.

Las células proliferantes del perineuroma muestran inmunoreactividad membranosa para EMA, GLUT-1, vimentina, claudina-1, laminina y colágena tipo IV, y son negativas para la proteína S-100<sup>6-9</sup>. Se ha descrito también expresión variable del marcador CD-34 en algunos casos<sup>10</sup>.



**Figura 6.** Inmunomarcación positiva para EMA, GLUT-1 y claudina-1. La proteína S-100 y CD-34 son negativos; este último sólo marca los vasos sanguíneos.

Tabla 2. Hallazgos inmunohistoquímicos en pacientes con perineuroma esclerosante

| Caso | EMA   | Claudina-1 | GLUT-1 | S-100 | CD-68 | CD-34        |
|------|-------|------------|--------|-------|-------|--------------|
| 1    | +     | +          | +      | -     | -     | -            |
| 2    | +     | +          | +      | -     | -     | +            |
| 3    | +     | +          | +      | -     | -     | -            |
| 4    | +     | +          | -      | -     | -     | -            |
| 5    | +     | +          | -      | -     | -     | -            |
| 6    | +     | +          | +      | -     | -     | -            |
| 7    | +     | +          | +      | -     | -     | -            |
| 8    | Débil | -          | +      | -     | -     | +            |
| 9    | +     | +          | +      | -     | -     | -            |
| 10   | +     | +          | +      | -     | -     | Perivascular |

El EMA, también denominado episialina, pertenece a una familia heterogénea de proteínas transmembrana altamente glucosiladas, conocidas como glóbulos de la grasa de la leche humana, que están presentes en diversas líneas celulares. En el nervio periférico, el EMA distingue el perineuro de las células de Schwann<sup>25</sup>.

La mayoría de las células de los mamíferos transportan glucosa a través de una familia de proteínas transmembranales conocidas como transportadores de glucosa (GLUT). Por medio de la clonación molecular de estos transportadores, se ha podido identificar una familia de genes relacionados que codifican por lo menos 13 proteínas de un peso molecular aproximado de 40-60 kDa y que se conocen como GLUT-1 a GLUT-13. Por inmunohistoquímica, el GLUT-1 ha sido identificado en diversas células normales y neoplásicas, así como en la membrana del eritrocito. En el nervio periférico, el GLUT-1 se expresa selectivamente en las células perineurales de tumores benignos y malignos<sup>26</sup>.

Recientemente se ha identificado la claudina-1 como marcador de células perineurales<sup>27</sup>. Las claudinas (del latín *claudere*, 'cerrar') son un grupo de aproximadamente 20 proteínas integrales de membrana, descritas en 1998 por Furose, et al., que participan en las uniones celulares<sup>26</sup>. En el sistema nervioso periférico, la expresión de claudina-1 se encuentra limitada a la vaina perineural<sup>27,28</sup>.

En nuestros casos se demostró la inmunorreactividad positiva a EMA, claudina-1 y GLUT-1, siendo negativas la mayoría para CD-34, S-100 y CD-68, lo que confirma la diferenciación perineural de estas neoplasias. Con los hallazgos histopatológicos de un

tumor de células fusiformes en patrón arremolinado con áreas de fibrosis y las pruebas de inmunohistoquímica positivas para tejido perineural se llegó al diagnóstico definitivo de perineuroma de tejidos blandos con áreas de fibrosis.

## Conclusiones

La importancia de presentar este trabajo radica en mostrar las características macro y microscópicas de este tipo de tumores, los cuales presentan una amplia gama de diagnósticos diferenciales clínicos e histológicos. Los primeros incluyen el nevo intradérmico, el dermatofibroma, el angiofibroma, el fibroma de la vaina tendinosa, los quistes, el tumor de células gigantes, el sarcoma epiteloide, los lipomas y los neuromas, mientras que los segundos abarcan el neurofibroma, el dermatofibrosarcoma *protuberans*, el mioepitelioma y, finalmente, el fibroma esclerosante<sup>10,12,14</sup>, por lo que es necesario tenerlos en consideración ante pacientes que acuden con lesiones semejantes en zonas acrales y auxiliarse de técnicas complementarias para corroborar el diagnóstico definitivo.

## Bibliografía

- Lazarus SS, Trombetta LD. Ultrastructural identification of a benign perineurial cell tumor. *Cancer*. 1978;41(5):1823-9.
- Tsang W. Perineuriomas: perineurial cell neoplasms with distinct extra end intra-neural forms. *Adv Anat Pathol*. 1996;3:212-22.
- Mentzel T, Kutzner H. Reticular and plexiform perineurioma: clinicopathological and immunohistochemical analysis of two cases and review of perineurial neoplasms of skin and soft tissues. *Virchows Arch*. 2005;447(4):677-82.
- Zelger B, Weinlich G, Zelger B. Perineuroma. A frequently unrecognized entity with emphasis on a plexiform variant. *Adv Clin Pathol*. 2000;4(1):25-33.
- Piña-Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C. The normal and neoplastic perineurium: a review. *Adv Anat Pathol*. 2008;15(3):147-64.
- Hirose T, Tani T, Shimada T, Ishizasa K, Shimada S, Sano T. Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and

- CD 34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol.* 2003;16(4):23.
7. Theaker JM, Gatter KC, Pudle J. Epithelial membrane antigen expression by the perineurium of peripheral nerve and in peripheral nerve tumours. *Histopathology.* 1988;13(2):171-9.
  8. Folpe AL, Billings SD, Mckenny JK, Walsh SV, Nusrat A, Weiss SW. Expression of claudin-1, a recently described tight junction-associated protein, distinguishes soft tissue perineurioma from potential mimics. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(12):1620.
  9. Yamaguchi U, Hasegawa T, Hirose T, et al. Sclerosing perineurioma: a clinicopathological study of five cases and diagnostic utility of immunohistochemical staining for GLUT1. *Virchows Arch.* 2003;443(2):159-63.
  10. Fox MD, Gleason BC, Thomas AB, Victor TA, Cibull TL. Extra-acral cutaneous/soft tissue sclerosing perineurioma: an under-recognized entity in the differential of CD34-positive cutaneous neoplasms. *J Cutan Pathol.* 2010;37(10):1053-6.
  11. Fetsch JF, Miettinen M. Sclerosing perineurioma: a clinicopathologic study of 19 cases of a distinctive soft tissue lesion with a predilection for the fingers and palms of young adults. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(12):1433-42.
  12. Canales Ibarra C, Magariños G, Olsoff-Pagovich P, Ortiz-Hidalgo C. Cutaneous sclerosing perineurioma of the digits: an uncommon soft tissue neoplasm. Report of two cases with immunohistochemical analysis. *J Cut Pathol.* 2003;30(9):577-81.
  13. González-Arriagada WA, Leon JE, Vargas PA, Paes de Almeida O, Lopes MA. Intraoral sclerosing perineurioma: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(5):e46-52.
  14. Vargas TJ, Sousa MA, Sampaio AL, Mourad JD, Golttlieb GJ. Sclerosing perineurioma: case report and literature review. *An Bras Dermatol.* 2009;84(6):643-9.
  15. Ortiz Hidalgo C, Weller RO. *Peripheral Nervous System.* En: Miles ST, editor. *Histology for pathologists.* 3.<sup>a</sup> ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins; 2006.
  16. Rankine AJ, Filion PR, Platten MA, Spangnol DV. Perineurioma: a clinicopathological study of eight cases. *Pathology.* 2004;36(4):309-15.
  17. Reina MA, López A, Villanueva MC, de Andrés JA, León GI. [Morphology of peripheral nerves, their sheaths, and their vascularization]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2000;47(10):466-75.
  18. Reina MA, López A, Villanueva MC, Andrés JA, Machés F. [The blood-nerve barrier in peripheral nerves]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2003;50(2):80-6.
  19. Al-Daraji WI. Granular perineurioma: the first report of a rare distinctive subtype of perineurioma. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(2):163-8.
  20. Adachi S, Doi R, Mitani K, Iwamoto Y, Furumoto A, Yamashita M, Cho H. Atypical soft tissue perineurioma in the tongue of a young girl. *Pathol Int.* 2010;60(12):787-91.
  21. Erlanson R. The enigmatic perineurial cell and its participation in tumors and tumor like entities. *Ultrastruct Pathol.* 1991;15(4-5):335-51.
  22. Erlanson R. *Diagnostic Transmission Electron Microscopy of tumors: With clinicopathological, immunohistochemical and cytogenetic correlation.* Nueva York: Raven Press; 1994.
  23. Mentzel T, Dei Tos AP, Fletcher CD. Perineuroma (storiform perineurial fibroma): clinico-pathological analysis of four cases. *Histopathology.* 1994;25(3):261-7.
  24. Smith K, Skelton H. Cutaneous fibrous perineuroma. *J Cutan Pathol.* 1998;25(6):333-7.
  25. Theaker JM, Gatter KC, Pudle J. Epithelial membrane antigen expression by the perineurium of peripheral nerve and in peripheral nerve tumours. *Histopathology.* 1988;13(2):171-9.
  26. Sada-Mier y Terán A, Padilla-Longoria R, Toussaint-Caire S, Ortiz-Hidalgo C. Expresión difusa de EMA y GLUT-1 en tres casos de neurofibromas. Evidencia inmunohistoquímica de diferenciación perineurial extensa. *Rev Esp Patol.* 2005;38:83-6.
  27. Furose M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and claudin-2: Novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occluding. *J Cell Biol.* 1998;141(7):1539-50.
  28. Folpe AL, Billings SD, McKenny JK, Walsh SV, Nusrat A, Weiss SW. Expression of claudin-1, a recently described tight junction-associated protein, distinguishes soft tissue perineurioma from potential mimics. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(12):1620-6.