

Neurofibroma solitario en el paciente sin neurofibromatosis: Aspectos biológicos y clínicos

Ludwing Flórez Salamanca*
Juan Sebastián Barajas Gamboa**

Resumen

El neurofibroma es uno de los tumores de la vaina neural que se da por una proliferación de células de Schwann, mastocitos, fibroblastos y mayor producción de colágeno, es generalmente benigno y puede ser una manifestación de neurofibromatosis. Varía en su presentación y puede ser solitario, múltiple, plexiforme o difuso, igualmente su aspecto histológico puede variar según la cantidad de tejido mixoide y mucina presentes. Los neurofibromas solitarios suelen crecer de forma lenta como masas bien diferenciadas, por lo común en la piel, pero la sintomatología puede variar según el lugar de crecimiento del tumor y el compromiso de los órganos vecinos. El diagnóstico definitivo se realiza por medio de estudios histológicos, el tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa, la transformación maligna y la recurrencia son poco usuales. El objetivo del presente trabajo es revisar los aspectos biológicos y clínicos del neurofibroma solitario en los pacientes sin neurofibromatosis. Los artículos que fueron revisados se buscaron en las bases de datos Proquest, Pubmed y Ovid, con las palabras clave neurofibroma, tumores de la vaina neural y reporte de caso. La búsqueda está actualizada hasta el día 24 de mayo de 2007. [Flórez L, Barajas JS. *Neurofibroma solitario en el paciente sin neurofibromatosis: Aspectos biológicos y clínicos.* MedUNAB 2008;11:61-65]

Palabras clave: Neurofibroma, tumores de la vaina neural, neurofibromatosis.

Summary

Neurofibroma is a tumor of the neural sheath originated by a proliferation of Schwann's cells, mastocytes, fibroblasts and collagen's overproduction, is generally benign and can be a manifestation of neurofibromatosis. It's presentation changes and can be solitary, multiple, plexiform or diffuse, equally the histological aspect can change according to the quantity of myxoid and mucine tissue. Solitary neurofibromas usually grow slowly as well differentiated masses, commonly in the skin, symptomatology can change according to the place of growth of the tumor and the compromise of the neighboring organs. The definitive diagnosis is histopathologic, the treatment is surgical resection, malignization and recurrence are not common. The objective of this article is to review the biological and clinical aspects of the solitary neurofibroma in the patients without neurofibromatosis. The articles included are from Proquest, Pubmed and Ovid databases, the key words were neurofibroma, tumors of the neural sheath and case report. The search is updated until May 24, 2007. [Flórez L, Barajas JS. *Solitary neurofibroma in the patients without neurofibromatosis: Biological and clinical aspects.* MedUNAB 2008;11:61-65]

Key words: Neurofibroma, tumors of the nerve sheath, neurofibromatosis.

* Estudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Estudiante, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

Correspondencia: Sr. Flórez, Carrera 29 N° 94- 03, Bucaramanga, Colombia. E-mail: obersteiner_9092@yahoo.com.

Artículo recibido el 12 de noviembre de 2007, aceptado el 7 de febrero de 2008.

Introducción

Los tumores neurales se pueden clasificar como originados de las células ganglionares (ganglioneuromas, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma), originados del sistema paragangliónico (feocromocitoma, paragangliomas), u originados de la vaina neural (schwanoma, neurofibromas, tumores malignos de la vaina neural). Los tumores de la vaina neural se clasifican en benignos y malignos, los primeros incluyen al schwanoma, neurofibroma y los últimos comprenden al sarcoma neurogénico. De los tumores de la vaina neural cerca del 90% son benignos y en el 10% de los casos pueden ser múltiples (figura 1).¹

Los neurofibromas pueden originarse de cualquier nervio, independientemente de su localización, incluyendo nervios periféricos o intracraneales; se dividen en cuatro tipos. Los solitarios son tumores confinados, espontáneos y prácticamente sin ninguna manifestación, los de patrón de presentación múltiple son usuales en las enfermedades hereditarias por lo que se puede presentar en la neurofibromatosis 1 y 2, los plexiformes caracterizados por ser tortuosidades compuestas de fascículos nerviosos son exclusivos de pacientes con neurofibromatosis y los difusos conforman un patrón infiltrativo pero no destructivo.²⁻⁷

Los neurofibromas a pesar de cursar generalmente con enfermedades hereditarias, pueden presentarse en personas sanas como masas incidentales especialmente en su forma solitaria, por lo cual conocer su origen biológico, manifestaciones clínicas, forma de diagnóstico y tratamiento resultan de interés para el médico.

Debido a la amplia asociación entre neurofibromatosis y el hallazgo de neurofibromas se hace necesario descartar esa patología siempre que se diagnostique uno de esos tumores.

La neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen, es una patología hereditaria autosómica dominante con penetrancia incompleta, expresión variable, diferentes manifestaciones fenotípicas y variada expresión clínica. Incluye manifestaciones en hueso, sistema nervioso, ojos, piel, tracto gastrointestinal y otras partes del cuerpo. La presencia de esta patología es el único factor de riesgo claro que se conoce para el desarrollo de neurofibromas.^{3,7-10}

La neurofibromatosis se clasifica en dos subtipos: la tipo 1 o clásica, presenta manifestaciones cutáneas evidentes y representa el 95% de los casos, en ésta podrían encontrarse asociaciones con tumores del estroma gastrointestinal y alteraciones vasculares como estenosis de la arteria renal y coartación de la aorta. La tipo 2 predispone a tumores del sistema nervioso central, se caracteriza por neuromas acústicos bilaterales, neurofibromas, meningiomas, gliomas, schwanomas, parálisis del VIII par craneal y opacidades lenticulares en jóvenes.^{3,9,10}

Los criterios diagnósticos para neurofibromatosis incluyen: 1- las llamadas “manchas café con leche” (al menos seis manchas de un tamaño mayor o igual a 1,5 cms en paciente postpuberal y mayores de 0,5 cm en personas prepuberales), 2- por lo menos dos neurofibromas de cualquier tipo o uno plexiforme, 3- máculas puntiformes en la región axilar o inguinal, 4- al menos dos harmartomas pigmentados en el iris llamados nódulos de Lisch, 5- lesiones ósea tales como adelgazamiento de la corteza de los huesos largos o displasia del esfenoideas, 6- familiares de primer grado con neurofibromatosis 7- gliomas de la vía óptica. Se hace el diagnóstico al menos con dos de los criterios.^{7,9,10}

El objetivo del presente artículo es revisar los aspectos biológicos y clínicos del neurofibroma solitario en los pacientes sin neurofibromatosis asociada.

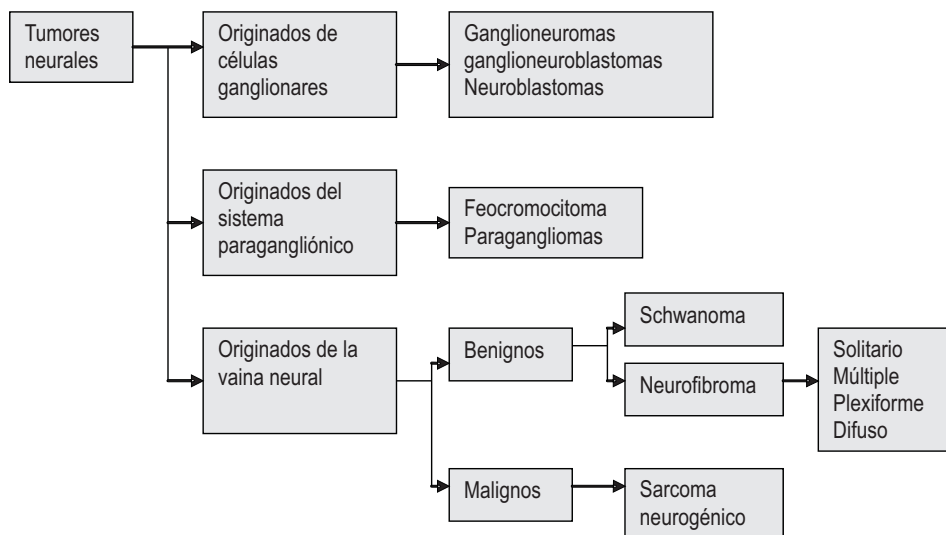


Figura 1. Clasificación de los diferentes tumores de la vaina neural.

Metodología de búsqueda

Se buscaron los artículos a revisar de forma electrónica en las bases de datos Proquest, Pubmed y Ovid, los límites de la búsqueda incluyeron cualquier tipo de artículo en inglés o español, con resumen y empleando las palabras clave neurofibroma, tumores de la vaina neural y reporte de caso. No se estableció una fecha como límite para el inicio de la búsqueda para dar cabida a la mayor cantidad de artículos posible, la búsqueda está actualizada hasta el día 24 de mayo de 2007. Inicialmente se obtuvieron 1.360 artículos, de los cuales sólo 157 cumplían los criterios de inclusión, de esos sólo los 27 referenciados en este trabajo trataban sobre neurofibroma solitario en el paciente sin neurofibromatosis o incluían aportes teóricos importantes sobre el tema.

Fisiopatogenia y hallazgos patológicos

Los neurofibromas son tumores heterogéneos y benignos que provienen del tejido conectivo de la vaina neural de los nervios periféricos o intracraneales, comúnmente de localización cutánea que pueden asumir diferentes patrones de crecimiento.^{5,11-13}

El neurofibroma solitario por lo general se presenta en adultos de cualquier género sin neurofibromatosis, crecen lentamente, son bien circunscritos, sólidos a la inspección macroscópica, en su mayoría no encapsulados y localizados en la piel.^{1,3,7} Los neurofibromas aislados en otras partes del cuerpo son muy escasos.^{5,6,11}

A pesar que los schwannomas y neurofibromas son originados de la vaina neural, cada uno tiene características histológicas que favorecen la diferenciación entre esas dos tumoraciones que pueden ocurrir en diferentes condiciones clínicas.^{1,5}

Los neurofibromas deben ser distinguidos de los schwannomas, en los que los remanentes de los fascículos del nervio principal son desplazados a la periferia y

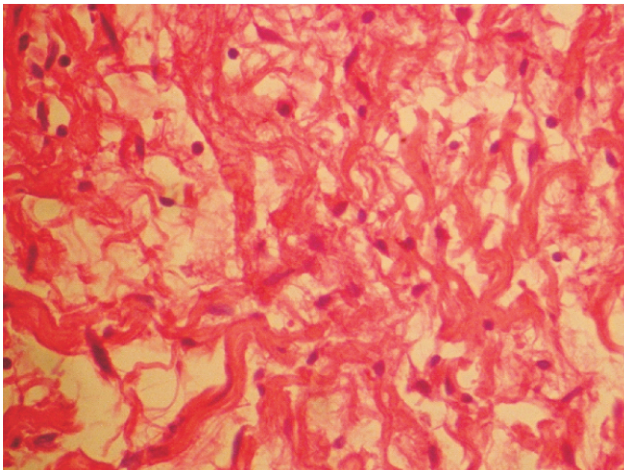


Figura 2. Imagen histológica de un neurofibroma solitario. H-E 100x.

permanecen en la superficie del tumor, mientras que en el neurofibroma las fibras nerviosas tienden a encontrarse distribuidas en todo el tumor o localizadas en el centro.¹¹

Los componentes básicos de un neurofibroma son las células de Schwann que actúan como inductores, los mastocitos que actúan como inductores, los fibroblastos, células perineurales y células endoteliales que actúan como respondedores junto con aglomeraciones ásperas de colágeno y pequeñas neuronas que pueden encontrarse en la lesión, todo esto dentro de matriz extracelular (figura 2). Se desconoce de forma detallada como la interacción entre las diferentes líneas celulares progresa al desarrollo de la enfermedad lo que conlleva a no tener información exacta sobre la fisiopatogenia de la misma. Los neurofibromas generalmente son no encapsulados y no muestran atipia o actividad mitótica.^{1-3,11-14}

En los neurofibromas la consistencia y apariencia histológica puede variar de mixoide a fibrosa de acuerdo a la diferenciación de los elementos neoplásicos dependiendo de su contenido de células, colágeno, estroma mixoide y mucina, pudiendo mostrar grados variables de degeneración mixoide y dando origen a diferentes variedades histológicas que no muestran diferencias significativas en su presentación clínica, pero que modifican las características imagenológicas ya que éstas dependen de la cantidad de material fibroso o mixoide presente en la masa.^{1,5,11,15}

Raras variantes histológicas de neurofibroma incluyen cambios epitelioides, músculo esquelético, glándulas benignas, pseudorosetas, células pigmentadas de melanina o cuerpos de psammoma, lo que hace que muchas variantes de neurofibroma se hayan reportado, entre ellos el clásico, el mixoide, el celular, el hialinizado, epitelioide, difuso, paciniano, pigmentado, granular, lipomatoso, con células dendríticas, con pseudorosetas y con rhabdomyosarcoma.¹¹

Presentación clínica

La mayoría de los neurofibromas son masas pequeñas y solitarias que raramente exceden los 6 cm de diámetro, el 90% se manifiesta clínicamente como lesiones blandas del color de la piel, que pueden ser pruriginosas. A pesar que la mayoría de los neurofibromas son solitarios, la posible asociación con neurofibromatosis debe considerarse siempre.^{5,13,15}

El compromiso ocasionado por los neurofibromas depende en buena parte de su localización, las lesiones cutáneas generalmente causan deformidad, mientras las lesiones más profundas tienden a generar compromiso funcional. A pesar de ser benignos en su mayoría, algunos causan destrucción secundaria a la presión ejercida, por lo cual los síntomas van a depender del tamaño de la lesión. Es importante tener en mente que el desarrollo de dolor o crecimiento rápido de la

masa puede sugerir una transformación maligna. En resumen, la clínica va a variar según la localización, el tamaño de la masa, la relación con los órganos vecinos, el desplazamiento y la presión ejercida sobre las estructuras aledañas que van a generar compromiso de la funcionalidad de las mismas manifestándose clínicamente de forma específica en cada caso, por lo cual los motivos de consulta pueden variar ampliamente desde una masa de crecimiento lento, prurito, dolor o síntomas ocasionados debido a la compresión de órganos cercanos, es por esto que una adecuada anamnesis y un examen físico riguroso son siempre necesarios.^{4,13}

En ocasiones se dificulta la sospecha clínica y el diagnóstico de neurofibroma debido a su presentación en una localización infrecuente (tabla 1). Algunos de los casos de presentaciones inusuales de neurofibroma solitario en pacientes sin neurofibromatosis reportados en la literatura consultada incluyen neurofibroma en cavidad nasal,² tonsila palatina,¹⁸ paladar blando,³ subglótico,¹⁹ como masa cervical aislada de crecimiento lento,¹⁷ intramedular,²⁰ en conducto biliar común,¹⁶ riñón,⁶ ileon,²¹ colon,²² canal anal,²³ cordón espermático,¹⁴ intraescrotal^{24,25} y en vulva.²⁶

Tabla 1. Sitios de presentación inusual de neurofibromas solitarios en pacientes sin neurofibromatosis

Sistema respiratorio	Cavidad nasal, tonsila palatina, subglótico
Sistema esquelético	Intramedular
Sistema digestivo	Paladar blando, conducto biliar común, ileon, colon, canal anal
Sistema urogenital	Riñón, cordón espermático, intraescrotal, vulva

Diagnóstico

Es importante realizar una adecuada historia clínica en la que se detalle el tiempo de evolución, el crecimiento de la masa, la presencia de dolor u otra sintomatología asociada que se relacione con la presencia de la masa, al examen físico se debe hacer en lo posible palpación detallada para determinar las características de la masa en las que se incluyan el tamaño, la forma, la consistencia, la movilidad y la presencia o no de dolor.

Todos los tumores neurogénicos tienen hallazgos clínicos y radiológicos similares (figura 3), en general se manifiestan imagenológicamente como bien definidos, blandos y

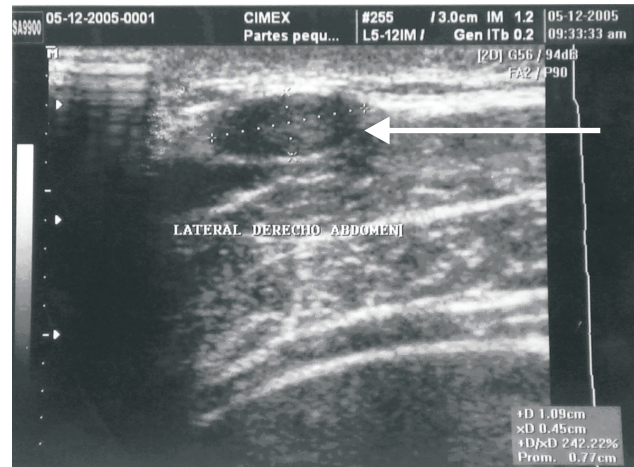


Figura 3. La flecha indica el aspecto de un neurofibroma solitario localizado en pared abdominal a la ultrasonografía con transductor sectorial de 7,5 a 12 Mhz.

lobulados, se pueden apreciar calcificaciones en cualquiera de estos tumores, por lo cual no es un dato útil para orientar el diagnóstico. Debido a su similitud, es usualmente difícil distinguir un neurofibroma con diferentes grados de atipia de un tumor maligno, lo que podría sugerir malignidad es observar focos metastáticos distantes.^{1,27}

Se considera que la valoración microscópica y los estudios inmunohistoquímicos son esenciales para el diagnóstico exacto, ya que en algunos casos son requeridos para distinguir los neurofibromas de otros tumores. El diagnóstico diferencial con otros tumores se hace usando la proteína 100, el antígeno más ampliamente usado para la diferenciación neural a la que los neurofibromas reacciona inmunohistoquímicamente (tabla 2). También muestran reactividad a la proteína NSE, a la vicentina y la gran mayoría son negativos para desmina y actina muscular.^{2,14,15}

Tratamiento

El tratamiento para el neurofibroma solitario consiste en resección quirúrgica completa del mismo, en lo posible debe extraerse toda la masa, en especial si el riesgo de recurrencia es considerado alto, ya que el tumor puede infiltrar extensivamente y otras medidas terapéuticas no resultan efectivas.^{1,2,4,6} Es posible realizar una resección radical de la

Tabla 2. Características macroscópicas e histológicas de los neurofibromas solitarios.

Macroscópicas	Microscópicas	Inmunohistoquímicas
Tumor bien circunscrito, sólido, no encapsulado.	Proliferación de células de Schwann, mastocitos, fibroblastos y pequeñas neuronas que generalmente no muestran atipia o actividad mitótica, junto con aglomeraciones ásperas de colágeno y axones localizados en todo el tumor o en el centro del mismo, todo ello disperso en estroma mixoide con patrón desordenado	Reacciona proteína s 100. Reactividad a la proteína NSE y a la vicentina.

masa sin que se presente déficit neurológico posterior en los casos en los que por medio de microcirugía se puedan preservar las fibras nerviosas no afectadas.¹⁵ La técnica quirúrgica y las formas de abordaje para el tratamiento varían ampliamente según la localización de la masa y el compromiso que esté generando, por lo mismo, un manejo interdisciplinario entre diferentes subespecialidades quirúrgicas puede ser necesario en muchos casos, sobre todo en localizaciones especiales. Un estudio detallado y un análisis individualizado de cada caso son necesarios para definir el mejor abordaje quirúrgico en cada paciente. El pronóstico tras resección quirúrgica es bueno y la recurrencia es rara.^{14,16,17}

Pronóstico

Los neurofibromas son tumores benignos que generalmente no llegan a desarrollar transformación maligna; sin embargo, los tumores malignos de la vaina neural derivan principalmente de neurofibromas.^{6,12,27} La transformación maligna resulta poco frecuente y se presenta en un 2 - 5% de los casos asociados a neurofibromatosis, especialmente en la presentación plexiforme.^{2,4} Se considera que los neurofibromas dermatológicos nunca progresan a malignidad. Se ha encontrado que el neurofibroma solitario no recurre ni llega a ser maligno.^{14,15}

Conclusiones

Al revisar la literatura consultada se encontró que no hay una amplia descripción de la enfermedad, los datos epidemiológicos son muy pocos, lo que nos hace identificar la necesidad de estudios que permitan conocer la enfermedad de una forma más completa. Reconocer posibles factores de riesgo, etiologías y asociaciones genéticas hace que el abordaje médico sea mucho más sencillo con resultados favorables para los pacientes. Igualmente la información disponible sobre la fisiopatogenia y las diferentes interacciones entre las líneas celulares que están involucradas en el desarrollo del tumor no están claramente establecidas.

Referencias

- Rha S, Byun J, Jung S, Chun J, Lee H, Lee J. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *Radio Graphics* 2003; 23:2943.
- Hirao M, Gushiken T, Imokawa H, Kawai S, Inaba H, Tsukuda M. Solitary neurofibroma of the nasal cavity: resection with endoscopic surgery. *J Laryngol Otol* 2001; 115:1012-4.
- Sinha R, Paul R, Sen I, Sikdar B. A solitary huge neurofibroma of the soft palate. *J Laryngol Otol* 2002; 116:637-8.
- Shaida A, Yung M. Neurofibroma of the pinna. *Ear Nose Throat J* 2007; 86:36-8.
- Venadero F, Rodríguez M, Merelo V, Cervantes A, Ramos A. Neurofibroma solitario. Comunicación de dos casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004; 13:99-102.
- Kostakopoulos A, Chorti M, Protogerou V, Kokkinou S. Solitary neurofibroma of kidney: clinical, histological and chromosomal appearance. *Int Urol Nephrol* 2003; 35:11-3.
- Panteris V, Vassilakaki T, Vaitsis N, Elemenoglou I, Mylonakou I, Karamanolis D. Solitary colonic neurofibroma in a patient with transient segmental colitis: Case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11:5573-6.
- Rao V, Affifi R, Ghazarian D. Massive subcutaneous hemorrhage in a chest-wall neurofibroma. *Can J Surg* 2000; 43:459-50.
- Lapid-Gortzak R, Lapid O, Monos T, Lifshitz T. CO2-laser in the removal of a plexiform neurofibroma from the eyelid. *Ophthalm Surg Laser* 2000; 31:432-4.
- Chang C, Provost D, LeVoyer T, Ellison R. Abdominal wall neurofibroma presenting as an inguinal hernia. *Milit Med* 2004; 169:192-3.
- Kilmurray L, Ortega L, Martínez A, Sanz J. Neurofibroma with psammoma bodies. *Histol Histopathol* 2006; 21:965-8.
- Viskochil D. It takes two to tango: mast cell and Schwann cell interactions in neurofibromas. *J Clin Invest* 2003; 112:17913.
- Peh W, Shek T, Yip D. Magnetic resonance imaging of subcutaneous diffuse neurofibroma. *Br J Radiol* 1997; 70:1180-3.
- Deliveliotis C, Albanis S, Skolarikos A, Varkaraki J. Solitary neurofibroma of the spermatic cord. *Int Urol Nephrol* 2002; 34(3):373-5.
- Topsakal C, Erol F, Ozergan I, Murat A, Gurates B. Presacral solitary giant neurofibroma without neurofibromatosis type 1 presenting as pelvic mass. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001; 41:620-5.
- Li F, Cheng J, HE S, Li N, Zhang M, Zhang X et al. Primary neurofibroma of the common bile duct as an unusual cause of obstructive jaundice: a case report. *Dig Dis Sci* 2005; 50:11668.
- Amor-Dorado J, Candia J, Costa C, Mate A, Rossi J. Neurofibroma cervical solitario. *ORL-DIPS*. 2002; 29:192-5.
- Surwald C, Salam M, Rowe R. A solitary neurofibroma of the palatine tonsil. *J Laryngol Otol* 2002; 116:1050-2.
- Tanaka H, Patel U, Coniglio J, Rubio A. Solitary subglottic neurofibroma: MR Findings. *AJNR* 1997; 18:17268.
- Sharma V, Newton G. Cervical intramedullary neurofibroma. *J Kor Med Sci* 1990; 5:165-7.
- Watanuki F, Ohwada S, Hosomura Y, Okamura S, Kawashima Y, Tanahashi Y et al. Small ileal neurofibroma causing intussusception in a non-neurofibromatosis patient. *J Gastroenterol* 1995; 30:113-6.
- Abramson L, Orkin B, Schwartz A. Isolated colonic neurofibroma manifested by massive lower gastrointestinal bleeding and intussusception. *South Med J* 1997; 90:952-4.
- Frick E Jr, Lapos L, Vargas H. Solitary neurofibroma of the anal canal: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:109-12.
- Turkyilmaz Z, Sonmez K, Karabulut R, Dursun A, Isik I, Basaklar C et al. A childhood case of intrascrotal neurofibroma with a brief review of the literature. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1261-3.
- Issa MM, Yagol R, Tsang D. Intrascrotal neurofibromas. *Urology* 1993; 41:350-2.
- Venter P, Rohm G, Slabber C. Giant neurofibromas of the labia. *Obstet Gynecol* 1981; 57:128-30.
- Yamaguchi U, Hasegawa T, Hirose T, Chuman H, Kawai A, Ito Y et al. Low grade malignant peripheral nerve sheath tumour: varied cytological and histological patterns. *J Clin Pathol* 2003; 56:826-30.