

Schwannomas vestibulares bilaterales y neurofibromatosis tipo 2, reporte de 2 casos

Bilateral vestibular schwannomas and neurofibromatosis type 2, report of 2 cases

Sandra Herrera Lomonaco¹, Karina María Ruiz Caez¹, Anderson Julián Remolina López²

¹ Sección de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

² Sección de Neurocirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

Rev. Chil. Neurocirugía 42: 123-127, 2016

Resumen

Los Schwannomas vestibulares (SV) son tumores benignos de las células de Schwann, corresponden a cerca del 6% de todos los tumores intracraneales, siendo en más del 95% unilaterales. Los Schwannomas vestibulares bilaterales del octavo par craneal son raros configurando el diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 2 (NF2), la cual es una enfermedad causada por la mutación del cromosoma 22; los SV bilaterales son la principal y más común manifestación de la NF2, presentando gran morbilidad. En comparación con los pacientes con SV unilaterales, los bilaterales se presentan en pacientes más jóvenes, tienden a ser lesiones más grandes, con audición prequirúrgica más comprometida y peores resultados en la función del nervio auditivo y facial luego de la resección del tumor. La edad promedio de diagnóstico de la NF2 es 25 años, sin embargo, muchos pacientes se presentan con síntomas antes del diagnóstico tales como tinnitus, pérdida auditiva progresiva e incluso disfunción vestibular, siendo signos iniciales de NF2. Los SV no tratados pueden extenderse localmente resultando en compresión del tallo cerebral, hidrocefalia y en ocasiones parálisis del nervio facial. Los autores reportan 2 pacientes con Schwannomas vestibulares quienes fueron a remoción quirúrgica de las lesiones.

Palabras clave: Schwannomas vestibulares, bilaterales, Neurofibromatosis tipo 2.

Abstract

Vestibular schwannomas (VS) are benign tumors of Schwann cells, VS account for nearly 6% of intracranial tumors, are more than 95% unilateral. Bilateral vestibular schwannomas on the eighth cranial nerve are rare and is diagnosis of Neurofibromatosis type 2 (NF2), it is caused by a mutation on chromosome 22; Bilateral VS is the most common and well recognized feature of NF2 leading to significant morbidity. In comparison to patients with unilateral VS, those with bilateral VS are younger, have larger lesions, poorer preoperative hearing and greater chances of losing either auditory or facial nerve function during attempted total resection of the tumor. The average age of diagnosis of NF2 is 25 years; however, many patients present with symptoms before the diagnosis, symptoms, such as tinnitus, gradual hearing loss, and even vestibular dysfunction, are frequently the initial signs of NF2. Untreated VSs can extend locally and may result in brainstem compression, hydrocephalus, and occasionally, facial nerve palsy. The authors report on 2 patients with bilateral vestibular schwannomas (VSs) who underwent unilateral surgical tumor removal.

Key words: Vestibular schwannomas, bilateral schwannomas, Neurofibromatosis type 2.

Introducción

Los Neurinomas del acústico o schwannomas vestibulares son tumores benignos de las células de Schwann que se originan en la porción vestibular del VIII PC en la gran mayoría de los casos; representan cerca del 6% de todos los tumores del SNC, aunque son tumores benignos crecen en el conducto auditivo interno y ángulo pontocerebeloso comprimiendo los pares craneales y tallo cerebral. Por lo que una vez diagnosticados debe definirse una conducta que puede ser conservadora, quirúrgica o radioterapia. La gran mayoría de los casos son unilaterales; y en los casos en que se presentan en forma bilateral se asocia una rara enfermedad autosómica dominante causada por mutación del cromosoma 22 llamada Neurofibromatosis tipo 2, en la que se presentan otros tumores craneales, espinales y de los nervios periféricos, además de opacidad corneal y anomalías cutáneas.

El presente estudio pretende mostrar una serie de dos casos de pacientes con Schwannomas vestibulares bilaterales asociados a Neurofibromatosis tipo 2 en mujeres jóvenes, sin antecedentes, personales o familiares, y además de los Schwannomas vestibulares bilaterales; evidencia de otros tumores, como meningioma intraventricular y Schwannoma a nivel cervical que depende de otro nervio espinal. Además se realiza una revisión de la literatura.

Caso 1

Una paciente femenina de 19 años acude a nuestro Hospital en marzo de 2014 por inestabilidad para la marcha; refiriendo sordera bilateral, disartria y cefaleas constantes un 1 año previo al ingreso; lo cual empeora durante el puerperio de su segundo embarazo. Al ingreso se evidencia sordera neurosensorial bilateral, papiledema bilateral, VI par craneal bilateral, paresia facial H-B 1 derecho, disimetría y disdiadocosis derecha. En TC y RNM de cerebro se evidencia tumor de 4,5*5,7 cm en ángulo pontocerebeloso derecho que comprime las estructuras de la fosa posterior y desplaza el tallo cerebral, e imagen de similares características en poro acústico izquierdo de 1,5*1 cm (Figuras 1 y 2); además de lesión tumoral intraventricular en atrio

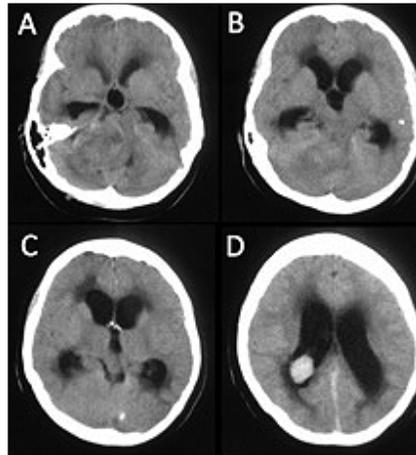


Figura 1. TAC de cráneo simple: ventriculomegalia tricameral con edema transependimario por compresión del IV ventrículo por lesión expansiva del ángulo pontocerebeloso derecho, además en la imagen D se evidencia lesión expansiva en atrio ventricular derecho con marcada captación del medio de contraste.

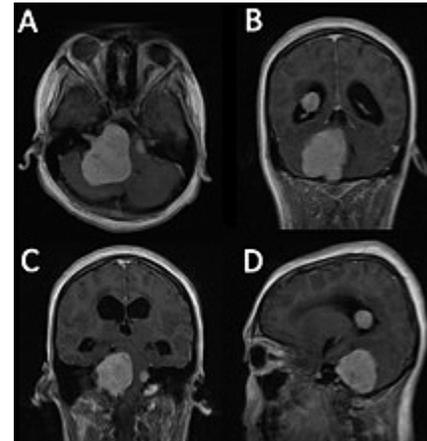


Figura 2. Resonancia cerebral contrastada, A y C axial y coronal: lesión expansiva en poro acústico bilateral, derecho 4.5 cm* 5,7 cm; izquierdo 1*1,5 cm, captación homogénea de contraste. B y D coronal y sagital: lesiones expansivas hiper-captantes en ángulo pontocerebeloso derecho, e intraventricular en atrio derecho 2,3*2 cm.

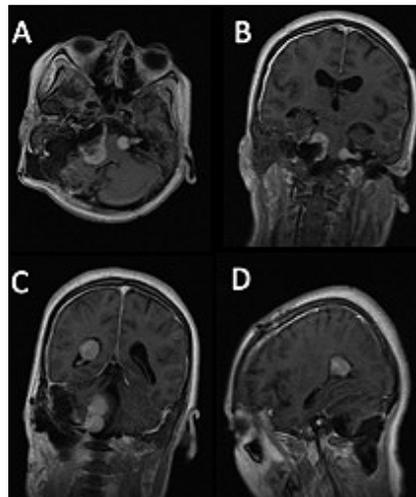


Figura 3. RNM cerebro, 2 meses POP axial, coronal y sagital: zona de malasia en ángulo pontocerebeloso derecho con imagen residual de Schwannoma vestibular derecho.

y cuerpo ventricular derecho, compatible con schwannomas vestibulares bilaterales, y meningioma intraventricular; por lo que se hace diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 2. La paciente es llevada a cirugía para resección de tumor gigante derecho en dos tiempos y ventriculostomía (Figura 3); la masa se observa originaria del nervio vestibular e histopatológicamente se demuestra ser un Schwannoma (Figuras 4, 5 y 6). Luego es trasladada a UCI donde permanece 2 meses; es egresada pos-

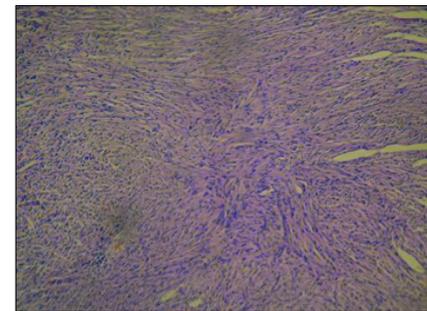


Figura 4. Hematoxilina y eosina, (10 X) se observa una neoplasia constituida por células fusiformes, con bajo conteo de mitosis, sin atipia. Estableciéndose el diagnóstico de Schwannoma.

teriormente a cuidados crónicos con secuelas de hemiataxia derecha, VI PC derecho, facial derecho H-B 5, sordera y compromiso de pares craneales bajos; en proceso de rehabilitación física y fonoaudiológica.

Caso 2

Una paciente femenina de 20 años acude a consulta externa enero de 2012 por hipoacusia derecha, al examen físico se evidencian múltiples nódulos en piel, no antecedentes personales ni familiares de importancia; se realiza RNM de cerebro en la que se evidencia tumor del ángulo pontocerebeloso derecho por lo cual es llevada a cirugía,

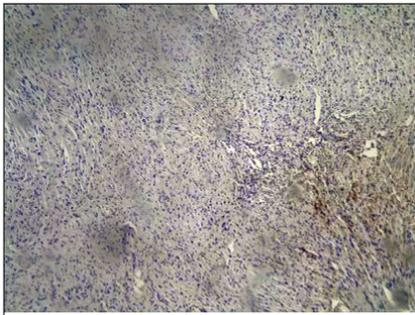


Figura 5. GPGA (proteína glial fibrilar ácida), (10 X) es negativo en las células neoplásicas.



Figura 6. S100 (10 X): positiva en células neoplásicas, apoyando el diagnóstico de Schwannoma.

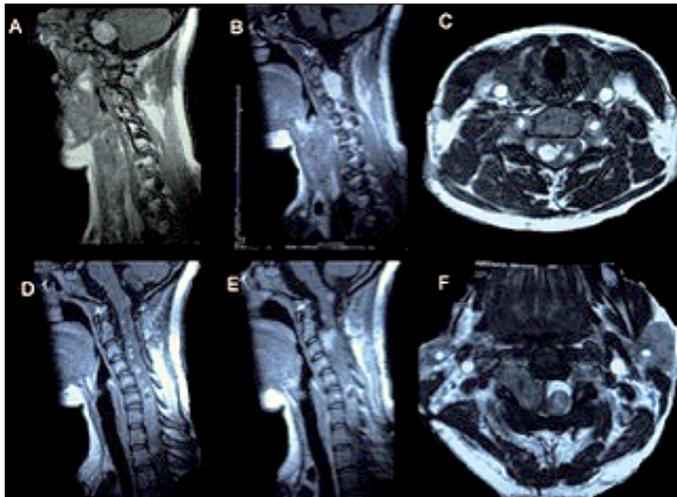


Figura 7. RNM cerebro contrastada. A. Corte sagital, lesión numular 2*3 cm hipercaptante en poro acústico derecho. B. Corte sagital: lesión expansiva nodular hipercaptante extradural cervical anterior a nivel de C1-C2. D y E: Corte sagital con múltiples lesiones hipercaptantes intramedulares, cervicales y dorsales. F. Corte axial de lesión.

en donde se evidencia tumor dependiente del nervio vestibular e histopatológicamente se confirma Schwannoma. Paciente es dada de alta con hemiparesia izquierda leve 4/5 y facial derecho. Reingresa un mes después por limitación severa para la marcha, dado por hemiparesia derecha de novo y secuelar izquierda además de dismetría e inestabilidad postural, con nivel sensitivo C3, por lo que se realiza TC y RNM de cerebro y columna cervical en la que se evidencia tumor de 4*5 cm intradural extramedular localizado en C2-C3 (Figura 7); se procede a llevar a cirugía donde se realiza resección total de la lesión, la cual se observa dependiente de nervio espinal derecho, e histopatológicamente se confirma Schwannoma se hace diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 2. Es dada de alta con cuadri-

paresia secuelar leve 4/5. Paciente en enero de 2015 ingresa por empeoramiento de la cuadriparecia 3/5, se realizan nuevamente estudios en los que se evidencia presencia de Schwannomas vestibulares bilaterales, residiva de tumor intradural extramedular C1-C4, y lesiones intramedulares cervicodorsales, por lo que se considera realizar nueva resección del tumor extramedular y radioterapia para los otros.

Discusión

Los schwannomas vestibulares (VS) históricamente llamados neurinomas del acústico son tumores benignos de la vaina nerviosa, típicamente encapsulados y compuestos de células de schwann bien diferenciadas^{1,2,3}.

Schwannomas representan el 8% de los tumores intracraneales, 85% de los tumores del ángulo pontocerebeloso y 29% de los tumores de las raíces nerviosas espinales; 90% son únicos; y tan sólo 10% son múltiples se encuentran asociados a neurofibromatosis tipo 2 el 4%^{1,2,3,4}; el pico de incidencia en los Schwannomas vestibulares se encuentra entre la cuarta y sexta década de la vida, sin embargo, en el caso de los Schwannomas bilaterales su presentación es 14 años antes en promedio a la edad de 25 años; aunque pueden presentarse a cualquier edad^{1,4,5,6}.

La gran mayoría de los schwannomas ocurren fuera del SNC, principalmente en piel y tejido celular subcutáneo; los que ocurren a nivel intracraneal muestran predilección por el VIII PC o nervio vestibulococlear, localizándose a nivel del ángulo pontocerebeloso; tanto los VS unilaterales como los bilaterales se originan en la zona de transición entre mielinización periferica y central o zona de obersteiner - Redlich^{1,2}.

En los casos presentados observamos los VS localizados en el ángulo pontocerebeloso de forma bilateral, además de la región cervical dependientes del nervio espinal; asociados a Neurofibromatosis tipo 2; el cual es un desorden autosómico dominante con una incidencia de 1 en 25-33.000 nacimientos y una prevalencia mayor de 1:210.000; caracterizado por el desarrollo múltiples tipos de tumores benignos en el sistema nervioso (VSs, tumores espinales y craneales y tumores de nervios perifericos) así como anomalías cutánea y oculares^{7,8,9,10,11,12}. La NF2 es causada por un defecto genético en el cromosoma 22q12, este gen supresor tumoral es llamado merlin o schwannomin; un defecto en la función o producción de esta proteína conlleva a la predisposición a desarrollar una variedad de tumores del sistema nervioso central y periférico; sin embargo, en el 50% de los casos la mutación es de novo, en caso que una persona herede esta anomalía genética presenta una probabilidad de 95% de desarrollar VS bilateralmente^{2,5,8,13,14}.

En la NF tipo 2 el tumor insignia y más frecuentemente visto es el Schwannoma vestibular en forma uni o bilateral causante de sordera neurosensorial^{14, 15} además de compresión a nivel de tallo cerebral que resulta en morbilidad neurológica severa y mortalidad; entre otros tumores vistos en NF2 encontra-

mos el meningioma intracraneal en el 50% de los casos, schwannomas en otros nervios craneales, siendo más raro encontrar ependimomas o astrocitomas; y los tumores espinales que incluyen schwannomas, meningiomas y ependimomas en el 75%; el hallazgo ocular más frecuente es la catarata subcapsular posterior, siendo en ocasiones el signo más temprano^{5,7,16,17}.

Los VS bilaterales a diferencia de los unilaterales pueden infiltrar las fibras nerviosas individualmente, además son tumores altamente vascularizados². El primer caso reportado de Schwannoma bilateral fue en 1822 por Wishart asociado a NF2, entidad reconocida en 1987 como separada de la Neurofibromatosis tipo 1 en la que se encuentra afectado el cromosoma 17.^{2,5,8,18,19,20,21}; para el diagnóstico de NF2 sólo es necesario que se cumpla un criterio de la clasificación del Instituto Nacional de Salud (NIH) establecida en 1987, modificada por la NIH en 1991 y por la Fundación Nacional de la Neurofibromatosis en 1997^{17,19,20,22,23,24}.

El manejo de VS debe ser realizado por un equipo multidisciplinario experimentado, capaz de integrar tanto técnicas microquirúrgicas como radioquirúrgicas, para lograr el más alto nivel de cura y preservación funcional y preservación de una buena calidad de vida^{2,22,25,26}. El manejo de los VS bilaterales difiere en un número de caminos del de tumores unilaterales, siendo el principal problema las consecuencias de la sordera adquirida^{26,27}; las opciones de tratamiento incluyen observación, tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia^{2,3,10,16,22}.

En el último consorcio de expertos VS, se evidenció que en pacientes con NF2 1/3 de los pacientes presentaban cirugía dentro de 2 años del diagnóstico, con un promedio de crecimiento del tumor de 0,45 cm/año^{7,18} la tasa de crecimiento de NF2 asociada a VS es más alta. Los VS bilaterales pueden manifestarse con 3 distintos fenotipos, el tipo más severo (Wishart) presenta un inicio temprano antes de los 25 años, un curso rápido y se asocia a otros

múltiples tumores, el tipo Gardner se presentan de forma más tardía, usualmente sin otros tumores asociados; por último el tipo Lee Abbott es de presentación en edad variable y asociada a meningiomatosis generalizada^{6,13,22}.

En el caso de cirugía se puede realizar resección parcial o total de los tumores, esta resección es realizada por diferentes vías; la vía Translaberintica permite un acceso directo al tumor donde este se contacta con el facial, con mínima retracción cerebelosa; la vía retrosigmoidea ofrece un acceso más rápido en caso de VS grandes que salen del canal auditivo interno, sin embargo, el nervio facial queda oculto por encontrarse en la superficie anterior del tumor, con el consecuente riesgo de ser lesionado; la vía a través de fosa media la cual se usa en casos de tumores < 1,5 cm limitados al CAI donde la meta es la preservación auditiva^{2,7}; con tasas de residua del 1,3% para SV esporádicos unilaterales y de 44,4% para los bilaterales asociados a NF2²⁸.

La radiocirugía es una opción quirúrgica en caso de tumores menores a < 3 cm. En NF2 y VS bilaterales es necesario considerar el grado de compresión en el tallo cerebral, además de la hidrocefalia secundaria, que podría llevar al paciente a herniación y muerte, indicándose cirugía urgente para la remoción de al menos una lesión asociada a derivación del LCR para resolver la hidrocefalia. Aunque no hay consenso acerca del uso de Radiocirugía en VS, se ha aceptado su uso en pacientes añosos o no candidatos a cirugía^{2,7}. Se trabaja en múltiples drogas que tratan de bloquear la proteína merlina, para detener el crecimiento tumoral, aun sin resultados clínicos¹⁵.

Aunque los schwannomas son tumores benignos, de lento crecimiento que infrecuentemente recurren y solo raramente se malignizan. La expectativa de vida es alrededor de los 36 años, con una sobrevida desde el diagnóstico de 15 años, la cual puede mejorar en caso de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno y especializado; la meta de tratamiento es la resección total aun-

que en ocasiones, esto no puede lograrse, presentándose con frecuencia recurrencias^{1,2,7}. En el caso 1 presentado, se observa una lesión expansiva gigante en ángulo pontocerebeloso derecho que comprime y desplaza el tallo cerebral y los pares craneales circunvecinos, y una lesión menor de 2 cm en ángulo pontocerebeloso izquierdo, por lo que la paciente se lleva a cirugía donde se realiza un abordaje retrosigmoideo derecho, lográndose una resección parcial de aproximadamente el 75% de la lesión tumoral derecha, lográndose la recuperación de la dinámica de líquido cefalorraquídeo (LCR) y la descompresión de la fosa posterior y sus estructuras vecinas.

Todos los pacientes con presencia de Schwannomas vestibulares en forma bilateral y sus familiares deben tener acceso a pruebas genéticas en forma temprana, debido a que en estado pre sintomático se mejora la posibilidad de diagnóstico y resultado clínico, se sugiere incluso la realización de RNM o en su ausencia tomografía, iniciando desde 10-12 años de edad².

Conclusiones

A diferencia de los schwannomas vestibulares unilaterales, los que se presentan en forma bilateral son tumores muy infrecuentes, presentándose exclusivamente en pacientes con NF2, generalmente en pacientes muchos más jóvenes, y en muchas ocasiones asociado a múltiples tumores en el sistema nervioso.

Un diagnóstico temprano podría repercutir en una mejor calidad de vida para este tipo de tumores, en los que se requiere un tratamiento oportuno multidisciplinario encaminado en resolver no sólo la patología tumoral de base sino las comorbilidades subyacentes.

Recibido: 10 de abril de 2016
Aceptado: 15 de mayo de 2016

Bibliografía

1. Louis-World Health Organization - WHO - Classification of Tumours of CNS-4Ed-7.
2. Modern Management of Acoustic Neuroma. Copyright 2008 by S. Karger AG, P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland).
3. Lassaletta L, Gavilán J. An update on the treatment of vestibular schwannoma. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009; 60; 2: 131-140.
4. Likhterov Et Al. Linac Radiosurgery And Radiotherapy Treatment Of Acoustic Neuromas. *Neurosurg Clin N Am* 2008; 19: 345-365. Doi:10.1016/J.Nec.2008.02.001.
5. Roca-Ribas F. Neurofibromatosis type 2; *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010; 61(4): 306-311.
6. Sahu R, et al. Management strategies for bilateral vestibular schwannomas. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2007; 14: 715-722.
7. Blakeley J, et al. Consensus Recommendations For Current Treatments And Accelerating Clinical Trials For Patients With Neurofibromatosis Type 2; *American Journal Of Medical Genetics.* 2011. Wiley Online Library 24-41.
8. Kishore A, O'reilly B. A clinical study of vestibular schwannomas in type 2 neurofibromatosis; *Clin. Otolaryngol.* 2000; 25: 561-565.
9. Mautner. V, et al. Vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis Type 2: a longitudinal study. *J Neurosurg* 2002; 96: 223-228.
10. Plotkin S. et al. Natural History of Vestibular Schwannoma Growth and Hearing Decline in Newly Diagnosed Neurofibromatosis Type 2 Patients. *Otology & Neurotology.* 2013; 35: 50-56.
11. Matsuo M, et al. Characterization of early onset neurofibromatosis type 2. *Brain & Development.* 2014; 36: 148-152.
12. Vargas W, et al. Incidental parenchymal magnetic resonance imaging findings in the brains of patients with neurofibromatosis type 2. *NeuroImage Clinical.* 2014; 4: 258-265.
13. Ito E, et al. Factors predicting growth of vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2; *Neurosurg Rev* 2009; 32: 425-433.
14. Ito E, et al. Factors predicting growth of vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2. *Neurosurg Rev.* 2009; 32: 425-433.
15. Blakeley J. Development of drug treatments for neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 20: 372-379. DOI:10.1097/MOO.0b013e328357d2ee.
16. Dirks M, et al. Long-term natural history of neurofibromatosis Type 2 associated intracranial tumors. *J Neurosurg.* 2012; 117: 109-117.
17. Hoa M, Slattery W. Neurofibromatosis 2. *Otolaryngol Clin N Am.* 2012; 45: 315-332.
18. Rodriguez F, et al. Genetic predisposition to peripheral nerve neoplasia: diagnostic criteria and pathogenesis of neurofibromatoses, Carney complex, and related syndromes. *Acta Neuropathol.* 2012; 123: 349-367. DOI 10.1007/s00401-011-0935-7.
19. Parteki S. Multiple cranial nerve schwannomas with multifocal cystic meningomatosis in a case of neurofibromatosis type 2; *European Journal of Radiology Extra* 75 (2010) e87-e91.
20. Fisher I, et al. Concordance of Bilateral Vestibular Schwannoma Growth and Hearing Changes in Neurofibromatosis 2: Neurofibromatosis 2 Natural History Consortium. *Otology & Neurotology.* 2009; 30: 835-841.
21. Evans G. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2009; 4: 16.
22. Rabi N, et al. Management strategies for bilateral vestibular schwannomas; *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 14: 715-722.
23. Slattery W, et al. Vestibular Schwannoma Growth Rates in Neurofibromatosis Type 2 Natural History Consortium Subjects. *Otology & Neurotology.* 2004; 25: 811-817.
24. Aboukais R, et al. Intracranial meningiomas and neurofibromatosis type 2. *Acta Neurochir.* 2013; 155: 997-1001.
25. Odat H, et al. Management Strategy of Vestibular Schwannoma in Neurofibromatosis Type 2. *Otology & Neurotology.* 2011; 32: 1163-1170.
26. PEYRE M, et al. Conservative Management of Bilateral Vestibular Schwannomas in Neurofibromatosis Type 2 Patients: Hearing and Tumor Growth Results. *Neurosurgery.* 2013; 72: 907-914. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31828bae28.
27. Tysome J, et al. Surgical Management of Vestibular Schwannomas and Hearing Rehabilitation in Neurofibromatosis Type 2. *Otology & Neurotology.* 2012; 33: 466-472.
28. Maniakas A, Saliba I. Neurofibromatosis Type 2 Vestibular Schwannoma Treatment: A Review of the Literature, Trends, and Outcomes. *Otology & Neurotology.* 2014; 00: 00.

No ha sido presentado a congreso alguno
Agradecimientos: Universidad de Cartagena.

Correspondencia a:

Anderson Julián Remolina López
Carrera 28 # 33-84 condominio paladio apto 1603 Bucaramanga - Santander
Tel: 3114508069
ajremolina02@hotmail.com