

TUMORES NEURALES CUTÁNEOS

Dr. José Luís Rodríguez Peralto
Dpto. de Anatomía Patológica
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Las lesiones proliferativas neurales cutáneas comprenden un grupo de procesos reactivos, hamartomatosos o neoplásicos benignos o raramente malignos que se diferencian o se originan en las terminaciones nerviosas periféricas de la piel. En este grupo se podrían incluir no sólo los tumores neurales sino también procesos neuroectodérmicos como el hamartoma meningoelíal o el melanoma de partes blandas. La mayoría de estas lesiones son fácilmente diagnosticables, aunque algunas de ellas, debido a su relativa rareza, entran dentro del diagnóstico diferencial de las neoplasias fusocelulares cutáneas. Estas lesiones neurales cutáneas están básicamente constituidas por alguna de los tres tipos de células que forman parte de la vaina del nervio periférico y que alternan en proporción o distribución: células de Schwann, fibroblastos y células perineurales, acompañadas o no de axones. Las células de Schwann son responsables básicamente de tres tipos de tumores diferentes: neuromas, schwannomas y neurofibromas, que se diferencian uno del otro por el patrón morfológico y las proporciones de sus diferentes constituyentes celulares. Las células perineurales se diferencian de las células de Schwann por la ausencia de membrana basal y cuando proliferan dan lugar al perineuroma. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la batería de anticuerpos útiles para reconocer o diferenciar los distintos tumores cutáneos es escasa y fundamentalmente se centra en tres: La proteína S-100, el EMA (presente en las células perineurales, en la cápsula de algunos tumores neurales y en mixomas neurales) y el CD 34 presente en células dendríticas del endoneuro, en neurofibromas y en áreas de Antoni B de schwannomas. Recientemente se han descrito dos nuevos marcadores inmunohistoquímicos en los perineuromas, la Claudina 1 y el Glut-1

A la hora de clasificar las diferentes lesiones neurales cutáneas, podemos distinguir tres tipos de procesos, que en algunas ocasiones pueden ser difíciles de diferenciar: Lesiones reactivas, hamartomatosas y tumorales.

Lesiones Reactivas: Son aquellas que se originan como respuesta a un trauma o dislaceración de la piel o partes blandas. Entre ellas cabe destacar el **Neuroma Traumático** o de amputación, **la polidactilia rudimentaria**, el **Neuroma de Morton** o

metatarsalgia de Morton y el **Neuroma Pacciniano digital**. Aunque los tres tipos de lesiones tienen en común un trauma agudo o crónico previo, el aspecto histopatológico de cada una de ellas difiere de forma notoria, lo que permite su distinción.

Lesiones Hamartomatosas: Dentro de este apartado incluimos todas aquellas lesiones neurales cutáneas que bien por su edad de aparición o por su patrón morfológico representan alguna forma de alteración en el desarrollo. De cualquier forma, su distinción con una neoplasia cutánea puede en muchas ocasiones ser difícil de mantener. Incluimos entre estos procesos: **Hamartoma fibrolipomatoso neural** o fibrolipoma neural, **neuroma mucoso** marcador del síndrome de neoplasias multiendocrinas múltiples tipo IIb, **neuroma de las vainas epiteliales**, y **hamartoma neuromuscular**.

Tumores Benignos: Comprende la mayoría de las lesiones neurales cutáneas. Entre ellas cabe destacar:

Neurofibroma.- Es la neoplasia neural más frecuente de la piel. Puede aparecer como una lesión aislada única o como marcador de Neurofibromatosis múltiple o enfermedad Von Recklinghausen, de la que hasta ahora se han descrito 8 formas clínicas diferentes, algunas con patrones de herencia específicos. Aunque histológicamente un neurofibroma convencional puede formar parte de una neurofibromatosis múltiple, la presencia de neurofibromas difusos cutáneos o de neurofibromas plexiformes, son marcadores específicos, que sugieren descartar clínicamente Neurofibromatosis.

Neuroma circunscrito solitario, también conocido como neuroma encapsulado en empalizada. Son lesiones que se consideran infrecuentes, probablemente por no ser bien reconocidas por los patólogos. Habitualmente se originan en la piel de la cara de personas de edad media como pápulas o nódulos no dolorosos de pocos milímetros de diámetro. El patrón histológico es muy característico constituyendo pequeños neuromas en empalizada probablemente secundarios a mínimos traumas.

Schwanoma, Neurilemona o Neurinoma.- aunque en partes blandas son lesiones frecuentes, en piel son extremadamente raros y habitualmente ocurren en miembros como lesiones nodulares dolorosas o parestésicas, en un tercio de los casos. Suelen ser tumores circunscritos y encapsulados localizados básicamente en el tejido celular subcutáneo. Es característico la presencia de empalizadas (Cuerpos de Verocay) y zonas de Antoni A y B. Se han descrito diversas variantes que merecen la pena tener en consideración, bien por su dificultad diagnóstica, o por ser marcadores de síndromes:

Schwanoma antiguo (“ancient”), Schwanoma plexiforme (generalmente no asociado a Neurofibromatosis, de ahí la importancia de reconocerlo de forma adecuada y no confundirlo con un neurofibroma plexiforme), Schwanoma celular (cuya dificultad radica en no confundirlo con un sarcoma por su extremada celularidad y presencia de mitosis), Schwanoma con elementos glandulares, Schwanoma melanocítico psamomatoso, marcador del complejo de Carney (mixomas, pigmentación punteada, y endocrinopatía), esta variante se da con más frecuencia en las raíces neurales, siendo muy infrecuente su localización en la piel; Schwanoma pacciniano, Schwanoma “neuroblastoma-like” y Schwanoma epiteliode, variante muy rara con diferenciación epiteliode y sin figuras de mitosis.

Neurotequeoma y Mixoma de las vainas nerviosas.- Aunque algunos autores separan ambas entidades, la mayoría tienden a agruparlas y a considerarlas un espectro que incluye tres variantes: la mixoide, clásicamente conocida como mixoma de las vainas nerviosas, la intermedia, también denominada mixta y la celular. Algunos autores prefieren utilizar el término celular para una variedad específica muy celular, diferente de las formas clásicas. La mayoría de los mixomas de las vainas nerviosas se localizan en la cara y en extremidades superiores. Inmunohistoquímicamente suelen ser positivos para S-100, especialmente las formas mixoides. Las formas celulares son negativas para S-100 y desmina y positivas, a veces, para actina específica del músculo liso, NK1-C3 y PGP9.5.

Perineuroma.- Es un tumor raro caracterizado por una proliferación de células perineurales que proliferan básicamente en la dermis, subcutis y partes blandas. Está constituido por una proliferación de células fusiformes con tendencia a formar estructuras concéntricas. Una forma especial lo constituye el perineuroma desmoplásico, que frecuentemente aparece en dedos de la mano y en palmas. Se han descrito otras variantes más raras, con patrón estoriforme, granular o plexiforme. Inmunohistoquímicamente, el tumor es EMA, Caludina 1 y Glut-1 positivos y S-100 y CD34 negativos.

Tumores Malignos de las vainas nerviosas periféricas: Es el término preferido para designar al tumor neural maligno por excelencia, previamente denominado neurofibrosarcoma, schwanoma maligno, etc. Se trata de un tumor raro, que supone el 2% de las neoplasias neurales cutáneas. La mayoría son transformaciones malignas de un neurofibroma previo, generalmente un neurofibroma plexiforme.

Cuando afecta la dermis, la mayoría de los casos suele ser extensión de un tumor primario de partes blandas. Una neurofibromatosis está presente en más del 50% de los casos. Generalmente se localiza en extremidades proximales de adultos jóvenes, con una supervivencia media de 2 a 3 años. Histológicamente se caracteriza por la presencia de fascículos de células fusiformes con marcada densidad celular y un elevado índice mitótico. Se han descrito variantes raras como las formas plexiformes y epitelioides. Así mismo, en un 15% de los tumores se observa diferenciación osteosarcomatosa, condrosarcomatosa, o rhabdomyosarcomatosa (Tumor Tritón). En el pasado, el diagnóstico de estos tumores resultaba difícil cuando no estaban asociados a neurofibromatosis. Hoy en día, con las técnicas de inmunohistoquímica, se reconocen mucho mejor por su positividad para S-100, Enolasa y neurofilamentos, algunas veces sólo débil. La rara variante perineural, no suele expresar S-100 aunque si, EMA.

En esta breve revisión de los tumores neurales que más frecuentemente afectan la piel hemos tratado de presentar las características clínicas o histopatológicas más destacadas, tratando de obviar las alteraciones más comunes, por todos conocidas.

Bibliografía:

1. Requena L, Grosshans E, Kutzner H, Ryckaert C, Cribier B, Resnik KS, LeBoit PE. Epithelial sheath neuroma: A new entity. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 190-196
2. Golod O, Soriano T, Craft N. Palisaded encapsulated neuroma--a classic presentation of a commonly misdiagnosed neural tumor. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4: 92-94.
3. Misago N, Satoh T, Narisawa Y. Cellular neurothekeoma with histiocytic differentiation. *J Cutan Pathol.* 2004; 31: 568-572.
4. Kawaguchi K, Oda Y, Saito T, Takahira T, Yamamoto H, y cols. Genetic and epigenetic alterations of the PTEN gene in soft tissue sarcomas. *Hum Pathol.* 2005; 36: 357-363.
5. Schaffer JV, Kamino H, Witkiewicz A, McNiff JM, Orlow SJ. Mucocutaneous neuromas: an underrecognized manifestation of PTEN hamartoma-tumor syndrome. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 625-632
6. Barbarot S, Nicol C, Volteau C, Le Forestier D, N'Guyen JM, Mansat E, Wolkenstein P, Stalder J. Cutaneous lesions in neurofibromatosis 1: confused terminology. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 183-184

7. Marocchio LS, Oliveira DT, Pereira MC, Soares CT, Fleury RN. Sporadic and multiple neurofibromas in the head and neck region: a retrospective study of 33 years. *Clin Oral Investig.* 2007; 11: 165-169
8. Knight DM, Birch R, Pringle J. Benign solitary schwannomas: a review of 234 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 382-387.
9. Vélez D, Reina Durán T, Pérez-Gala S, Fernández JF. Rosetoid schwannoma (neuroblastoma-like) in association with an anetoderma. *J Cutan Pathol.* 2006 ; 33: 573-576
10. Fletcher CD. Solitary circumscribed neuroma of the skin (so-called palisaded, encapsulated neuroma). A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13: 574-80.