

Ganglioneuromas cervicales y su relación con la neurofibromatosis tipo 1

Cervical spine ganglioneuroma and its relationship with neurofibromatosis type 1

Herbert D. Jiménez-Zapata^{1*}, Adrián Fernández-García¹, Carlos Sánchez-Fernández¹,

Estíbaliz Obregón-Martínez² y Carlos A. Rodríguez Arias¹

¹Servicio de Neurocirugía; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Resumen

Los ganglioneuromas son tumores de lento crecimiento que se originan en tejidos derivados de la cresta neural, principalmente en el sistema nervioso autónomo. Se localizan sobre todo en el mediastino posterior, siendo la afectación intraespinal muy poco frecuente. Presentamos el caso de una mujer intervenida de ganglioneuromas localizados en la columna cervical y agrupamos los casos descritos previamente en la literatura inglesa revisando las características principales de estas neoplasias e incluyéndolas en el espectro de manifestaciones de la neurofibromatosis tipo 1.

Palabras clave: Ganglioneuroma. Neurofibromatosis. Compresión medular. Cresta neural.

Abstract

Ganglioneuromas are slow growing tumours arising from tissues of the neural crest, mainly in autonomic nervous system. They are frequently localized in the posterior mediastinum being the intraspinal involvement very uncommon. We present the case of a female patient with bilateral cervical ganglioneuroma, together with a review of the cases published to date, emphasizing in the main characteristics of these tumours and including them as part of neurofibromatosis type 1 spectrum.

Keywords: Ganglioneuroma. Neurofibromatosis. Spinal cord compression. Neural crest.

Introducción

Los ganglioneuromas son tumores benignos que se originan en tejidos derivados de la cresta neural, por lo que están íntimamente relacionados con el desarrollo embriológico del sistema nervioso simpático^{1,2}. Constituyen únicamente el 1% de los tumores espinales, y solo una pequeña proporción de ellos (0.8%) producen síntomas de compresión medular³. El

segmento espinal con más frecuencia afectado es el dorsal, habiéndose descrito pocos casos de ganglioneuromas de columna cervical.

En este artículo presentamos el caso de una paciente con ganglioneuromas cervicales bilaterales en el contexto de un síndrome de neurofibromatosis tipo 1 y realizamos una revisión de los casos previamente publicados, ahondando en la relación de estas neoplasias con la enfermedad de Von Recklinghausen.

Correspondencia:

*Herbert D. Jiménez-Zapata

Pozanos 7, piso 1B

C.P. 09006, Burgos, España

E-mail: danijz88@gmail.com

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 07-09-2020

Fecha de aceptación: 11-01-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20000991

Cir Cir. 2022;90(4):534-539

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Caso clínico

Mujer de 28 años diagnosticada de neurofibromatosis tipo 1 con escoliosis asociada, que acudió a consulta presentando desde hace aproximadamente 1 año dificultad progresiva para la deambulación, con falta de estabilidad y sensación de rigidez en ambas extremidades inferiores. Asociaba debilidad en las manos y episodios autolimitados de cervicalgia moderada. No refería afectación de esfínteres.

En la exploración física destacaba una tetraparesia con balance motor 4-/5 en el brazo derecho proximal, 3/5 en el brazo derecho distal y 4-/5 en el brazo izquierdo y ambas extremidades inferiores, con espasticidad leve-moderada en las extremidades superiores y grave en las inferiores. Respecto a la función sensitiva, se determinó una hipoestesia generalizada en el brazo derecho con fenómeno de extinción y abolición de la sensibilidad vibratoria, así como una afectación palestésica y propioceptiva en ambas extremidades inferiores. El reflejo bicipital derecho era hiperrefléxico (+++/++), mientras que el tricipital se encontraba abolido; los reflejos resultaron normales en la extremidad superior izquierda, y en ambas extremidades inferiores se objetivó una hiperreflexia generalizada (+++/++) con *clonus* en los pies tras la maniobra de flexión dorsal. La deambulación de la paciente puso de manifiesto una ampliación de la base de sustentación con una marcha espástica.

Por los hallazgos de la exploración clínica, se realizó una resonancia magnética (RM) cervical que mostró múltiples masas paravertebrales en todos los forámenes radiculares del segmento cervical con componente transforaminal e intrarraquídeo (Fig. 1 A), destacando el efecto de masa ejercido sobre la médula en el segmento C1-C2 (Fig. 1 B). El estudio neurofisiológico preoperatorio reveló un déficit grave en la conducción sensitiva central cervical bilateral, de predominio derecho.

La paciente se sometió a una exéresis del complejo tumoral que afectaba al segmento C1-C2 mediante un abordaje cervical posterior bajo monitorización neurofisiológica intraoperatoria. Se efectuó una laminectomía C1-C2 seguida de disección y exéresis subtotal del componente tumoral extradural bilateral (Fig. 1 C). Posteriormente se realizó una durotomía en la línea media, visualizando múltiples masas de color blanquecino-grisáceo, elásticas, claras y brillantes, englobando las raíces cervicales y ejerciendo efecto de masa sobre la médula (Fig. 1 D). Se procedió a realizar una resección completa del

componente intradural, consiguiendo una descompresión del cordón medular a ese nivel. El procedimiento transcurrió sin alteraciones relevantes en el registro neurofisiológico intraoperatorio.

El diagnóstico anatomopatológico fue de ganglioneuromas al constatar la presencia de lesiones neoplásicas constituidas por células ganglionares dispersas de tamaño variable y aspecto maduro, embebidas en un estroma fibrocolagenizado con células de Schwann y focos de degeneración mixoide (Fig. 1 E). Las técnicas de inmunohistoquímica determinaron una fuerte expresión de vimentina y proteína S100 por parte de las células de Schwann (Fig. 1 F), así como de sinaptofisina y neurofilamentos por parte de las células ganglionares (Fig. 1 G). El índice de proliferación celular mediante la técnica de Ki-67 resultó menor del 5%.

La evolución de la paciente fue satisfactoria tras la intervención, con mejoría en las funciones proprioceptiva y motora al segundo mes de posoperatorio y mejoría en la realización de actividades manuales básicas que le ha permitido una mayor independencia funcional.

Discusión

La primera descripción de un ganglioneuroma se realizó en 1870⁴, y aunque desde entonces se han descrito varios casos¹⁻¹⁸, sigue tratándose de un tumor poco frecuente. Como su nombre indica, está compuesto por células ganglionares maduras¹⁹ y asienta en aquellos tejidos derivados embriológicamente de la cresta neural, principalmente en el sistema nervioso autónomo. Estos tumores se localizan con mayor frecuencia en los ganglios simpáticos del mediastino posterior (41.5%), el espacio retroperitoneal (37.5%, sobre todo en el órgano de Zuckerkandl) y la médula adrenal (21%)⁴, pero se han descrito casos en otros lugares, como el espacio carotídeo cervical²⁰, el nervio trigémino²¹ y la pared intestinal²².

Por su localización anatómica, los ganglioneuromas del mediastino posterior constituyen auténticas masas paravertebrales que en ocasiones pueden crecer hacia el canal espinal dorsal a través del foramen de conjunción, adquiriendo una morfología en reloj de arena. En estos casos, la porción intracanal del tumor se mantiene extradural, siendo la afectación intradural muy poco frecuente. En contraposición, la columna cervical rara vez se ve afectada por este tipo de neoplasias, probablemente por el menor número de

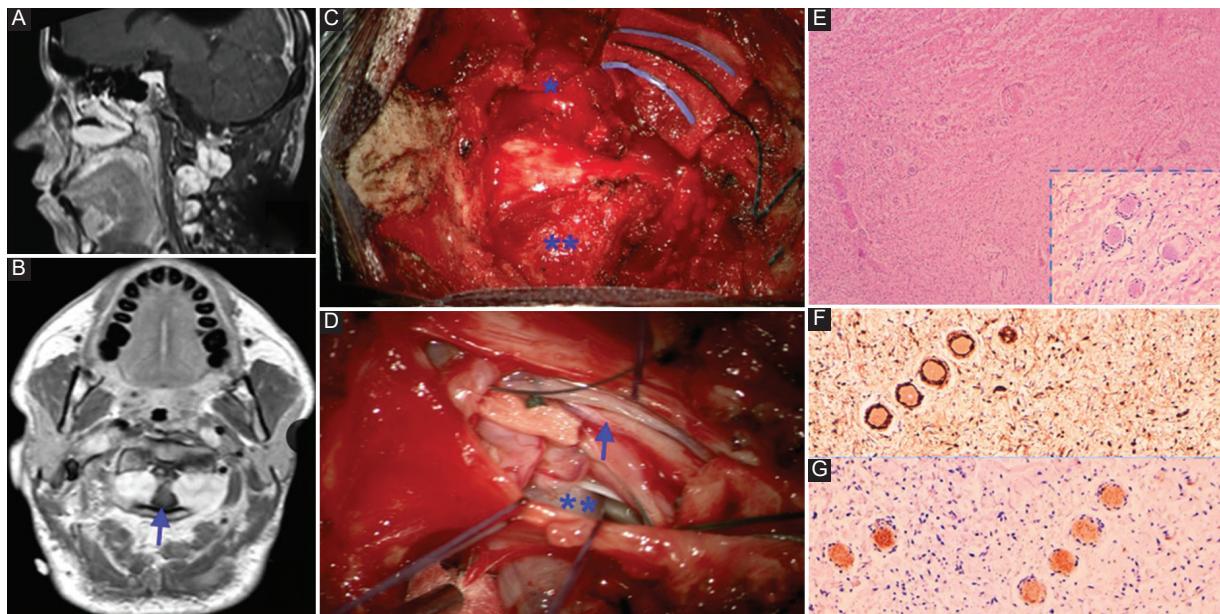


Figura 1. A: corte sagital de resonancia magnética cervical potenciada en T1 tras la administración de gadolinio que muestra la existencia de tumoraciones en todos los forámenes cervicales visibles. B: corte axial de resonancia magnética cervical potenciada en T1 tras administración de gadolinio a nivel C1- C2 en el que se observan lesiones tumorales bilaterales y simétricas que captan contraste de forma homogénea y producen compresión significativa de la médula espinal (flecha). C: imagen intraoperatoria tras la laminectomía C1-C2, en la que se observan tumoraciones extradurales a la derecha (*) y a la izquierda (**) del saco dural. D: imagen intraoperatoria tras la durotomía central, en la que se evidencia el componente intradural de la tumoración izquierda (**) desplazando la médula espinal en sentido contralateral (flecha). E: histopatología a 4x tras tinción con hematoxilina-eosina. Se observa una lesión con fondo fibrocolagenizado constituida por células elongadas de citoplasmas eosinófilos ondulantes sin atipias destacables (células de Schwann), entremezcladas con frecuentes y dispersas células ganglionares maduras. En la ventana inferior derecha se observa la lesión a mayor detalle (20x). F: estudio inmunohistoquímico de la tumoración que muestra tinción positiva de las células de Schwann con la proteína S100. G: tinción positiva de las células ganglionares con la sinaptofisina.

ganglios simpáticos a este nivel; sin embargo, de forma particular, en los pocos casos descritos, se ha visto una mayor frecuencia de afectación intradural, por lo que se ha especulado que el origen de estos tumores cervicales es el ganglio sensitivo¹⁰, tejido también derivado de las células migradas de la cresta neural.

Nuestro caso constituye el decimonoveno ganglioneuroma localizado en la columna cervical publicado hasta la fecha. La edad media de estos pacientes es de 32 años, con una prevalencia ligeramente mayor del sexo masculino (58%). La clínica de presentación típica es la tetraparesia progresiva, la alteración de esfínteres, los déficits sensitivos y la alteración respiratoria (Tabla 1), destacando que, a diferencia de los ganglioneuromas de otras localizaciones⁴, en ninguno de los de columna cervical reportados hasta hoy se han descrito síntomas relacionados con la hipersecreción de catecolaminas, lo cual refuerza la hipótesis de que el origen de estos tumores cervicales reside en los ganglios sensitivos y no en los ganglios simpáticos.

Tabla 1. Datos extraídos de los ganglioneuromas cervicales descritos en la literatura

Presentación clínica	Tetraparesia (72%) Alteración de esfínteres (27%)
Nivel radicular	C2-C3 (44%) C1-C2 (39%)
Extensión intraespinal	Extradural (50%) Intradural extramedular (50%)
Tratamiento realizado	Resección completa (61%) Resección incompleta (33%)

La prueba radiológica de elección para el diagnóstico de los ganglioneuromas es la RM, en la que se muestran como masas bien definidas, predominantemente isointensas o hipointensas en las secuencias potenciadas en T1, hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 y con captación heterogénea de gadolinio¹¹. Sin embargo, hay que mencionar que estas características no son consistentes en todos los casos publicados, probablemente debido a que la diferente proporción de

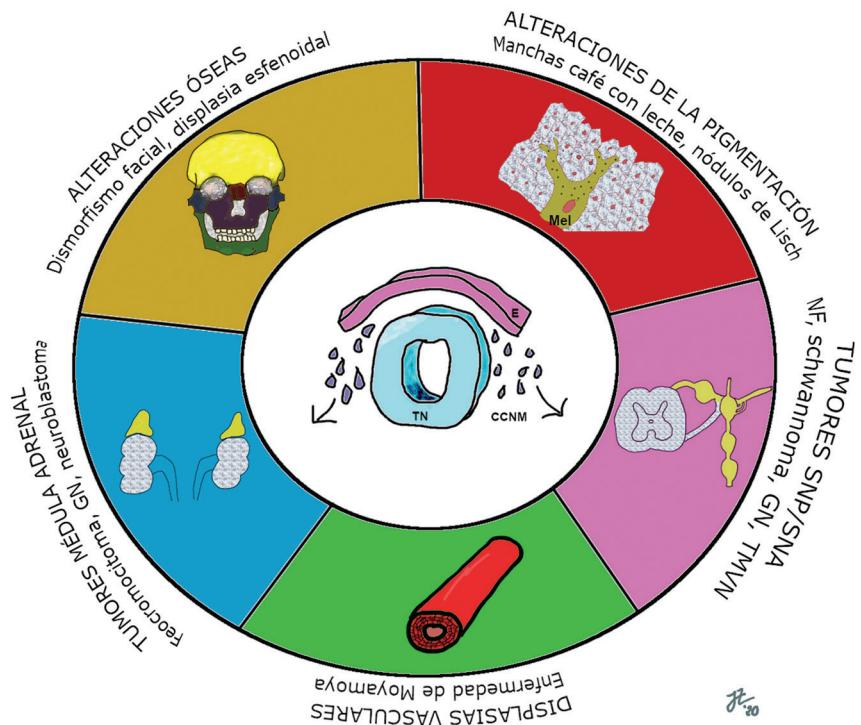


Figura 2. Espectro de manifestaciones de la neurofibromatosis tipo 1 y su origen en tejidos derivados de la cresta neural. CCNM: células de la cresta neural en migración; E: ectodermo; GN: ganglioneuroma; Mel: melanocito; NF: neurofibroma; SNA: sistema nervioso autónomo; SNP: sistema nervioso periférico; TMVN: tumor maligno de la vaina del nervio; TN: tubo neural.

los componentes del tumor (células ganglionares, células de Schwann, colágeno) produce diferencias en la señal de intensidad de las secuencias de RM⁴. En el diagnóstico diferencial de los ganglioneuromas espinales, por su patrón de crecimiento en reloj de arena, debemos incluir otros tumores de los nervios periféricos, como los schwannomas y los neurofibromas.

Histológicamente se considera a los ganglioneuromas la forma más madura de los tumores neuroblásticos y pueden surgir *de novo* o a partir de la maduración tras un tratamiento quimioterápico o radioterápico para tumores neuroblásticos inmaduros, como el neuroblastoma o el ganglioneuroblastoma^{4,10}. Son tumores de consistencia firme, bien encapsulados y constituidos por células ganglionares embebidas en un estroma compuesto por células de Schwann, células perineurales y tejido conectivo³. La presencia de mitosis es rara y los marcadores inmunohistoquímicos habituales son la vimentina, la sinaptofisina y la proteína S100. Es importante analizar toda la muestra para descartar la existencia de necrosis o de células ganglionares inmaduras que orientarían a una malignización del tumor³.

El origen de los ganglioneuromas a partir de tejidos derivados de la cresta neural nos permite englobarlos

dentro de las denominadas neurocrestopatías. Este término fue acuñado por Bolande en 1974 para describir un grupo de enfermedades caracterizadas por la alteración de la génesis, la migración o la diferenciación de las células de la cresta neural²³. Hasta hoy, se han descrito decenas de procesos disgenéticos y neoplásicos que tienen su origen en esta estructura embrionaria, destacando entre ellos la enfermedad de Hirschsprung, los síndromes neurocutáneos, la neoplasia endocrina múltiple y diversos tumores, como los melanomas, los neuroblastomas, los feocromocitomas, los schwannomas y los neurofibromas.

La neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de Von Recklinghausen es una de las neurocrestopatías más estudiadas, dado que gran parte de su espectro de manifestaciones clínicas tiene su origen en tejidos derivados de la cresta neural, como los melanocitos, los huesos faciales y de la base del cráneo, el músculo liso vascular o el sistema nervioso periférico (Fig. 2). La predisposición a la proliferación celular descontrolada en este síndrome se debe en parte a la mutación del gen supresor de tumores NF1, localizado en el cromosoma 17q y que codifica la proteína neurofibromina. Ya en estudios realizados

en la década de 1990 se demostró que la mutación de este gen en células aisladas de la cresta neural y en neuronas simpáticas permitía la supervivencia celular en ausencia de factores de crecimiento²⁴. Aunque la neoplasia característica de este síndrome son los neurofibromas, debemos tener en cuenta la posibilidad de otros tumores menos frecuentes, como los schwannomas, los tumores malignos de la vaina o los tumores neuroblásticos, entre los que se encuentra el ganglioneuroma. En nuestra revisión de casos de ganglioneuromas de columna cervical, nueve pacientes incluyendo la nuestra (47.4%) cumplían criterios de neurofibromatosis tipo 1^{1,2,4-6,10,14,18}, y de forma característica este subgrupo presentaba una media de edad menor (29 vs. 36 años; p = 0.003), con una mayor tasa de tumores simétricos bilaterales (67% vs. 30%; p = 0.11).

El tratamiento de elección de los ganglioneuromas de columna cervical es la cirugía con el objetivo de conseguir una descompresión medular precoz³. Siempre que sea posible se debe buscar una resección completa; sin embargo, en aquellos casos con ganglioneuromas múltiples y gran extensión extraespinal (frecuente en los pacientes con neurofibromatosis, como la nuestra) la resección del componente intracanal suele ser suficiente para mejorar la clínica, ya que permite descomprimir la médula espinal dejando un resto parraespinal que la mayoría de las veces resulta asintomático^{1,2}. A día de hoy no hay datos que apoyen el tratamiento adyuvante posquirúrgico e incluso se han descrito casos de transformación maligna tras el tratamiento con radioterapia²⁵.

A la luz de los casos publicados, podemos afirmar que la cirugía de los ganglioneuromas cervicales ofrece buenos resultados clínicos, observándose mejoría sintomática en todos los pacientes intervenidos. Sin embargo, dado que existe riesgo de malignización a otras formas inmaduras de tumores neuroblásticos²⁵ e incluso se han descrito casos de diseminación linfática¹⁸, se recomienda un seguimiento radiológico de por vida en aquellos pacientes en quienes no se haya conseguido una resección completa.

Conclusiones

Los ganglioneuromas cervicales son tumores poco frecuentes que deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial de los tumores espinales, especialmente en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1. En aquellos casos con déficits neurológicos asociados, el objetivo del tratamiento es la descompresión

medular precoz, teniendo en cuenta que una resección incompleta amerita un seguimiento radiológico estrecho por el riesgo de malignización.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Misawa A, Shimada Y. Bilateral and symmetric C1-C2 dumbbell ganglioneuromas associated with neurofibromatosis type 1 causing severe spinal cord compression. Spine J. 2010;10:e11-5.
2. Ando K, Imagama S, Ito Z, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, et al. Cervical myelopathy caused by bilateral C1-2 dumbbell ganglioneuromas and C2-3 and C3-4 neurofibromas associated with neurofibromatosis type 1. J Orthop Sci. 2014;19:676-81.
3. Ugarriza LF, Cabezas JM, Ramírez JM, Lorenzana LM, Porras LF. Bilateral and symmetric C1-C2 dumbbell ganglioneuromas producing severe spinal cord compression. Surg Neurol. 2001;55:228-31.
4. Tan C-Y, Liu J-W, Lin Y, Tie X-X, Cheng P, Qi X, et al. Bilateral and symmetric C1-C2 dumbbell ganglioneuromas associated with neurofibromatosis type 1: a case report. World J Clin Cases. 2019;7:109-15.
5. Shephard RH, Sutton D. Dumb-bell ganglioneuromata of the spine with a report of four cases. Br J Surg. 1958;45:305-17.
6. Sinclair J, Young YH. Ganglioneuroma of the spine associated with von Recklinghausen's disease. J Neurol Surg. 1961;18:115-9.
7. Strang RR, Nordenstam H. Dumb-bell ganglioneuroma of the cervical spine. Acta Neurol Scand. 1962;38:60-6.
8. Maggi G, Dorato P, Trischitta V, Varone A, Civetta F. Cervical dumbbell ganglioneuroma in an eighteen month old child. A case report. J Neurosurg Sci. 1995;39:257-60.
9. Moorthy N, Bhaskar G, Venkatakumar N, Sharada V. Cervical ganglioneuroma. Indian J Radiol Imaging. 2001;11:220-1.
10. Kyoshima K, Sakai K, Kanaji M, Oikawa S, Kobayashi S, Sato A, et al. Symmetric dumbbell ganglioneuromas of bilateral C2 and C3 roots with intradural extension associated with von Recklinghausen's disease: case report. Surg Neurol. 2004;61:468-73.
11. Radulović DV, Branimir D, Skender-Gazibara MK, Igor NM. Cervical dumbbell ganglioneuroma producing spinal cord compression. Neurol India. 2005;53:370-1.

12. Bhand AA. Ganglioneuroma of the cervical spine. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15:114-6.
13. Tei R, Morimoto T, Miyamoto K, Aketa S, Shimokawara T, Shin Y, et al. Intradural extramedullary ganglioneuroma associated with multiple hamartoma syndrome. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2007;47:513-5.
14. Bacci C, Sestini R, Ammannati F, Bianchini E, Palladino T, Carella M, et al. Multiple spinal ganglioneuromas in a patient harboring a pathogenic NF1 mutation. *Clin Genet.* 2010;77:293-7.
15. Zhang J, Li J, Shrestha R, Jiang S. Giant cervicothoracic ganglioneuroma. *Neurol India.* 2011;59:465-6.
16. Son DW, Song GS, Kim YH, Lee SW. Ventrally located cervical dumbbell ganglioneuroma producing spinal cord compression. *Korean J Spine.* 2013;10:246-8.
17. Hioki A, Miyamoto K, Hirose Y, Kito Y, Fushimi K, Shimizu K. Cervical symmetric dumbbell ganglioneuromas causing severe paresis. *Asian Spine J.* 2014;8:74-8.
18. Kharosekar H, Valsangkar S, Velho V. C1-2 ganglioneuroma in a patient with neurofibromatosis type-1. *Neurol India.* 2015;63:794-6.
19. Levy DI, Bucci MN, Weatherbee L, Chandler WF. Intradural extramedullary ganglioneuroma: case report and review of the literature. *Surg Neurol.* 1992;37:216-8.
20. Xu T, Zhu W, Wang P. Cervical ganglioneuroma: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15203.
21. Deng X, Fang J, Luo Q, Tong H, Zhang W. Advanced MRI manifestations of trigeminal ganglioneuroma: a case report and literature review. *BMC Cancer.* 2016;16:694.
22. Ofori E, Ona M, Ramai D, Huang T, Xiao P, Reddy M. Colonic ganglioneuroma: a rare finding during colorectal cancer screening. *Case Rep Gastroenterol.* 2017;11:434-9.
23. Sato TS, Handa A, Priya S, Watal P, Becker RM, Sato Y. Neurocristopathies: enigmatic appearances of neural crest cell-derived abnormalities. *Radiographics.* 2019;39:2085-102.
24. Vogel KS, Brannan CI, Jenkins NA, Copeland NG, Parada LF. Loss of neurofibromin results in neurotrophin-independent survival of embryonic sensory and sympathetic neurons. *Cell.* 1995;82:733-42.
25. Pang BC, Tchoyoson Lim CC, Tan KK. Giant spinal ganglioneuroma. *J Clin Neurosci.* 2005;12:967-72.