

## HISTOPATOLOGÍA

### Neuroma solitario de la piel. Descripción de 11 casos

**Resumen.**—El neuroma solitario de la piel es una neoplasia con diferenciación neural, poco frecuente, descrita en 1972 por Reed y cols.

Se estudiaron los casos del período enero 1990-diciembre 1996 y se realizaron tındones convencionales incluyendo Bodian (axones) y Luxol Fast Blue (mielina); además, se practicaron tinciones inmunohistoquímicas con anticuerpos monoclonales contra proteína S-100, vimentina, antígeno de membrana epitelial (EMA), colágeno IV y neurofilamentos. Se encontraron 11 casos, siete mujeres y cuatro hombres, cuya edad varió de 2 a 78 años, promedio 40,5 años. Localizaciones más frecuentes fueron cara (82%), tórax (9%) y abdomen (9%). Histopatológicamente, se encontró un nódulo dérmico, no encapsulado, multilobulado, constituido por células de núcleos fusiformes y disposición en fascículos arremolinados. Había axones presentes y fibras mielínicas escasas. El estudio inmunohistoquímico mostró reacción positiva para S-100, vimentina y neurofilamentos en células neoplásicas, EMA en periferia de los nidos y colágeno IV en estroma de los nidos.

El neuroma solitario se observa en cara de mujeres jóvenes, como nódulo constituido por células de Schwann, fibras mielínicas y amielínicas, fibroblastos y cápsula similar a la de fibras nerviosas. El diagnóstico diferencial más importante es con neurofibroma asociado a enfermedad de von Recklinghausen y neuromas múltiples asociados a síndrome NEM tipo IIb.

**Palabras clave:** Neuroma solitario. Inmunohistoquímica. Piel. Neoplasia benigna.

SERGIO GONZÁLEZ  
LAURA SEGOVIA  
LEONARDO ANDRADE  
Departamento de Anatomía Patológica.  
Escuela de Medicina. Pontificia Universidad  
Católica de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dr. SERGIO GONZÁLEZ B. Depto. Anatomía Patológica. Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile. Casilla 114-D, Santiago. Chile.

Aceptado el 17 de mayo de 1999.

#### INTRODUCCIÓN

El neuroma solitario es una neoplasia de origen nervioso poco frecuente de la piel. Esta neoplasia fue descrita el año 1972 por Reed y cols. (1) con el nombre de neuroma encapsulado con empalizada y sólo recientemente se ha reconocido como una variedad de tumor de vaina nerviosa periférica (2, 3). Se conoce también con las siguientes denominaciones: neuroma solitario encapsulado, neuroma solitario circunscrito, neuroma encapsulado con empalizada (4). Se han des-

critado variedades plexiforme (2), multinodular (3), fungosa o vegetante (2) y múltiple (5); variantes poco frecuentes son la vascular (2) y la epitelioida (6). El reconocimiento de esta variante de tumor nervioso periférico es muy importante para distinguirla de neurofibromas asociados a enfermedad de von Recklinghausen y de neuromas múltiples asociados a síndrome de Gorlin y NEM tipo II.

El presente trabajo informa de nuestra experiencia con 11 casos en los cuales se realizó estudio inmunohistoquímico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se recolectaron los casos con diagnóstico de neuroma, neurofibroma y schwannoma de la piel del archivo computado de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y de los archivos de consulta de uno de los autores (SG) del período enero 1990-diciembre 1996.

Se extrajeron los datos de edad, sexo, localización, diagnóstico clínico y tamaño de la lesión de cada caso. Todas las preparaciones histológicas obtenidas y teñidas con hematoxilina-eosina fueron revisadas por dos de los autores para confirmar el diagnóstico de neuroma solitario. Además, se realizaron las tinciones de Bodian para identificar axones y de Luxol Fast Blue (LFB) para mielina.

De cada caso, se seleccionaron áreas representativas para estudio inmunohistoquímico. Éste se realizó utilizando la técnica de complejos estreptavidina-biotina-peroxidasa (7). Se emplearon los siguientes anticuerpos: anti-proteína S-100 (Bio-Genex, clon 15E2E2, conejo, dilución 1:100), anti-antígeno de membrana epitelial (Bio-Genex, clon Mc-5, ratón, EMA, dilución 1:50), anti-vimentina (Bio-Genex, clon LN6, ratón, dilución 1:50), anti-colágeno IV (DAKO, clon CIV22, ratón, dilución 1:50) y anti-neurofilamentos (DAKO, clon 2F11, ratón, dilución 1:50). En resumen, cortes histológicos de 4 a 5  $\mu\text{m}$  se incubaron en  $\text{H}_2\text{O}_2$  3% en metanol por 15 minutos para bloquear la actividad endógena de peroxidasa. Los cortes se incubaron luego con suero normal de conejo por 20 minutos. La incubación con anticuerpo monoclonal primario se realizó por 90 minutos a temperatura ambiente en cámara húmeda. Los cortes fueron lavados en TBS y expuestos a un anticuerpo secundario biotinilado de conejo contra IgG de ratón en dilución 1:300 en buffer TBS por 30 minutos. Luego de un lavado en TBS se incubaron con S-ABC en dilución 1:100 por 30 minutos. La reacción se reveló con diaminobenzidina y  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 0,04% en agua destilada por 10 minutos. La reacción se intensificó con  $\text{OsO}_4$  0,1% en TBS por tres minutos. Se realizó un suave contraste con Fast Red y luego montaje.

## RESULTADOS

En la tabla I se resumen las características clínico-patológicas de los casos estudiados. Se encontraron siete en mujeres y cuatro en hombres cuyas edades variaron de dos a 78 años con una edad promedio de 40,5 años.

**TABLA I:** RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE 11 CASOS DE NEUROMA SOLITARIO ENCAPSULADO DE LA PIEL. UC 1990-1995

Sexo/edad	Localización	Tamaño (mm)
F/24	Frente	5
F/25	Frente (reextirpación)	6
F/2	Labio superior	4
F/35	Párpado	3
M/78	Labio superior	5
F/51	Mentón	4
M/7	Abdomen	5
M/39	Nariz	3
F/66	Tórax anterior	2
F/50	Mentón	4
M/69	Ciliar izquierda	4

Las lesiones estaban localizadas en cara (82%), una en tórax (9%) y otra en abdomen (9%). El tamaño promedio de las lesiones fue de 4 mm de diámetro mayor. Clínicamente, aparecían como nódulos o pápulas agrupadas, del color de la piel, bien delimitadas (Fig. 1).

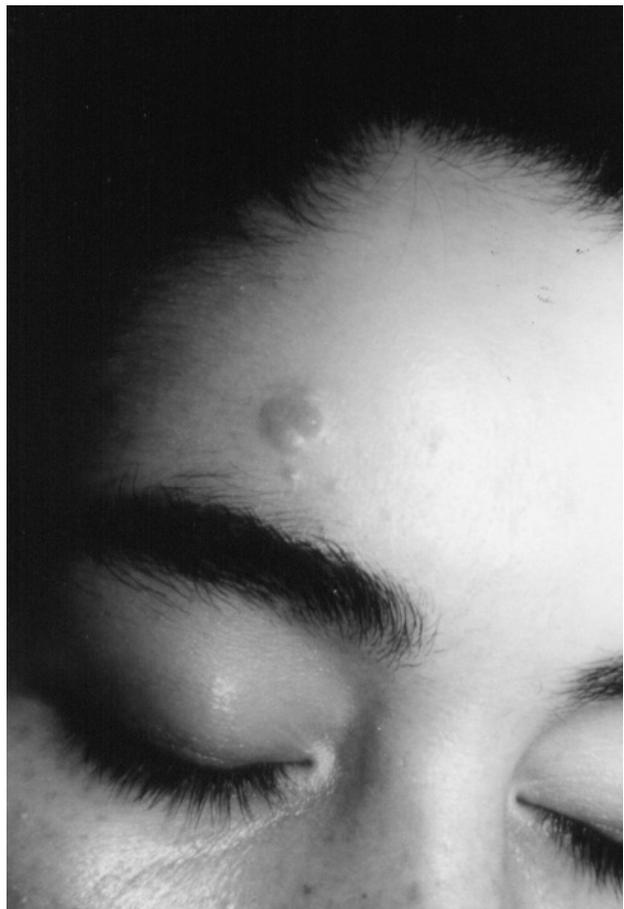


FIG. 1.—Caso 1. Paciente de sexo femenino, 24 años de edad con pápulas agrupadas, de varios meses de evolución, en la frente, de 5 mm de diámetro mayor.

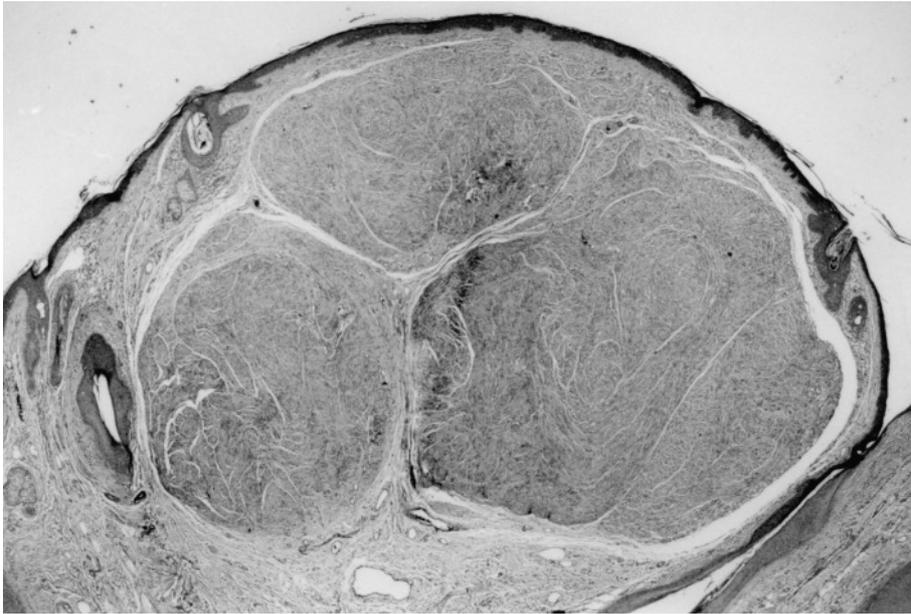


FIG. 2.—Visión panorámica que muestra un tumor multilobulado, no encapsulado, con tres nidos redondeados en dermis superficial. La disposición fascicular de las células en cada nido es evidente y está resaltada por fisuras incompletas en los mismos (Hematoxilina-eosina,  $\times 25$ ).

Histológicamente, la neoplasia se observó como un nódulo dérmico superficial con franja libre en dermis papilar (*Grenz Zone*) (Fig. 2). Los nidos estaban agrupados con fibrosis perifocal sin inflamación. Cada nido estaba constituido por células fusiformes, sin atipias ni mitosis, ocasionales nucleólos visibles y leve anisonucleosis. Escaso citoplasma eosinófilo. Los nidos se observaron de tamaño variable, todos aproximadamente redondeados, de crecimiento expansivo y con características grietas que separan el nido de la dermis adyacente (Fig. 2). No se encontraron áreas de estroma mixoideo ni disposición en empalizada de las células.

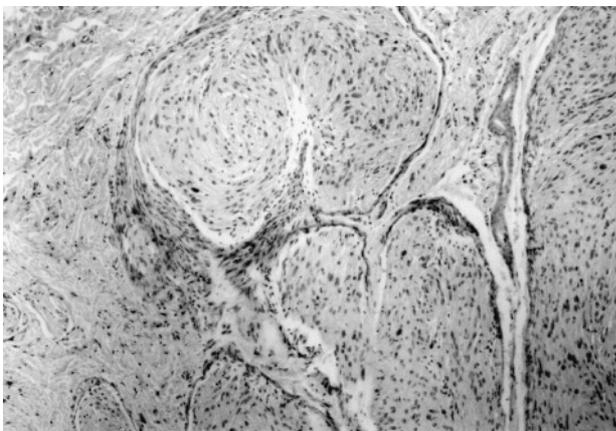


FIG. 3.—Microfotografía que muestra nidos delimitados por una lámina conjuntiva de grosor variable positiva para EMA. Nótese el componente de núcleos fusiformes con leve anisocariosis (Hematoxilina, S-ABC, anti-EMA,  $\times 100$ ).

El estudio inmunohistoquímico mostró intensa reacción positiva para S-100, vimentina y neurofilamentos en las células tumorales de los 11 casos. Igualmente, todos mostraron reacción positiva para EMA en la zona capsular de los nidos tumorales, en forma de tinción fibrilar o filamentosa (Fig. 3). Además, se observó una intensa reacción positiva para colágeno IV en el estroma de los nidos, delimitando fascículos de células neoplásicas de tamaños variables con un aspecto similar a los fascículos nerviosos pequeños normales (Fig. 4).

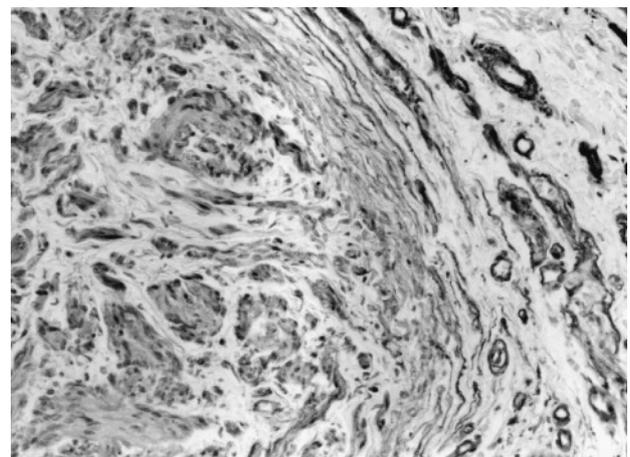


FIG. 4.—Microfotografía que muestra reacción positiva para colágeno IV en los nidos delimitando fascículos de tamaño variable. Nótese la reacción positiva en la membrana basal de vasos adyacentes y la mayor intensidad de la reacción en la zona capsular de los nidos (Hematoxilina, S-ABC, anti-colágeno IV,  $\times 200$ ).

**TABLA II:** HALLAZGOS INMUNOHISTOQUÍMICOS EN 11 CASOS DE NEUROMA SOLITARIO Y ENCAPSULADO DE LA PIEL. UC 1990-1995

	S100	VIM	NF	EMA
Células	+	+	+	-
Cápsula	-	-	-	+
Estroma	-	-	-	-

Las tinciones de Bodian (axones) y LFB (mielina) mostraron escasos axones mielínicos dispersos en el tumor, a veces con aspecto fragmentado (Fig. 5).

## DISCUSIÓN

En la presente casuística, el neuroma solitario se presenta predominantemente en la cara de mujeres adultas, si bien hay casos en otras localizaciones, y cuatro de los casos se observaron en hombres. Los hallazgos inmunohistoquímicos confirman que se trata de un tumor con diferenciación neural, de tipo periférico, y que contiene células de Schwann con escasos axones mielínicos. Los hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura. De hecho, este tumor se encuentra en adultos, sin predilección por sexo y aproximadamente el 90% de las lesiones se localizan en la cara, áreas perinasales, pero también en mejillas, mentón y labio y el 10% restante se encuentra en tronco y extremidades (8).

En el presente estudio se ha demostrado la expresión de neurofilamentos en los tumores y la presencia de axones mielínicos. La identificación de este tumor y su distinción de las variedades más comunes de tumores nerviosos periféricos tiene importancia clínica.

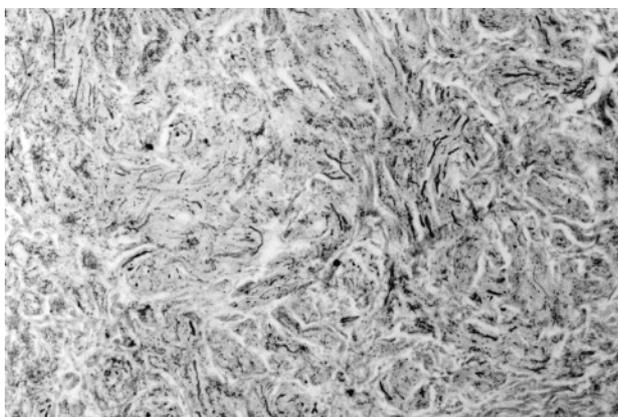


FIG. 5.—Microfotografía que muestra fibras mielínicas (líneas negras) y amielínicas (líneas grises) en un nido tumoral (LFB-Bodian combinado, x 200).

Es un tumor histológicamente similar al neuroma del síndrome de neuromas mucosos múltiples (9, 10), pero es solitario, exclusivamente cutáneo y no se asocia a las alteraciones endocrinas propias del síndrome NEM tipo Ib (8). En este último, los neuromas múltiples son predominantemente de localización mucosa, especialmente bucal. Tampoco se ha descrito asociado a enfermedad de von Recklinghausen o a otras facomatosis. De tal manera que también es importante distinguirlo de neurofibroma, especialmente la variedad plexiforme, que es prácticamente diagnóstica de enfermedad de von Recklinghausen, lo que significa un pronóstico distinto y peor que el de esta neoplasia benigna esporádica.

La naturaleza de estos tumores no está aclarada. Si bien se desarrollan lentamente, en forma espontánea, en la literatura no se han descrito antecedentes de traumatismo local, que pudieran explicar un origen similar al de los neuromas de amputación comunes. Algunos autores han sugerido un papel indirecto a la inflamación asociada a acné (11), pero no ha sido comprobado en la mayoría de las casuísticas publicadas ni en la presente tampoco.

Actualmente, estos tumores se incluyen en el grupo de tumores de los nervios periféricos, ya sea de vaina nerviosa u otras estructuras anexas (8); por lo mismo, se ha sugerido denominar a este grupo como tumores neuroectodérmicos periféricos (12). Efectivamente, al microscopio electrónico se han identificado células de Schwann, células perineurales, fibroblastos y axones intratumorales, lo que sugiere un origen y una diferenciación mucho más complejos que si lo fuera sólo a partir de la célula de Schwann de la vaina nerviosa (8,12). El diagnóstico diferencial incluye: neuroma traumático, schwannoma solitario y plexiforme, neurofibroma solitario y plexiforme, angioleiomioma y fibrohistiocitoma plexiforme. El neuroma circunscrito solitario es una lesión constituida por células de Schwann, fibras nerviosas amielínicas y escasas mielínicas. Tal como se ha enfatizado en la literatura (3, 8, 12) este tumor no posee una cápsula verdadera, pero sí cada nido tumoral está delimitado por una estructura que es similar al perineurio tanto histológica como inmunohistoquímicamente como se ha demostrado en el presente trabajo.

**Abstract.**—Solitary neuroma of the skin is an infrequent neoplasm with neural differentiation and described by Reed y cols. in 1972.

Cases from our institution between january 1990 and december 1996 were analyzed. Conventional histologic stains including Bodian's (axons) and Luxol Fast Blue (myelin) stains were performed.

Immunohistochemistry was also done using monoclonal antibodies against protein S-100, vimentin, epithelial membrane antigen (EMA), collagen IV and neurofilaments. 11 cases, 7 females and 4 males, whose age varied from 2 to 78 years, mean 40.5, were found. Most frequent locations were face (82%), thorax (9%) and abdomen (9%). Histologically, the lesion presented as a nodule, confined to the superficial dermis, without a capsule, with multiple tumor nests consisting of spindle cells, axons and few myelinated fibers. Immunohistochemistry showed positive staining in tumor cells for protein S-100, vimentin and neurofilaments; EMA staining was observed at the periphery of the nests and collagen IV was identified within the tumor nests stroma.

Solitary neuroma of the skin presented on the face of young women. It clearly shows complex neural differentiation with Schwann cells, neurites and myelinated fibers. The most important differential diagnosis are neurofibromas associated to von Recklinghausen's disease and multiple neuromas associated to type IIb NEM syndrome.

*González S, Segovia L, Andrade L. Solitary neuroma of the skin. Report of 11 cases. Actas Dermosifiliogr 1999;90:389-393.*

**Key words:** Solitary neuroma. Immunohistochemistry. Skin. Benign neoplasm.

**Agradecimientos.** Los autores desean agradecer a la Dra. Mirtha Cifuentes por facilitar la foto clínica del caso 1.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reed RJ, Fine RM, Meltzer HD. Palisaded, encapsulated neuromas of the skin. *Arch Dermatol* 1972;106:865-70.
2. Argenyi ZB. Plexiform and other unusual variants of palisaded encapsulated neuroma. *J Cutan Pathol* 1993;20:34-9.
3. Argenyi ZB. Recent developments in cutaneous neural neoplasms. *J Cutan Pathol* 1993;20:97-108.
4. Weedon D. The skin. En: *Systemic Pathology*, volumen 9, 3.ª edición, W St C Symmers (ed), Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1992:925.
5. Holm TW, Prawer SE, Sahl WJ, Bart BJ. Multiple cutaneous neuromas. *Arch Dermatol* 1973;107:608-10.
6. Tsang WYW, Chan JKC. Epithelioid variant of solitary circumscribed neuroma of the skin. *Histopathology* 1992;20:439-41.
7. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabelled (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981;29:557-80.
8. Requena L, Sangüeza OP. Benign neoplasms with neural differentiation. A review. *Am J Dermatopathol* 1995;17:75-96.
9. Gorlin RJ, Sedano HO, Vicker RA, Cervenka J. Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid a syndrome. *Cancer* 1968;22:293-9.
10. Williams ED, Pollock DJ. Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol* 1966;91:71-80.
11. Dover JS, From L, Lewis A. Palisaded encapsulated neuroma. *Arch Dermatol* 1989;125:386-9.
12. Fletcher CDM. Solitary circumscribed neuroma of the skin (so-called palisaded, encapsulated neuroma). A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1989;13:574-80.