

CAPÍTULO

1.2

Tumores neurogénicos orbitarios

*Diego Celdrán Vivancos***INTRODUCCIÓN**

Los tumores neurales primarios de la órbita suponen aproximadamente el 10% de todos los tumores de la órbita. Para su abordaje se van a dividir en tumores del nervio óptico (NO) y en tumores de la vaina de los nervios periféricos. Así mismo, dentro de los tumores del nervio óptico podemos distinguir tumores primarios del nervio como el glioma o el glioblastoma, o de su vaina meníngea como el meningioma. En cuanto a los tumores de la vaina de nervios periféricos nos centraremos en los neurofibromas y schwannomas, aunque también veremos tumores malignos, que en algunas ocasiones se producen a partir de la malignización de los previos (1).

MENINGIOMA DE LA VAINA DEL NERVIÓ ÓPTICO**Definición y Epidemiología. Factores de Riesgo. Patogenia**

El meningioma de la vaina del nervio óptico es un tumor benigno de la vía visual anterior que supone en torno al 2% de todos los tumores orbitarios (2) y el 1-2% de los meningiomas en general (3). Típicamente se origina de las células de las vellosidades aracnoideas. Los meningiomas son más frecuentes entre los 40-60 años, aunque también se producen casos pediátricos, con una predilección por el sexo femenino con una proporción estimada de 3:2-3:1. El origen de los meningiomas no está totalmente conocido, y al igual que otros muchos tumores se ha asociado a altas dosis de radiación ionizante y a ciertas condiciones genéticas. Si que

se ha observado una clara asociación con hormonas específicas femeninas como la progesterona y los estrógenos, lo cual apoya su mayor frecuencia en mujeres. Se ha visto que en torno al 70% de los meningiomas expresan receptores para progesterona, mientras que el 31% para estrógenos. Esto explica el crecimiento de los meningiomas durante el embarazo o en tratamientos hormonales, incluso durante la menstruación, y se ha considerado la menopausia y la ooforectomía como factores protectores (4).

Clínica

En fases iniciales el meningioma del nervio óptico puede ser asintomático. La clínica típica es una disminución de agudeza visual (AV) progresiva y habitualmente indolora salvo que involucre a otras estructuras, y puede presentar pérdidas visuales transitorias sobre todo en miradas extremas. La visión de los colores se puede ver afectada de forma variable. También genera diplopía más frecuentemente por restricción a nivel de la musculatura ocular extrínseca. En los casos en que presente exoftalmos puede haber síntomas como sensación de cuerpo extraño o dolor por una queratopatía por exposición.

Diagnóstico

Nos basaremos en la clínica y exploración física para establecer una sospecha clínica, que intentaremos confirmar mediante pruebas de imagen orbitaria y en algunos casos concretos anatomopatológicas. Los meningiomas de la vaina del nervio óptico

con afectación orbitaria se pueden manifestar con un edema de papila crónico o con atrofia óptica, que tendrá defectos inespecíficos en el campo visual (5) (fig. 1). Son típicos los shunts opto-ciliares. En cuanto a las pruebas de imagen que podemos solicitar los principales son la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) (obligatoria), aunque también pueden aportar información la ecografía (ECO), el Octreoscan y el PET-TC (tabla 1) (figs. 2 y 3)(6,7). El diagnóstico definitivo lo dará siempre la anatomía patológica y la inmunohistoquímica, siendo positivos para EMA y proteína S-100 (1).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en cuanto a otras formas de edema de papila es sencillo mediante las pruebas de imagen, aunque radiológicamente podría confundirse con procesos inflamatorios de la vaina del nervio óptico como la perineuritis o incluso linfomas del nervio óptico. En tales casos la clínica, patocronia y epidemiología nos ayudan a establecer el diagnóstico. El principal diagnóstico diferencial lo planteamos con otros tumores del nervio óptico como el glioma, o extensiones de otros tumores orbitarios o metástasis de tumores a distancia. Hay que tener en cuenta también el

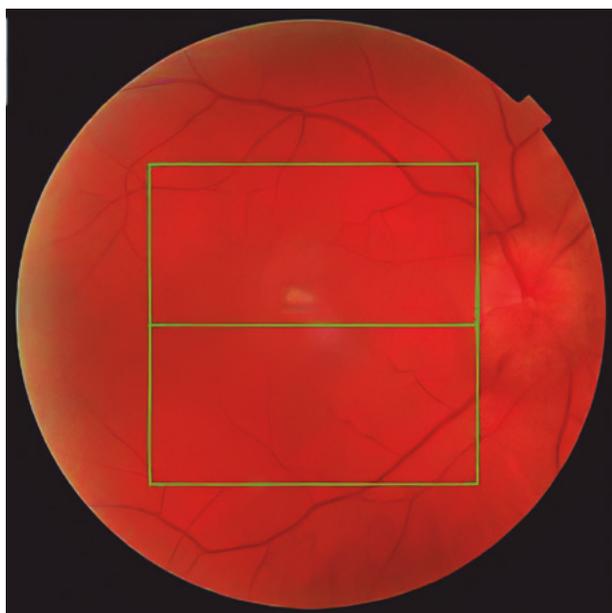


Fig. 1: Fondo de ojo de neuropatía óptica anterior derecha en paciente con meningioma de la vaina del nervio óptico.

Tabla 1. Pruebas de imagen en el meningioma del nervio óptico

Técnica	Principales hallazgos
Tomografía Computarizada (TC) (6)	<ul style="list-style-type: none"> - Calcificaciones - Hiperostosis en huesos adyacentes - Imagen en vías de tren o en diana/donut (cortes coronales)
Resonancia Magnética (RM)(6)	<ul style="list-style-type: none"> - Morfología fusiforme - Hiperintensidad tumoral tras administrar Gadolinio (Ga) en secuencias T1, a diferencia del glioma - Necesaria para valorar extensión
Ecografía	<ul style="list-style-type: none"> - El NO presentará una ecogenicidad aumentada - Puede existir una diferencia en el grosor entre ambos nervios >0,5 mm
Octreoscan. Tomografía de Emisión de Positrones (PET-TC)(7)	<ul style="list-style-type: none"> - Los meningiomas tienen receptores para somatostatina - Valora actividad metabólica - Puede ayudar en el diagnóstico diferencial

meningocele, que es una proliferación de tejido fibrovascular normal que provoca una distensión benigna de las meninges. Estos quistes pueden simular neoplasias del nervio óptico, especialmente meningiomas (8).

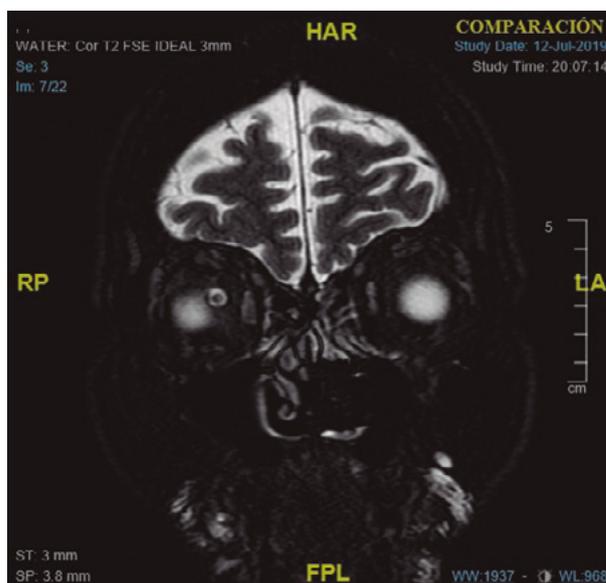


Fig. 2: Meningioma: Resonancia magnética. Corte coronal en secuencias potenciadas en T2 donde se aprecia el «signo de la diana» o el «donut» por meningioma de la vaina del nervio óptico derecho.

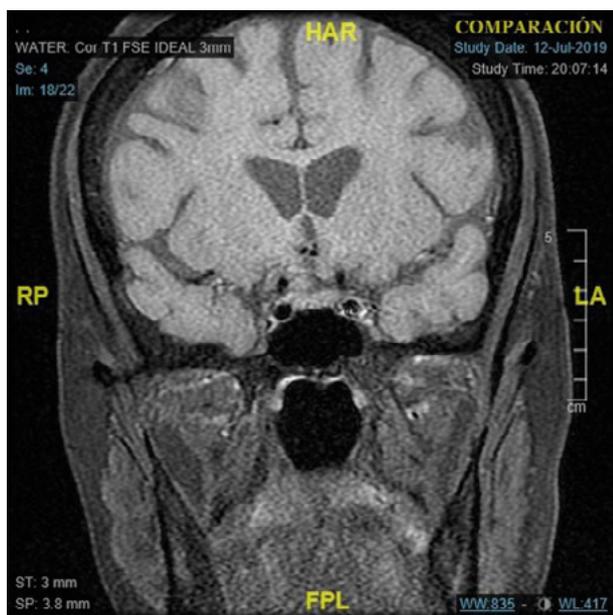


Fig. 3: Meningioma: Resonancia magnética. Secuencia potenciada en T1 donde se aprecia extensión clinoidea del meningioma de la vaina del nervio óptico derecho.

Tratamiento

En líneas generales el tratamiento de elección ante un meningioma de la vaina del nervio óptico es la RT estereotáxica fraccionada. No obstante, existen casos muy localizados y sin repercusión funcional que podrían ser observados para valorar la evolución, y casos más graves con muy baja AV y graves problemas de de superficie o bilateralización que pueden ser candidatos a cirugía. Otros tratamientos se están empezando a valorar, como la hormonoterapia (tabla 2)(9-12).

Tabla 2. Tratamiento meningioma de la vaina del nervio óptico

Opción terapéutica	Consideraciones
Observación	En paciente sin repercusión visual, con tumores confinados a la órbita estrictamente
Radioterapia (RT)(9)	Tradicionalmente el tratamiento de elección. Se ha demostrado que frena o retrasa el crecimiento del tumor, incluso en algún caso lo reduce. También se han visto mejorías en la agudeza visual
Radioterapia estereotáxica fraccionada (10,11)	Permite aplicar una mayor cantidad de radiación en la zona de elección que la RT convencional. Tiene el inconveniente de inducir una gran cantidad de edema que puede ejercer un efecto compresivo sobre el propio tumor. Artículos más recientes no obstante la establecen como tratamiento de elección en los meningiomas de la vaina del nervio óptico que requieran tratamiento
Hormonoterapia (12)	Dada la expresión de receptores de progesterona y estrógenos, en los meningiomas se han probado fármacos como la Mifepristona (RU 486), o el Tamoxifeno, apreciándose reducción del tamaño
Cirugía	Se reserva para casos con mala AV, riesgo de bilateralización por invasión intracraneal y/o queratopatía grave por exposición que no responde a otros tratamientos. El abordaje dependerá de la localización del tumor en la órbita y puede realizarse solo una descompresión orbitaria, o con resección de la lesión o incluso de todo el nervio óptico, dependiendo del caso. La cirugía parcial también implica riesgo de amaurosis por isquemia ocular

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- El meningioma de la vaina de nervio óptico debe sospecharse ante mujeres de 40-60 años con un edema de papila de larga evolución o una atrofia óptica, sobre todo con shunts optociliares.
- La RM es obligatoria para su caracterización y valoración de la extensión.
- La radiación estereotáxica fraccionada debe ser valorada en meningiomas de la vaina del nervio óptico que requieran tratamiento.

GLIOMA DEL NERVIO ÓPTICO

Los gliomas del nervio óptico suelen ser tumores infantiles benignos suponiendo el 3-5% de tumores del SNC en la infancia, más frecuentemente astrocitomas pilocíticos, por lo que serán estudiados en el tema de tumores orbitarios en la edad

infantil. En la edad adulta es una entidad poco frecuente por lo que no está bien caracterizada, aunque se sabe que suelen ser tumores que histológicamente se muestran más agresivos como gliomas de alto grado, o incluso tumores que clínicamente son agresivos, pero histológicamente se muestran como gliomas de bajo grado (13).

GLIOBLASTOMA MULTIFORME DEL NERVIÓ ÓPTICO (fig. 4)

El glioblastoma del nervio óptico (glioma grado IV, el más alto) es una entidad muy rara que se presenta con una rápida disminución de la AV hasta llegar a la ceguera, con una alta tasa de mortalidad asociada. En una revisión realizada sobre 72 casos descritos en la literatura de glioblastomas del nervio óptico, la edad media de diagnóstico fue de 62 años, y el 56% eran varones. La supervivencia media fue de 7 meses (14). El diagnóstico es un reto dado lo extraordinario de su presentación, y puede mimetizar y confundir con otras patologías del nervio óptico tales como la neuritis óptica cuando se manifiesta con dolor, la neuropatía óptica isquémica, una infiltrativa de otras causas tales como la leucemia, u oclusión de vasos centrales de la retina (arterial, venoso o mixto)(15). La RM órbito-cerebral con Ga y supresión grasa es obligatoria para esta-

blecer el diagnóstico, y ante la sospecha de patología infiltrativa también la punción lumbar (PL). Ante la duda el diagnóstico definitivo lo dará la anatomía patológica. En cuanto al tratamiento se establecen pautas semejantes a glioblastomas en otras localizaciones del SNC, con resección quirúrgica más radioterapia (RT) y pauta de quimioterapia (QT) con Temozolamida, o también existen descripciones de tratamiento sin cirugía y sólo con RT y QT con mejoría de la esperanza de vida (16).

TUMORES DE LA VAINA DE NERVIOS PERIFÉRICOS

Suponen el 2% de todos los tumores de la órbita, y al igual que los previos se pueden presentar con proptosis, restricción de los movimientos oculares y diplopía, disminución progresiva de la agudeza visual o discromatopsia, entre otros de-

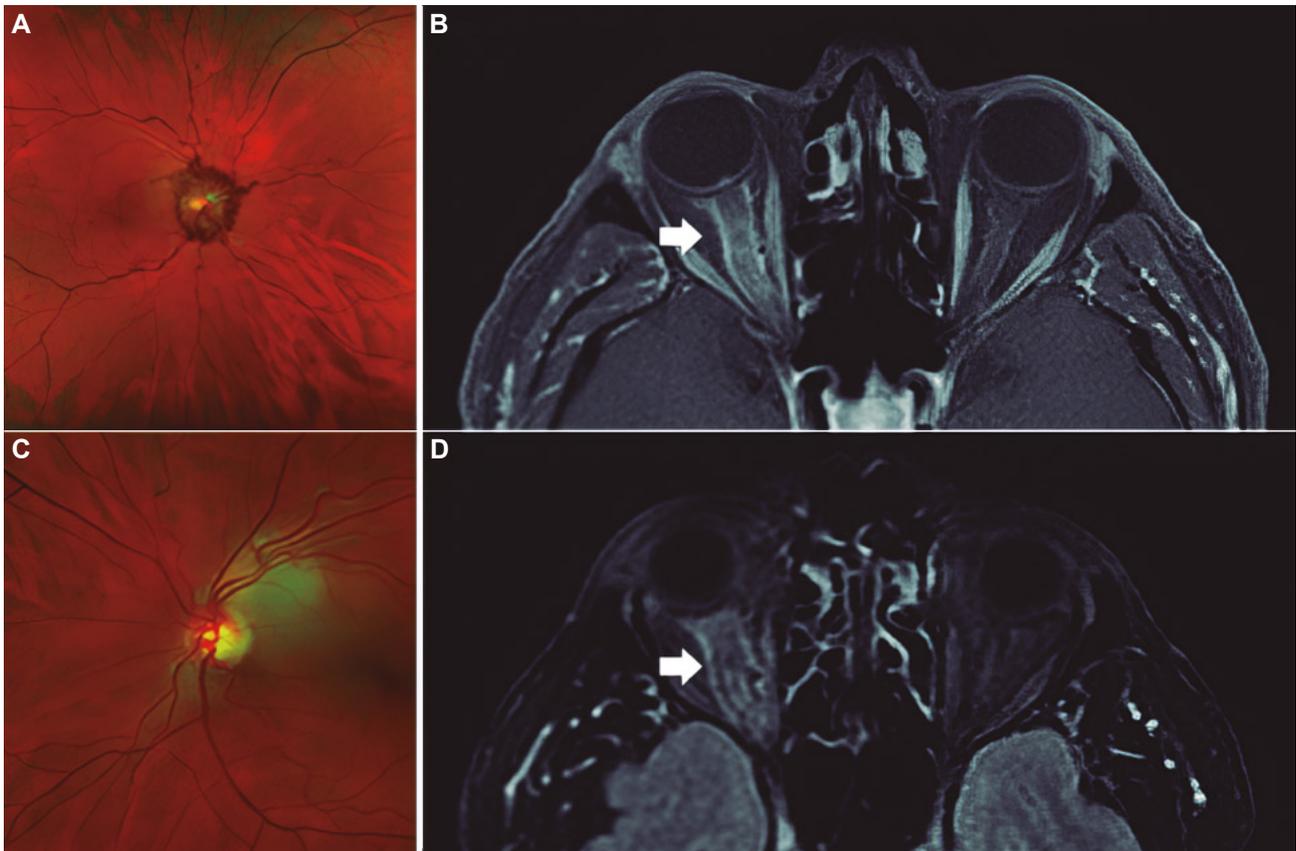


Fig. 4: Glioblastoma multiforme. **A.** Retinografía de edema de papila hemorrágico OD y **(B)** nervio óptico normal OI. **C** y **D.** secuencias potenciadas en T1, tras la administración de Gadolinio y con supresión grasa, donde se observa engrosamiento y realce perineural. (Imagen cedida por la Dra. Cammos y el Dr. Sánchez Dalmau del Hospital Clínic de Barcelona, i Cabrera-Maqueda JM, Fonseca E, Sepulveda M, Camós-Carreras A, Blanco Y. Teaching NeuroImage: Glioblastoma Multiforme Presenting as Optic Neuropathy. Neurology. 2022 Oct 18;10.1212/).

pendiendo de su localización en la órbita. Además, también pueden afectar a los anejos oculares (17). Estos tumores pueden desarrollarse en los nervios craneales III a VII, y derivan del neuroectodermo o de la cresta neural (1). Suelen ser tumores benignos, como los neurofibromas y los schwannomas (neurilemomas), pero también existen tumores malignos. Otro tumor benigno menos frecuente pero que también podemos encontrar es el tumor de células granulares.

Neurofibroma

Los neurofibromas son tumores benignos de crecimiento lento formados por células de Schwann, fibroblastos y tejido conectivo (1). En la órbita se pueden presentar de 3 formas distintas: neurofibroma plexiforme, neurofibroma difuso o neurofibroma solitario. El más frecuente en la órbita es el neurofibroma plexiforme, llamado así porque forma una especie de plexo a partir de diferentes ramas nerviosas, que genera una red poco circunscrita. El neurofibroma plexiforme ha sido descrito como patognomónico de la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), y se presenta típicamente en la primera década de la vida, siendo el 50% diagnosticados entre los 1 y 5 años de vida (1,18), por lo que será más ampliamente abordado en el tema de tumores benignos en la infancia. Es por ello que los pacientes con neurofibromas orbitarios, sobre todo plexiformes, necesitan una evaluación sistémica para

descartar una NF1. Merece una peculiar mención la variante mixoide del neurofibroma, que puede formar parte del llamado síndrome NAME (nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, and ephelides), en los que deberemos realizar un eco-cardiograma para descartar mixomas auriculares (19).

Schwannoma (fig. 5)

Se produce a partir de las células de Schwann (20), que se encargan de producir la vaina de mielina en torno a los axones. Son los tumores de la vaina de los nervios periféricos más frecuentes a nivel orbitario (1) y en términos absolutos el tumor benigno más frecuente de nervios periféricos en adultos (21). Los schwannomas se pueden producir en cualquier nervio salvo en el olfatorio y el óptico (21) (ya que está recubiertos de oligodendrocitos), y en la órbita se puede encontrar en las ramas simpáticas, en los nervios oculomotores III, IV y VI, y en las ramas de V1 (1,20). Se puede desarrollar a cualquier edad desde niños a adultos (1), aunque lo más frecuente es entre los 20 y los 40 años (20). La forma de presentación más típica es con una proptosis indolora, siendo asintomáticos los de pequeño tamaño por lo que pasan inadvertidos. En fases más avanzadas puede dar clínica por compresión de estructuras adyacentes, incluso presentarse como una masa palpable indolora (20,21). En cuanto a su origen suelen ser esporádicos, sin estar clara su patogenia, pero también

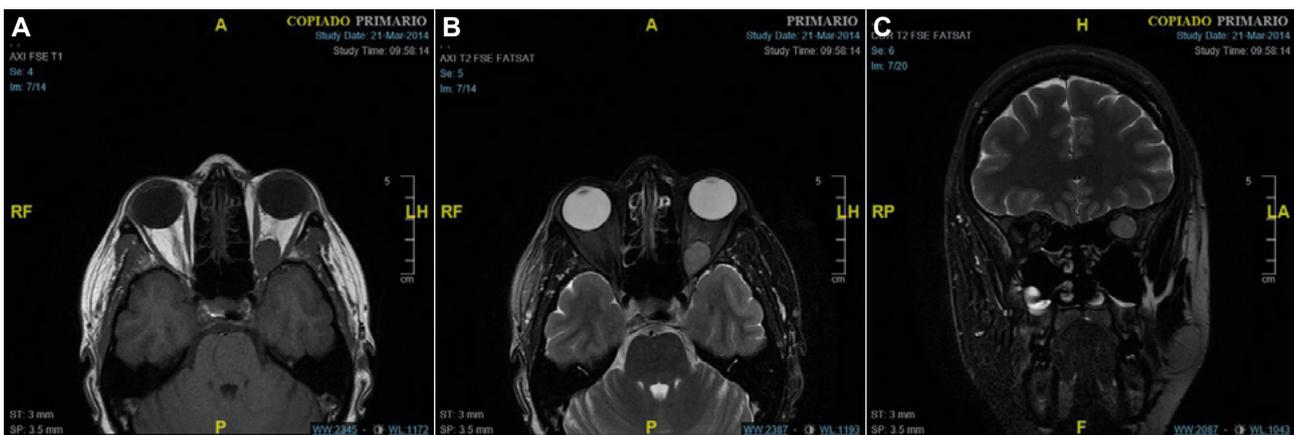


Fig. 5: Schwannoma. Resonancia magnética. **A.** Corte axial con secuencias potenciadas en T1 sin supresión grasa. **B.** corte axial con secuencias potenciadas en T2 y supresión grasa. **C.** corte coronal con secuencia potenciada en T2 y supresión grasa. La lesión nodular se muestra de señal intermedia en T1, discretamente hiperintensa en T2, mostrando en el estudio dinámico una captación lenta y progresiva de contraste de forma centripeta en la lesión con intensa captación tardía de forma más o menos homogénea en las imágenes postcontraste.

existen casos asociados a la NF-1 y la NF-2 (1,21). En estos casos, la pérdida del gen localizado en 17q11.2 en la NF-1, y el localizado en 22q11.2 en la NF-2, llevan a la hiperplasia de las células de Schwann (21).

Diagnóstico diferencial

Dada la inespecificidad en la forma de presentación es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial para establecer un tratamiento correcto, que en el caso del Schwannoma será la excisión quirúrgica total, con diferentes abordajes según su localización en la órbita. En los casos en los que la cápsula se mantiene íntegra la tasa de recurrencia es cercana a 0 (21,22). Para ayudarnos en el diagnóstico diferencial recurriremos a rasgos distintivos en la radiología y a la inmunohistoquímica como se muestra en la tabla 3 (23-25).

Los diagnósticos con los que se plantea el diagnóstico diferencial, además de los ya abordados en este capítulo, son: (20,21).

- Linfoma.
- Leiomioma.
- Tumor fibroso solitario.

- Hemangioma cavernoso.
- Hemangiopericitoma.
- Histiocitoma fibroso.

Tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos

Estos tumores pueden surgir por la malignización de neurofibromas o schwannomas previos (26), y el 2-29% pueden estar asociados a la NF-1 (1). Tal asociación y la gran radiosensibilidad que presentan los pacientes con NF-1 es una de las razones para tener que hacer seguimiento regular de pacientes con esta enfermedad (27). En estos casos el crecimiento es rápido, doloroso, con una hiperestesia en el territorio de los nervios afectados y una proptosis progresiva (1). El tratamiento indicado es la cirugía agresiva con control anatomopatológico de márgenes y normalmente RT adyuvante. En algunos casos de fracaso terapéutico se podría recurrir a la QT (26,27). La mediana de tiempo libre de enfermedad es de 11 meses, y la de supervivencia de 44 meses. Solo se ha asociado a un mejor pronóstico libre de enfermedad a los antecedentes familiares de NF-1 (27).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los tumores de la vaina de nervios periféricos en la órbita pueden originarse de las distintas ramas nerviosas terminales presentes.
- Suelen ser de crecimiento lento y los más frecuentes son los Neurofibromas y los Schwannomas.
- Cuando presentan un crecimiento rápido, doloroso, hay que valorar una malignización de los previos.
- Pueden estar asociados a la Neurofibromatosis o ser esporádicos.

Tabla 3. Técnicas de diagnóstico tumores benignos de la vaina de nervios periféricos

Imagen	Neurofibroma (23)	Schwannoma (21,24)
Tomografía Computarizada (TC)	Presenta una radiodensidad precontraste homogénea, similar a la de la musculatura extraocular	No tiene rasgos distintivos de cara al diagnóstico, pero nos aporta información de cara a la extensión ósea para planificar el tratamiento
Resonancia Magnética (RM)	En secuencias potenciadas en T1 se presenta hipointenso respecto a la grasa orbitaria e isoíntenso respecto al cerebro. En secuencias T2 es predominantemente hiperintenso, con posibilidad de presentar islotes hipointensos intralesionales	Suele ser hipointenso (aunque puede ser isoíntenso) en secuencias potenciadas en T1 e hiperintenso en T2. En secuencias post-Gadolinio realzan, indistintamente de una forma homogénea o heterogénea
Inmunohistoquímica	Células de Schwann positivas para la proteína S-100, y las células perineurales pueden estar positivas para EMA (1)	Son positivos para la proteína S-100 también (1) Se ha descrito algún caso con receptores para progesterona (25)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghassibi MP, Ulloa-Padilla JP, Dubovy SR. Neural Tumors of the Orbit -- What Is New? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 May-Jun; 6(3): 273-282.
- 2- Douglas VP, Douglas KAA, Cestari DM. Optic nerve sheath meningioma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020 Nov; 31(6): 455-461.
2. Eddleman CS, Liu JK. Optic nerve sheath meningioma: current diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007; 23(5): E4.4- Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric*. 2003 Dec; 6(4): 285-92.
3. Inoue T, Mimura O, Ikenaga K, Okuno Y, Nishiguchi I. The rapid improvement in visual field defect observed with weekly perimetry during intensity-modulated radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. *Int Cancer Conf J*. 2019 Apr 6; 8(3): 136-140.
4. Becker G, Jeremic B, Pitz S, Buchgeister M, Wilhelm H, Schiefer U, Paulsen F, Zrenner E, Bamberg M. Stereotactic fractionated radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec 1; 54(5): 1422-9.
5. Mairot K, Sahakian N, Salgues B, Levy N, Gascon P, Denis D. Somatostatin receptor PET/CT scan as a helpful diagnostic tool for optic nerve sheath meningioma. *J Fr Ophthalmol*. 2021 Dec; 44(10): e619-e621.
6. Genol I, Troyano J, Ariño M, Iglesias I, Arriola P, García-Sánchez J. Meningocele, glioma y meningioma del nervio óptico: diagnóstico diferencial y tratamiento [Meningocele, glioma and optic nerve meningioma: differential diagnosis and treatment]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2009 Nov; 84(11): 563-8.
7. Melian E, Jay WM. Primary radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. *Semin Ophthalmol*. 2004 Sep-Dec; 19(3-4): 130-40.
8. Jeremic B, Pitz S. Primary optic nerve sheath meningioma: stereotactic fractionated radiation therapy as an emerging treatment of choice. *Cancer*. 2007 Aug 15; 110(4): 714-22.
9. Berman D, Miller NR. New concepts in the management of optic nerve sheath meningiomas. *Ann Acad Med Singap*. 2006 Mar; 35(3): 168-74.
10. Chamberlain MC. Meningiomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2001 Jan; 3(1): 67-76.
11. Bilgin G, Al-Obailan M, Bonelli L, Glasgow BJ, Vinters HV, Arnold AC. Aggressive Low-Grade Optic Nerve Glioma in Adults. *Neuroophthalmology*. 2014 Nov 12; 38(6): 297-309.
12. Mastorakos P, Hays MA, Caruso JP, Chen CJ, Ding D, Taylor DG, Beatriz Lopes M, Shaffrey ME. Transtentorial dissemination of optic nerve glioblastoma: case report. *J Neurosurg*. 2018 Feb; 128(2): 406-413.
13. Ramakrishnan MS, Vora RA, Gilbert AL. Glioblastoma multiforme mimicking optic neuritis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020 Jan 7; 17: 100594.
14. Caignard A, Faguer R, Mercier P, Menei P, Milea D. Optic nerve and visual pathways primary glioblastoma treated with radiotherapy and temozolomide chemotherapy. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jul-Aug; 24(4): 637-40.
15. Sweeney AR, Gupta D, Keene CD, Cimino PJ, Chambers CB, Chang SH, Hanna E. Orbital peripheral nerve sheath tumors. *Surv Ophthalmol*. 2017 Jan-Feb; 62(1): 43-57.
16. Sweeney AR, Gupta D, Keene CD, et al. Orbital peripheral nerve sheath tumors. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62: 43-57
17. Braich PS, Donaldson JC, Bajaj GS, Bearden WH. Isolated Neurofibroma of the Orbit: Case Report and Literature Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan/ Feb; 34(1): 1-6.
18. Kim KS, Jung JW, Yoon KC, Kwon YJ, Hwang JH, Lee SY. Schwannoma of the Orbit. *Arch Craniofac Surg*. 2015 Aug; 16(2): 67-72.
19. Chaskes MB, Rabinowitz MR. Orbital Schwannoma. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2020 Aug; 81(4): 376-380.
20. Subramanian N, Rambhatia S, Mahesh L. Cystic schwannoma of the orbit-a case series. *Orbit*. 2005; 24(02): 125-129.
21. Braich PS, Donaldson JC, Bajaj GS, Bearden WH. Isolated Neurofibroma of the Orbit: Case Report and Literature Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan/ Feb; 34(1): 1-6.
22. El Halimi R, Kharbouch H, Cherif Chefchaoui M, El Hassan A, Bencherifa F, Berraho A. Schwannome orbitaire : aspects cliniques, radiologiques et chirurgicaux [Orbital schwannoma: clinical, imaging and surgical features]. *J Fr Ophthalmol*. 2013 Feb; 36(2): 160-3. French.
23. hang BY, Moriarty P, Cunniffe G, et al. Accelerated growth of a primary orbital schwannoma during pregnancy. *Eye (Lond)*. 2003; 17: 839-841.
24. Lyons CJ, McNab AA, Garner A, Wright JE. Orbital malignant peripheral nerve sheath tumours. *Br J Ophthalmol*. 1989 Sep; 73(9): 731-8.
25. Wanebo JE, Malik JM, VandenBerg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer*. 1993 Feb 15; 71(4): 1247-53.