

## Bases genéticas, clínicas y terapéuticas del Schwannoma vestibular

Ronny Alejandro Diéguez Guach<sup>1</sup>, Wilber Jesús Riverón Carralero<sup>1</sup>, Onelis Góngora Gómez<sup>10</sup>, Yadnil Elizabeth Gómez Vázquez<sup>1</sup>, Elizabeth Hernández González<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Cuello. Holguín, Cuba.

### RESUMEN

Los schwannomas, son tumores encapsulados que se originan en células de Schwann de los nervios craneales, raíces medulares y nervios periféricos, no invaden los axones neurales, pero frecuentemente comprometen los nervios sensoriales, de los cuales el VIII nervio craneal es el más afectado. Se origina en la zona de transformación entre la mielina central y periférica: zona de Obersteiner-Redlich; zona situada lateralmente al ángulo pontocerebeloso y medial del conducto auditivo interno. Es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia. Se realizó una revisión bibliográfica empleándose 33 referencias, con el objetivo de describir las bases genéticas, clínicas y terapéuticas del schwannoma vestibular y se concluyó que el schwannoma vestibular es una enfermedad autosómica dominante que aparece cuando existen mutaciones del gen que codifica para merlina. Las principales manifestaciones clínicas son el acúfeno, la pérdida auditiva y el nistagmus. En su tratamiento no se debe considerar solamente el tumor en sí, se emplean estrategias quirúrgicas con rigurosidad por el riesgo de cronicidad, así como anticuerpos monoclonales.

**Palabras claves:** Células de Schwann; nervio vestibulococlear, neuroma acústico

Los schwannomas, son tumores encapsulados que se originan en células de Schwann de los nervios craneales, raíces medulares y nervios periféricos, no invaden los axones neurales, pero frecuentemente comprometen los nervios sensoriales, de los cuales el VIII nervio craneal es el más afectado<sup>1</sup>. Nace en la zona de Obersteiner-Redlich (la zona de unión entre la glía y las células de Schwann) de la división del vestibular superior<sup>2</sup>.

En todos los nervios craneales y espinales, con excepción del vestibulococlear (VIII par), la neuroglia se extiende tan solo una fracción de milímetro más allá de su origen en el tronco del encéfalo o la médula espinal. En el VIII par, la glía abarca una longitud media de 9,75 mm a lo largo de su trayecto. La intersección del tejido glial a las células de Schwann se denomina zona de

unión glial-Schwann o zona de Obersteiner-Redlich, en memoria de quienes la describieron<sup>3</sup>.

Esta zona es la que influye desde el punto de vista morfológico a la aparición del schwannoma vestibular<sup>4</sup> (erróneamente denominado neurinoma del acústico, pues se origina de las células de Schwann y no de las fibras nerviosas; y asienta fundamentalmente en el nervio vestibular y no en el coclear)<sup>3</sup>, esta es una neoplasia benigna que constituye aproximadamente el 7-8 % de las neoplasias intracraneales y del 80-90 % de las tumoraciones del ángulo pontocerebeloso, con una incidencia anual que va desde 7,8 a 12,4 tumores por millón de habitantes. En el 2,5% de las necropsias realizadas en personas de más de 65 años se encontró un schwannoma sin sospecha previa. Entre el 7 y el 10% de los casos coexisten quistes aracnoides en la misma localización. El 95% son unilaterales<sup>2</sup>.

Fue descrito por primera vez en autopsia por Eduard Sandifort en 1777, quien reportó que el tumor estaba adherido al nervio auditivo que se insinuaba en el conducto auditivo interno<sup>5</sup>.

Presenta una incidencia estimada de 1 en 100.000 habitantes, de manera más frecuente entre la cuarta y sexta década de la vida, pese a que existen casos reportados en pacientes jóvenes<sup>5</sup>. Es más frecuente entre las féminas con una relación 3:2 con respecto a los hombres<sup>6</sup>.

Puede verse en dos formas: aislada (95% de los casos) y asociada a la neurofibromatosis tipo 2 (NF2)<sup>2</sup>,



Correspondencia a: Onelis Góngora Gómez. Correo electrónico: [wilrivercar96@gmail.com](mailto:wilrivercar96@gmail.com)

Recibido: 07/03/20xx; Aceptado: 10/09/2019

#### Como citar este artículo:

Diéguez Guach RA, Riverón Carralero WJ, Góngora Gómez O, Gómez Vázquez YE, Hernández González E. Bases genéticas, clínicas y terapéuticas del Schwannoma vestibular. 16 de Abril (Internet). 2019 (fecha de consulta): 58 (272): 51-57. Disponible en: [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/801/pdf\\_209](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/801/pdf_209)

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

esta es una enfermedad de herencia autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de schwannomas vestibulares (SchV) bilaterales, meningiomas y en ocasionesependimomas<sup>7</sup>.

Aún existe controversia respecto a la conducta a seguir frente a estos pacientes dada su lenta, historia natural. Es así como en ciertos casos cuando no se realiza un diagnóstico oportuno, crecen en el interior del conducto auditivo interno con extensión al ángulo pontocerebeloso, incluso hasta el tronco cerebral<sup>5</sup>.

Por la cambiante evolución de este tumor, tampoco existe un real consenso acerca del mejor manejo de esta enfermedad, siendo practicadas en la actualidad diferentes conductas, expectante con controles imagenológicos periódicos, resolución quirúrgica por distintas vías de abordaje y radioterapia en diferentes modalidades, y más recientemente la aplicación de la radiocirugía estereotáctica<sup>5</sup>.

La tasa de crecimiento es impredecible, en la mayoría es de 1 a 10 mm/año, aunque algunos no presentan cambio en muchos años; 6% disminuye su tamaño y un porcentaje menor presenta un crecimiento rápido de hasta 20-30 mm/año<sup>8</sup>.

Conforme el tumor crece presiona contra el nervio auditivo vestibular y causa deterioro auditivo unilateral, acúfeno y pérdida del equilibrio<sup>9</sup>. Puede interferir también con el nervio trigémino con entumecimiento facial como resultado, además de producir presión en los músculos de la cara, lo que causa debilidad muscular o parálisis del lado donde está el tumor; si este crece más puede presionar estructuras nerviosas cerebrales<sup>10,11</sup>.

A nivel macroscópico se caracteriza como un nódulo firme, elástico, bien delimitado, de superficie de corte gris blanquecina, en ocasiones mucoides<sup>8,12</sup>. A nivel histológico se constituyen por células fusadas bipolares con finas fibrillas dispuestas en haces entrecruzados (según esta disposición se clasifican en Antoni A o Antoni B).<sup>13</sup> Con frecuencia el tejido tumoral muestra abundantes vasos, algunos trombosados, y focos de degeneración mixoide; también, núcleos atípicos grandes e hiperromáticos sin significancia pronóstica<sup>14</sup>.

Existen schwannomas de crecimiento más rápido, como los asociados con una histología agresiva con mayor polimorfismo y celularidad y Ki-67 alto (incluso con aspecto polibulado en la RNM), y relacionados con casos de histología maligna o neurofibromatosis tipo 2<sup>8</sup>.

Se origina como consecuencia de mutaciones en un gen supresor de tumores localizado en el brazo largo del cromosoma 22, que codifica para la merlina (proteína), encargada de controlar el crecimiento de las células de Schwann, su disposición y agregación<sup>15</sup>. Un solo gen funcionante de la merlina es capaz de prevenir la formación del tumor<sup>16</sup> razón por la que se decidió la realización de este estudio, planteándose como objetivo el describir las bases

genéticas, clínicas y terapéuticas del schwannoma vestibular.

## DESARROLLO

### GENÉTICA

El schwannoma vestibular se origina en la zona de transformación entre la mielina central y periférica: zona de Obersteiner-Redlich; zona situada lateralmente al ángulo pontocerebeloso y medial del conducto auditivo interno<sup>17</sup>. Es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia<sup>18</sup>.

La causa identificada de los tumores asociados a NF2 son mutaciones del gen que codifica para merlina, ubicado en el brazo largo del cromosoma 22 y entre las bandas q11-13<sup>19</sup>.

La merlina (del inglés merlin: Moesin – Ezrin – Radixin–Like–proteIn), también llamada schwannomina, es una proteína de 69 kDa, que muestra una homología a la familia de las proteínas ERM (Ezrin, Radixin, Moesin), las que funcionan como moléculas de anclaje del citoesqueleto a la membrana plasmática<sup>19,20</sup>.

Es una proteína multifuncional que se lanza entre la corteza celular y el núcleo de una manera que recuerda al componente de adhesión celular y señalización b-catenina, es la encargada de controlar el crecimiento de las células de Schwann, su disposición y agregación<sup>21</sup>.

Diferentes modelos in vitro y con ratones han mostrado como la pérdida de la función de la merlina lleva a tumorigénesis. Se ha demostrado en varias oportunidades que no hay expresión de merlina en tumores causados por mutaciones del gen NF2<sup>19</sup>.

La mayoría de los autores en experimentos de epistasia genética y análisis de tumores derivados de mutaciones indican que la conexión de señalización sostiene la oncogenicidad de la deficiencia de células de merlina. El análisis de muestras clínicas confirma que esta vía opera en tumores mutantes de NF2<sup>22,23</sup>.

Para la aparición de los schwannomas, se requiere de la mutación de ambas transcripciones del gen de la merlina, aunque en algunos casos en la schwannomatosis aparecen por mutaciones en el gen INI1/SMARCB1<sup>24</sup>.

La probabilidad de aparición de dos mutaciones espontáneas e independientes en un locus, vaticinan la presentación del schwannoma vestibular hacia la cuarta y sexta década según muchos autores<sup>2,25</sup>. En cambio otros han descrito la aparición de la enfermedad en la adolescencia y juventud<sup>2</sup>.

Los autores de esta revisión coinciden con el criterio de la mayoría de los expertos en cuanto a la incidencia de la enfermedad y le atribuyen un importante papel al envejecimiento y por ende los defectos que el mismo trae consigo sobre los procesos celulares.

El gen supresor de tumores Merlin / NF2 fue identificado en 1993 en pacientes afectados por neurofibro-

matosis tipo 2 y fue más tarde se descubrió que las mutaciones del gen NF2 también son responsables de 50% a 60% de los meningiomas espontáneos, una pequeña proporción de ependimomas espontáneos, y probablemente de todos los schwannomas espontáneos; una gran fracción de mesoteliomas pleurales malignos; y un pequeño porcentaje de otros tumores tipos<sup>26</sup>.

Al comparar células de Schwann humanas normales con células humanas con schwannoma, se ha observado que células deficientes de merlina muestran un patrón de proliferación y de extensión aumentados (el que era reversible a la reintroducción de merlina), alteraciones del citoesqueleto, apoptosis disminuida, y adhesión a la matriz extracelular aumentada. Además, la merlina tiene un rol importante en la coordinación de la respuesta de diversos receptores de factores de crecimiento de la familia tirosinkinasa, como el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), factor de crecimiento derivados de plaquetas  $\beta$  (PDGFR $\beta$ ), y el receptor del factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF1R)<sup>19</sup>.

A pesar de que generalmente se cree que merlina participa en la señalización celular como un elemento membrana-citoesqueleto, los mecanismos precisos por los que merlina funciona como un supresor tumoral son poco entendidos por lo que esta ha sido y sigue siendo un área activa de investigación<sup>19</sup>.

La tasa de crecimiento no se puede predecir, generalmente está entre 1-10 mm/año. Algunos no presentan cambios en muchos años y un 6 % incluso disminuye de tamaño. Se han descrito distintos patrones de crecimiento. Charabi en un estudio de 127 pacientes encontró que, 82 % de los casos tuvieron un aumento de su volumen, 12 % no creció, manteniéndose en su tamaño original y en el 6% disminuyó de tamaño<sup>2</sup>.

Macroscópicamente, se presentan como un aumento de volumen de consistencia duroelástica de superficie blanquecino grisáceas y con bordes bien definidos, generalmente es único y cuando se realiza el diagnóstico y la resección ya miden de 1- 4 cm. Es poco vascularizado por lo que puede diferenciarse de los meningiomas<sup>2</sup>.

Según su localización se clasifican en:

- Intra canaliculares: se originan en el trayecto del conducto auditivo interno (son los más frecuentes), al comprimir enseguida al VIII par craneal, provocan desde su inicio acúfenos, hipoacusia, vértigos y parálisis o paresia facial. Por presión y erosión dilatan el conducto auditivo interno detalle morfológico precozmente detectable por radiología convencional luego salen al ángulo pontocerebeloso por rebosamiento<sup>2</sup>.
- Extracanaliculares: se originan a 1 cm del VIII par craneal en el ángulo pontocerebeloso. Los intrapetrosos comienzan en la rama vestibular cuando

está formándose de sus ramas terminales o sea en el interior del peñasco antes del fondo del conducto auditivo interno y de la unión de la rama vestibular con la coclea. Son raros, en su comienzo producen una sintomatología confusa, o bien un síndrome dissociado con manifestaciones puramente vestibulares o bien hipoacusia neurosensorial con reclutamiento por daño coclear, ángulo pontocerebeloso tumor que ocupa todo el espacio de la cisterna y puede comprimir tallo cerebral y cerebelo<sup>2</sup>.

En 2004, Kennedy propone una clasificación anatómica que basada en la localización y extensión tumoral, identifica 7 tipos: intravestibular, intracoclear, intravestíbulo-coclear, transmodiolar, transmacular, transótico y tímpano-laberíntico; distribución que fue aceptada por la comunidad neurootológica. El origen intracoclear es el más frecuente (51%), aunque también pueden nacer, de las ramas terminales de los nervios vestibulares (intralaberíntico, 29%)<sup>3</sup>.

Histológicamente, se observan células fusiformes bipolares con finas fibrillas, dispuestas en haces entre cruzados. Los núcleos celulares se disponen en filas transversales agrupadas por lo común en dos o tres corridas; entre estos el material fibrilar aparece hialinizado según su disposición<sup>2</sup>:

- Antoni A: se caracteriza por la presencia de células con núcleos alargados, dispuestas en empalizada junto a bandas hialinas, denominadas cuerpos de Verocay<sup>27-30</sup>.
- Antoni B: menos estructurados, microquísticos, xantomatosos, con células alrededor de vasos<sup>27-30</sup>.

Ambas pueden presentarse en el mismo tumor en diferentes áreas, y suele considerarse que el tipo B corresponde a una degeneración del tipo A. Macroscópicamente, los dos tipos se presentan como masas redondeadas y semiduras bien delimitadas<sup>27,29</sup>.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Son más frecuentes en mujeres entre 35 y 45 años. El debut sintomático está en relación con la compresión que la neoformación ejerce sobre las fibras de los nervios alojados en el conducto auditivo interno, más adelante al ser voluminosos comprometen el contenido de la cisterna<sup>2</sup>.

Clásicamente el cuadro clínico del schwannoma vestibular ha sido dividido en cuatro estadios de acuerdo al grado de compromiso del conducto auditivo interno y cisterna pontocerebelosa dando distintos síntomas y signos de acuerdo al grado de compresión, llegando en su etapa final a un estado hidrocefálico<sup>31</sup>; el acúfeno y la pérdida auditiva son los síntomas más frecuentes, están presentes en el 95 % de los casos y son en la mayoría, unilateral lentamente progresivos<sup>2</sup>.

El patrón más frecuente corresponde a una hipoacusia sensorineural (HSN) con pérdida de frecuencias agudas, aunque cualquier patrón puede estar presente<sup>2,19</sup>. La hipoacusia súbita se puede presentar durante su evolución hasta en el 25% de los casos sin embargo, el schwannoma vestibulares causa de solo el 1% a 3% de éstas<sup>2</sup>.

Otra característica es la disminución marcada de la discriminación de la palabra, destacando sin embargo que el nivel de la hipoacusia no es predictor del tamaño tumoral. En el 95 % de los casos esta tomado el V par craneal, en el 75 % el VII par craneal, manifestándose con parestias discretas faciales, parestias hemifaciales, y afectación motora detectables solo por electrofisiológicas, en el 25 % el VI par craneal y en casos avanzados, el 10 %, los pares craneales IX, X, XI y XII<sup>19</sup>.

Cuando ya el tumor comprime el tronco del encéfalo y el cerebelo se distorsiona la vía y los núcleos vestibulares, las conexiones vestibulo-cerebelosas y la función cerebelosa en general, el nistagmus en el comienzo de la enfermedad es de tipo vestibular hacia el lado opuesto a la lesión, cuando el tumor afecta al cerebelo y el tronco encefálico aparece: nistagmus de reojo en todas direcciones a veces vertical, existe depresión del nistagmusoptoquinético a ambos lados por paresiaoculomotora, aparece nistagmo postural de tipo central<sup>2</sup>.

Puede aparecer síndrome cerebeloso en estadio avanzado (ataxia, palabra escandida, alteraciones en el tono muscular, asinergia, dismetría, adidococinesia, astenia con movimientos lentos, fatiga facial, temblor intencional). En tumores muy grandes hipertensión intracraneal, hidrocefalia, cefaleas, náuseas vómitos en proyectil, obnubilación y coma<sup>2</sup>.

Los autores expresan que estos estudios son un complemento de gran relevancia y eficacia y nunca deben ser utilizados de forma aislada para descartar o confirmar el diagnóstico, ya que se pueden presentar frecuentemente falsos positivos.

## DIAGNÓSTICO

La audiometría de tonos puros es la prueba más útil en la orientación diagnóstica, evidenciando una HSN asimétrica en tonos agudos en casi el 70 %, sin embargo, sólo el 5 % de los pacientes con este patrón audiométrico padecen schwannoma vestibular. La discriminación de la palabra se ve alterada en casi 50 % de los casos, sin embargo, en tumores pequeños cerca de la mitad de los pacientes permanecen con una discriminación excelente, incluso en los tumores de mayor tamaño un tercio la mantienen cercano a lo normal<sup>2,19</sup>.

La pérdida del reflejo estapedial o su disminución, explorado en la impedanciometría está presente en la mayoría de los schwannomas vestibulares, pero su normalidad no excluye el diagnóstico<sup>2</sup>.

Se han utilizado en el diagnóstico los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral que en pacien-

tes con neurinoma se aprecia ausencia o retardo de latencia en la onda V en el oído afectado. Las pruebas vestibulares en general no aportan datos significativos en el diagnóstico pudiendo encontrarse en la electro-nistagmografía reducción de la respuesta de la prueba calórica en el oído afectado, sin embargo carece de especificidad suficiente<sup>19</sup>.

La prueba calórica clásica, para evaluar el aparato vestibular a través del canal semicircular lateral, puede ser complementada con la prueba calórica mínima, que aporta a esta última la exploración del canal semicircular posterior y ofrece la posibilidad de realizar un diagnóstico anatómico según las ramas vestibulares comprometidas por el tumor<sup>2</sup>.

Pese a la orientación que brinda la audiolología, la prueba con mayor impacto corresponde a la imagenología a través de la resonancia magnética (RM) con gadolinio, permitiendo además la planificación quirúrgica. Es así como característicamente en el schwannoma vestibular se observa una imagen hipointensa en T1 con aumento de la intensidad al agregar gadolinio. Otra alternativa es la RM con la técnica de Fast Spin Eco, donde se obtienen imágenes ponderadas en T2 sin la necesidad de uso de gadolinio como medio de contraste, con el consecuente menor costo, sin embargo, con algo menor de sensibilidad en la detección de tumores de menor tamaño<sup>2</sup>.

Los autores afirman que los métodos diagnósticos actuales son muy útiles debido a su gran especificidad, pero los más efectivos son los correspondientes a la imagenología a través de la RM.

## TRATAMIENTO

En general en la actualidad existen tres alternativas de enfrentamiento terapéutico; sin embargo, finalmente la decisión se basa en las características clínicas personales<sup>5</sup>.

Las opciones son básicamente manejo conservador con controles imagenológicos periódicos, cirugía para remover el tumor definitivamente y radioterapia estereotáxica o con Gamma Knife. No hay evidencias científicas probadas sobre cuál opción es la mejor. Todos ellos son seguros y efectivos pero la decisión debe estar basada en las prioridades individuales de cada paciente<sup>2,19</sup>.

El manejo conservador consiste en el monitoreo clínico e imagenológico periódico y uso de audífonos en los casos que estos sean beneficiosos. Este es un método particularmente apropiado para pacientes añosos, con patología concomitantes o con una velocidad de crecimiento anual baja que no incida en mayor sintomatología y que harían de la cirugía un mayor riesgo que beneficio. Una vez diagnosticado el tumor se debe repetir el control con RM a los seis meses y luego en intervalos anuales en caso de ser asintomático o que no presenten complicaciones<sup>2,19</sup>.

Es muy importante el tamaño para decidir el tipo de tratamiento y para ello existen diferentes métodos de medida del tamaño del schwannoma. El sistema de clasificación más utilizado es el de KOOS:

- Koos I: intracanalicular.
- Koos II: Tumor pequeño que protruye en el ángulo pontocerebeloso, hasta 2 cm.
- Koos III: Tumor que ocupa la cisterna pontocerebelosa, sin desplazar el tronco cerebral, hasta 3 cm.
- Koos IV: Tumor grande, con desplazamiento del tronco o de nervios craneales, más de 3 cm<sup>8</sup>.

Dentro del tratamiento no quirúrgico del SchV, se plantea que el seguimiento se puede ofrecer en tumores grado I-II de Koos, dado que casi un 60 % de los mismos no van a crecer, ni producirán un empeoramiento clínico del paciente. La menor agresividad de la técnica y el bajo nivel de complicaciones tanto de la RC como de la RTEF, frente a la cirugía, convierten a la radiación en una clara alternativa a la opción quirúrgica, que hasta ahora se ha considerado el tratamiento estándar en tumores pequeños e intermedios. En tumores grandes, si existen contraindicaciones quirúrgicas, la RTEF puede ser una alternativa, siempre y cuando no existan ni síntomas neurológicos de compresión del troncoencéfalo o nervios craneales, ni hidrocefalia, en donde la cirugía debe seguir siendo la primera opción terapéutica<sup>32</sup>.

Se han realizado ensayos clínicos con diferentes tipos de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de pacientes con SchV en NF2. Bevacizumab es un anticuerpo humano IgG1 monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y que ha sido utilizado como droga antiangiogénica<sup>19</sup>.

VEGF es un regulador esencial del crecimiento vascular en condiciones normales y patológicas. En 1993, se demostró *in vivo* que un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF llevó a una supresión del crecimiento tumoral, lo que impulsó la utilización en clínica del bevacizumab. Actualmente está aprobado el uso de esta droga por la FDA como coadyuvante en el tratamiento de cáncer de colon, riñón metastásico y en casos de glioblastomas cerebrales<sup>33</sup>.

En una serie de diez pacientes con NF2 y SchV que no eran candidatos a cirugía, se administró bevacizumab endovenoso en dosis de 5 mg/kg cada dos semanas por 12 meses (rango de 3 a 19 meses). En este estudio, seis pacientes presentaron respuesta imagenológica

(definida como reducción de al menos 20 % del volumen del tumor evaluado por resonancia magnética), con una mediana de reducción de volumen de 26 %, y cuatro de siete pacientes evaluables presentaron una respuesta en términos de mejoría auditiva<sup>19</sup>.

Aunque este estudio ha recibido críticas como la falta de grupo control y no ser un ensayo clínico aleatorizado, en términos generales sus resultados pueden ser considerados a lo menos esperanzadores, en la medida que retrasa el crecimiento y el deterioro auditivo<sup>19</sup>.

Los pacientes con NF2 tienen un déficit en la función de merlina, que dado su rol como proteína supresora de tumores en múltiples cascadas intracelulares, se produce una desregulación de la proliferación celular<sup>7,16,22</sup>. Por esta razón, aparecen nuevas terapias con anticuerpos monoclonales que regulan las vías de señalización celular de VEGFR mostrando resultados positivos en términos de estabilización del volumen tumoral, e incluso reducción volumétrica y mejoría auditiva. Sin embargo, estos tratamientos aún se encuentran en etapa de investigación, y se desconoce si el efecto reductivo de bevacizumab se mantiene después de suspender el tratamiento. Es probable que en el futuro se utilicen estos tratamientos como terapia coadyuvante para el manejo de la NF2<sup>19</sup>.

## CONCLUSIONES

El schwannoma vestibular es una enfermedad autosómica dominante que aparece cuando existen mutaciones del gen que codifica para merlina, ubicado en el brazo largo del cromosoma 22 y entre las bandas q11-13.1. Las principales manifestaciones clínicas son el acúfeno, la pérdida auditiva y el nistagmus, pero pueden aparecer otras manifestaciones dependiendo de la afectación del schwannoma a las estructuras vecinas. Para el tratamiento se debe considerar no solamente el tumor en sí, las estrategias de manejo más convencionales (cirugía o radiocirugía) deben ser valoradas caso a caso y utilizadas sólo cuando sea necesario, ya que pueden dejar al paciente con morbilidad importante. En su tratamiento no se debe considerar solamente el tumor en sí, se emplean estrategias quirúrgicas valoradas individualmente con rigurosidad por el riesgo de cronicidad de la enfermedad, así como el uso de anticuerpos monoclonales que mejoran la capacidad auditiva.

## AUTORÍA

Los autores declaran haber contribuido de igual manera a la realización del trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milanés Armengol A, Molina Castellanos K, Bermúdez Martínez C. Schwannoma orbitario. Presentación de un caso. *Medisur*. 2012 Ago [citado 2018 Mayo 30]; 10 (4): 314-317. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2012000400009&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000400009&lng=es).
2. Suárez García R, Fernández Rojas L, RandicheFrias FL. Neurinoma del acústico, Schwannoma vestibular. *COCMED*. 2011 [citado 2018 Mayo 30]; 15(4). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no154/no154rev03.htm>
3. Cámara-Arnaz JA, Benito-Orejas JI, Rodríguez Velasco M, Morais Pérez D. Schwannomaintrolaberríntico. Descripción de un caso. *Rev ORL*. 2016 [citado 2018 Mayo 30]; 7(1): 57-62. Disponible en: <http://docplayer.es/doc-view/74/71159767/#file=/storage/74/71159767/71159767.pdf>
4. Al-Ghanema R, Ramos-Pleguezuelos FM, Pérez-Darosa SI, Galicia-Bulnes JM, Cabrerizo-Carvajal F, El-Rubaidi OA. Tumor de las células envoltantes del olfatorio: caso clínico y revisión de la literatura. *Neurocirugía*. 2013 [citado 2018 Mayo 30]; 24 (3): 93-140. Disponible en: <http://www.revistaneurocirugia.com/es-tumor-las-clulas-envoltantes-del-articulo-S1130147312001595>
5. Stott CC, Albertz AN, Aedo BC. Neurinoma del acústico (schwannoma vestibular): Revisión y actualización de la literatura. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2008 Dic [citado 2018 Mayo 30]; 68 (3): 301-308. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162008000400012&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162008000400012&lng=es)
6. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017. [citado 2018 Mayo 30]; 28 (3): 332-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-epidemiologia-de-tumores-cerebrales-S0716864017300585>
7. Barros Batista P, GoloniBertollo EM, de Souza Costa D, Eliam L, GoncalvesCunha KS, Cunha-Melo JR, et al. Neurofibromatosis: part 2 – clinicalmanagement. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2015 Jun [citado 2018 Mayo 30]; 73 (6): 531-543. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2015000600531&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015000600531&lng=en).
8. Villafuerte-González R, Chavarría-Villafuerte K, Luna-Reyes FA. Schwannoma del acústico clasificación KOSS IV almomento del diagnóstico. Reporte de un caso. *Revista Mexicana de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatría*. 2012 [citado 2018 Mayo 30]; 1 (1): 30-35. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/314043405/Clasificacion-de-Koos>
9. Chiossone E, AngeliLuciani S. Preservación de la función auditiva en la cirugía de los tumores del conducto auditivo interno y el ángulo pontocerebeloso. *GacMed Caracas*. 1996 [citado 2018 Mayo 30]; 104 (4): 325-333. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/242422131\\_Preservacion\\_de\\_la\\_funcion\\_auditiva\\_en\\_la\\_cirugia\\_de\\_los\\_tumores\\_del\\_conducto\\_auditivo\\_interno\\_y\\_el\\_angulo\\_pontocerebeloso](https://www.researchgate.net/publication/242422131_Preservacion_de_la_funcion_auditiva_en_la_cirugia_de_los_tumores_del_conducto_auditivo_interno_y_el_angulo_pontocerebeloso)
10. Escobedo Lara JJ. Hipoacusia asimétrica por schwannoma vestibular y de otra etiología, identificación por resonancia magnética (Tesis). Veracruz: Universidad Veracruzana; 2010. 36 p. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/39164/1/escobedolarajosuejavier.pdf>
11. Coste Madera GL, Castillo EJ, de la Rosa AR, Hamada K, Tineo Y. Cirugía de Tumores (Tesis). La Vega: Universidad Católica Tecnológica del CIBAO; 2010. 30 p. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/33251269/cirugia-de-tumores>
12. Cortés S, Orts A, García-Rayó R, Pérez-Cerdá F, Gómez de Tojeiro J. Schwannoma de plexo braquial en el diagnóstico diferencial del hombro doloroso. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2006 Nov [citado 2018 Mayo 30]; 13 (8): 538-541. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462006000800005&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000800005&lng=es).
13. Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ, Lämmle R, Perry A. Neuropathology for the neuroradiologist: Antoni A and Antoni B Tissue Patterns. *AJNR*. 2007 Oct [citado 2018 Mayo 30]; 28 (9): 1633-1638. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/28/9/1633>
14. Valdés Pons J. Patología endometrial en el cáncer de mama (Tesis). Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2011. 284 p. Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/3374?show=full>
15. Ríos Hernández MA, Hernández Menéndez M. Los genes supresores de tumores y cáncer. *Rev Cubana de Oncol*. 2001 [citado 2018 Mayo 30]; 17 (1): 65-71. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol17\\_1\\_01/onc12101.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol17_1_01/onc12101.htm)
16. Sierra-Fonseca JA, Vargas Medrano J, Plengue-Tellechea. Mecanismos moleculares de laneurofibromatosis tipo 2. *Tecnociencia Chihuahua*. 2012 [citado 2018 Mayo 30]; 6 (1): 33-48. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/281442378\\_The\\_molecular\\_mechanisms\\_of\\_neurofibromatosis\\_type\\_2](https://www.researchgate.net/publication/281442378_The_molecular_mechanisms_of_neurofibromatosis_type_2)
17. Vázquez Rodríguez R. El uso de monitorización neurofisiológica intraoperatoria. Protección de las estructuras neurales en la intervención del schwannoma vestibular (Tesis). Sevilla: Universidad de Sevilla; 2015. 117 p. Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/39021>
18. García Odio A, Rives González Y, Reina Arroyo AI, Álvarez Bolívar D. Embarazada con neurofibromatosis tipo 1. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2016 Oct [citado 2018 Mayo 30]; 20 (5): 138-144. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942016000500016&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000500016&lng=es).
19. Cardemil F, Délano PH. Merlina y nuevos tratamientos de schwannomas vestibulares en pacientes con neurofibromatosis tipo 2. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2012 Ago [citado 2018 Mayo 30]; 72 (2): 195-202. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162012000200015&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162012000200015&lng=es)
20. Pinto Quinteros Y. Enfermedad Von Recklinghausen Tipo 2 (NF2). *Rev. Act. Clin. Med*. 2014 [citado 2018 Mayo 30]. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-37682014000600010&lng=es](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000600010&lng=es).
21. Mantilla C, Suárez Mellado I, Duque Jaramillo A, Navas MC. Mecanismos de señalización por  $\beta$ -catenina y su papel en la carcinogénesis. *CES Med*. 2015 Jun [citado 2018 Mayo 30]; 29 (1): 109-127. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87052015000100010&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052015000100010&lng=en).

22. Infogen. Neurofibromatosis tipo 2 NF-2. México; 2013 [actualizado 2013 Ago 19; citado 2018 May 30]. Disponible en: <http://infogen.org.mx/neurofibromatosis-2-nf-2/>
23. Laurito S, Di Pierri J, Roqué M. Neurofibromatosis tipo I: Mutación de splicing detectada por MLPA y secuenciación en la Argentina. Medicina (B. Aires). 2015Abr[citado 2018 May 30]; 75 (2): 91-94. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802015000200004&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802015000200004&lng=es).
24. Montoya Cardero LE, Blanco Trujillo F, Hernández González JC, Junco Gelpi DA, Moncada Josephs O. Schwannomatosis del pie. MEDISAN. 2013 Jun [citado 2018 May 30]; 17 (6): 1012-1016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192013000600017&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000600017&lng=es).
25. Carrillo Esper R. Neuroanestesiología y cuidados intensivos neurológicos. Editorial Alfili; 2007 [citado 2018 May 30]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/354449193/Neuroanestesiologia-y-cuidados-intensivos-neurolgicos-Raul-Carrillo-pdf>
26. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid: Escuela libre editorial; 2001 [citado 2018 May 30]. Disponible en: [http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjkoTsw7\\_bAhVNcq0KHeGXBA MQFgI MA A&url=http%3A%2F%2Fwww.minusval2000.com%2Fpdf%2F-neurofibromatosis.pdf&usg=AOvVaw3bq-NNxGv1sb\\_zv9llAwwG](http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjkoTsw7_bAhVNcq0KHeGXBA MQFgI MA A&url=http%3A%2F%2Fwww.minusval2000.com%2Fpdf%2F-neurofibromatosis.pdf&usg=AOvVaw3bq-NNxGv1sb_zv9llAwwG)
27. González Deliz R, Reyes Pérez AD, Cruz Rodríguez J. Schwannoma abdominal. A propósito de un caso. Revhabacienméd. 2015 Feb [citado 2018 May 30]; 14 (1): 55-59. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2015000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2015000100009&lng=es).
28. Aruj Patricia K, Lescano M, Rausch S, Mouesca V. Schwannomaintorácico. Medicina (B. Aires). 2014 Jun [citado 2018 May 30]; 74 (3): 225-226. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802014000300010&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000300010&lng=es).
29. Candau-Alvarez A, Dean-Ferrer A, Alamillos-Granados FJ, Herrerero-Jung S. Schwannoma del nervio facial. RevEspCirug Oral y Maxilofac. 2015 Sep [citado 2018 May 30]; 37 (3): 169-171. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-05582015000300011&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582015000300011&lng=es).
30. Vergara-Amador E, Andrade Rodríguez JC. Schwannoma del plexo braquial de localización atípica en región axilar. Medicas UIS. 2015 Abr [citado 2018 May 30]; 28 (1): 143-146. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-03192015000100015&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192015000100015&lng=es).
31. Mata Ferrón M, Castellano García P. Neurinoma del acústico bilateral. Gaes Médica. 2017 [citado 2018 May 30]; p: 23-24. Disponible en: [https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewi4m5mtzb\\_bAhUEiqwKHerwCigQFggrMAE&url=https%3A%2F%2Fwww.gaesmedica.com%2Fes-es%2Fuploads%2FImagen%2F595-caso-clinico-15.pdf&usg=AOvVaw1w3Z2QZ60hPnqaRGYkSED1](https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewi4m5mtzb_bAhUEiqwKHerwCigQFggrMAE&url=https%3A%2F%2Fwww.gaesmedica.com%2Fes-es%2Fuploads%2FImagen%2F595-caso-clinico-15.pdf&usg=AOvVaw1w3Z2QZ60hPnqaRGYkSED1)
32. Arribas L, Chust ML, Menéndez A, Arana E, Vendrell JB, Crispín V, et al. Tratamiento no quirúrgico del Schwannoma vestibular. Acta Otorrinolaringol Esp. 2015 [citado 2018 May 30]; 66: 185-91. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-acta-otorrinolaringologica-espanola-402-pdf-S0001651914001927-S300>
33. Martínez Ezquerro JD, Herrera LA. Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como Blancos Terapéuticos en el Tratamiento Contra el Cáncer. Cancerología. 2006 [citado 2018 May 30]; 1: 83-96. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/268198977\\_ANGIOGENESIS\\_VEGFVEGFRs\\_como\\_Blancos\\_Terapeuticos\\_en\\_el\\_Tratamiento\\_Contra\\_el\\_Cancer](https://www.researchgate.net/publication/268198977_ANGIOGENESIS_VEGFVEGFRs_como_Blancos_Terapeuticos_en_el_Tratamiento_Contra_el_Cancer)

## Genetic, clinical and therapeutic bases of Vestibular Schwannoma

### ABSTRACT

Schwannomas, encapsulated tumors that originate in Schwann cells of the cranial nerves, medullary roots and peripheral nerves, do not invade the neural axons, but frequently involve the sensory nerves, of which the VIII cranial nerve is the most affected. It originates in the transformation zone between central and peripheral myelin: Obersteiner-Redlich area; zone located laterally to the pontocerebellar and medial angle of the internal auditory canal. It is an autosomal dominant disease with high penetrance. This review was made with the use of 33 bibliographical references, with the aim of describing the genetic, clinical and therapeutic bases of vestibular schwannoma and it was concluded that vestibular schwannoma is an autosomal dominant disease that appears when there are mutations of the gene coding for merlin, located on the long arm of chromosome 22 and between the bands q11-13.

**Keywords:** neuroma acoustic; Schwann cells; Vestibulocochlear nerve



Este artículo de Revista 16 de Abril está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Revista 16 de Abril.