

## Neurofibromatosis de tipo 1 en un adulto joven

### Neurofibromatosis type1 in a young adult

**Dr. Osiel Gámez Rodríguez, Dr. Maikel G. Correa Sánchez, Dra. Mónica Rodríguez Montalván, Dra. Anelis G. Miyares Duvergel y Dra. Diana Romero Calzado**

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

#### RESUMEN

Se describe el caso clínico de un paciente de 29 años de edad, con antecedentes familiares de neurofibromatosis, quien comenzó a notar la presencia de tumores blandos subcutáneos, no dolorosos, diseminados en el tronco y en las 4 extremidades, asociados a dolor radicular y parestesias, dificultad para la marcha, así como atrofia muscular en los miembros superiores. Los resultados del examen físico neurológico y de la biopsia permitieron diagnosticar esta afección.

**Palabras clave:** adulto, neurofibromatosis de tipo 1, tumor blando, enfermedad hereditaria, atención secundaria de salud.

#### ABSTRACT

The case report of a 29 year-old patient with a family history of neurofibromatosis who began to notice the presence of subcutaneous soft, unpainful, disseminated tumors in the trunk and in the 4 limbs, associated with radicular pain and paresthesias, difficult walking, as well as muscle atrophy in the upper limbs is described. The results of the neurological physical examination and of biopsy allowed to diagnose this disorder.

**Key words:** adult, neurofibromatosis type1, soft tumor, hereditary disease, secondary health care.

#### INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis de tipo I o enfermedad de Von Recklinghausen (NF1) es una enfermedad autosómica dominante progresiva, de evolución impredecible, que afecta la piel y el sistema nervioso central y periférico, cuyo origen común embrionario ectodérmico condiciona su denominación como enfermedad neurocutánea.

Por otra parte, es una afección hereditaria y relativamente frecuente, en la cual los sitios de las diversas anomalías congénitas que adoptan a menudo la forma de tumores benignos son: piel, sistema nervioso, huesos, glándulas endocrinas y, en ocasiones, otros órganos. Se debe a una mutación del cromosoma 17q11.2, codificante de una proteína supresora tumoral, la neurofibromina.<sup>1,2</sup>

De manera característica, los pacientes con el gen NF1 alterado expresan diferentes signos de la enfermedad, tanto en número como en intensidad, incluso dentro de una misma familia.

Las manifestaciones van aumentando con la edad, algunas de las cuales no son evidentes durante los primeros años de la vida, por ejemplo: los nódulos de Lisch son escasos en los primeros 10 años de edad.

Otras anomalías que acompañan a esta enfermedad son quistes óseos, fracturas patológicas, hipertrofia ósea, pubertad precoz, feocromocitoma, escoliosis, siringomielia y macrocefalia; también es frecuente cierto grado de retardo mental, aunque este trastorno no suele ser profundo.<sup>3</sup>

### CASO CLÍNICO

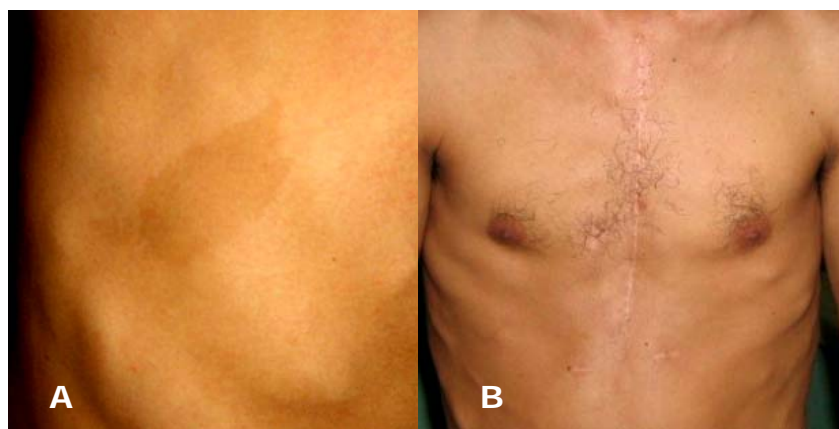
Se presenta el caso clínico de un paciente de 29 años de edad, de procedencia rural, con antecedentes patológicos familiares de neurofibromatosis (madre), quien comenzó a notar desde los 9 años la presencia de algunos tumores bajo la piel (en los 4 miembros y en la región torácica), no dolorosos, blandos y móviles.

Luego se añadió a este cuadro clínico gran dolor torácico, asociado a disnea cada vez más frecuente e intensa, por lo cual fue ingresado en aquella ocasión en el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba, donde se le realizaron estudios radiográficos que permitieron observar múltiples tumores en el área mediastinal, por lo cual se le indicó tratamiento quirúrgico para extraer las lesiones y tomar muestras para biopsia, cuyo resultado informó la presencia de neurofibromas que comprimían el mediastino; también se efectuó el proceder en algunos de los tumores subcutáneos y se ratificó el diagnóstico de neurofibromatosis.

De la misma manera, desde hace 10 meses comenzó a presentar parestesias, dolor dorsal y en ambos miembros superiores, que se incrementaba al realizar esfuerzos físicos, así como disminución del volumen muscular torácico y en extremidades superiores, más notable en ambas manos, además de debilidad marcada en los 4 miembros, con dificultad para la marcha.

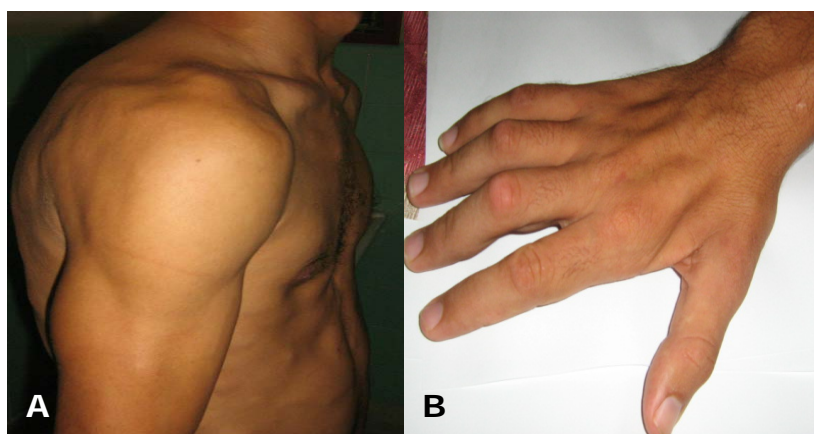
#### • Examen físico neurológico

- Marcha antálgica.
- Varias manchas de color café con leche (9 en total), multiformes, cuyo diámetro oscilaba entre 6- 22 mm, tumores subcutáneos múltiples, diseminados en diferentes regiones (cuello, extremidades y tronco), así como cicatriz quirúrgica (figura 1).



**Fig. 1.** A) Mancha de color café con leche; B) Múltiples neurofibromas subcutáneos en ambas regiones costales, así como cicatriz quirúrgica preesternal.

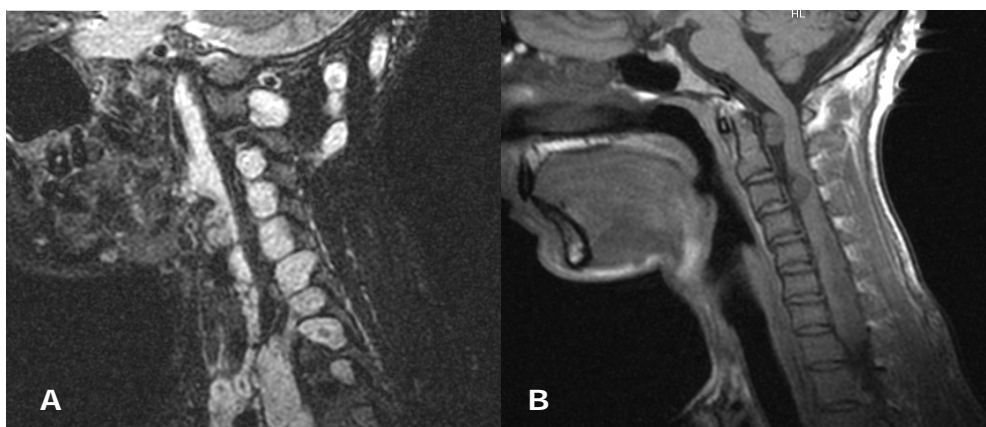
- Atrofias supraclavicular e infraclavicular, supraespinosa e infraespinosa, interósea tenar e hipotenar bilateral (figura 2).
- Disminución de la fuerza muscular en 4/5 próximo distal de las 4 extremidades, reflejos osteotendinosos exaltados en miembros inferiores, con aumento del área reflexógena. No presentaba signos de Babinski ni clonus



**Fig.2.** A) Atrofia en cintura escapular y nódulos subcutáneos; B) Atrofia interósea de la mano

- Exámenes complementarios

- Ecografía abdominal: se observaron múltiples imágenes hipoecogénicas en fosas lumbares, por delante del psoas, en ambas fosas ilíacas, que bordeaban la próstata y vesículas seminales, con aspecto de neurofibromas.
- Resonancia magnética de columna cervical (sagital, en T1 y T2): se visualizaron varios tumores o neurofibromas, que ocupaban agujeros de conjunción en toda la columna cervical, incluyendo el agujero magno y algunos comprimían la médula espinal (figura 3).



**Fig. 3.** Resonancia magnética de columna cervical, sagital, en T1 y T2

## COMENTARIOS

La NF 1 es una enfermedad autosómica dominante, clásicamente ocasionada por el trastorno de un solo gen. Su defecto genético causante está determinado por un gen del cromosoma 17 y se considera que se expresa en la formación de las células de la cresta neural, que en etapas posteriores contribuyen a la formación de las meninges, la médula adrenal, los melanocitos, las neuronas motoras autonómicas y las células de Schwann. Se cree que el gen de la neurofibromatosis de tipo 1 produce una proteína similar a las proteínas activadoras del Ras-GTPasa, que a su vez están incluidas en los mecanismos que controlan el crecimiento y la diferenciación celular mediante la interacción con la familia del gen Ras. Esta forma mutante sirve como catalizador para la formación tumoral a través de señales de transducción alteradas.<sup>1-2</sup>

La incidencia es de 1 por 3 000 recién nacidos y la prevalencia de 1 por 50 000 habitantes, con una proporción elevada de nuevas mutaciones (50 aproximadamente %) y la penetrancia de 100 %, con una expresividad variable.<sup>3</sup>

Los neurofibromas en la NF-1 son de 3 tipos bien diferenciados, tanto desde el punto de vista clínico como histológico: intradérmicos benignos (en 95 % de los pacientes); nodulares (en los nervios periféricos de cualquier localización, que aunque no infiltran los tejidos circundantes, pueden crecer enormemente y provocar síntomas por compresión) y plexiformes (habitualmente son congénitos y están presentes en 30 % de los pacientes).

Estos tumores representan la mayor causa de morbilidad y mortalidad, ya que afectan extensas porciones de los nervios e infiltran tanto a estos como a los tejidos circundantes. Todo ello conlleva a una desfiguración general y complicaciones de tipo mecánico. Alrededor de 2-16 % de los pacientes con neurofibromas nodulares y plexiformes empeoran su estado debido a la transformación de las vainas de los nervios periféricos en tumores malignos. La afectación de la cauda equina por neurofibromas plexiformes es rara, aunque debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de las masas a dicho nivel y no es un rasgo distintivo de la neurofibromatosis.

Lo más común es que el diagnóstico se haga durante la niñez, por la existencia de antecedentes familiares de este trastorno y manifestaciones cutáneas obvias, como las manchas marrón claro y neurofibromas. Estos últimos pueden ser cutáneos (blandos, superficiales), subcutáneos (que causan dolor y afectan los nervios) y plexiformes (nodulares y difusos), que abarcan todas las capas de la piel, son capaces de erosionar el hueso e invadir los músculos o las vísceras. Por tanto, pueden ocasionar deformidades visibles y daño visceral, que por tratarse de la región de la cabeza y el cuello son de gran importancia.<sup>4</sup>

Dado el avance de los medios de diagnósticos, debería añadirse un octavo criterio: la presencia de lesiones hiperintensas observadas mediante resonancia magnética potenciada en T2, que se encuentra en 60-70 % de los niños con NF1. Estas señales se conocen como objetos brillantes no identificados (UBO, por sus siglas en inglés), son benignas, predominan en la cápsula interna y el globo pálido, representan cambios espongiiformes de la sustancia blanca, pero suelen ir desapareciendo poco a poco después de la adolescencia.<sup>6</sup>

En este paciente no aparecieron lesiones encefálicas intraparenquimatosas, pero sí algunas muy notables en la columna cervical y dorsal, en los agujeros de conjunción, lo cual explica las manifestaciones clínicas descritas; tampoco se observaron los

hamartomas de iris (nódulos de Lisch), a pesar de que no son visibles en personas sanas y se consideran patognomónicos de NF1.

Entre las alteraciones esqueléticas se destaca la cifoescoliosis, cuyo origen se relaciona con una degeneración de los cuerpos vertebrales;<sup>7</sup> asimismo, en los pacientes con NF1 también se describen trastornos del aprendizaje y del comportamiento, así como crisis convulsivas. Aunque la cefalea no puede considerarse una manifestación clínica específica de esta afección, sí se destaca su presencia en estos enfermos.<sup>8</sup>

Otras posibles manifestaciones son: parálisis facial, trastornos endocrinológicos, hipertensión arterial (en relación con factores diversos: estenosis de la arteria renal, feocromocitoma, coartación de la aorta), además de estreñimiento y alteraciones vasculares, que aunque no estaban presente en este paciente, obligan a realizar un seguimiento estricto y controles periódicos para detectar precozmente cualquiera de estas complicaciones.<sup>9</sup>

El tratamiento de la neurofibromatosis de tipo 1 debe ser individualizado. Depende de varios factores: localización del tumor, si causa dolor o desfiguración importantes, si afecta la función y velocidad de crecimiento. Las opciones van desde la observación, la resección quirúrgica parcial o total y el uso de quimioterapia.<sup>10</sup>

Existen varios retos al respecto, por ejemplo, las diversas manifestaciones de la enfermedad posiblemente no sean resultado del mismo proceso patológico y, por lo tanto, no responderán a un solo tratamiento. Además, este tiene mayores posibilidades de éxito si comienza tempranamente, de preferencia antes de la aparición de los síntomas.

La última esperanza para estos pacientes es que los progresos en el conocimiento de la patogénesis conduzcan a nuevos tratamientos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med.* 2006; 144(11):842-9.
2. World Health Organization Classification of Tumors: pathology and genetics: head and neck tumors. Lyon: IARC Press; 2005.
3. Raymond Delacy A, Maurice V. Principles of neurology. 9 th. New York: McGraw-Hill; 2009.
4. Reynolds RM, Brouning GGP, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis type 1. *Lancet.* 2003; 361:1552.
5. Wilson MA, Hillman TA, Wiggins RH, Shelton C. Jugular foramen schwannomas: diagnosis, management and outcomes. *Laryngoscope.* 2005; 115 (8):1486-92.
6. Saettone León A. Neurofibromatosis segmentaria, reporte de un caso. *Dermatol Perú.* 2006; 16(1):249-53.
7. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med.* 2006; 144(11):842-9.

8. Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Current Opinion in Neurology*. 2007; 20(2):135-41.
9. Obregón Mimbela J, Santillán Artolózaga A. Neurofibroma cervical gigante. Neurofibromatosis tipo 1. Comunicación de un caso clínico. *An Orl Mex*. 2010; 55(2):69-72.
10. Braunwald E. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17 Edición. México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 2008.

Recibido: 12 de marzo de 2012.

Aprobado: 29 de septiembre de 2012.

*Osiel Gámez Rodríguez*. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [osiel@medired.scu.sld.cu](mailto:osiel@medired.scu.sld.cu).