



## Transformación maligna de neurofibroma plexiforme mediastinal en un paciente con enfermedad de von Recklinghausen. A propósito de un caso

Javier Moreno Ulloa

### RESUMEN

La neurofibromatosis 1 (NF1) –conocida como “enfermedad de Von Recklinghausen” y ocasionada por alteraciones en el gen de la proteína citoplásica neurofibromina– es un trastorno neurocutáneo, hereditario, autosómico y dominante, que se distingue por un alto riesgo de génesis tumoral. Su prevalencia es de 1 caso por cada 2,500 a 3,000 y su prevalencia mínima es de 1 caso por 4,000 a 5,000. Las lesiones características de la neurofibromatosis 1 son manchas café con leche, que se asocian con los neurofibromas cutáneos. El orden típico de las manifestaciones clínicas son manchas café con leche, eférides axilares, nódulos de Lisch y neurofibromas.

**Palabras clave:** manchas café con leche, disfagia, fibrosarcoma, neurofibroma, neurofibromina, neurofibromatosis, nódulos de Lisch, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, von Recklinghausen.

### ABSTRACT

Neurofibromatosis 1, known as von Recklinghausen's disease, is a neurocutaneous disorder inherited in an autosomal-dominant pattern. It is characterized by a high risk of tumor formation due to an alteration in a cytoplasmic protein known as neurofibromin. It has a prevalence of 1 in 2500 to 1 in 3000. The characteristic lesions in NF1 are café-au-lait spots that associates to cutaneous neurofibromas. Café-au-lait spots, axillary freckles, Lisch nodules and neurofibromas are the usual order of presentation.

**Key words:** café-au-lait, dysphagia, fibrosarcoma, neurofibroma, neurofibromin, neurofibromatosis, Lisch nodules, malignant peripheral nerve sheath tumor, Von Recklinghausen.

**L**a neurofibromatosis 1, conocida como “enfermedad de Von Recklinghausen”, es un trastorno neurocutáneo hereditario, autosómico y dominante, que se distingue por altos índices de mutaciones de *novo*. En la bibliografía médica –desde el punto de vista histórico– aparece en 1761 la primera descripción de la neurofibromatosis 1, cuando Mark Akenside mencionó el caso de un paciente que acudió al Hospital de St. Thomas

porque padecía neurofibromatosis 1. Su prevalencia es de 1 por cada 2,500 a 3,000.<sup>1,2</sup>

Esta enfermedad, que se distingue por un alto riesgo de génesis tumoral, es ocasionada por alteraciones en el gen de la proteína citoplásica neurofibromina, que se integra de 2,818 aminoácidos, que tiene un peso molecular de 327 kDa, que se manifiesta en el cerebro, en los riñones, en el bazo y en el timo y que es codificada por el gen de la neurofibromatosis 1, localizado en el cromosoma 17q11.2 y compuesto de 60 exones, que abarcan 350 kb de ADN genómico.<sup>1,3-5</sup>

La neurofibromina, que pertenece a la familia de proteínas activadoras de GTPasa, actúa como supresora tumoral y reduce la proliferación celular, con lo cual acelera la inactivación del protooncogén celular ras p21.<sup>1,6,10</sup>

Las lesiones características de la neurofibromatosis 1 son manchas café con leche, que se asocian con los neurofibromas cutáneos. El orden típico de las manifestaciones clínicas son manchas café con leche, eférides axilares, nódulos de Lisch y neurofibromas.<sup>7</sup> La probabilidad de que un individuo con la mutación sea afectado es completa.

\* Residente de tercer año de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, Servicios de Salud del estado de Chihuahua, México.

Correspondencia: Dr. Javier Moreno Ulloa. Departamento de Investigación y Enseñanza del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, Av. Colón y Teófilo Borunda 510, colonia Centro, Chihuahua, 31000, México.

Recibido: 26 de octubre, 2009. Aceptado: febrero, 2010. Este artículo debe citarse como: Moreno-Ulloa J. Transformación maligna de un neurofibroma plexiforme mediastinal en un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen. A propósito de un caso. Med Int Mex 2010:401-405.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Sin embargo, se reconoce que la neurofibromatosis 1 es altamente variable en su expresión clínica.

Para formular un diagnóstico de neurofibromatosis 1, en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos se desarrollaron algunos criterios desde 1987, mismos que se actualizaron –tomando en cuenta las características clínicas específicas de dicha enfermedad– en 1997 (Cuadro 1).<sup>9</sup>

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos para determinar neurofibromatosis 1 (NF1)

*El paciente deberá presentar dos o más de los siguientes diagnósticos:*

1. Seis o más manchas café con leche:
  - En individuos pospuberales 1.5 cm o más de diámetro máximo.
  - En individuos prepuberales 0.5 cm o más de diámetro máximo.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes.
3. Efélides axilares o inguinales.
4. Glioma óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris).
6. Una lesión ósea distintiva:
  - Displasia del hueso esfenoides.
  - Displasia o adelgazamiento de la corteza de un hueso largo.
7. Familiar de primer grado con neurofibromatosis 1.

## CASO CLÍNICO

Se expone el caso de un individuo de sexo masculino de 24 años –originario del municipio de Namiquipa, analfabeto y soltero– que se ocupa como jornalero.

El día 19 de mayo de 2007, día en que asistió al Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, dijo tener una hermana con aparente retraso psicomotor no estudiado. El paciente –que cohabita con sus padres y con su hermana en una casa de adobe con servicio de luz eléctrica, que consume agua de pozo y que utiliza letrina– refirió que desde su nacimiento ha estado expuesto al humo de la leña, que no ha sido adicto al tabaco, al alcohol o a las drogas, que recibió en forma completa el esquema de vacunación y que no ha tenido enfermedades ni hospitalizaciones previas, ni alergias.

Desde el mes de octubre de 2006 inició su padecimiento actual, que consistía en experimentar dificultad progresiva

para deglutir los alimentos sólidos y líquidos –últimamente–, dificultad que no era dolorosa, que era de tipo parcial y que se exacerbaba sin que tuviera relación con algún evento. Entre dos y tres meses después tuvo náuseas no relacionadas con los alimentos, las cuales disminuían con el vómito que experimentaba cuatro veces al día. En un periodo de cinco meses tuvo pérdida de peso, no cuantificada pero notada por la ropa holgada, y aparición progresiva de nódulos –sin dolor, sin prurito y sin eritema– en la región torácica, en las extremidades, en el torso y en el cuello. Cuando el paciente fue explorado físicamente, tenía TA de 120/90 mmHg, FC de 80 latidos/min, FR de 22 respiraciones/min y una temperatura de 37°C. Estaba consciente y cooperaba, pero su pensamiento abstracto estaba alterado; su iris tenía, de manera bilateral, 10 máculas hipocrómicas; su cuello, en la región del triángulo posterior izquierdo, mostraba un nódulo de 3 X 3 cm, redondo, de consistencia dura, de bordes regulares, desplazable y no doloroso; su tórax exhibía efélides axilares bilaterales (Figura 1), una mácula café con leche de 10 mm de diámetro en la región paraespinal derecha de C7, una mácula café con leche de 40 X 50 mm de diámetro en la región deltoidea anterior derecha y una mácula café con leche de 10 mm de diámetro en la línea axilar anterior izquierda y en la cara interna del brazo izquierdo; su abdomen tenía lesiones maculares café con leche de 10 y 8 mm de diámetro en el cuadrante superior derecho y dos máculas de 5 y 6 mm de diámetro en el cuadrante superior izquierdo; en sus flancos se observaban múltiples lesiones de 7 y 9 mm de diámetro



**Figura 1.** Efélides axilares.

de forma ovoide, de consistencia blanda, desplazables y no dolorosas (Figura 2); en sus extremidades torácicas mostraba lesiones, de aspecto y consistencia similar a las abdominales, en la epitróclea. En el resto del cuerpo no hubo alteraciones.

Los estudios de laboratorio demostraron: hemoglobina: 15.8 g/dL, hematocrito: 46.1%, VCM: 88.2 fL, plaquetas:  $320 \times 10^3/\mu\text{L}$ , leucocitos:  $8.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos:  $6.9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (79.6%), linfocitos:  $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$  (13.4%), monocitos:  $0.49 \times 10^3/\mu\text{L}$  (5.7%), glucosa: 106 mg/dL, BUN: 8 mg/dL, Cr: 0.70 mg/dL, ácido úrico: 5.0 mg/dL, proteínas totales: 7.60 mg/dL, albúmina: 5.20 mg/dL, Na: 135 mEq/L, K: 4.3 mEq/L, Cl: 98 mEq/L, BT: 1.40 mg/dL, BD: 0.48 mg/dL, ALT: 8 U/L, AST: 11 U/L, FA: 73 U/L, GGT: 21 U/L, DHL: 140 U/L.

Dadas las características de la disfagia, se inició el protocolo de estudio con una telerradiografía de tórax, que evidenció ensanchamiento del mediastino superior (Figura 3), por lo que se solicitó una TAC de tórax (Figura 4). Por la alta sospecha clínica de una neurofibromatosis 1, se escindió un nódulo en el cuello y en el flanco para el estudio de patología y se programó una biopsia, guiada por TAC, de la tumoración mediastinal, la cual fue imposible de realizar. Los estudios de patología reportaron neurofibromas. Por los síntomas –signos clínicos sugerentes de neurofibromatosis 1, neurofibromas periféricos y efecto de masa de la tumoración del mediastino– se programó y proyectó una intervención quirúrgica de tórax el día 25 de junio de 2007. Los diagnósticos fueron los siguientes:



**Figura 2.** Lesiones ovoides, de consistencia blanda, desplazables, no dolorosas.



**Figura 3.** Telerradiografía de tórax que evidencia el ensanchamiento del mediastino superior.



**Figura 4.** Lesión tumoral mixta en el mediastino superior, con extensión al mediastino posterior, de  $7.4 \times 5.5$  cm; tiene una zona central hipodensa que refuerza el medio de contraste y que provoca que la tráquea se desplace hacia la izquierda.

- Diagnóstico prequirúrgico: tumor mediastino posterior.
- Diagnóstico posquirúrgico: tumoración de conducto torácico.
- Intervención quirúrgica proyectada: toracotomía media derecha.
- Intervención quirúrgica realizada: resección de la tumoración del conducto torácico.

En la Figura 5 puede observarse el aspecto macroscópico de la lesión mediastinal. El reporte de patología fue concluyente: en la vaina del nervio periférico un tumor maligno (fibrosarcoma neurogénico) originado por un neurofibroma plexiforme antiguo, con márgenes de resección en la zona nodular y en contacto directamente con la lesión (Figura 6).

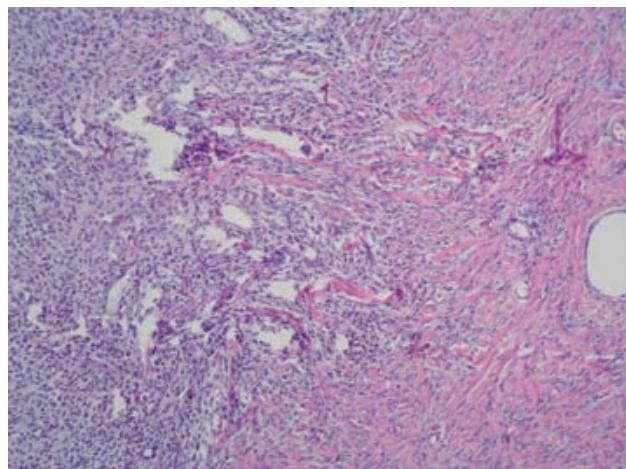
El paciente se recuperó satisfactoriamente (su disfagia se corrigió) y fue dado de alta y citado, para consulta externa, a fin de que continuara con su tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los neurofibromas son tumores benignos en la vaina del nervio periférico, son heterogéneos y tienen origen en el endoneurio. Pueden manifestarse como tumores cutáneos, o subcutáneos, discretos o de crecimiento difuso, o como neurofibromas plexiformes difusos o nodulares. Las complicaciones de la neurofibromatosis 1 son impredecibles y varían en cada familiar afectado.<sup>10</sup>



**Figura 5.** Aspecto macroscópico de la lesión mediastinal.



**Figura 6.** Fibrosarcoma neurogénico originado por un neurofibroma plexiforme antiguo.

Los neurofibromas ocurren en 25 a 50% de los individuos con neurofibromatosis 1, pueden ser múltiples y son, muchos de ellos, lesiones congénitas. La historia natural del neurofibroma plexiforme no ha sido determinada, ya que puede haber períodos de rápido crecimiento alternados con períodos de reposo.<sup>1,10</sup>

Los neurofibromas están constituidos por células de Schwann, fibroblastos con células de perineurio, axones y mastocitos organizados en una matriz extracelular. Los neurofibromas plexiformes se constituyen por tener una celularidad semejante a la de los neurofibromas cutáneos, aunque tengan una matriz extracelular expandida y estén, usualmente, altamente vascularizados. No es frecuente que muestren una transformación maligna<sup>10</sup> y hasta 75% de ellos tienen receptores de progesterona.<sup>10,11</sup>

Durante su vida los pacientes con neurofibromatosis 1 tienen un riesgo de 7 a 10% de padecer un tumor maligno en la vaina del nervio periférico.<sup>1,10,13</sup> Se ha observado que un neurofibroma plexiforme se transforma en tumor maligno en la vaina del nervio periférico en 2 a 5% de los individuos con neurofibromatosis 1 y en 0.001% de los individuos sin neurofibromatosis 1.<sup>10,12</sup>

Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes con neurofibromatosis 1 que experimentan neurofibromas plexiformes internos tienen 18 veces más riesgo, que los que no los sufren, de padecer un tumor maligno en la vaina del nervio periférico. Asimismo, se ha demostrado que los individuos con neurofibromas subcutáneos son

tres veces más propensos a experimentar un neurofibroma plexiforme que los que no tienen neurofibromas subcutáneos.<sup>13</sup>

Para formular el diagnóstico de tumor maligno en la vaina del nervio periférico, el estudio histopatológico es indispensable y debe hacerse lo más pronto posible, sobre todo en pacientes con neurofibromatosis 1 o con antecedentes de radiación. El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica, con la cual se aseguran los bordes libres de la tumoración. La resección del tumor depende de su localización, y se ha estimado en 20% en la región paraespinal y en 95% en las extremidades. La quimioterapia, como tratamiento inicial, no ha demostrado beneficio alguno; por eso, en lugar de ésta se prefiere la radioterapia coadyuvante o neoadyuvante.<sup>14</sup>

Cuando la intervención quirúrgica es exitosa, la recurrencia local reportada a los 22 meses es de 26%.<sup>14</sup>

#### Agradecimientos

Al Dr. Antonio Gómez Díaz, del Departamento de Patología Quirúrgica del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, por haber interpretado las laminillas.

#### REFERENCIAS

1. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. Lancet Neurology 2007;6:340-351.
2. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in german children at elementary school enrollment. Arch Dermatol 2005;141(1):71-74.
3. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, et al. Precise localization of NF 1 to 17q11.2 by balanced translocation. Am J Hum Genet 1989;44(1):20-24.
4. Feldkamp MM, Gutmann DH, Guha A. Neurofibromatosis type 1: piecing the puzzle together. Can J Neurol Sci 1998;25:181-191.
5. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). J Med Genet 1996;33(1):2-17.
6. Martin GA, Viskochil D, Bollag G, McCabe PC, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. Cell 1990;63(4):843-849.
7. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000;105(3):608-614.
8. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. Am J Hum Genet 1993;53(2):305-313.
9. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997;278(1):51-57.
10. Ferner RE, O'Doherty MJ. Neurofibroma and schwannoma. Curr Opin Neurol 2002;15:679-684.
11. McLaughlin ME, Jacks T. Progesterone receptor expression in neurofibromas. Cancer Res 2003;63:752-755.
12. Ducatman B, Scheithauer B, Piepgras D, Reiman H, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathological study of 120 cases. Cancer 1986;57:2006-2021.
13. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology 2005;65:205-211.
14. Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor: the clinical spectrum and outcome of treatment. Neurology 2003;61:696-698.