

## Caso clínico

## Neurofibromatosis tipo I que afecta el oído externo: reporte de un caso

Salomón Waizel Haiat,\* Horacio Xavier Aponte Romo,\*\* Alejandro Martín Vargas Aguayo,\*\*\* Gustavo Aarón Monter Carreola\*\*\*\*

## Resumen

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 20 años de edad, con un padecimiento actual de 15 años de evolución caracterizado por aumento de volumen a expensas del tejido blando en el pabellón y el conducto auditivo externo derechos. Este síntoma era indoloro y de lento crecimiento. Se agregó hipoacusia ipsilateral de dos años de evolución, lentamente progresiva y no fluctuante. El conducto auditivo externo estaba parcialmente obstruido por un engrosamiento subcutáneo de consistencia blanda. La otoscopia mostró una membrana timpánica de características normales. Debido a que la paciente se encontraba asintomática y este tipo de tumor no tiene una morbilidad significativa, se decidió aplicar un tratamiento conservador con seguimiento periódico.

## Abstract

We present the case of a 20 year old woman; with a 15 year history of a slowly enlarging, painless, soft tissue mass of the right external auditory canal and ear; and a two year history of progressive hearing loss. The external auditory canal was partially obstructed by a subcutaneous thickening. The tympanic membrane was normal. Results of cranial nerve examination were normal. In this particular patient we decided for conservative treatment with periodic follow-up, because the neurofibroma was not causing significant symptoms, functional impairment or neurological deficit, and there is no evidence of malignant degeneration.

## Palabras clave:

neurofibromatosis, oído.

## Key words:

Neurofibromatosis, ear.

## Introducción

Las neurofibromatosis son trastornos hereditarios. Sus variantes se designan como tipo 1 (NF1) o periférica, tipo 2 (NF2) o central y schwannomatosis. Su rasgo distintivo es el desarrollo de tumores benignos de la envoltura nerviosa.<sup>1</sup> Cada uno de estos trastornos tiene manifestaciones clínicas y comportamiento molecular particulares. Sus características y nomenclatura fueron establecidas por el *National Institute of Health* (NIH) de Estados Unidos (cuadro 1).<sup>1,2</sup>

La transmisión de estos trastornos es autosómica dominante, aunque 50% de los casos son mutaciones nuevas.<sup>1</sup>

**Cuadro 1.** Diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (debe cumplir con por lo menos dos criterios)

Por lo menos 6 manchas marrón claro:

Mayores de 5 mm de diámetro en pacientes prepúberes  
Mayores de 15 mm de diámetro en pacientes adultos

Efélides en axilas o región inguinal

Dos o más neurofibromas de cualquier tipo

Un neurofibroma plexiforme

Dos o más hamartomas en iris (nódulos de Lisch)

Presencia de glioma óptico

Anormalidades esqueléticas encontradas usualmente en pacientes con neurofibromatosis tipo 1

Familiar de primer grado con neurofibromatosis tipo 1

\* Departamento de Otorrinolaringología.

\*\*\* Servicio de otorrinolaringología.

\*\*\*\* Departamento de Radiología.

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

\*\* Médico otorrinolaringólogo. Consulta privada. Cuernavaca, Morelos.

La neurofibromatosis tipo 1 es la más común, tiene distribución mundial y una incidencia reportada de uno en 2,200 a 4,000 nacidos vivos, sin predilección racial o étnica.<sup>1-3</sup> Su lesión particular es el neurofibroma, mientras que los schwannomas son característicos de la neurofibromatosis tipo 2 y la schwannomatosis. Es difícil establecer la diferencia a simple vista, pero se puede conseguir mediante un estudio histopatológico.

A diferencia de los otros dos trastornos, la neurofibromatosis tipo 1 también incluye manifestaciones no tumorales, lo cual la convierte en una verdadera enfermedad multisistémica.<sup>1</sup>

## Reporte del caso

Se trata de un paciente de sexo femenino de 20 años, con padecimiento de 15 años de evolución caracterizado por aumento de volumen a expensas del tejido blando en el pabellón y el conducto auditivo externos. El síntoma era indoloro y de lento crecimiento. Se agregó hipoacusia ipsilateral de dos años de evolución, lentamente progresiva y no fluctuante. Hasta entonces la paciente no había recibido atención médica.

En la exploración física se encontró un tumor blando, difuso, que afectaba las regiones pre y posauricular derechas así como el pabellón auricular completo, el cual mostraba un desplazamiento anterior-inferior. El conducto auditivo externo estaba parcialmente obstruido por un engrosamiento subcutáneo de consistencia blanda (figuras 1 y 2). Con la otoscopia se observó que la membrana timpánica tenía características normales.

Como hallazgos adicionales, se apreciaron múltiples manchas de color marrón en tronco, cuello y extremidades, así como efélides en la región axilar y múltiples neurofibromas, la mayor parte de ellos en la cabeza y las extremidades superiores.

Se contactó a los familiares en primer grado para realizar la historia clínica y hacer una exploración completa. La paciente fue examinada por un oftalmólogo, quien reportó la existencia de dos nódulos de Lisch en el ojo derecho y uno en el izquierdo. Asimismo, fue evaluada por un genetista, quien, basándose en el criterio para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (cuadro 1), confirmó el padecimiento.

La audiometría tonal mostró que había hipoacusia superficial de tipo conductivo en el oído derecho.

La tomografía computada de oídos reveló la existencia de lesiones bilaterales de  $3.5 \times 4$  cm, que afectaban las regiones superior y posterior de la porción cartilaginosa del conducto auditivo externo y la aurícula, compatibles con neurofibroma (figuras 3 a 5).

Debido a que la paciente se encontraba asintomática y esta clase de tumores no tiene morbilidad significativa, se decidió aplicar un tratamiento conservador con seguimiento periódico, con el cual no hubo cambios físicos significativos ni avance de la hipoacusia.



Figura 1. Conducto auditivo externo obstruido parcialmente.



Figura 2. Toma posterior.

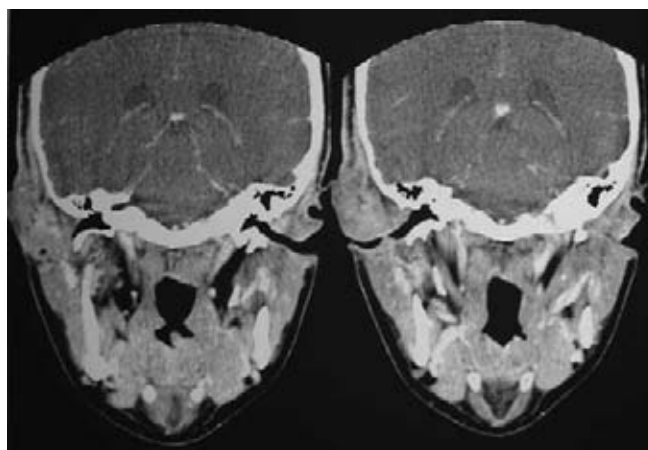
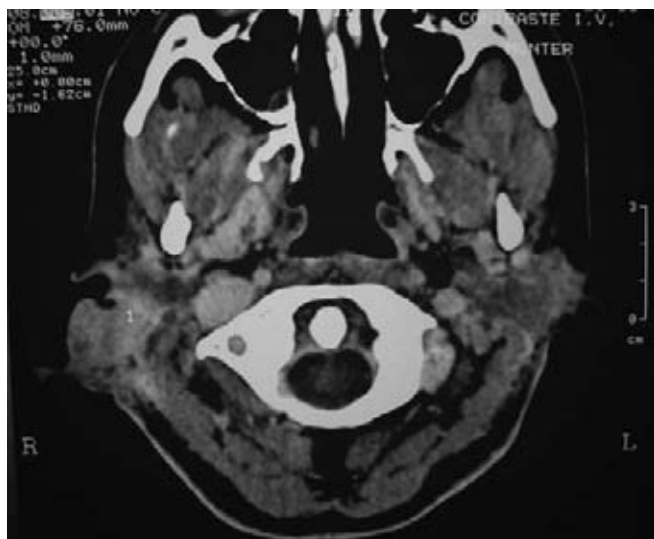


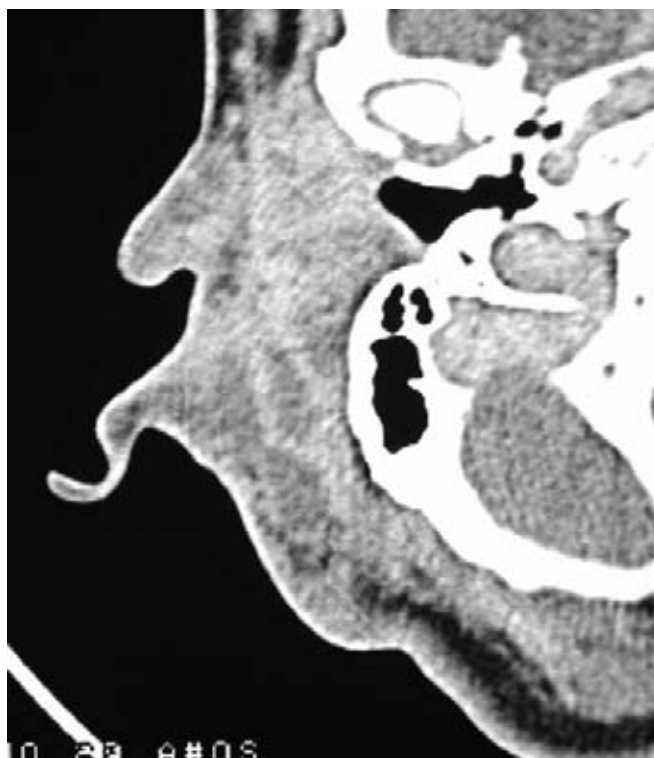
Figura 3. Lesiones bilaterales.

## Discusión

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad autosómica dominante, clásicamente ocasionada por el trastorno de un solo gen. Su defecto genético causante está determinado por un gen



**Figura 4.** Afección de las regiones superior y posterior.



**Figura 5.** Detalle.

del cromosoma 17 y se cree que se manifiesta en 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.<sup>1-5</sup>

Se cree que el gen de la neurofibromatosis tipo 1 produce una proteína similar a las proteínas activadoras del Ras-GTPasa, que a su vez están involucradas 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>2</sup>

En una serie de 434 pacientes con este padecimiento,<sup>3</sup> se encontró una incidencia de manifestaciones otológicas de 6%, de las cuales, la más frecuentemente encontrada fue los neurofibromas del pabellón auricular (15 pacientes) (cuadro 2).

Las manifestaciones de esta enfermedad son numerosas en la cabeza y el cuello. Se reporta una incidencia total entre 25 y 49%.<sup>2-8</sup> Un sitio de manifestación relativamente infrecuente es el oído externo (cuadro 3).

**Cuadro 2.** Manifestaciones otológicas de neurofibromatosis<sup>3</sup>

<i>Oído externo</i>	
Neurofibromas	15
Pabellón	15
Implantación baja	3
<i>Oído medio</i>	
Neurofibromas	2
<i>Ángulo pontocerebeloso</i>	
Neurinoma acústico bilateral	5
Neurinoma acústico unilateral	1
Neurofibrosarcomas	1

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 de color marrón claro y neurofibromas.

Por lo general, las lesiones cutáneas, en particular las antes citadas, son asintomáticas y no representan peligro. Por otra parte, los neurofibromas pueden ser cutáneos (blandos, superficiales), subcutáneos (que causan dolor y afectan los nervios) y aun neurofibromas plexiformes (nodulares y difusos), que abarcan todas las capas de la piel y son capaces de erosionar el hueso e invadir los músculos o inclusive las vísceras;<sup>7</sup> por lo tanto, pueden producir deformidades visibles y daño visceral, que por tratarse de la región de la cabeza y el cuello son de gran importancia.<sup>8-10</sup>

White y colaboradores<sup>6</sup> reportaron que la segunda división del nervio trigémino es el sitio más frecuente de manifestación de los neurofibromas plexiformes de la cara, sin embargo, éstos pueden aparecer en otros nervios craneales.

Respecto del octavo par craneal, la neurofibromatosis tipo 1 no está relacionada con la existencia de neurinomas. La hipoacusia de estos pacientes es ocasionada, principalmente, por la obstrucción del conducto auditivo externo debida a un neurofibroma que, al crecer, comprime la porción cartilaginosa y debilita su soporte.<sup>8-10</sup>

**Cuadro 3.** Manifestaciones otorrinolaringológicas de la neurofibromatosis tipo 15**Pigmentaciones en piel**

Manchas marrón claro

Efélides diseminadas

Nevos gigantes pigmentados

**Intracraneal/sistema nervioso central**

Epilepsia

Retraso Mental

Alteraciones en el aprendizaje/retraso en el desarrollo

Pubertad prematura o retardada

Enfermedad vascular cerebral

Neoplasias: gliomas ópticos, neurofibromas, meduloblastomas, meningiomas, ependimomas, hamartomas

**Anormalidades esqueléticas**

Macrocefalia

Displasia de alas del esfenoides

Asimetría craneal

Alteraciones del foramen magno

Erosiones/ampliación de los orificios de nervios craneales

Ensanchamiento de la silla turca

Defecto de la sutura lamboidea

Crecimiento orbitario

Asimetría/hipertrofia o atrofia de huesos faciales

**Tejidos blandos de la cara**

Neurofibromas plexiformes y cutáneos (en la segunda o tercera división del nervio trigémino)

Neurofibroma cutáneo o subcutáneo de la cara, cuero cabelludo o pabellón auricular

**Ojo/órbita**

Glioma del quiasma óptico con o sin afección visual

Hamartomas del iris (nódulos de Lisch)

Exoftalmos (ausencia del hueso esfenoidal con herniación del lóbulo temporal)

Neurofibromas del párpado

**Nariz/senos paranasales**

Obstrucción nasal o rinorrea

Neurofibroma del seno maxilar o etmoidal

Neurofibroma del espacio pterigomaxilar

Síntomas causados por crecimiento de neurofibromas orbitarios

**Cavidad oral**

Neurofibromas labiales, gingivales, mucosa oral, lengua, piso de la boca

Neurofibroma del nervio dental inferior

Macroglosia

Disartria o disfagia causada por los anteriores

Pérdida de dientes causada por neurofibroma gingival

Rinolalia abierta

**Otoneurológicas**

Neurofibroma del pabellón o del CAE

Neurofibroma del nervio facial o meningioma

Fijación estapedial por tumor

Neurofibroma del oído medio (nervio de Arnold o Jacobson)

Hipoacusia conductiva causada por cualquiera de los hallazgos anteriores

**Cuello y laringe**

Neurofibromas plexiformes y cutáneos o neurilemoma de los nervios craneales IX-XII

Plexo simpático (síndrome de Horner)

Crecimiento tiroideo benigno

Carcinoma medular del tiroides

Neurofibroma del pliegue ariepiglótico, aritenoides, nervios laringeos

Disfagia, disfonía o estridor secundario a alguno de los hallazgos anteriores

**Anatomía**

El oído externo se compone del pabellón auricular y el conducto auditivo externo, hasta el borde lateral de la membrana timpánica. El pabellón está formado principalmente por cartílago y no tiene músculos útiles ni tejido celular subcutáneo, sino piel adherida firmemente al cartílago auricular. El centro de ésta (la concha) es la entrada al conducto auditivo externo, que mide aproximadamente 2.5 cm de longitud. El tercio lateral del conducto es la porción cartilaginosa, que contiene glándulas productoras de cerumen y folículos pilosos. Los dos tercios mediales (la porción ósea) están recubiertos por piel firmemente adherida al hueso, que continúa hasta la capa más externa de la membrana timpánica.<sup>11</sup>

La piel del conducto auditivo externo es peculiar porque contiene glándulas ceruminosas o glándulas apocrinas modificadas en su porción cartilaginosa.<sup>11</sup>

**Diagnóstico diferencial**

Debe de establecerse respecto del resto de los tumores del oído externo. Salvo los tumores glandulares localizados en el conducto auditivo externo, las lesiones del pabellón auricular que se extienden al conducto son raras y esencialmente malignas. Su histogénesis es compleja y aún discutida. Según diferentes autores, se originan en las glándulas ceruminosas; sin embargo, la existencia de islotes salivales ectópicos en el conducto auditivo externo es otra causa posible.<sup>11-13</sup>

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud publicada en el 2005,<sup>12</sup> entre los tumores benignos más comunes se encuentran el adenoma ceruminoso y el adenoma pleomorfo.

El primero es un tumor benigno, bien diferenciado y localizado, ocasionalmente quístico, que muestra histológicamente una proliferación papilar glandular semejante a la de las glándulas ceruminosas normales.<sup>13,14</sup>

Todos los tipos de adenomas ceruminosos comprenden sólo 5.7% de los tumores del pabellón y el conducto auditivo externo, producen muy pocos síntomas que, por lo general, no son específicos y se relacionan con la localización y el tamaño de la neoplasia. El dolor puede ser un síntoma útil para que el médico sospeche malignidad, especialmente si la clasificación histológica es difícil.<sup>15,16</sup>

Dentro de los tumores malignos se encuentran el adenocarcinoma ceruminoso y el carcinoma adenoideo quístico; ambos constituyen 20% de las enfermedades malignas del conducto auditivo externo.<sup>17</sup>

El carcinoma basocelular es una neoplasia cutánea que representa un quinto de las neoplasias que afectan al oído y el hueso temporal. Por lo común, esta lesión se manifiesta durante el sexto decenio de la vida, con mayor frecuencia en el área periauricular y el pabellón y sólo en 15% en el conducto auditivo externo, donde es más frecuente el carcinoma de células escamosas. Se le relaciona con la exposición solar prolongada y se distingue por una lesión ulcerada, bien definida y de lento crecimiento, que es diagnosticada mediante biopsia y estudio histopatológico.<sup>11,12</sup>

El carcinoma de células escamosas que abarca el oído y la porción lateral de la base del cráneo es, generalmente, una lesión que se origina en la piel del pabellón y el conducto auditivo externo. Representa 24% de los carcinomas de células escamosas de la cabeza y el cuello. Casi siempre se manifiesta al final del sexto decenio de la vida, aunque las lesiones primarias aparecen 10 o 15 años antes. Es común que tenga antecedentes de otorragia crónica, frecuentemente tratada como otitis externa de repetición. Al igual que el carcinoma basocelular, se le asocia con la exposición prolongada al sol y lesiones ocasionadas por el frío; sin embargo, se le ha encontrado relación con infecciones crónicas y exposición a radiación.<sup>14</sup> Se distingue por ser una lesión irregular, indurada, de tipo maculopapular; usualmente, su superficie se encuentra ulcerada y con exudado seropurulento. El diagnóstico se realiza de manera sencilla a través del estudio histopatológico.<sup>18</sup>

La adecuada diferenciación entre estas neoplasias, así como el correcto tratamiento de cada una, son decisivos para mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes.

## Desafíos terapéuticos

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

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, éste 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.

En cuanto a la resección quirúrgica, los neurofibromas plexiformes pueden ser de gran tamaño y de forma irregular, lo que los convierte en no resecables. Esto obstaculiza la vigilancia del crecimiento y dificulta la valoración de la eficacia del tratamiento.

En el caso que aquí se presenta, se decidió el manejo conservador y seguimiento periódico porque el neurofibroma no causaba síntomas significativos o afección funcional.

Otra indicación para la operación es la degeneración sarcomatosa maligna de un neurofibroma. Lee reportó,<sup>12</sup> en 1994, una incidencia entre 4 y 5% y encontró como característica principal para sospechar la malignización el aumento de tamaño de nódulos previamente asintomáticos; éstos pueden crecer rápidamente y producir metástasis con una amplia distribución. Otros dos síntomas asociados con la degeneración maligna son el dolor o el déficit neurológico local.

El diagnóstico temprano de la transformación maligna es particularmente difícil, debido, entre otros factores, a que estos tumores malignos se originan de las lesiones benignas preexistentes y los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 están acostumbrados a estas lesiones, por lo cual no buscan atención médica.

La tomografía por emisión de positrones de fluoro-deoxiglucosa (<sup>18</sup>FDG PET) ha demostrado utilidad para distinguir entre lesiones benignas y malignas.<sup>19</sup>

## Conclusión

La neurofibromatosis tipo I es un padecimiento ótico complicado y mal diagnosticado que requiere un trabajo multidisciplinario. Puede afectar al oído externo, aunque las lesiones en esta zona generalmente son de buen pronóstico. La historia clínica completa sigue siendo la mejor herramienta diagnóstica.

## Referencias

1. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med* 2006;144(11):842-9.
2. Lustig L, Jackler R. Neurofibromatosis type 1 involving the external auditory canal. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(2):299-307.
3. Smullen S, Willcox T, Wetmore R, Zackai E. Otologic manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope* 1994;104(6-1):663-5.
4. Neurofibromatosis Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
5. White AK, Smith RJ, Bigler CR, Brooke WF, Schauer PR. Head and neck manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope* 1986;96:732-7.
6. White R, Viskochil D, O'Connell P. Identification and characterization of the gene for neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurobiol* 1991;1:462-7.
7. Gil-Carcedo LM, Ibañez E, Anllo F. Von Recklinghausen's disease with a neurofibroma of the external ear. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1988;39(4):263-8.
8. Coakley D, Atlas MD. Difuse neurofibroma obstructing the external auditory canal. *J Laryngol Otol* 1997;111(2):145-7.
9. Hold, GR. E.N.T. Manifestations of Von Recklinghausen's disease. *Laryngoscope* 1978;88:1617-32.
10. Kimmelman CP. Otolaryngologic aspects of neurofibromatosis. *Arch Otolaryngol* 1979;105:732-6.
11. Lee KJ. Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 7ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1994.
12. WHO. Pathology and genetics of head and neck tumours. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Lyon: IARC Press, 2005.
13. Thompson LDR, Nelson BL, Barnes LE. Ceruminous adenomas. *Am J Surg Pathol* 2004;28:308-18.
14. Wetli CV, Pardo V, Millard M, Gerston K. Tumors of ceruminous glands. *Cancer* 1972;29:1169-78.
15. Arato J, Michel RP, Baxter JD. Ceruminoma. *J Otolaryngol* 1980;9:482-6.
16. Dehner LP, Chen KT. Primary tumors of the external and middle ear: benign and malignant glandular neoplasms. *Arch Otolaryngol* 1980;106:13-19.
17. Pullec JL. Glandular tumors of the external auditory canal. *Laryngoscope* 1977;87:1601-12.
18. Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear. In: Hartmann WH, Sobin LH, editors. *Atlas of tumor pathology*. Vol. 25. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1988:343.
19. Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ, Hughes RAC, et al. Evaluation of <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose positron emission tomography (<sup>18</sup>FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumors arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:353-7.