

Tumor de vaina nerviosa periférica maligno asociado a neurofibromatosis tipo 1. Informe de dos casos

*Leticia del Carmen Baena-Ocampo, * Alejandro Reyes-Sánchez, **
Armando Alpizar-Aguirre, *** Luis Miguel Rosales-Olivares****

Resumen

Introducción: El tumor de vaina nerviosa periférica maligno (TVNPM) es un sarcoma de alto grado de malignidad, originado de componentes de las vainas nerviosas, fibroblastos, células perineurales y células de Schwann, que se asocia a neurofibromatosis tipo 1 con un riesgo de 10 a 13 %.

Casos clínicos: Se presentan dos casos de TVNPM asociado a neurofibromatosis tipo 1. El primero presentó dolor moderado sin causa aparente, además de lesión intrarráquidea en resonancia magnética nuclear, manejada quirúrgicamente en dos ocasiones. Histológicamente correspondió a lesión neurofibromatosa en transición con neoplasia maligna. El segundo se manifestó con cifoescoliosis torácica, dolor y aumento de volumen. Asociado a la deformidad, la resonancia magnética mostró tumor en la región torácica posterior (T1 a T8), que fue resecado; se identificó neoplasia sarcomatosa infiltrante, muy celular, con inmunopositividad para proteína S100 y vimentina.

Conclusiones: Los TNVPM son sarcomas con alto índice de recurrencia, capaces de producir metástasis a distancia desde etapas tempranas. A pesar de la resección amplia, los pacientes descritos no sobrevivieron dado el avance y tamaño de las lesiones. Por el crecimiento progresivo de los TNVPM y la dificultad anatómica para su abordaje, deberá tenerse un control estrecho de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 a fin de identificar tempranamente la transformación maligna de las lesiones.

Palabras clave: Sarcoma neurogénico, neurofibromatosis tipo 1, neurofibrosarcoma, sarcoma de tejidos blandos.

Summary

Background: Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is a sarcoma with a high grade of malignancy originating in the nerve sheath components, fibroblasts, perineurial cells, and Schwann cells. It is associated with neurofibromatosis type 1 (NF-1) with a risk of 10–13%.

Clinical cases: We present two cases of NF-1-associated MPNST. The first patient presented moderate pain with no apparent cause, in addition to the presence of intraspinal lesion demonstrated by nuclear magnetic resonance imaging (NMRI), which was managed surgically on two occasions. Histologically, it corresponded to a neurofibromatosis lesion in transition with malignant neoplasm. The second case manifested with thoracic kyphoscoliosis, pain, and an increase in volume. Associated with the deformity, MRI showed a withering tumor in the posterior thoracic region (T1–T8), observing an infiltrating, cellular sarcomatose neoplasm with immunopositivity for S-100 protein and vimentin.

Conclusions: MPNSTs are sarcomas with a high index of recurrence with the ability to produce distant metastasis during early stages. Despite wide resection, patients did not survive due to the advancement and size of the lesions (determining factors in the prognosis). Due to the progressive growth of MPNST and the anatomic difficulty for its approach, there should be strict control of patients with NF-1 for early detection of malignant transformation in these lesions.

Key words: Neurogenic sarcoma, type 1 neurofibromatosis, neurofibrosarcoma, soft-tissue sarcoma.

* Servicio de Anatomía Patológica.

** División de Cirugía Especial.

*** Servicio de Cirugía de Columna.

Instituto Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Luis Miguel Rosales-Olivares.

Servicio de Cirugía de Columna, Instituto Nacional de Rehabilitación, Calz. México-Xochimilco 289, Col. Arenal de Guadalupe, Del. Tlalpan, 14389 México, D. F.
Tel.: (55) 5999 1000, extensión 12813.
E-mail: lmro57@hotmail.com

Recibido para publicación: 12-02-2009

Aceptado para publicación: 16-06-2009

Introducción

El tumor de la vaina nerviosa periférica maligno (TVNPM) es un sarcoma de células fusiformes de alto grado de malignidad, que representa 5 a 10 % de los sarcomas de tejidos blandos. Se origina de los componentes de las vainas nerviosas, fibroblastos, células perineurales y células de Schwann.¹ Este tumor maligno puede presentarse en forma esporádica, pero en 25 a 50 % de los pacientes se asocia con neurofibromatosis tipo 1.² El TVNPM en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 tiene una incidencia de 2 a 5 %, mayor en comparación con 0.001 % de incidencia en la población general, lo que demuestra la fuerte

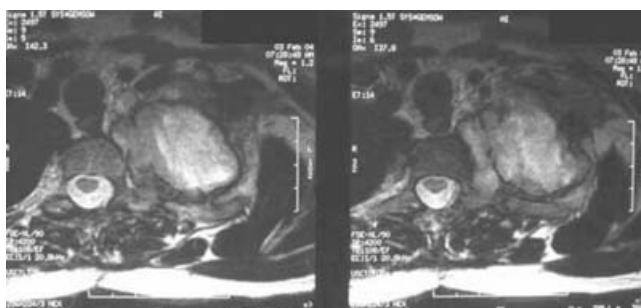


Figura 1. Caso 1. Resonancia magnética corte axial en T2. Tumor heterogéneo, lobulado, bien definido de predominio hiperintenso.

asociación entre estos dos padecimientos.³⁻⁵ Los pacientes con neurofibromatosis presentan un riesgo de 10 a 13 % para desarrollar TVNPM^{6,7} observándose más frecuentemente en aquellos con neurofibromas de tipo plexiforme.^{6,8} Afecta a adultos entre los 20 y 50 años de edad,^{1,3} sin predominio de sexo, si bien algunos autores señalan mayor prevalencia en los hombres.⁹

La neurofibromatosis tipo 1 es una alteración hereditaria autosómica dominante que afecta a uno de cada 3500 individuos, se encuentra asociada a delecciones, inserciones o mutaciones del gen *NF1*, gen supresor localizado en la región pericentromérica del cromosoma 17.² El 50 % de los casos se puede originar en forma esporádica como nuevas mutaciones,¹⁰ de las cuales recientemente han sido descritas pérdidas heterocigóticas en regiones de *NF1*, *p53* y *p16* o cariotipos anormales.^{11,12} Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 presentan características clínicas distintivas con criterios diagnóstico bien establecidos, entre los que se incluyen uno o más neurofibromas, manchas cutáneas “café con leche”, neurofibromas subcutáneos y plexiformes, displasia del ala del esfenoides, tumores de nervio óptico y hamartomas del iris (nódulos de Lisch), pudiendo observarse también tumores cerebrales, espinales y de nervios periféricos.¹

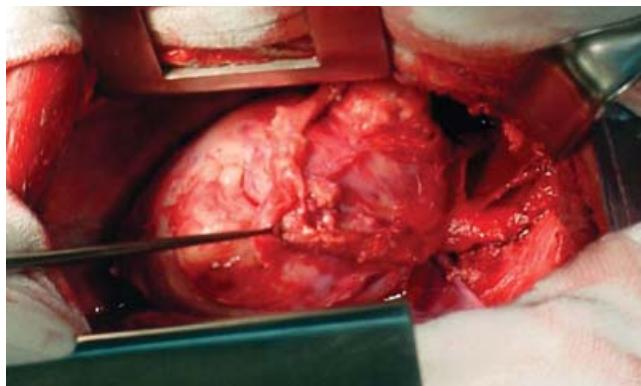


Figura 2. Caso 1. Tumor intrarraquídeo durante la resección quirúrgica.

Casos clínicos

Caso uno

Hombre de 19 años de edad con diagnóstico de neurofibromatosis tipo I. Su padecimiento se inició en 2002, cinco meses previos a la primera consulta, manifestado por dolor de moderada intensidad y continuo en miembro torácico izquierdo sin causa aparente, acompañado de disminución de la sensibilidad y fuerza muscular. Recibió tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, sin mejoría del cuadro clínico. En la exploración física se observaron neurofibromas subcutáneos y manchas cutáneas “café con leche” diseminadas, columna vertebral alineada, miembros torácicos con movilidad normal y disminución de la fuerza muscular en el miembro izquierdo 4/5 en la escala de graduación muscular de Kendall,¹³ con sensibilidad conservada y disminución de los reflejos bicipital y tricipital. En la resonancia magnética se apreció un tumor intrarraquídeo en región cervicotorácica que ocasionaba compresión de raíces nerviosas y que se extendía a la región intratorácica del lado izquierdo (figura 1).

En junio de 2003, el paciente fue intervenido quirúrgicamente. En un primer tiempo se realizó laminectomía torácica para resección del tumor intrarraquídeo extradural y se resecó parcialmente la lesión neoplásica sin lograr obtener márgenes quirúrgicos amplios (figura 2). En un segundo tiempo se llevó a cabo toracotomía para resección de tumor intratorácico. El espécimen quirúrgico del tumor intrarraquídeo correspondió a tumor sólido, regularmente delimitado que media $7 \times 5 \times 6$ cm al corte; la lesión era blanca amarilla, de consistencia blanda, con focos

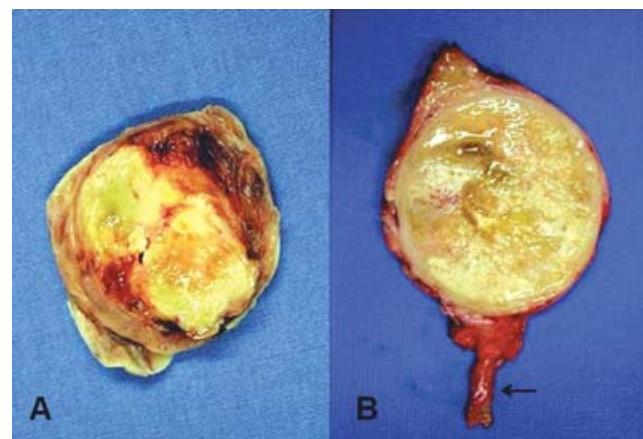


Figura 3. Corte macroscópico. A) Caso 1. Tumor de vaina nerviosa periférica maligno: de aspecto sólido con abundante necrosis y hemorragia. B) Caso 2. Tumor de vaina nerviosa periférica maligno en el que se identifica el nervio de origen (flecha).

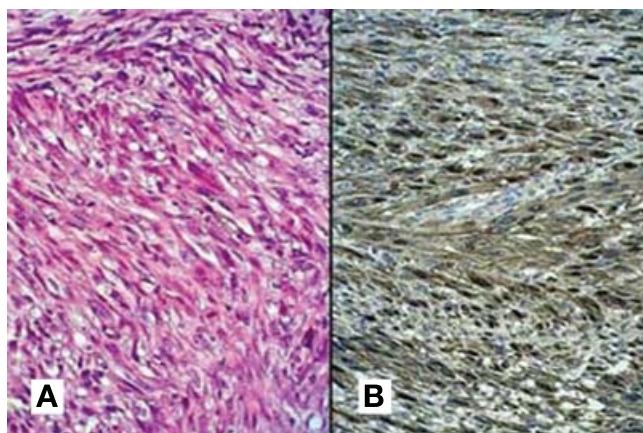


Figura 4. Corte histopatológico. a) Sarcoma de alto grado con patrón fusocelular. b) Células neoplásicas inmunopositivas a proteína S100.

de necrosis y hemorragia en más de 50 % de la superficie de corte (figura 3A).

En los cortes histológicos se identificó lesión neurofibromatosa benigna compuesta por células de Schwann y fibroblastos, inmersos en estroma fibrocolagénico y mixoide con zonas celulares e hipocelulares, en transición con neoplasia maligna mal delimitada e infiltrante, constituida por lesión con patrón de crecimiento fascicular, muy celular, con abundantes mitosis atípicas, las células fusiformes con núcleos vesiculosos alargados en forma de coma, algunos de redondos a ovales e hiperchromáticos con disposición ocasional en empalizadas, las cuales expresaron inmunopositividad a proteína S100 y vimentina (figura 4). El paciente evolucionó con recidiva local del tumor nueve meses después de la primera cirugía. Sucesivamente recibió tratamiento con radioterapia en marzo de 2004,

sin lograr control adecuado del proceso neoplásico. El paciente falleció en noviembre de 2005.

Caso dos

Mujer de 32 años de edad con antecedentes de neurofibromatosis. A los 12 años de edad desarrolló deformidad en la región torácica posterior, acompañada de dolor de moderada intensidad, con aumento de volumen progresivo en dicha zona, sin recibir tratamiento médico. En septiembre de 2003, durante la consulta inicial se diagnosticó cifoescoliosis torácica grave, sin compromiso neurológico de miembros torácicos y pélvicos. Aunado a los datos clínicos, en la resonancia magnética se identificó un tumor bien delimitado, hiperintenso, con zonas hipointensas en la región torácica posterior por arriba del vértice de la cifosis (figura 5). La paciente fue sometida a resección quirúrgica, se realizó abordaje posterior de columna toracolumbar, para resección de piel redundante mediante incisión de 35 cm de longitud. En la disección de planos profundos se observaron abundantes vasos sanguíneos con sangrado moderado controlado satisfactoriamente mediante electrocoagulación. Se identificó un tumor de forma nodular de aproximadamente 8 cm de diámetro, firmemente adherido a la columna torácica, que se resecó en su totalidad. Se realizó hemostasia de la herida y cierre de la misma sin complicaciones. Posteriormente la paciente fue dada de alta con evolución satisfactoria.

En el estudio anatomo-patológico, el espécimen de resección quirúrgica correspondió a tumor nodular que midió 10 × 8 × 6 cm, regularmente delimitado por tejido fibroso en continuidad con un segmento de raíz nerviosa en uno de sus extremos; al corte, la lesión era amarilla grisácea, sólida, de consistencia blanda, con áreas quísticas de contenido serohemático, necrosis central y hemorragia en más de 80 % de la superficie (figura 3b). En los cortes histológicos se identificó lesión de bordes infiltrantes, de aspecto sarcomatoso, muy celular, constituida por células fusiformes dis-

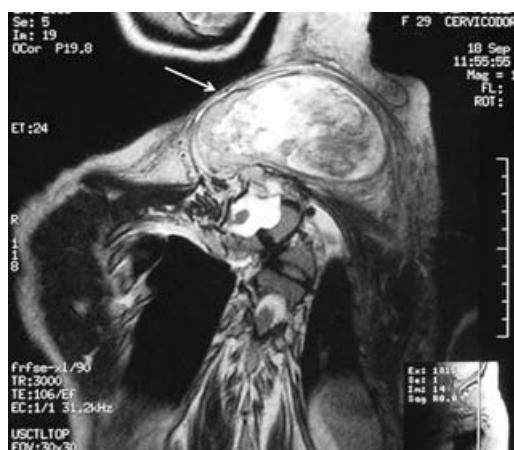


Figura 5. Caso 2. Resonancia magnética corte coronal en T2. Se observa tumor por arriba del vértice de la cifosis torácica (flecha).

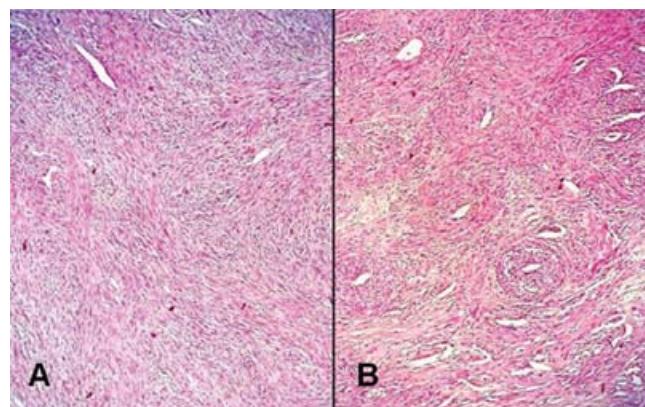


Figura 6. Corte histopatológico. a) Sarcoma fusocelular con necrosis focal. b) Patrón de crecimiento perivasculares.

puestas en fascículos cortos, formando empalizadas y con disposición perivasicular (en forma de collar) rodeadas por extensa necrosis (figura 6). Las células atípicas presentaban núcleo fusiforme en forma de coma y citoplasma eosinófilo mal delimitado, que expresaron inmunopositividad para proteína S100 y vimentina.

Posterior a la cirugía, la paciente regresó a su lugar de origen sin recibir tratamiento neoadyuvante debido a sus condiciones económicas. Continuó con seguimiento clínico y falleció 19 meses después de la cirugía inicial.

Discusión

Los sitios anatómicos de presentación más frecuente del TVNPM incluyen las regiones proximales de las extremidades superiores e inferiores.²⁻³ En la región del tronco, Thakkar y colaboradores informan 65 % de tumores vertebrales¹⁴ en pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Van Goethem y colaboradores, en su estudio sobre tumores espinales, señalan que 35 a 45 % corresponde a tumores de vaina nerviosa, incluyendo benignos y malignos, con afectación primeramente de columna cervical y posteriormente lumbar y torácica, encontrándose típicamente en las raíces sensitivas dorsales e intradural extramedular en más de 50 % de los casos.¹⁵ En 45 a 59 % de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, el nervio de origen puede ser identificado quirúrgicamente; en la mayoría de estos pacientes el TVNPM se origina en un neurofibroma preexistente,^{1-3,9,16} el cual por lo general es plexiforme o intraneuronal. En nuestros casos ambos pacientes tenían neurofibromas y solo en el segundo caso se pudo identificar el nervio de origen.

En la población general, el sitio anatómico más común del TVNPM es el tejido blando de las extremidades pélvicas, observándose mejor pronóstico que en otras localizaciones.¹⁷ En los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 es más frecuente en la región vertebral.¹⁴ En nuestros dos casos, el tumor se localizó en la columna torácica, sin embargo, se ha demostrado que en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 la sobrevida es muy pobre independientemente del sitio anatómico afectado.³

Los TVNPM son sarcomas de alto grado con alto índice de recurrencia, que varía de 32 a 65 %, con un intervalo entre cinco y 32 meses;⁵ en nuestros casos fue de 24 y 29 meses, respectivamente. Se presentan metástasis a distancia en 40 a 68 %,¹ aun en estadios clínicos tempranos.^{4,6} El tratamiento de elección es la resección completa con márgenes amplios, sin embargo, la reseabilidad depende principalmente de la localización, con rangos de 20 % en lesiones paraespinales a 95 % en lesiones en extremidades.^{3,5,17} Cabe mencionar que el éxito en la resección es poco efectivo cuando el tamaño del tumor es muy grande, independientemente del alto grado histológico de malignidad.

En forma característica, el TVNPM se origina de un nervio periférico o de un tumor benigno de vaina nerviosa periférica. Histológicamente el tumor está compuesto por células fusiformes en forma de coma y citoplasma eosinófilo mal delimitado, que expresaron inmunopositividad para proteína S100 y vimentina.

mes en forma de coma y arregladas en fascículos hipercelulares que alternan con fascículos hipocelulares y áreas mixoides que se entrecruzan, o bien, dispuestas en forma nodular, circular o formando remolinos de células fusiformes; se puede observar palizadas en 10 % de los casos. Por inmunohistoquímica es positivo a proteína S100 hasta en 68 % de los casos.¹⁸ Cabe mencionar que algunas de estas neoplasias pueden tener diferenciación divergente rabdomioblastica (tumor de Tritón maligno), osteosarcoma, condrosarcoma, angiosarcoma^{4,19,20} y componentes heterotópicos en 10 a 15 % de los casos.¹ Nuestros pacientes tuvieron un patrón morfológico clásico de TVNPM.

Desde el punto de vista biológico, la transformación maligna en neurofibromatosis tipo 1 no es bien conocida. Sin embargo, se ha descrito que puede haber sobreexpresión del gen de supresión tumoral p53 en TVNPM, lo que ha sugerido que su mutación desempeña un papel muy importante en la progresión de la neurofibromatosis a TVNPM.²¹ Estudios subsecuentes han descrito la pérdida de la función del gen de supresión tumoral p53 como causa en la patogénesis molecular de TVNPM. El estudio inmunohistoquímico de p53 es positivo en más de 50 % de los TVNPM, por lo que la determinación de mutaciones y sobreexpresión de p53 podría usarse como marcador predictivo de transformación maligna en pacientes con neurofibromatosis.²² El p53 es negativo en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, por lo que su expresión o sobreexpresión en algunos casos de neurofibromatosis pudiera orientar en forma oportuna a una posible transformación maligna.²²

Conclusiones

Nuestro propósito es hacer énfasis en la importancia de diagnosticar el TVNPM en estadios tempranos, ya que es una lesión maligna de alto grado, de crecimiento progresivo y síntomas iniciales insidiosos, que puede tener gran tamaño y localizaciones de difícil abordaje quirúrgico, como la paravertebral o vertebral, lo que hace poco probable lograr una resección amplia con márgenes libres de lesión. Esto nos lleva a considerar la posibilidad de efectuar estudios de gabinete periódicos y vigilancia clínica estrecha a los pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

Referencias

1. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2008. pp. 903-944.
2. Bilgic B, Ates LE, Demiryont M, Ozger H, Dizdar Y. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1. *Pathol Oncol Res* 2003;9:201-205.
3. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;57:2006-2011.
4. Ferner ER, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Cancer Res* 2002;62:1573-1577.

5. Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor. The clinical spectrum and outcome of treatment. *Neurology* 2003;61:696-698.
6. Mautner VF, Friedrich RE, von Deimling A, Hagel C, Korf B, Knöfel MT, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type I: MRI supports the diagnosis of malignant plexiform neurofibroma. *Neuroradiology* 2003;45:618-625.
7. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis I. *J Med Genet* 2002;39:311-314.
8. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005;65:205-211.
9. King AA, Debaun MR, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000;93:388-392.
10. Verma R, Chhabra A, Bhutani C, Jain D, Singh J. Neurofibromatosis: a diagnostic mimicker on CT in a known case of malignancy. *Indian J Cancer* 2002;39:151-153.
11. Rasmussen SA, Overman J, Thomson SA, Colman SD, Abernathy CR, Trimpert RE, et al. Chromosome 17 loss of heterozygosity studies in benign and malignant tumors in neurofibromatosis type 1. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28:425-431.
12. Frahm S, Mautner V, Brems H, Legius E, Debiec-Rychter M, Friedrich R, et al. Genetic and phenotypic characterization of tumor cells derived from malignant peripheral nerve sheath tumors of neurofibromatosis type 1 patients. *Neurobiol Dis* 2004;16:85-91.
13. Kendall FP. Músculos, pruebas y funciones. Barcelona: JIMS; 1985. pp. 129-183.
14. Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiology* 1999;41:625-629.
15. Van Goethem JW, van den Hauwe L, Ozsarlar O, De Schepper AM, Parizel PM. Spinal tumors. *Eur J Radiol* 2004;50:159-176.
16. Ramanathan RC, Thomas JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours associated with von Recklinhausen's neurofibromatosis. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:190-193.
17. Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer* 1990;66:1253-1265.
18. Wick MR, Swanson PE, Scheithauer BW, Manivel JC. Malignant peripheral nerve sheath tumors: an immunohistochemical study of 62 cases. *Am J Clin Pathol* 1987;87:425-433.
19. Ducatman BS, Scheithauer BW. Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation. *Cancer* 1984;54:1049-1057.
20. Stasik CJ, Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1878-1881.
21. Halling KC, Scheithauer BW, Halling AC, Nascimiento AG, Ziesmer SC, Roche PC, et al. p53 expression in neurofibroma and malignant peripheral nerve sheath tumor. An immunohistochemical study of sporadic and NF1 associated tumors. *Am J Clin Pathol* 1996;106:282-288.
22. Leroy K, Dumas V, Martin-Garcia N, Falzone MC, Voisin MC, Wechsler J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic and molecular study of 17 patients. *Arch Dermatol* 2001;137:908-913.