

# Neurofibromatosis segmentaria: Reporte de un caso

## Segmental Neurofibromatosis: A Case Report

Lorena Lammoglia Ordiales,<sup>1</sup> Mario Rodríguez y Silva,<sup>2</sup> Eduwiges Martínez Luna,<sup>3</sup> Andrea Merino Ruisánchez<sup>4</sup> y Gabriela Moreno Coutiño<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Dermatología.

<sup>2</sup> Estudiante de medicina.

<sup>3</sup> Departamento de Dermatopatología.

<sup>4</sup> Médico pasante del Servicio Social.

<sup>5</sup> Departamento de Micología.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

### RESUMEN

La neurofibromatosis segmentaria (NFS) es una enfermedad rara de la cual se han descrito cuatro subtipos, y actualmente se considera una forma alterna de la presentación clásica de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

La neurofibromatosis segmentaria es de 10 a 30 veces menos común que la NF1 clásica, con una prevalencia estimada de 1:40 000 personas. Afecta mayormente a mujeres caucásicas en la segunda década de la vida. La presentación más común es la presencia de neurofibromas que afectan un solo segmento corporal, en especial el área cervical y torácica y sobre todo del lado derecho. Debido a que tiene un curso clínico sin dolor, muchos autores creen que está subdiagnosticada.

El diagnóstico es clínico y el planteamiento inicial debe enfocarse a la detección de las manifestaciones que se presenten, así como de las complicaciones. A pesar de que en principio fue descrita como una enfermedad benigna sin afección sistémica, se han reportado casos de complicaciones neurológicas, oftalmológicas, esqueléticas, así como una fuerte asociación con degeneración maligna como la vista en la NF1, por lo que varios autores han propuesto dar seguimiento por tiempo largo a estos pacientes.

Esta enfermedad tiene una evolución variable, y no hay cura; sin embargo, los neurofibromas pueden ser extirpados quirúrgicamente, a pesar de las recaídas frecuentes.

**PALABRAS CLAVE:** neurofibromatosis segmentaria, neurofibroma, genodermatosis.

### ABSTRACT

Segmental neurofibromatosis is a rare disease of which four subtypes have been described, and is currently considered an alternative form of the classical NF1.

It is 10-30 times less common than classical NF1 with an estimated prevalence of 1 in 40 000 individuals; it affects Caucasians, females and usually occurs in the second decade of life. The usual presentation is neurofibromas affecting a single body segment, usually the right side, with the most affected areas being cervical and thoracic. For this atypical clinical course, many authors think it is underdiagnosed.

The diagnosis is clinical and primary approach should be aimed at detecting the widespread disease and its complications. Despite the fact that it was initially described as a benign disease without systemic involvement, there have been reports of several complications such as neurological, ophthalmologic, skeletal and a strong association with malignancy as in NF1. Several authors have raised the possibility of a long-term monitoring for these patients.

The disease has a variable course and there is no cure, but neurofibromas may be treated with surgical procedures, although relapse is common.

**KEYWORDS:** segmental neurofibromatosis, neurofibromas, genodermatosis.

### Introducción

Las neurofibromatosis son un grupo de enfermedades hereditarias que afectan principalmente la piel y el sistema nervioso central, e incluyen las neurofibromatosis

tipo 1 (NF1) y tipo 2 (NF2), además de otras formas como la neurofibromatosis segmentaria (NFS).<sup>1</sup>

El 96% de las NF son del tipo 1,<sup>2,3</sup> aunque existen otras formas más raras.<sup>4</sup> Las manifestaciones más relevantes

### CORRESPONDENCIA

Gabriela Moreno Coutiño ■ gmorenocoutino@gmail.com ■ Teléfono: 55 4000 3000, ext. 1438 y 1416  
Departamento de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

son tener más de seis manchas café con leche, neurofibromas cutáneos y nódulos de Lisch.<sup>5</sup>

Friedrich Daniel von Recklinghausen fue el primero en describir la NF en 1882, y en 1931 Gammel fue el primero en notar la existencia de formas localizadas de la enfermedad.<sup>6</sup> En 1956 Crowe y colaboradores describieron por primera vez la NFS, aunque la llamaron neurofibromatosis sectorial, y fue hasta 1977 cuando Miller y Sparks la nombraron como se conoce actualmente.<sup>3,6</sup>

Por la gran heterogeneidad de la enfermedad, en 1982 Riccardi propuso que las NF se clasificaran en ocho tipos, donde la NFS es la tipo V y se define clínicamente como la presencia de manchas café con leche y/o neurofibromas en un solo segmento corporal, unilateral, sin antecedentes familiares y sin afección sistémica.<sup>3,7</sup>

Posteriormente, Gorlin y colaboradores añadieron dos formas más, la NF 8 (forma gastrointestinal) y la NF 9 (NF Noonan).<sup>8</sup>

En 1987 Roth y colaboradores propusieron una subclasificación de la NFS en cuatro tipos: la segmentaria verdadera (tipo V, de Riccardi), formas localizadas con daño profundo (no familiar), segmentaria hereditaria (sin afección profunda, no familiar) y la bilateral segmentaria (sin daño profundo, no familiar). Finalmente, Weiss y colaboradores modificaron la clasificación de NFI porque encontraban variantes con características atípicas o presentaciones incompletas. Propusieron: NFI clásica, fenotipo con delección completa de todo el gen NFI, y formas alternas de NFI (con características incompletas o atípicas). Las NFS se incluyeron en la tercera categoría, NFI con formas alternas, como una forma localizada.<sup>3</sup>

Sólo entre 10 y 15% de los casos de NF corresponden a las formas no tradicionales.<sup>7</sup> La NFS es una manifestación rara, entre 10 a 30 veces menos frecuente que la forma clásica de NF.<sup>6</sup>

La prevalencia estimada es de 1:40 000 personas en la población general, mientras que la forma clásica de NF tiene una prevalencia de 1 en 3 500 personas.<sup>9</sup> Varios autores están de acuerdo con que la NFS es muy rara, con prevalencia de 0.001-0.002% en la población abierta, mientras que otros creen que está subdiagnosticada por no presentar dolor, ser asintomática y discreta.

### Reporte de caso

Presentamos el caso de un paciente masculino de 54 años de edad que acudió a la consulta dermatológica por una dermatosis de larga evolución, localizada en la parte derecha del área dorsal con distribución zosteriforme y conformada por múltiples neoformaciones hemiesféricas del color de la piel y algunas ligeramente eritematosas, entre

3 y 6 mm de diámetro, depresibles y asintomáticas (figura 1). Mencionó que notó la primera lesión hace 20 años, que fueron aumentando gradualmente en número y tamaño durante un tiempo, y que desde hace varios años ya no ha presentado ningún cambio. Ha consultado a otros dermatólogos quienes clínicamente diagnosticaron nevos o verrugas virales, sin recibir ningún tratamiento.

Se realizó una biopsia en la cual se reportó neurofibroma (figura 2), y en la correlación clínica-patológica el diagnóstico final fue de NFS. El paciente decidió no seguir tratamiento y continúa en observación periódica.

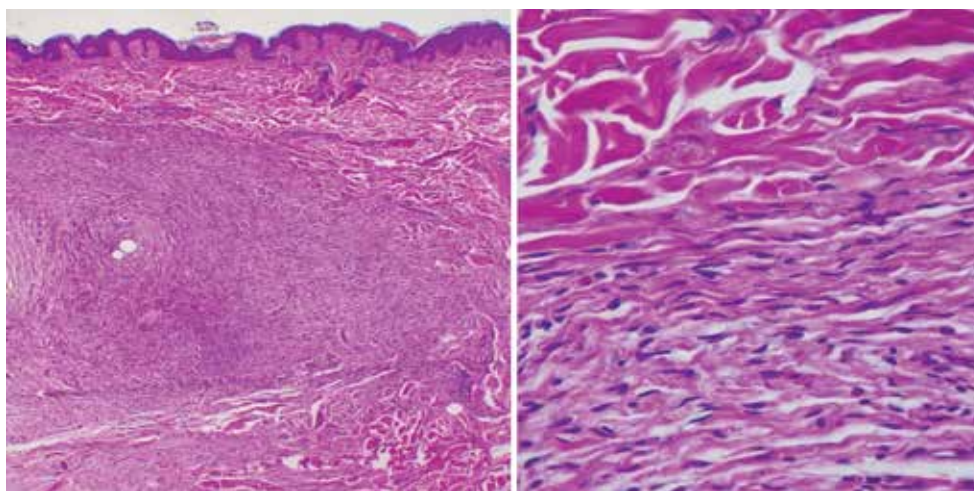
### Discusión

Esta enfermedad afecta principalmente a caucásicos, del sexo femenino, tiene un pico bimodal de incidencia, de 10-30 años y de 50-70, con promedios de 28 años para hombres y 27 para mujeres.<sup>10-12</sup> En general afecta el lado derecho, en las zonas cervical y torácica, en una disposición zosteriforme en un dermatoma. Otros sitios frecuentes son el abdomen (55%) y los brazos (20%), los miembros inferiores y la cara (10% cada uno), y sólo en 6% hay afección bilateral.<sup>1,3,10</sup> La NFS se caracteriza por su heterogeneidad clínica y su variabilidad en la expresión, por lo que se clasifica a los pacientes en cuatro categorías: 1) aquéllos sólo con cambios pigmentarios; 2) los que únicamente presentan neurofibromas; 3) quienes manifiestan los dos cambios; y 4) los que presentan neurofibromas plexiformes.<sup>3,6</sup>

La manifestación habitual es la de neurofibromas y manchas café con leche limitadas a un segmento corporal que aparece en la pubertad o antes de los 20 años, aunque también se han visto casos con lesiones desde el nacimiento o que aparecen en la edad adulta.<sup>6</sup> También



**Figura 1.** Múltiples neoformaciones hemiesféricas del color de la piel y algunas ligeramente eritematosas, entre 3 y 6 mm de diámetro, depresibles y asintomáticas.



**Figura 2.** Neoformación nodular mesenquimal, localizada en la dermis reticular superficial y media, bien delimitada, no encapsulada, conformada por células fusiformes con escaso citoplasma pálido y núcleos ahogados, terminados en punta, ondulados en "s itálica", patrón de cromatina fino; las células dispuestas en fascículos con diferentes direcciones dando un aspecto arremolinado, el estroma es de fibras de colágeno fibrilar, entremezclados hay algunos mastocitos H&E 4X y  $\times$  X, respectivamente.

con frecuencia se ven sólo neurofibromas.<sup>13</sup> La evolución natural es similar a la de la NF1, es decir, se observan cambios pigmentarios, neurofibromas plexiformes que aparecen en la infancia y neurofibromas que surgen en la adolescencia.<sup>9</sup> Las lesiones pueden permanecer estables durante mucho tiempo, o incrementar en tamaño y número conforme avanza la edad del paciente, además de que se ha notado que la pubertad y el embarazo pueden exacerbarla.

La NFS no es hereditaria, y se cree que es resultado de una mutación postcigótica del gen NF1.<sup>12,14</sup>

Se cree que las mutaciones somáticas tempranas causan la enfermedad generalizada, mientras que las mutaciones tardías en la embriogénesis dan como resultado una enfermedad localizada.<sup>1,12,15</sup>

Sin embargo sí se han identificado presentaciones familiares, lo que se podría explicar por mosaicismo gonadal responsable de los pacientes con enfermedad localizada que tienen hijos con la enfermedad generalizada.<sup>3</sup> También hay una relación estrecha entre la presencia de los nódulos de Lisch y su transmisión a la descendencia.<sup>6</sup> Por estas razones es muy recomendable la consejería genética, aunque en ocasiones es limitada.<sup>6</sup>

Inicialmente la NF se describió como una enfermedad inocua sin afección sistémica, pero tiempo después se han visto complicaciones de la misma, como dificultades intelectuales y gliomas ópticos. En contraste con la NF1 y la NF2, el daño sistémico en NFS es poco común, excepto en pacientes con neurofibromas plexiformes.<sup>11</sup>

Los nódulos de Lisch son raros en la NFS, y para ser compatibles con el diagnóstico éstos deben ser unilaterales

e ipsilaterales al dermatoma involucrado.<sup>10</sup> Otras complicaciones reportadas incluyen anomalías esqueléticas, vertebrales, agenesia renal, glaucoma, retraso mental, enfermedad de Parkinson, epilepsia y compresión neural de nervios periféricos por los neurofibromas. También hay alteraciones metabólicas y endócrinas como hipertensión arterial, diabetes insípida, hipotiroidismo, así como schwannomas benignos, hiperpigmentación contralateral de las líneas de Blaschko y lentiginos axilares ipsilaterales.<sup>6</sup>

De igual modo, la evidencia sugiere que la incidencia de cáncer en pacientes con NFS se acerca a la de los pacientes con NF1 clásica, como tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, melanoma, cáncer de mama, de colon, gástrico, de pulmón y linfoma de Hodgkin, siendo los dos primeros los más comunes ya que derivan de células de la cresta neural.<sup>11,16</sup>

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, detectando las características clínicas descritas. En este momento no hay un consenso de cómo debe ser el seguimiento de estos pacientes, y aún es controvertida la búsqueda sistematizada de daño visceral en todos los casos.<sup>6,17</sup>

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante, multisistémica, presente en 1:3 500 personas, y junto con la NF2 son las formas clásicas de la enfermedad. Tiene alta penetrancia, con mutaciones espontáneas o heredadas y de expresividad sumamente variable.

El gen está localizado en el cromosoma 17q11.2, con una alta incidencia de mutaciones espontáneas y los mosaicismos son comunes.<sup>5</sup>

El diagnóstico diferencial con tumores benignos es con tricoepitelioma y leiomioma; y con malignos es car-

cinomas y linfomas. Otros diferenciales son sarcoidosis, granuloma anular, nevos epidérmicos, nevo epidérmico superficial verrugoso y xantomas.<sup>10</sup>

El diagnóstico se confirma con histopatología usando la tinción de hematoxilina-eosina que muestra una lesión no encapsulada pero bien definida infiltrando la dermis.<sup>8,18</sup> Los componentes del tumor son fibras onduladas y delgadas, ligeramente eosinofílicas, que forman bandas que se disponen en diferentes direcciones. Entremezcladas se encuentran otras células de núcleo ovalado o fusiforme. Hay un incremento en el número de mastocitos y en ocasiones también se observa degeneración mixoide del estroma, hallazgos analizados en la biopsia de nuestro paciente.

Pueden observarse algunas fibras nerviosas mielinizadas, mientras que en los neurofibromas plexiformes hay fibras nerviosas grandes dispuestas irregularmente en la dermis profunda y en el tejido celular subcutáneo.<sup>8</sup>

Las tinciones útiles para estas lesiones incluyen las de mastocitos, así como la colinesterasa inespecífica, proteína S100, proteína básica de mielina y el factor XIIIa.<sup>18</sup>

Histológicamente las manchas café con leche muestran un aumento del pigmento melánico en la capa basal manteniendo un número normal de melanocitos, e incremento de mastocitos en la dermis. Los gránulos gigantes pigmentados se observan en los queratinocitos basales y en melanocitos, aunque no se detectan en todos los casos de NF.<sup>18</sup>

## Conclusión

A pesar de que el curso de la enfermedad es muy variable y no existe un tratamiento efectivo, en general la calidad de vida es buena. Las opciones terapéuticas para los NF son observación o escisión. La extirpación quirúrgica de las lesiones segmentarias se indica cuando causan dolor o cuando existe riesgo de daño neural por invasión del NF. En todos los casos las recurrencias son comunes.<sup>19</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. González G, Russi ME y Lodeiros A, Bilateral segmental neurofibromatosis: a case report and review, *Pediatr Neurol* 2007; 36:51-3.
2. Orraca Castillo M y Travieso Téllez A, Caracterización clínica de pacientes con neurofibromatosis segmentaria, *Rev Ciencias Médicas* 2012; 16(2):64-74.
3. Gabhane SK, Kotwal MN y Bobhate SK, Segmental neurofibromatosis: A report of 3 cases, *Indian J Dermatol* 2010; 55:105-8.
4. Callea M *et al*, An unusual case: neurofibromatosis type 5, *J Int Dent Med Res* 2012; 5(2):102-5.
5. Boyd KP, Korf BR y Theos A, Neurofibromatosis type 1, *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:1-14.
6. Blasco Melguizo J *et al*, Neurofibromatosis segmentaria. A propósito de un caso y revisión bibliográfica, *Med Cutan Iber Lat Am* 2002; 30(1):22-7.
7. Vidarte G, Laura A y Ruiz E, Neurofibromatosis segmentaria verdadera, *Dermatol Peru* 2000; 10:124-6.
8. Saettone-Leon A, Neurofibromatosis segmentaria: reporte de un caso, *Dermatol Peru* 2006; 16(1):77-81.
9. Verduzco Martínez AP, Crocker Sandoval AB, Sánchez Dueñas LE y Guevara Gutiérrez E, Neurofibromatosis segmentaria verdadera, *Dermatología Rev Mex* 2011; 55(2):[aprox. 3 pp].
10. Morais P, Ferreira O, Bettencourt H y Azevedo F, Segmental neurofibromatosis: a rare variant of a common genodermatosis, *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2010; 19:27-9.
11. Sobjanek M, Dobosz-Kawałko M, Michajłowski I, Piska R y Nowicki R, Segmental neurofibromatosis, *Postepy Dermatologii i Alergologii* 2014; 31(6):410-412.
12. McIlmore H, McCaughey C y Vanness E, A case of late-onset segmental neurofibromatosis, *WMJ* 2014; 113(2):72-3.
13. Pascual Castroviejo I, Pascual Pascual S, Velázquez Fragua R, Viano J y López Gutiérrez J, Neurofibromatosis segmentaria en niños: presentación de 43 pacientes, *Rev Neurol* 2008; 47(8):399-403.
14. Tinschert S *et al*, Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene, *Eur J Hum Genet* 2000; 8:455-9.
15. Adigun CG y Stein J, Segmental neurofibromatosis, *Dermatol Online J* 2011; 17(10):25.
16. Cohen PR, Incidental (malignancy) and coincidental (idiopathic polydactylous longitudinal erythronychia) conditions in patients with segmental neurofibromatosis, *Cutis* 2013; 91(4):179-80.
17. Ruggieri M *et al*, Ophthalmological manifestations in segmental neurofibromatosis type 1, *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1429-33.
18. Patterson, JW y Hosler GA, Weedon's skin pathology, Elsevier, Pekin, 2016, pp. 1047-1068.
19. Ilyas AM, Nourissat G y Jupiter JB, Segmental neurofibromatosis of the hand and upper extremity: a case report, *J Hand Surg [Am]* 2007; 32(10):1538-42.