

## NEUROLOGIA

## NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y 2 (Características Clínicas y Manejo)

Youssef FARES\*  
 Georges F. HADDAD\*\*  
 Ali KANJ \*\*\*  
 Oussama FARHAT \*\*\*\*

### SUMMARY

We present a total of 42 patients suffering of Neurofibromatosis, 34 were compatible with NF1 while the remaining 8 patients have NF2, according to the diagnostic criteria established by the "National Institutes of Health Consensus Development Conference" in 1987. All patients with NF1 and NF2 were neuroradiologically evaluated studied. The involvement of the optic nerve was seen in patients with NF1, followed by hamartomas in 9 cases, while 23 patients had cranial or spinal alterations with osteolytic defects, scoliosis, vertebral scalloping and "Spondylolisthesis". In the NF2 a high incidence of acoustic neuromas was seen (5 cases), meningiomas and astro-

cytoma were seen in 3 cases, having thus a worse index of life expectancy.

#### Keywords:

Neurofibromatosis, Neuroma, Spinal Neurofibromatosis, Cranial Neuroma

### INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis (NF) fue descrita por primera vez por Tile-sius en el año 1793, refiriéndose a los tumores cutáneos como "moluscum fibrosum". Más tarde, en el año 1882 Von Recklinghausen publicara la primera descripción

organizada de la enfermedad. La NF esta incluida dentro de las llamadas facomatosis, que se caracteriza por la presencia de pigmentaciones cutáneas en forma de "manchas café con leche" y múltiples tumores del tejido ectodérmico, y en menor grado, del tejido mesodérmico. Los pacientes con neurofibromatosis presentan múltiples alteraciones que afectan sobretodo la piel, al ojo, al sistema esquelético, al sistema nervioso y al sistema endocrino. (5) En el seno de esta enfermedad son muy frecuentes tumores tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico.

\* Servicio de Neurocirugía, Hammoud Hospital, University Medical Center, Sidon Lebanon

\*\* Department of Neurosurgery, American University of Beirut. Beirut - Lebanon

\*\*\* Servicio de Neuroradiología, Hammoud Hospital. University Medical Center, Sidon Lebanon

\*\*\*\* Sahel General Hospital, University Medical Center, Beirut, Lebanon

Correspondence to: Youssef Fares MD., Ph.D Neurosurgical department, Hammoud Hospital, University Medical Center, Sidon- Lebanon. Fax: 00961- 7- 725833  
 E-mail address: faresdr@hotmail.com

**Tabla I:**  
**Criterios diagnósticos de neurofibromatosis periférica NF1**

**NF1: Dos o más de las siguientes**

- 1 6 o más manchas café con leche mayor de 5 mm en enfermos prepuberales y mayor de 15 mm en enfermos postpuberales
- 2 2 o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme
- 3 pecas en regiones axilar o inguinal
- 4 glioma óptico
- 5 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas en iris)
- 6 lesiones óseas (displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis)
- 7 un ascendiente de primer grado (padre – hermano – hijo) con NF1

**Tabla II**  
**Criterios diagnósticos de neurofibromatosis central. NFII**

**NFII: uno solo de los siguientes:**

- 1 Tumores del VIII par bilaterales, diagnosticados con técnicas de imagen apropiadas (TAC o RM)
- 2 NFII en un ascendiente de primer grado y una de las siguientes condiciones:

Recientemente en el año 1987, el National Institutes of Health Consensus Development Conference ha unificado criterios diagnósticos, estableciendo dos tipos de neurofibromatosis periférica y central. (1,7,12) [Tabla I y II]

**Material y Métodos**

Fueron estudiados un total de 42 pacientes de los cuales 34 corresponden a NF1 y 8 a NFII. De los pacientes con NF1, 19 eran varones y 15 hembras con edades comprendidas entre 13 y 65 años con una

edad media de 17. De los 8 pacientes con NFII, 3 eran varones y 5 hembras, con edades entre 17 y 46 años, con una edad media de 21. Los pacientes con NF1 han sido todos valorados clínicamente y estudiados con TAC y RM [Tabla III].

**Tabla III**  
**Neurofibromatosis tipo I**

<b>Tipo de lesión</b>	<b>Nº De pacientes</b>	<b>%</b>
Glioma de vía óptica	11	1.32
Hamartomas	9	26
Otras astrocitomas	0	0
Tumores de N. craneales y espinales	6	17.5
Ectasia de CAI	1	3
Displasia de esfenoides	2	6
Neurofibromas plexiformes	3	9
Estenosis de acueducto	2	6
Buftalmos	1	3
Malformaciones de columna	23	67.5
Numero total de pacientes	34	100%

**Tabla IV**  
**Neurofibromatosis tipo II**

<b>Tipo de lesión</b>		<b>Nº De pacientes %</b>
Schwannoma del acústico	5	62
Otros tumores de N. craneales (V-XII)	1	12.5
Meningiomas	3	37
Astrocitomas	2	25
Numero total de pacientes	8	100

Los pacientes con NFII, fueron valorados con TAC. Y RM en los 8 pacientes. En 3 de ellos se completó el estudio craneal y medular con la administración de contraste para-magnético "Gd-DTPA. [Tabla IV]

#### Resultados

Los resultados obtenidos en la

Afectación del SNC en los tipos de NFI [Tabla IV]

#### Neurofibromatosis tipo I:

La afectación de la vía óptica fue la mas frecuente con un total de 11 pacientes, 4 de los cuales el nervio óptico aumentado de tamaño, 2 casos nervio óptico y quiasma óptica aumentados de tamaño, en 5

casos el quiasma óptico aumentado de tamaño y en 2 casos anomalías de la radiación óptica.

Las hamartomas en nuestra serie representan la segunda causa en incidencia con un total de 9 pacientes, estas lesiones se han comportado como focos hiper-intensos, en T2. Se detectaron 2 casos de estenosis de acueducto, 6 cases

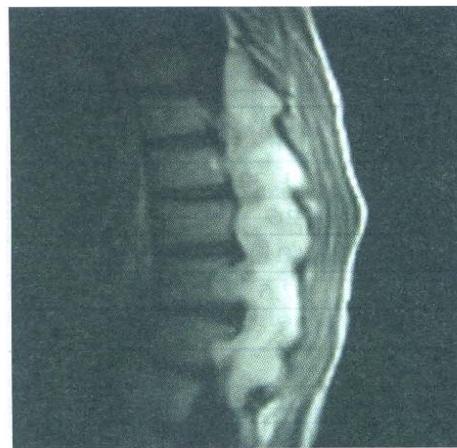


Fig. 1: Sag T1, post-Gad revela tumor extramedular intramedular a nivel dorsal.

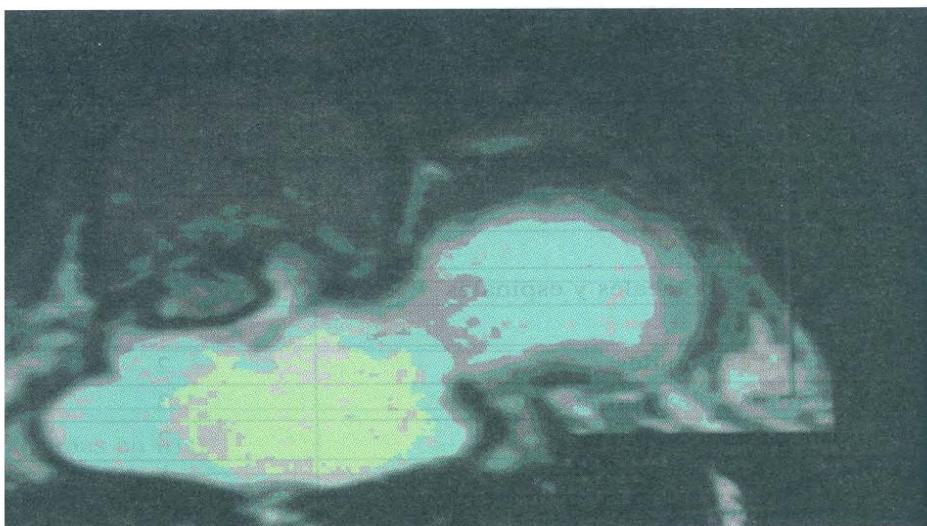


Fig. 2: Axial T1, post-Gad revela típica Dumbell-neurofibroma.



Fig. 3: Neurofibroma dorsal preoperatorio.

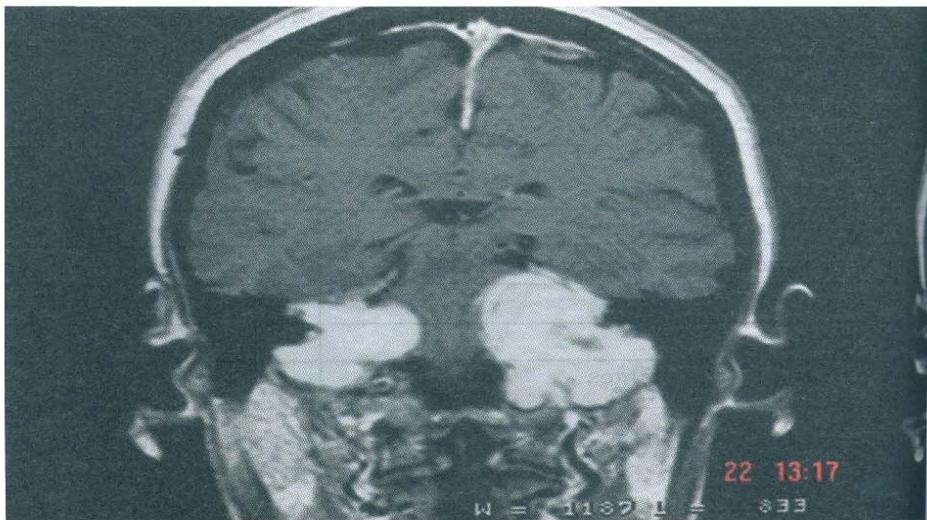


Fig. 4: Coronal T1, post-Gad revela Schwannoma acústico bilateral.

de tumores de nervios craneales y espinales, neurofibromas plexiformes en 3 casos, scalloping vertebral en un caso, malformación de

columna en 23 casos. Hemos encontrado un caso con neurofibromas en cuero cabelludo afectando toda la región occipital.

#### **Neurofibromatosis tipo II:**

Neurinomas del acústico se demostraron en 5 pacientes, todos fueron estudiados con TAC, 4 con

TAC y RM, en los que se observó un aumento del tamaño de ambos conductos auditivos internos y la presencia de masas iso-hipodensas que se reforzaron de forma homogénea tras la administración de contraste. En un paciente se detectó afectación medular a nivel cervical. Astrocytomas en 2 pacientes una con asociación de meningiomas. Tres pacientes mostraron varias lesiones isodensas en distintas localizaciones con el diagnóstico de meningiomas múltiples. Uno de nuestros pacientes fue operado de un neurinoma del acústico, y el estudio anatomo-patológico fue de linfoma meníngeo.

## D ISCUSIÓN

Hay diferencias entre los dos tipos de NF en cuanto a la herencia, frecuencia y localización genética. El tipo de herencia en la NF1 (1, 7, 12) ya que se cita que hasta el 50% son debidas a mutación espontánea y 50% autosómico dominante.

La frecuencia 1/4000 en NF1 y 1/50000 en NFII, la localización genética es en el cromosoma 17 en NF1 y cromosoma 22 en NFII. Cualquiera que sea la causa de mutaciones, están asociados con el aumento de la edad paterna. Padres mayores de 35 años tiene dos veces más riesgo de tener un hijo con mutaciones nuevas. Sin embargo el 65 % de los casos esporá-

dicos son nacidos de padres jóvenes (6) la edad de la madre no parece tener influencia a sobre nuevas mutaciones (7). Nuestros resultados indican que la manifestación intracraneal más frecuente de la NF1 son los gliomas ópticos y hamartomas (2, 7, 9). Las anormalidades mas frecuentes en la NFII son los neurinomas acústicos.

Los schwannomas son tumores aislados, benignos y encapsulados de origen neuroectodérmico que se desarrollan de las células de Schwann de las vainas nerviosas, siendo el lugar más común la porción vestibular del VIII par. Difícilmente pueden sufrir transformación maligna. (4, 1) El schwannoma es un tumor que rara vez se maligniza, no tiene fibras nerviosas del nervio afectado y casi nunca tiene relación con la enfermedad de Von Recklinghausen. Por contra el neurofibroma suele ser no encapsulado, usualmente múltiple, puede malignizarse, tiene fibras nerviosas del nervio afecto incorporadas a su estructura y a menudo esta asociado a neurofibromatosis. En la literatura francesa e inglesa se utiliza indistintamente los términos neurilenoema y schwannoma o neuroma, pero etimológicamente el término correcto es schwannoma, ya que los otros hacen referencia a la presencia de elementos nerviosos en el tumor. Reflejando de este modo la tendencia a desarrollar tumores derivados de los componentes primarios del SNC

(astrocitos y neuronas) en la NF1, frente a los derivados de las células de Schwann y de las meninges en la NFII. Aunque nuestros resultados del pronóstico de los enfermos con NFII fue notablemente peor, especialmente considerando que la mayor parte de los tumores del SNC asociados con NFII son clasificados como benignos, por lo menos dos fenotipos distintos de la NFII fueron descritos (4, 10). Pacientes con fenotipo grave (tipo Wishart) el cual se detecta normalmente a una edad menor de 25 años (presente con menos de 25 años de edad) presentan varios tumores en el SNC, además de schwannomas bilaterales vestibulares, llevan un curso rápido de la enfermedad. Pacientes con fenotipo benigno (tipo de Gardner) lleva un poco cantidad de tumores (normalmente schwannomas vertebrales) el curso clínico es benigno, la presencia de categorías de tumores no tiene efecto sobre la supervivencia del enfermo. Según un informe de la comisión del registro de tumores en el Japón, la tasa de 5 años de supervivencia donde los enfermos sufren de schwannomas o de meningiomas intracraneales representan tumores cerebrales benignos fueron de 97.3% y 93.3% respectivamente (11).

Los tumores que aparecen en el SNC generalmente son en orden de frecuencia neurinomas, neurofibromas, meningiomas, generalmente con áreas de degeneración

xantomatosa y por último astrocitomas pilocíticos. Otras veces se observan heterotipias gliales y nodulares similares, que no son considerados como tumores, debido a que actualmente la naturaleza de estos llamados hamartomas es desconocida. Otros autores se refieren a ellos con otras denominaciones: zonas de gliosis, nódulos gliales, lesiones malformativas, heterotipias (5, 8, 12). La localización más frecuente suele ser en ganglios basales, cápsula interna, externa, cuerpo calloso, tálamo, tallo cerebral, pedúnculos cerebrales, sustancia blanca cerebral y cerebelosa. Rosman y Pearce señalaron alteraciones microscópicas en la arquitectura cortical y heterotipias en la sustancia blanca profunda en 10 pacientes con NFI. Para algunos autores, las lesiones permanecen estables o incluso regresan, para otros pueden transformarse en tumores (12). Otras lesiones de NFI es la estenosis del acueducto de Silvio, cuya causa no se conoce con exactitud (1, 10). Según Russel podrían tratarse de zonas de gliosis periacueductal o bien granulaciones periependimarias, aunque esto es infrecuente (10). En nuestra opinión las lesiones neurológicas secundarias a alteraciones esqueléticas pueden imitar la sintomatología propia de los tumores y por ello se hacen necesario su conocimiento. Hemos encontrado que 23 pacientes de los casos de Neurofibromatosis tienen alteraciones craneales o es-

pinales en forma de lesiones o defectos osteolíticos, asimetrías óseas, escoliosis, scalloping vertebral, spondilolistesis que entorpecen la vida normal del enfermo, también encontrado un caso de neurofibromatosis con feocromocitoma. En la NFII se describe una alta incidencia de neurinomas seguida de meningiomas. La RM es considerada como el diagnóstico de elección de neurinomas acústicos, la RM con Gadolinium facilita el diagnóstico de meningiomas y permite detectar neurinomas intracanalulares. Mientras la TAC demuestra más alta incidencia de calcificaciones no tumorales, no detectados en RM en paciente con NFII. Podemos encontrar calcificaciones anormales cerebelosas y en plexos coroideos. Evans et al (2) estimaron que el término medio de la supervivencia de los enfermos con NFII era de 15 años después del diagnóstico, también estimaron que más de 40 % de los enfermos fallece estando cincuentones y que todos los enfermos fallecerían estando setentones. Nosotros consideramos que el índice de supervivencia de los enfermos de NFII que han sido diagnosticados tempranamente con edad joven tienen peor índice de supervivencia.

### C O N C L U S I Ó N

Presentamos un total de 42 pacientes con neurofibromatosis tipo

I y II. El diagnóstico de elección de neurinomas acústicos es la RM, mientras la TAC muestra más alta incidencia de calcificaciones no tumorales. El tratamiento quirúrgico y el seguimiento clínico no parece ser suficiente para tener un buen pronóstico en NFII.

### R E S U M E N

Presentamos un total de 42 pacientes con neurofibromatosis, 34 corresponden a NFI y 8 a NFII, según los criterios diagnósticos establecido por el "National Institutes of Health Consensus Development Conferences" en el año 1987. Todos los pacientes tanto con NFI y NFII fueron evaluados y estudiados neuroradiológicamente. La afectación de la vía óptica fue la más frecuente en 11 pacientes en NFI seguida de Hamartomas en 9 casos, 23 pacientes tienen alteraciones craneales o espinales con defectos osteolíticos, escoliosis scalloping vertebral y spondilolistesis que entorpecen la vida del enfermo. En la NFII existe una alta incidencia de neurinomas en 5 casos, meningiomas con otras lesiones astrocitarias en 3 casos. Teniendo peor índice de supervivencia a largo plazo.

### Palabras Claves:

Neurofibromatosis, Neuroma, Spinal Neurofibromatosis, Cranial Neuroma

**BIBLIOGRAFIA**

- 1) CONFERENCE STATEMENT: Neurofibromatosis. Arch Neurol. 45:575-578, 1988.
- 2) Evans GDR SM. Donnai D. et al, A clinical Study of type 2 neurofibromatosis. QJ Med 84:603-618, 1992.
- 3) Evans DGR Huson SM. Donnai D. e al genetic study of type 2 Neurofibromatosis in the United Kingdom I prevalence mutation rate, fitness and conformation of material transmission effect on severity. J Med Genet 29:841-846, 1992.
- 4) Ferner, R.E., et al. Guidelines for the Diaganosis and Management of Individuals with Neurofibromatosis 1. Journal of Medical Ge-

- netics, vol. 44, 81-88, 2007.
- 5) Goldstein SM, Curiess RG, Donovan Post MJ: A New Sign of a Neurofibromatosis on Magnetic Resonance Imaging of Children. Arch Neurol. 46: 1222—1224, 1989.
- 6) MUNIOZ, L. TAC, Vega A, F. Forta e colles TC e RM en Neurofibromatosis análisis en 36 pacientes neuroimagen 1991: 281-288
- 7) Listernick R and Charrow J: Neurofibromatosis type 1 in childhood. J pediatr. 116: 845-853, 1990.
- 8) Miowitz SA, Satwork, Gado M: High-Intensity Basal Ganglia Lesions on T-1, Weighted MR Images in Neurofibromatosis. AJNR. 10:1159-1163, 1989.
- 9) Parry DM, Eldridge R. Laisar-Kupfer MI, et al Neurofibromatosis 2 (NF2) clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. Am J Med Genet 52: 450—461, 1994.
- 10) Senuelie, Altinors N, Kars Z: Association of Von Recklinghausen. Neurofibromatosis and Aqueduct stenosis, Neurosurgery, 24: 99-101, 1989.
- 11) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993) ed. 10 Neurol Med Chir 40 (Supply) -106, 2000.
- 12) Tonsgard, J.H. Clinical Manifestations and Management of Neurofibromatosis Type 1. Seminars in Pediatric Neurology, volume 13, 2-7, 2006.