

# Neurofibromatosis tipo 1 con tumor espinal y siringomielia holocordal: Ilustración con un caso clínico

## *Neurofibromatosis type 1 and spinal tumor with holocord syringomyelia: A case illustration*

Carrillo-Pérez Diego Luis,\* De la Mora-Molina Héctor,\*  
Rubalcava-Ortega Johnatan,\*\* Cosme-Labarthe Juan,\*\* Chiquete Erwin\*\*\*

\* Departamento de Medicina Interna.  
\*\* Departamento de Radiología eImagen.  
\*\*\*Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional  
de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México.

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es el síndrome neurocutáneo más común. Su asociación con tumores espinales es frecuente, sin embargo, la coexistencia con siringomielia holocordal en el contexto de NF1 nunca antes ha sido documentada. Exponemos aquí el caso de esta infrecuente conexión.

**CASO CLÍNICO:** Un hombre de 19 años de edad con diagnóstico de NF1 se presentó con alteraciones de la función urinaria, dolor en miembro pélvico derecho, parestesias en miembro pélvico izquierdo, ataxia sensitiva e hipoestesia en silla de montar. Se integró un síndrome medular incompleto con un nivel sensitivo T8, una vez que se identificó en el examen físico implicación de cordones posteriores, de haz espinotalámico y en mucho menor grado de la vía corticoespinal. Se practicó IRM de columna vertebral, donde se identificó una lesión intramedular de aspecto sólido desde los niveles medulares T2 a T6, y sorprendentemente se evidenció una cavidad siringomiélica multilobulada desde C2 hasta el cono medular, además de múltiples neurofibromas de aspecto plexiforme hacia las emergencias y trayecto de raíces de nerviosas sacrococcígeas. En la IRM se pudieron advertir cambios pre-siringomiélicos hacia la unión bulbo medular. Se realizó resección de la lesión intramedular, y el estudio histopatológico fue compatible con neurofibroma atípico.

**CONCLUSIÓN:** El presente caso ilustra la asociación de NF1 con tumores intramedulares que condicionan siringomielia holocordal secundaria. Además, se pudo documentar la llamada mielopatía presyrinx, lo que apoya a la hipótesis compresiva y de alteración del flujo del LCR como la etiopatogenia de la formación de esta cavidad medular.

**Palabras clave:** Neoplasias de la vaina del nervio, neurofibromatosis tipo 1, siringomielia, tumores espinales.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common neurocutaneous syndrome. The association of NF1 with spinal tumors is common; however, the coexistence with holocordal syringomyelia in the context of NF1 has never been documented. Herein we report the case of this rare connection.

**CASE REPORT:** A 19-year-old man diagnosed with NF1 presented with altered urinary function, pain in the right lower limb, left lower limb paresthesias, sensory ataxia and saddle hypoesthesia. Incomplete cord syndrome was integrated with T8 sensory level, since it was identified involvement of the posterior columns, spinothalamic tract and to a much lesser degree of corticospinal tract on physical exam. MRI of the spine showed an intramedullary lesion of solid appearance from T2 to T6 cord levels, and surprisingly, a large multilobulated syrinx was evidenced from C2 to the conus medullaris, as well as multiple neurofibromas of plexiform appearance into the emergencies of sacrococcygeal nerve roots. On MRI could also be evidenced presyrinx changes into the medulla-cord junction. Resection of the intramedullary lesion was performed, and histopathological analysis was consistent with atypical neurofibroma.

**CONCLUSION:** This case illustrates the association of NF1 with intramedullary tumors leading to secondary holocordal syringomyelia. It was also documented the so-called presyrinx myelopathy, which supports the hypothesis of compression and alteration of the CSF flow as the pathogenesis of the spinal cord cavity formation.

**Key words:** Neoplasms of the nerve sheath, neurofibromatosis type 1, syringomyelia, spinal tumors.

**Correspondencia:** Dr. en C. Erwin Chiquete.

Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, México, D.F. C.P. 14000, Correo electrónico: erwinchiquete@hotmail.com

Artículo recibido: Noviembre 20, 2014.

Artículo aceptado: Enero 11, 2014.

## INTRODUCCIÓN

**L**a neurofibromatosis tipo 1 (NF1) fue descrita por primera vez en 1882 por el patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen con una serie de pacientes con lesiones cutáneas y tumores del sistema nervioso central y periférico.<sup>1,2</sup> Constituye el síndrome neurocutáneo más frecuente, con una incidencia aproximada de 1 por cada 3,000 a 3,500 nacidos vivos.<sup>3</sup>

Es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante con alta penetrancia y una gran variabilidad en su expresión clínica. En 30 a 50% de los casos corresponden a mutaciones *de novo*. En 1990 se identificó que esta enfermedad es resultado de la mutación o delección del gen supresor de tumores NF1, en el brazo largo del cromosoma 17, que codifica la proteína neurofibromina.<sup>4-6</sup> El diagnóstico de la NF1 se basa en la presencia de por lo menos dos de los criterios establecidos por la *National Institute of Health Consensus Development Conference* en 1988 (*Tabla 1*).

Los pacientes con NF1 tienen 10% de riesgo de desarrollar a lo largo de su vida sarcomas altamente agresivos conocidos como tumores malignos de la vaina del nervio periférico (TMVNP), que se originan típicamente de neurofibromas plexiformes.<sup>7</sup> Los pacientes con TMVNP comúnmente se presentan con dolor y déficits neurológicos. El estándar de tratamiento consiste en la excisión quirúrgica con radioterapia postoperatoria. Aun cuando este esquema no mejora las tasas de sobrevida, se asocia a un retraso en el tiempo de recurrencia local.<sup>8</sup>

La expectativa de vida se encuentra disminuida en promedio 15 años en pacientes con NF1. Los tumores malignos de la vaina del nervio (60%) y la vasculopatía (hipertensión arterial sistémica) son la causas más importantes de muerte temprana en individuos con este padecimiento.<sup>9</sup>

## CASO CLÍNICO

Hombre de 19 años de edad, sin antecedentes familiares de enfermedad neurológica o genética, con diagnóstico clínico de NF1 desde la infancia, y otros antecedentes relevantes para resección quirúrgica de neurofibromas en extremidades inferiores a la edad de cinco y 14 años, la última con trata-

miento concomitante con 28 sesiones de radioterapia en ambos miembros pélvicos (dosis acumulada 50.4 Gy). Inició su padecimiento más reciente en febrero de 2012, con incontinencia urinaria de urgencia, dolor en miembro pélvico derecho con limitación funcional para la marcha, parestesias en miembro pélvico izquierdo e hipoestesia en silla de montar. En la exploración física se documentó parálisis facial central derecha, hipoacusia neurosensorial derecha, hipoalgesia e hipopallestesia en extremidad superior derecha; además de arreflexia en extremidades inferiores, pero con un nivel sensitivo T8 con hipoalgesia y apalesthesia, además de discreta espasticidad en extremidad inferior izquierda. La fuerza de las extremidades inferiores era de 4/5 (MRC) y se apreció ataxia sensitiva, por lo que estableció el diagnóstico de síndrome medular incompleto en nivel torácico.

Se practicó IRM de columna vertebral, donde se identificó lesión sólida intramedular T2-T6, y sorprendentemente, una gran cavidad siringohidromielítica multilobulada desde C2 hasta el cono medular, y múltiples neurofibromas de aspecto plexiforme hacia las emergencias y trayecto de raíces de nerviosas sacrococcígeas (*Figura 1*). Además de la siringomielia holocordal, en la IRM se pudieron advertir cambios pre-siringomiélicos hacia la unión bulbomedular.

Con base en los hallazgos clínicos y radiológicos, y con la anuencia del paciente, se decidió realizar la resección de dicha lesión intramedular, con el objetivo de mejorar los síntomas y descartar proceso neoplásico. El estudio histopatológico fue compatible con neurofibroma atípico.

## DISCUSIÓN

La evidencia histórica más antigua fue descrita en el siglo XIII, pero no fue hasta 1882 que Von Recklinghausen publicó su artículo de referencia: “Sobre los múltiples fibromas de la piel y su relación con neuromas múltiples”,<sup>1</sup> que comenzó a ganar reconocimiento como un trastorno distinto. Se reconoce actualmente como una enfermedad de expresión clínica variable caracterizada por múltiples manifestaciones cutáneas (*Tabla 2*) y extracutáneas (*Tabla 3*), no rara vez afectando al sistema nervioso en forma de tumores espinales, tumores de la vaina de los nervios periféricos, meningiomas, neurinomas acústicos, y tumores de las raíces nerviosas profundas.<sup>10-13</sup>

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1. Se requieren la presencia de dos o más de los estos criterios.

1. Seis o más manchas café con leche del siguiente diámetro:
  - 5 mm antes de la pubertad.
  - 5 mm después de la pubertad.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. Pecas axilares o inguinales (signo de Cowden).
4. Glioma del tracto óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (harmatomas benignos iridianos).
6. Lesiones óseas típicas:
  - Displasia de esfenoides.
  - Displasia o adelgazamiento de la capa cortical de un hueso largo (pseudoartrosis).
7. Familiar de primer grado con neurofibromatosis tipo 1.

**Tabla 2.** Manifestaciones cutáneas en la neurofibromatosis tipo 1.

Comunes	Asociaciones reportadas
Manchas café con leche*	Xantogranulomas juveniles
Pecas axilares/inguinales (signo de Crowe)*	Tumores glómicos
Neurofibromas (piel o plexiformes)*	Melanoma
Hiperpigmentación generalizada	Máculas rojas-azules
	Máculas pseudoatróficas
	Nevos anemicus

\*Criterios de diagnóstico para neurofibromatosis tipo 1.

**Tabla 3.** Manifestaciones extracutáneas en la neurofibromatosis tipo 1.

Esqueléticas	Cardiovasculares
Escoliosis	Hipertensión arterial sistémica
Displasia de huesos largos o esfenoides*	Displasia vascular
Macrocefalia	Endocrinas
Talla baja	Pubertad precoz
Frente prominente	Feocromocitoma
Pectus excavatum	Gastrointestinales
Pseudoartrosis (especialmente de la tibia)	Estreñimiento
Neurológicos/Psicológicas	Tumores del tracto gastrointestinal estromal
Cefaleas	Neoplasias asociadas
Déficit de atención e hiperactividad	Leucemia mielomonocítica juvenil
Astrocitomas	Tumores malignos de la vaina del nervio periférico
Crisis convulsivas	
Oftalmológicas	
Nódulos de Lisch *	
Glioma óptico*	

\* Criterios de diagnóstico para neurofibromatosis tipo 1.

La asociación entre la NF1 y los tumores espinales intra o extradurales no está bien establecida, es decir, no se conoce de manera precisa la frecuencia y variedad de estos tumores en las distintas poblaciones.<sup>14</sup> La NF1 se ha asociado con múltiples tumores del SNC, sin embargo, la asociación entre NF1 y tumores de la médula espinal intramedulares tampoco ha sido completamente establecida.<sup>15</sup> Los tumores espinales son observados en aproximadamente 40% de los pacientes con NF1, y forman parte de dos subgrupos: 1) NF1 con criterios diagnósticos clásicos y expresión pobre de tumores espinales; 2) Pacientes con pocos estímulos de NF1, pero múltiples tumores espinales bilaterales, una entidad recientemente conocida como neurofibromatosis espinal.<sup>16,17</sup>

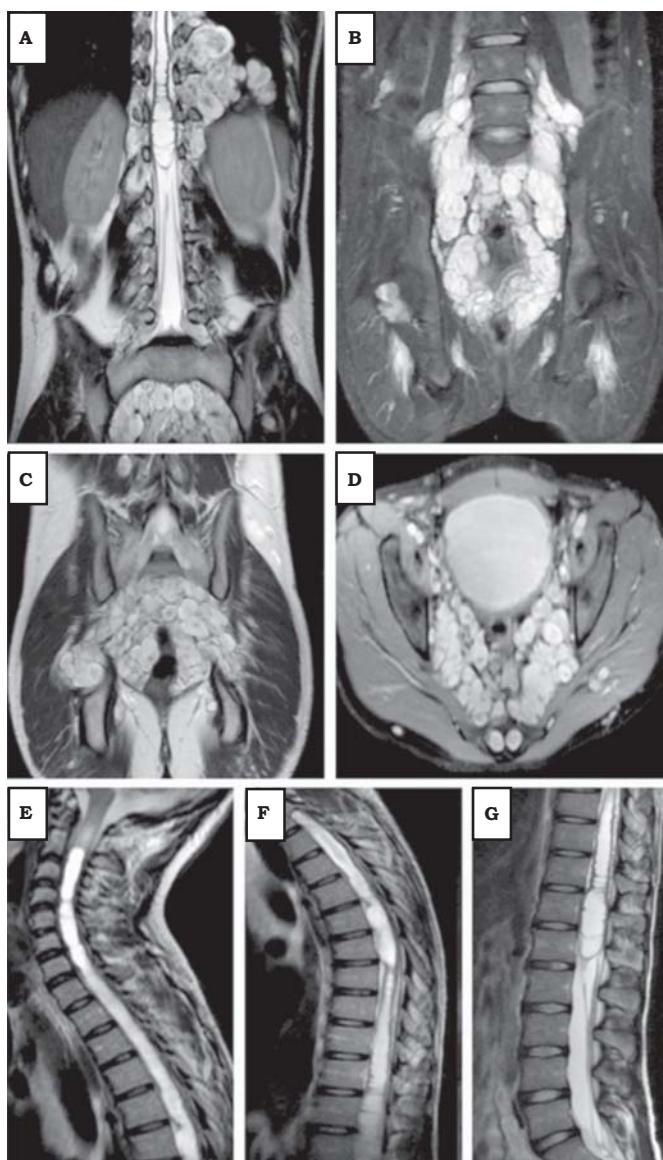
La frecuencia de las manifestaciones neurológicas se incrementa con la edad, y son más frecuentes durante la segunda a tercera década de la vida. En los casos de irresecabilidad, la opciones son limitadas, ya que no existe tratamiento quimioterapéutico efectivo para neurofibromas plexiformes. Así, rapamicina, imatinib, sorafenib, inferferón han formado parte del arsenal terapéutico empleado para esta entidad con resultados poco alentadores.<sup>18</sup>

Los neurofibromas pueden aparecer en cualquier localización, aunque clásicamente se localizan en piel o son subcutáneos, así como también en raíces nerviosas espinales.<sup>19</sup> Cuando existen neurofibromas espinales, éstos son sintomáticos en menos de 2% de los pacientes.<sup>17</sup> La mayoría

de los tumores espinales en NF1 son intraforaminales, y menos frecuentemente son intraespinales extramedulares e intramedulares. Cuando son sintomáticos se manifiestan por dolor, afección sensitiva y debilidad, lo que refuerza la importancia de considerar tumores espinales en pacientes con NF1 con dolor musculoesquelético o déficits neurológicos focales que sugieren afección medular.<sup>16,17</sup>

En realidad pocos estudios han evaluado la incidencia de tumores espinales en pacientes con NF1. Thakkar, *et al.*<sup>20</sup> reportaron una incidencia de 96 y 40% en pacientes sintomáticos y asintomáticos, respectivamente. La asociación de gliomas intramedulares con NF1, aunque es rara, se ha reportado para astrocitomas desde bajo grado hasta anaplásicos y glioblastoma multiforme.<sup>16,17</sup> La asociación con ependimomas, aunque se ha descrito para NF1,<sup>21</sup> parece ser más frecuente en la NF2.<sup>22-24</sup>

En nuestro caso fue sorpresivo el hallazgo de la siringomielia, ya que el síndrome clínico que pudimos documentar no era el de un centromedular, pues existía alteración franca de cordones posteriores y exteroceptivo en región sacra sin un claro “nivel suspendido”. Son pocos los casos en los que se ha reportado la asociación de siringomielia con NF1.<sup>25-28</sup> Aún quedan por determinarse los mecanismos etiopatogénicos que median la formación de cavidades siringomiélicas, como ocurrió en nuestro paciente; aunque es bien conocida la formación de estas cavitaciones en pa-



**Figura 1.** Imágenes coronales potenciadas en T2 (**A**) y T2 con saturación grasa (fat-sat) (**B**) donde se identifican múltiples neurofibromas de aspecto plexiforme hacia las emergencias y trayecto de raíces nerviosas, así como en hueco pélvico y regiones proximales de ambos muslos. Imagen coronal en T2 (**C**) y axial en T1 con medio de contraste (**D**) que muestran la presencia de neurofibromas sacrococígeos y múltiples en pelvis de predominio hacia el retroperitoneo pélvico. Imágenes sagitales de columna cervical (**E**), torácica (**F**) y lumbar (**G**) potenciadas en T2 donde se identifica gran cavidad siringohidromielica multilobulada que se extiende desde C2 hasta el cono medular.

cientes con tumores intramedulares,<sup>29-24</sup> lo que sugiere que se trata de una consecuencia de la compresión crónica impuesta por la presencia de una masa intraespinal anormal, sumado quizás a una alteración en la circulación del LCR.<sup>33,34</sup> Alternativamente, se ha aducido una alteración del rafismo medular.<sup>26</sup> En todo caso, esta asociación parece ser más que meramente circunstancial.<sup>25-28</sup> Nuestro caso es congruente con la hipóte-

sis de que la siringomielia que coexiste con los tumores espinales es una cavidad que se origina a partir de una mielopatía compresiva con alteración distante del flujo de LCR, ya que se pudo ilustrar en este caso la llamada “mielopatía pre-sirinx”<sup>34</sup> hacia la unión bulbomedular.

## CONCLUSIONES

El presente caso ilustra la asociación de NF1 con tumores intramedulares que condicionan siringomielia secundaria, aquí en su máxima expresión, la llamada siringomielia holocordal.<sup>30</sup> Esto sustenta que podría existir una asociación causal entre la NF1 y la siringomielia como consecuencia de tumores intraespinales.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

El Dr. Chiquete declara haber recibido compensaciones por consultorías de las compañías Sanofi-Aventis, Ferrer Grupo, Genzyme y Novartis Farmacéutica. No existen potenciales conflictos de intereses para los otros autores, en este informe científico.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

## REFERENCIAS

1. von Recklinghausen FD. Über die multiplen fibrome der haut und ihre Beziehung zu den multiplen neuromen. Berlin: 1882; A Hirschwald.
2. Henneberg R, Koch M. Über centrale neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Acusticusneurome). Arch F Psychiatr 1903; 36: 251.
3. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet 1999; 89: 1-6.
4. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990; 62: 187-92.
5. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients [published erratum appears in Science 1990; 250: 1749]. Science 1990; 249: 181-6.
6. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations [published erratum appears in Cell 1990; 62: following 608]. Cell 1990; 62: 193-201.
7. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet 2002; 39: 311-4.
8. Gachiani J, Kim D, Nelson A, Kline D. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurg Focus 2007; 22: E13.

9. Zoller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 136-40.
10. Patel NB, Stacy GS. Musculoskeletal manifestations of neurofibromatosis type 1. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: W99-106.
11. Chan JW. Neuro-ophthalmic features of the neurocutaneous syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 2012; 52: 73-85.
12. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 1-14.
13. Widemann BC. Current status of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 322-8.
14. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009; 10: 508-15.
15. Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 247-53.
16. Lee M, Rezai AR, Freed D, Epstein FJ. Intramedullary spinal cord tumors in neurofibromatosis. *Neurosurgery* 1996; 38: 32-7.
17. Yagi T, Ohata K, Haque M, Hakuba A. Intramedullary spinal cord tumor associated with neurofibromatosis type 1. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 1055-60.
18. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 939-55.
19. Gerber PA, Antal AS, Neumann NJ, Homey B, Matuschek C, Peiper M, Budach W, Bölk E. Neurofibromatosis. *Eur J Med Res* 2009; 14: 102-5.
20. Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiology* 1999; 41: 625-9.
21. Cheng H, Shan M, Feng C, Wang X. Spinal cord ependymoma associated with neurofibromatosis 1: case report and review of the literature. *J Korean Neurosurg Soc* 2014; 55: 43-7.
22. Plotkin SR, O'Donnell CC, Curry WT, Bove CM, MacCollin M, Nunes FP. Spinal ependymomas in neurofibromatosis Type 2: a retrospective analysis of 55 patients. *J Neurosurg Spine* 2011; 14: 543-7.
23. Aguilera DG, Mazewski C, Schniederjan MJ, Leong T, Boydston W, Macdonald TJ. Neurofibromatosis-2 and spinal cord ependymomas: Report of two cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 757-64.
24. Lim BS, Park SQ, Chang UK, Kim MS. Spinal cord tanyctic ependymoma associated with neurofibromatosis type 2. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 922-4.
25. Ghosh P, Rothner A, Moodley M. Syringomyelia in Neurofibromatosis Type 1: True Association or Incidental Finding? (P07.141). *Neurology* 2012; 78: P07.141.
26. Cakmur R, Fadiloglu S, Pirnar T. Unusual association of neurofibromatosis Type 1 and idiopathic syringomyelia-bulbia-pontia. *Eur J Neurol* 1997; 4: 303-6.
27. Chakravarty A, Bhargava A, Nandy S. A patient with optic pathway glioma, scoliosis, Chiari type I malformation and syringomyelia: is it Neurofibromatosis type 1? *Neurol India* 2002; 50: 520-1.
28. Incecýk F, Ozlem HM, Altunbasak S. Optic pathway glioma, scoliosis, Chiari type 1 malformation, and syringomyelia in a patient with neurofibromatosis type 1. *J Neurosci Rural Pract* 2013; 4: S141-3.
29. Del Maestro M, De Paulis D, Ricci A, Di Cola F, Galzio R. Syringobulbia associated with posterior fossa meningioma: a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2014. [Epub ahead of print]
30. Borkar SA, Satyarthee GD, Sharma BS. Conus ependymoma with holocord syringomyelia. *Neurol India* 2009; 57: 353-4.
31. Szpak GM, Lewandowska E, Schmidt-Sidor B, Pasennik E, Modzelewska J, Stepień T, Zdaniuk G, et al. Giant cell ependymoma of the spinal cord and fourth ventricle coexisting with syringomyelia. *Folia Neuropathol* 2008; 46: 220-31.
32. Bouras TI, Kouyialis AT, Boviatsis EJ, Sakas DE. Symptomatic syringomyelia secondary to clinically obscure infratentorial tumour. *Br J Neurosurg* 2006; 20: 48-50.
33. Lonser RR, Butman JA, Oldfield EH. Pathogenesis of tumor-associated syringomyelia demonstrated by peritumoral contrast material leakage. Case illustration. *J Neurosurg Spine* 2006; 4: 426.
34. Fischbein NJ, Dillon WP, Cobbs C, Weinstein PR. The presyrinx state: is there a reversible myelopathic condition that may precede syringomyelia? *Neurosurg Focus* 2000; 8: E4.