

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

CASO CLÍNICO

RESUMEN

Samantha Tandazo, MD^a

^aMédico Residente Servicio de
Emergencia Hospital Basico
Arenillas

2020

La Neurofibromatosis Tipo 1, anteriormente denominada Enfermedad de Von Recklinghausen, es causada por un trastorno genético en el cromosoma 17. La incidencia es de 1 por 3 000 recién nacidos y la prevalencia de 1 por 50 000 habitantes. Clínicamente se caracteriza por la presencia de manchas color café con leche, neurofibromas cutáneos, alteraciones óseas y neurológicas.

Se presenta el caso clínico de una paciente femenina, 42 años sin antecedentes patológicos, que acudió al servicio de Urgencias con un cuadro clínico que orienta hacia patología musculo esquelética, los estudios de imagen de columna reportan imagen hipodensa, homogénea sugestiva de neurofibroma.

En función del cuadro clínico y estudios de imagen se establece el diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1.

La paciente fue derivada a un hospital de mayor complejidad para resolución quirúrgica. Durante el postoperatorio presentó insuficiencia respiratoria secundaria a Neumonía Nosocomial con posterior fallecimiento.

Conclusiones: Se reporta un caso clínico de neurofibromatosis con revisión bibliográfica del tema.

Palabras Clave: Neurofibromatosis, neurofibroma, manchas café con leche.

ABSTRACT

Neurofibromatosis Type 1, formerly known as Von Recklinghausen disease, is caused by a genetic disorder on chromosome 17. The incidence is 1 in 3,000 newborns and the prevalence is 1 in 50,000 inhabitants. Clinically it is characterized by the presence of café-au-lait spots, cutaneous neurofibromas, bone and neurological alterations.

The clinical case of a 42-year-old female patient with no pathological history is presented, who comes to the emergency department with a clinical picture that leads to musculoskeletal pathology. Spinal imaging studies report a hypointense, homogeneous image suggestive of neurofibroma. Establishing as a diagnosis based on the clinical picture and paraclinical studies Neurofibromatosis type 1.

The patient is referred to a more complex hospital for surgical resolution, which during the postoperative period produces respiratory failure secondary to Nosocomial Pneumonia with subsequent death. Conclusions: The present clinical case reports an unusual case of neurofibromatosis, with a bibliographic review on the subject.

Key Words: Neurofibromatosis, neurofibroma, café-au-lait spots.

DOI:
ORCID: 0000-0002-3940-2627
ISSN:

INTRODUCCIÓN

Probablemente, el primer caso de neurofibromatosis tipo 1 (NF 1) data de hace 2.500 años. Se describen como tumores de consistencia firme, inmóvil, con nudos en su interior, como si estuvieran relleno de aire, lo que nos haría pensar hoy en día en un neurofibroma plexiforme. En este contexto histórico se podría establecer un diagnóstico diferencial con la Dracunculosis, parásito común en Egipto que migra bajo la piel, pero no se cita en absoluto la presencia de ulceraciones o síntomas sistémicos. (1)

Rudolf Carl Virchow en 1847 describió el caso de múltiples miembros de una familia con neurinomas cutáneos, donde combinó su experiencia clínica con los conocimientos de sus investigaciones anatómicas y patológicas. Así, propuso una clasificación basados en la estructura y características histológicas, y no solamente en la observación clínica, dividiéndolos en verdaderos y falsos neurinomas. (1)

Von Recklinghausen fue el primero en utilizar el término **neurofibroma** para describir lesiones donde coexistían elementos

neurales y células del tejido conectivo. Esto fue la clave para utilizar el epónimo que lleva su nombre y haber sido considerado el líder de los patólogos del siglo XIX. (1) (2)

La neurofibromatosis es una enfermedad genética multisistémica, heredada de forma autosómica dominante, con alta variabilidad clínica, curso progresivo, implicación patogénica de la piel, sistema nervioso, huesos, sistema endocrino, y con un amplio espectro de hamartomas, tumores malignos y alteraciones congénitas. (3) (4)

Se han identificado tres clases de esta patología, clínica y genéticamente distintas, las mismas que se describen a continuación: neurofibromatosis tipos 1 y 2 (NF1 y NF2) y schwannomatosis.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1): Anteriormente conocida como enfermedad de Von Recklinghausen, es el tipo más común presentándose en 90% de los casos. Las características distintivas de la NF1 son múltiples máculas café con leche y neurofibromas. (5) (6)

TABLA 1.

CARACTERÍSTICAS DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Desde el nacimiento hasta los 2 años
Manchas café con leche, pseudoartrosis, displasia del ala esfenoidal, gliomas de la vía óptica, neurofibromas plexiformes (raramente)
De 2 a 6 años
Pecas axilares, nódulos de Lisch, gliomas de la vía óptica, otros tumores del SNC, problemas de aprendizaje o retraso del habla, neurofibromas plexiformes
6 a 10 años
Problemas de aprendizaje, trastornos por déficit de atención, escoliosis, neurofibromas plexiformes, mayor riesgo de otros tipos de cáncer (p. Ej., Rabdomiosarcomas), dolores de cabeza
Adolescencia
Neurofibromas subcutáneos y cutáneos, transformación maligna de neurofibromas plexiformes preexistentes, MPNST aislado, hipertensión
Edad adulta
Número creciente de neurofibromas cutáneos y subcutáneos, MPNST, hipertensión

SNC: sistema nervioso central; MPNST: tumores malignos de la vaina del nervio periférico.

El diagnóstico de NF1 se basa en la presencia de características clínicas específicas. A menudo no se requieren pruebas genéticas para hacer el diagnóstico, pero pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico en niños que no cumplen con los criterios de diagnóstico (Tabla 2) o solo muestran mácula café con leche y pecas axilares. (5)

TABLA 2.

TABLA 2. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE LOS NIH (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH: CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE) 1988 PARA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Deben estar presentes dos o más de las siguientes características clínicas:
• Seis o más máculas café con leche de más de 5 mm de diámetro mayor en individuos prepúberes y más de 15 mm de diámetro mayor en individuos postpúberes
• Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
• Pecas en las regiones axilar o inguinal
• Glioma óptico
• Dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch)
• Lesión ósea distintivo, como por ejemplo la displasia esfenoidal, o estrechamiento medular y engrosamiento cortical de la corteza del hueso largo con o sin pseudoartrosis
• Un pariente de primer grado (padre, hermano o descendencia) con NF1 según los criterios anteriores

NIH: Institutos Nacionales de Salud; NF1: neurofibromatosis tipo 1.

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1): patogenia, características clínicas y diagnóstico. 2020.

El diagnóstico diferencial se debe establecer con el Síndrome de Legius, patología caracterizada por la presencia de manchas café con leche, macrocefalia, baja talla y retraso del desarrollo; diferenciándose de la Neurofibromatosis por la ausencia de nódulos de Lisch, gliomas de la vía óptica, anomalías de hueso y neurofibromas. No obstante, aún se torna complejo el diagnóstico únicamente por los signos clínicos, puesto que existen otros trastornos caracterizados por múltiples manchas de color café con leche como el síndrome de Noonan con Lentiginosis (síndrome Leopard) y el síndrome de McCune-Albright. (10)

No existe un tratamiento específico para esta patología, por lo general está dirigido a la prevención y manejo de las complicaciones, las de predominio facial se pueden extirpar con un objetivo estético. En los neurofibromas solitarios, el tratamiento de elección es la cirugía. Cuando son numerosos generando deformidades, la ayuda psicológica desarrolla un papel importante para mejorar la calidad de vida del paciente. En cuanto al pronóstico, estas lesiones pueden sufrir una degeneración sarcomatosa a schwannoma maligno, en el 8-15% de los casos. (11)

La NF1 segmentaria es causada por un mosaicismo somático debido a una mutación en el gen NF1. Esto da como resultado que algunas células tengan dos genes NF1 normales y otras

con una variante patógena. Se han descrito casos raros de individuos que sólo tienen afectaciones de la línea germinal sin características somáticas aparentes. (5)

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es un síndrome de herencia dominante, relacionada con mutaciones del gen que se encuentra en el cromosoma 22, predispone a los individuos a múltiples tumores del sistema nervioso. Los más comunes son los schwannomas vestibulares bilaterales, meningiomas intracraneales y espinales.

Los tumores de la columna, incluidos los ependimomas intrínsecos, también son un componente destacado de esta afección. Las mutaciones en el gen NF2, que produce la proteína merlina o schwannina, son responsables de este síndrome. (12) (13)

Aunque originalmente se pensó que la NF2 era extremadamente rara, dos grandes estudios poblacionales, uno de Inglaterra y el otro de Finlandia, encontraron que la incidencia puede llegar a ser de 1 en 25.000. (12)

Los síntomas iniciales varían según la edad, con una media de presentación a los 20 años, en la infancia se suelen presentar problemas oculares, debilidad, dolor, mononeuropatía, tumores cutáneos y convulsiones. En los adultos, la pérdida de audición y el tinnitus son los síntomas más comunes. (12)

Las características clínicas más frecuentes de NF2 incluyen: (12)

LESIONES NEUROLÓGICAS

- Schwannomas vestibulares bilaterales, que generalmente se desarrollan a los 30 años de edad: 90 a 95 por ciento
- Schwannomas de otros pares craneales: 24 a 51 por ciento
- Meningiomas intracraneales: 45 a 77 por ciento
- Tumores espinales (tanto intramedulares como extramedulares): 63 a 90 por ciento
- Neuropatía periférica: hasta un 66 por ciento

LESIONES OCULARES

- Cataratas: 60 a 81 por ciento
- Membranas epirretinianas: 12 a 40 por ciento
- Hamartomas de retina: 6 a 22 por ciento

LESIONES CUTÁNEAS

- Tumores cutáneos: 59 a 68 por ciento

Los niños con NF2 a menudo tienen una presentación atípica, pero más grave. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de cualquier uno de los siguientes criterios. (12)

TABLA 3.

TABLA 3. CRITERIOS CLÍNICOS PARA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 (CRITERIOS REVISADOS DE MANCHESTER)

Cualquiera de los siguientes:
1. Schwannomas vestibulares bilaterales antes de los 70 años
2. Schwannoma vestibular unilateral antes de los 70 años y pariente de primer grado (no solo hermano) con NF2
3. Dos de los siguientes: meningioma, schwannoma no vestibular, ependimoma, catarata; y
<ul style="list-style-type: none"> • Familiar de primer grado con NF2 o • Schwannoma vestibular unilateral y prueba LZTR1 negativa *
4. Múltiples meningiomas y
<ul style="list-style-type: none"> • Schwannoma vestibular unilateral o • Dos de los siguientes: schwannoma no vestibular, ependimoma, catarata
5. Mutación del gen NF2 constitucional o patógeno en mosaico de la sangre o por la identificación de una mutación idéntica de 2 tumores separados en el mismo individuo

NF2: neurofibromatosis 2; LZTR1: cremallera de leucina como regulador de la transcripción 1.

LAS DIFERENCIAS CLAVE ENTRE NF1 Y NF2 INCLUYEN: (12)

- Los nódulos de Lisch (hamartomas elevados y pigmentados del iris) son característicos de NF1 y no se observan en cantidades significativas en NF2.
- Los schwannomas asociados con NF2 rara vez, o nunca, experimentan una transformación maligna en un neurofibrosarcoma (tumor maligno de la vaina del nervio periférico)
- Los tumores de la raíz espinal "con mancuernas" que se observan tanto con NF2 como con NF1 son schwannomas en NF2 y neurofibromas en NF1.
- La NF2 no está asociada con el deterioro cognitivo que se observa a menudo con la NF1. (12)

A pesar de la vigilancia del desarrollo de tumores en pacientes con NF2 y del manejo agresivo de cualquier anomalía que se detecte, la NF2 se asocia con una morbilidad sustancial y una supervivencia más corta. (12)

La schwannomatosis es una variante clínica y genéticamente distinta de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), caracterizada por múltiples schwannomas no cutáneos. (14)

Es un trastorno poco común, en una población del noroeste de Inglaterra, la prevalencia se estimó en 1 en 126.000. No se conoce predilección por género o raza. La edad media de diagnóstico es de aproximadamente 40 años. Las características de presentación más comunes son un tumor sintomático de la vaina nerviosa y dolor localizado que puede o no estar asociado con una masa discreta. (14)

Paciente femenina, 42 años, instrucción primaria, diestra, católica, sin antecedentes patológicos personales ni familiares relevantes, niega consumo de alcohol, tabaco, drogas.

Acudió al servicio de emergencias por presentar desde hace dos semanas cuadro clínico caracterizado por molestias músculo esqueléticas: mialgias, artralgias, lumbago y parestias de ambos miembros inferiores, que se incrementan con la actividad física y limitaban parcialmente la deambulaci3n; dicho cuadro cedía levemente a la ingesta de analgésicos.

Al examen físico consiente, orientada en tiempo espacio y persona, hidratada afebril, signos vitales dentro de parámetros normales, Escala de Glasgow 15. Se evidenciaron múltiples efélides menor a 0.5 cm, ocho manchas café con leche, aspecto multiforme de aproximadamente 3 – 5 cm, neurofibromas subcutáneos pequeños, blandos, movibles, no dolorosos en número de 27, diámetro aproximado entre 0,5 - 2 cm, dispersos en diferentes regiones: cuello, t3rax y abdomen respectivamente. (Gráficos 1, 2, 3, 4)



GRÁFICO 1: Se observan múltiples efélides, tres maculas hiperpigmentadas mayores a 5 mm de localización lumbar



GRÁFICO 2: Se observan múltiples neurofibromas móviles, de diferentes tamaños y maculas hiperpigmentadas mayores a 5 mm.

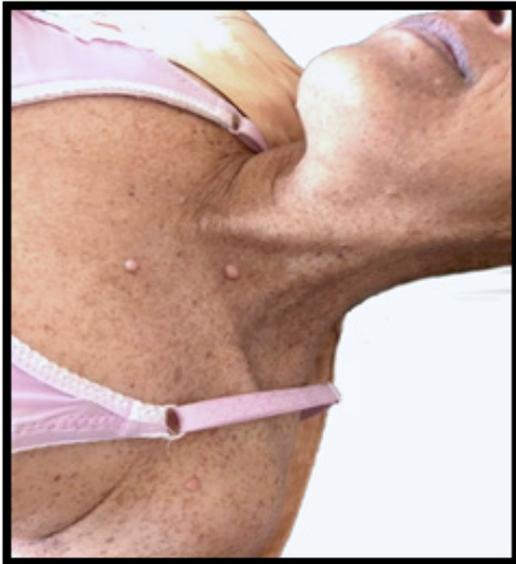


GRÁFICO 3: Se observa dos neurofibromas cutáneos en región supra e infraclavicular izquierda



GRÁFICO 4: Se observan 3 máculas hiperpigmentadas mayores a 5 mm acompañadas de múltiples neurofibromas

Refiere que desde la infancia presenta manchas "oscuras" en todo su cuerpo, que fueron filiadas como efélides, las mismas que no generaban molestias o síntomas, razón por la cual no buscó tratamiento médico en su momento, considerando que se trataba de algo normal, puesto que su progenitora también las presentaba.

En el contexto del cuadro clínico y examen físico, se solicitaron estudios complementarios:

biometría hemática, uroanálisis, química sanguínea, tiempos de coagulación; los mismos que no reportaron alteraciones. La resonancia magnética de columna dorsal reportó imagen hipointensa, homogénea localizada en área paravertebral, extramedular de etiología a determinar, sugestiva de neurofibroma, lo que explicaría la sintomatología musculoesquelética referida (Gráficos 5, 6).



GRÁFICO 5: masa hipointensa en área paravertebral a nivel de T7, T8

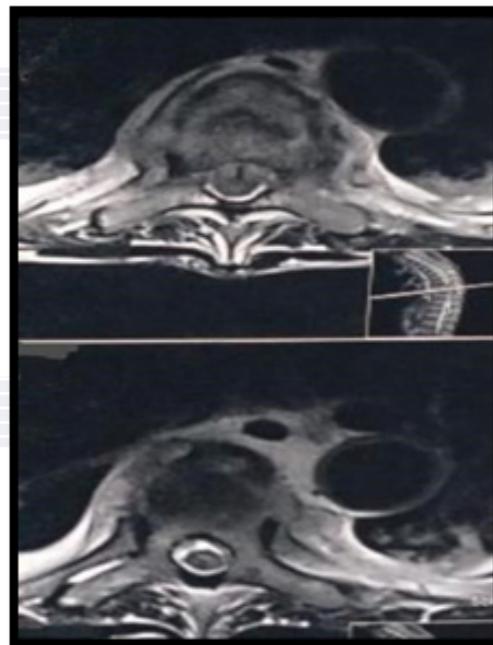


GRÁFICO 6: Se observa masa hipointensa extramedular a nivel de T7, T8

Frente a los hallazgos de imagen, el cuadro clínico orientado a patología musculo esquelética, los antecedentes de efélides y neurofibromas presentes desde la infancia y en su progenitora, se establece el diagnóstico clínico de Neurofibromatosis tipo 1 según la National Institutes of Health: Consensus Development Conference 1988 (Tabla 2).

Durante la estancia hospitalaria se abordó a la paciente con analgesicoterapia, antiinflamatorios, corticoides con leve mejoría del cuadro

clínico. Se interconsultó a Traumatología quien sugirió manejo quirúrgico por servicio de Neurocirugía, ante la limitada capacidad resolutive en la casa hospitalaria inicial, se decidió referencia a hospital de mayor complejidad para manejo por especialidad competente, en el postoperatorio paciente presentó dificultad respiratoria severa, que ameritó ingreso a Unidad de Cuidado Intensivos, paciente presentó Neumonía asociada a ventilación mecánica lo que provoca el fallecimiento.

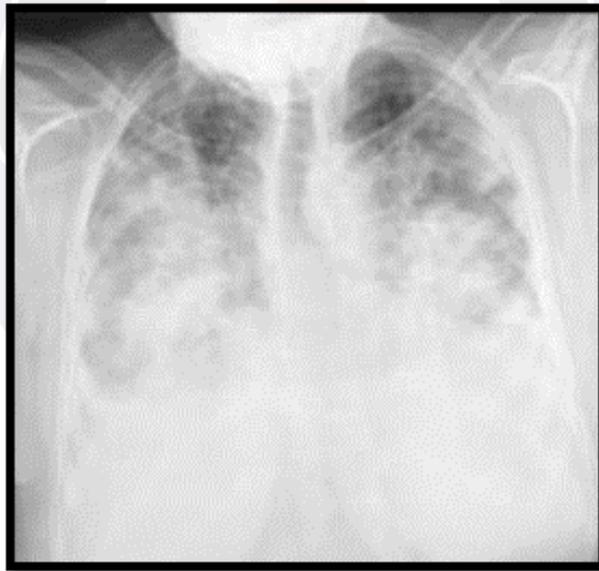


GRÁFICO 7: Neumonía nosocomial secundaria a uso de ventilador mecánico.

DISCUSIÓN

Las neurofibromatosis (NF) forman un grupo de 3 trastornos relacionados, pero genéticamente distintos del sistema nervioso, que se heredan de forma autosómica dominante, y que causan tumores de las células de la neuroglia. En la clasificación de las NF, diferenciamos: Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen (NF1), Neurofibromatosis tipo 2 (NF2), Schwannomatosis (13)

El diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es generalmente sencillo cuando se siguen las pautas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) para lo cual deben estar presentes dos o más criterios ya mencionados; nuestra paciente cumple con 2 criterios de diagnóstico clínico (manchas café con leche y neurofibromas cutáneos); sin embargo, es posible que con estos hallazgos clásicos no acudan primero a un dermatólogo, como sucede en este caso presentado. (16)

Hasta el 15 % de la población normal presenta una a tres máculas café con leche; sin embargo, la presencia de seis o más máculas café con leche son sugestivas de NF1. Un estudio retrospectivo utilizó la edad y el número o tipo de máculas café con leche en el momento de la presentación para determinar el riesgo de presentar NF1. (5)

Los neurofibromas pueden aparecer como crecimientos focales o extenderse longitudinalmente a lo largo de un nervio e involucrar múltiples fascículos. Estos últimos se conocen como neurofibromas plexiformes. Los neurofibromas pueden localizarse en la piel (neurofibromas cutáneos), a lo largo de nervios periféricos debajo de la piel o en las raíces nerviosas adyacentes a la columna. (5)

La paciente en mención es de sexo femenino, lo que se contrasta a la publicación realizada por Fuentes Rodríguez y Paz Miller quienes sustentan que la neurofibromatosis predomina en el sexo masculino (17)

Ramírez, Pardo y Mendieta mencionan en su artículo publicado en el 2019 que las manchas color café con leche en su paciente se presentaron a partir de los 17 años, no obstante, en la presente revisión presenta efélides y neurofibromas desde la niñez (9)

Un estudio realizado en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba en el 2014, presenta similares resultados al presente caso clínico, donde la sintomatología que motiva la consulta es de carácter osteomuscular, secundario a lesión radicular compresiva. (8)

CONCLUSIONES

Al término del presente reporte de caso clínico se puede concluir que:

- La neurofibromatosis tipo 1 es la más frecuente de las genodermatosis y debe ser sospechada en base a los criterios clínicos establecidos.
- Se logró establecer el diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1, mediante los hallazgos imagenológicos y en base a los criterios clínicos NIH.
- La presentación clínica de la paciente es típica, presentando desde la niñez manchas café con leche, neurofibromas, que progresó a molestias de carácter osteomuscular, generado por el efecto de masa que ejerce el tumor de localización paravertebral.
- No existe un tratamiento específico hasta el momento, sin embargo, el abordaje multidisciplinario en función de la sintomatología, facilita la calidad de vida del paciente.

RECOMENDACIONES

- Facilitar el diagnóstico temprano, enfatizando en el examen físico, puesto que, al obviar las manifestaciones clínicas, puede repercutir en complicaciones neurológicas, oftalmológicas, musculoesqueléticas, óseas, etc.
- Educar a los pacientes y familiares sobre el impacto físico y psicológico de esta patología.
- Brindar asesoramiento psicológico a los pacientes que presentan Neurofibromatosis, puesto que es un trastorno genético de herencia autosómica dominante y su tratamiento es integral.
- Continuar con la educación médica continua a través de la investigación, actualización de conocimientos, revisión de casos obteniéndose como beneficio el diagnóstico temprano y manejo oportuno en los pacientes.

AGRADECIMIENTO

Es menester realizar un agradecimiento especial, al director del Hospital Dr. Said Ochoa, por la autorización para la publicación del presente caso clínico, departamento de estadística por su colaboración con la documentación y acceso a la historia clínica, a la paciente por su consentimiento y predisposición fotográfica. Al Dr. Freddy Guevara, especialista en Cirugía Plástica por la revisión y paciencia previa a la publicación.

CONFLICTO DE INTERES

La autora del presente reporte de caso clínico, declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA

Email: samishell@hotmail.com

Email: editor@revistafecim.org

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Pelegay J. Apuntes sobre la historia de la neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen). *Piel*. 2006 Jan; 22(1).
2. Fares Y, Georges H. Neurofibromatosis tipo 1 Y 2 (Características Clínicas y Manejo). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*. 2008; LXV(583).
3. Del Rio J, Hernandez M, Montes J. Fármacos candidatos para tratamiento de neurofibromas plexiformes inoperables. Mexico: Centro Especializado en Neurocirugía y Neurociencias, Departamento de Neurocirugía; 2019.
4. Suárez Fernández R, Trasobares L, Medina S, García Rodríguez M. Neurofibromatosis. *Medicina Integral*. 2001; 38(2).
5. Korf BR, Lobbous M, Metrock LK. [UpToDate].; 2020 [cited 2020 10 22. Available from: https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis/print?search=neurofibromatosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
6. Ramirez T, Guerrero L, Lacosta J. Neurofibromatosis tipo I. Presentación de un caso. *Revista Información Científica Scielo*. 2019 Mayo; 98(3).
7. Gomez M, Batista O. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y su diagnóstico molecular como estrategia de diagnóstico diferencial. *Revista Médica de Chile*. 2015; 143.
8. Orozco A, Ruiz R, Linares T. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) revisión y presentación de un caso clínico. *Avances en Odontología*. 2005; 21(5).
9. Gareth Evans D. [UpToDate].; 2020 [cited 2020 10 22. Available from: https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-2?search=neurofibromatosis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3].
10. Pérez-Grau M, Miró N, Prades J, Vergés J, Lareo S, Roca-Ribas F. Neurofibromatosis tipo 2. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2009 Dec; 61(4).
11. Yohay , Bergner. [UpToDate].; 2020 [cited 2020 10 22. Available from: https://www.uptodate.com/contents/schwannomatosis?search=neurofibromatosis&topicRef=5206&source=see_link].
12. Boyd P, Korf B, Theos A. [PubMed].; 2009 [cited 2020 10 22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716546/>].
13. Fuentes J, Paz A, Lopez E. Neurofibromatosis Invasora Transtoracica. ; 2010.
14. Ramirez C, Pardo A, Mendieta C. Neurofibromatosis tipo 1: Reporte de caso. *Revista Médica Ocronos*. 2029 Abril.
15. Gomez O, Correa M, Rodriguez M. Neurofibromatosis de tipo 1 en un adulto joven. *MEDISAN*. 2014; 4(18).
16. Guevara A, Rodriguez N. A proposito de un diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1- Enfermedad Von Recklinghausen. *Revista Científica del Instituto Nacional de Salud*. 2019; 2(1).
17. Arenas Guzmán R. Neurofibromatosis. In Bernal Pérez M, editor. *Arenas: Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. México: McGraw Hill; 2015. p. 306.
18. Juca C, Nagua E, Orellana C. Neurofibromatosis Tipo 1: A propósito de un caso. *Revista Médica Ocronos*. 2019 Enero 30.