

Neurofibromatosis tipo-1 asociada a tumor maligno de las cubiertas de los nervios periféricos

Neurofibromatosis type-1 associated to malignant peripheral nerve sheath tumor

Julio Ramírez-Erazo¹, Gustavo Wong-Gutiérrez², Víctor Mechán-Méndez³, Carlos Durand⁴, Gustavo Cerrillo⁵, Guillermina Ballena⁶, Víctor E. Chian⁷, Olenka Alcas⁸

RESUMEN

Varón de 24 años, natural de Lima, que desde hace tres años padece de limitación funcional de los miembros inferiores a predominio izquierdo, dolor abdomino-pélvico crónico, incremento del número y tamaño de manchas dérmicas y nódulos subcutáneos. Al examen físico: presencia de manchas café con leche, nódulos subcutáneos generalizados, pecas en ambas axilas e ingles y nódulos de Lisch en ambos iris. La resonancia magnética nuclear descubrió un incremento del volumen de las raíces y trayectos de los nervios D12-S2, un tumor hipodenso que desplazaba la cola del páncreas hacia adelante, infiltración tumoral del músculo psoas y hueso iliaco izquierdo; además, un tumor multinodular presacro-coccígeo. La biopsia de un nódulo cervical subcutáneo demostró neurofibromatosis plexiforme benigna. La biopsia del tumor presacro-coccígeo reveló la existencia de un tumor maligno de las vainas de los nervios periféricos (MPNST). Mientras se planeaba una resección quirúrgica tumoral y radioquimioterapia, el paciente falleció.

PALABRAS CLAVE. Neurofibromatosis tipo-1, neurofibromatosis espinal, tumor maligno de las vainas de los nervios periféricos, nódulos de Lisch, manchas café con leche, enfermedad de von Recklinghausen.

ABSTRACT

A 24 year-old male, born in Lima, that suffers of functional limitation of lower limbs since 3 years ago, chronic abdominopelvic pain, increase in number and size of dark skin spots and subcutaneous nodules. The physical examination discovered widespread café-au-lait skin spots and subcutaneous nodules, freckles in armpits and inguinal areas, and Lisch nodules in both irises. Magnetic resonance images discovered enlargement of roots and shafts of D12-S2 nerves, an hypodense tumor that displaced forward the

pancreas tail, a tumoral infiltration of psoas muscle and left iliac bone; besides, a multinodular tumor in the pre sacrum-coccyx area. The biopsy of a subcutaneous cervical nodule revealed a benign plexiform neurofibromatosis. A biopsy of the pre sacrum-coccyx tumor disclosed a malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). While planning surgical resection and radio-chemotherapy, the patient died.

Key words: Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), neurofibromatosis type 1 (NF-1), Lisch nodules, café-au-lait skin spots, spinal neurofibromatosis, von Recklinghausen's disease.

1. Profesor asociado de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Servicio de Medicina, Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) de Lima.
2. Servicio de Neurología, HNDM.
3. Profesor principal de Medicina de la UNMSM, Servicio de Hematología, HNDM.
4. Jefe del Servicio de Oftalmología, HNDM.
5. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica, HNDM.
6. Servicio de Radiología, HNDM
7. Servicio de Urología, HNDM
8. Estudiante de Medicina, UNMSM.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) es una alteración autosómica dominante que afecta a varones y mujeres con una prevalencia de uno de cada 2 500 a 3 300 nacidos vivos.^{1,2} En el 30% de los casos, la enfermedad es descubierta cuando el paciente es examinado por otros motivos. El diagnóstico de NF-1 requiere de un conjunto



de signos y síntomas.^{1,2} Los neurofibromas son tumores de las cubiertas de los nervios periféricos (células de Schwann, fibroblastos, células perineurales y axones, inmersos en una matriz extracelular),^{3,4} con excepción de los tumores del nervio óptico, afectos a combinaciones de astrocitos y fibroblastos. La predominancia de fibroblastos o células de Schwann decide los diagnósticos de neurofibromas o schwannomas.^{1,2} Los pacientes con NF-1 tienen un riesgo de entre 8 y 13% de devenir en tumores malignos de las cubiertas de los nervios periféricos (TMCNP).⁵⁻¹⁰

Se presenta este caso, por el curso infrecuente de la NF-1.

REPORTE DE CASO

Varón de 24 años, nacido en Lima, en regular estado general, que desde hace tres años percibió una discreta limitación funcional de los miembros inferiores, y un tumor de 2 x 3 cm en el área subclavicular izquierda, doloroso a la palpación profunda. Dos meses después apareció un segundo tumor en la axila del mismo lado. Luego, aparecieron un tercer y cuarto tumores, en las áreas externa e interna del muslo derecho, respectivamente. En los últimos dos años, notó discreta debilidad del miembro inferior izquierdo y dolor, lo que le produjo limitación funcional para realizar sus actividades diarias y deportivas (antes, jugaba fútbol semanalmente). Por lo que se automedicó diclofenaco/acetaminofeno 25 mg/500 mg, condicional al dolor, con remisión parcial de las algias. Desde hace un año, presentó dolor abdominopélvico y presencia de otro tumor en la axila derecha, que era doloroso a la palpación.

Desde hace seis meses, se agregó dolor abdominopélvico de tipo cólico, de prevalencia nocturna, severo, persistente, irradiado al área proximal de los miembros inferiores y más intenso en la posición de sentado. Se acentuó la debilidad de los miembros inferiores y se incrementó el número y tamaño de las manchas dérmicas café con leche y los nódulos tumorales subcutáneos. En los dos últimos meses, aparecieron dos nuevos nódulos tumorales en el muslo derecho. El dolor abdominopélvico se tornó refractario a la mayoría de analgésicos comunes y se agregaron náuseas posprandiales, disuria, dolor coccígeo, hiporexia y pérdida de peso. No hubo disfunción de esfínteres. Tuvo su última relación sexual 45 días atrás, sin problemas de erección o eyaculación. Fue internado, se le realizó la biopsia de un nódulo subcutáneo y se diagnosticó neurofibromatosis tipo 1 (NF-1).

En cuanto a sus funciones biológicas, el apetito estaba disminuido; el sueño interrumpido por el dolor; peso de 53 kg (había disminuido 8 kg en los últimos 8 meses). Como antecedentes se encontró historias personal y



Figura 1. Múltiples pecas y nódulo neurofibromatoso en la axila y la región subclavicular derechas.

familiar de manchas café con leche. Presencia de tres manchas café con leche abdominales (menores de 0,6 cm), al nacer. Tras aprender a caminar al año de edad, dejó de hacerlo a los 1,5 años, sin causa determinada, aunque mejoró con terapia física. A los 6 años, dolor en ambos muslos, por lo que deja de realizar educación física. Primera relación sexual a los 18 años. Cinco hermanos: hermanas de 25 y 29 años que no ostentan manchas café con leche; un hermano, con dos manchas café con leche en el abdomen, murió a los 16 meses de edad; un hermano de 27 años tiene dos manchas café con leche estacionarias en el abdomen. El paciente tiene un hijo de seis meses, sin manchas café con leche. Padre de 54 años, con manchas café con leche en la cara y pecas en las axilas. Madre de 48 años padece de dislipidemia.

Examen físico: presión arterial, 120/80 mmHg; pulso, 110/min; respiraciones, 20/min; temperatura oral, 36,5 °C. Despierto, parcialmente orientado en tiempo, espacio y persona; leptosómico, regular estado de nutrición e hidratación. Piel: pecas en axilas e ingles;

múltiples manchas café con leche en tórax, abdomen, dorso, área lumbar, muslos y rodillas, de 0,5 a 7,5 cm de diámetro; hiperpigmentación de labios, antebrazos y rafe testicular; múltiples nódulos subcutáneos (1 a 6 cm), en regiones subclavicular y axilar, muslo derecho y área poplíteica izquierda, blandos, de bordes definidos, no adheridos, irregulares y dolorosos a la palpación profunda. Múltiples adenopatías en las regiones cervical, inguinal y poplíteica, blandas y dolorosas a la palpación. No atrofia muscular. Cráneo normocéfalo. Tórax, corazón, genitourinario y vascular periférico normales. Abdomen simétrico, resistente a la palpación profunda en área circundante a la cicatriz umbilical; dolor severo a la presión en hipogastrio; altura hepática, 12 cm. Sistema nervioso: test de Folstein 27 (orientación, -1; atención, -2); nervios craneales y fondo de ojo normales; pupilas, de 3 mm, isocóricas y fotorreactivas; bipedestación y marcha normales; leve paresia, 4+/5+, a nivel del músculo psoas izquierdo; fuerza muscular segmentaria en resto del cuerpo normal; hipoalgesia con distribución S4-S5 y coccígea; sensibilidad normal en el resto del cuerpo; reflejo cutáneo abdominal inferior izquierdo disminuido; reflejo aquiliano izquierdo ausente; no Babinsky; leve rigidez de nuca.

Exámenes auxiliares: hemoglobina, 13,1 g/dL; hematocrito, 38,9%; volumen globular medio (VGM), 90,9 fL; concentración media de hemoglobina (CMH), 31,2 pg; leucocitos, 11 150/mm³ (segmentados, 73%; eosinófilos, 3%; linfocitos, 17%; monocitos, 3%); plaquetas, 309 000/mm³. Glucosa, 86 mg/dL; DHL, 379 U/L; creatinina, 0,6 mg/dL; tiempo de protrombina (TP), 15, 3"; tiempo de tromboplastina parcial (TTP), 53,5".

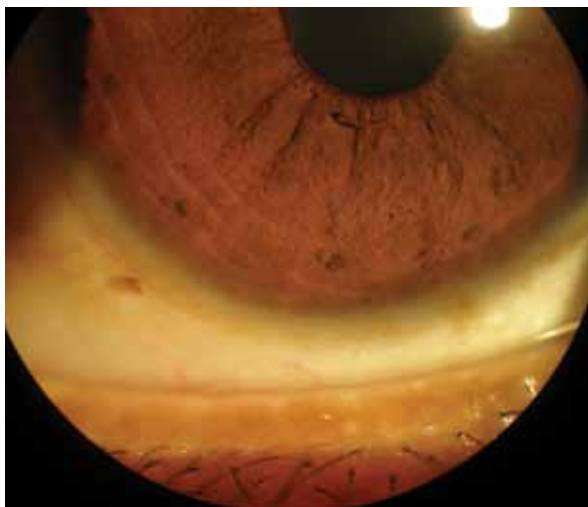


Figura 2. Múltiples nódulos de Lisch.

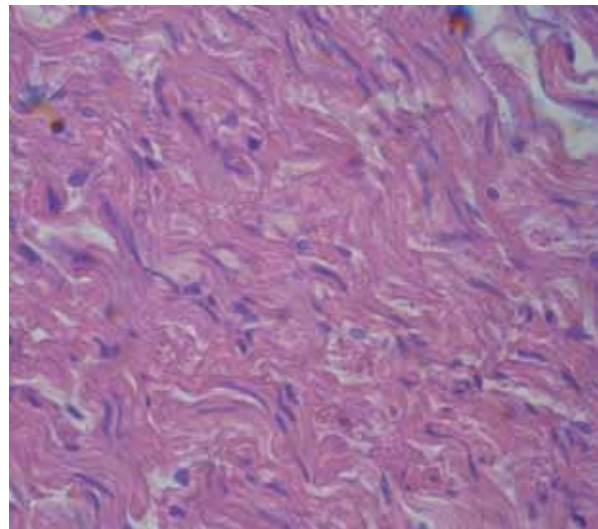


Figura 3. Histología de neurofibroma cervical: estroma mixoide, núcleos de células redondas y fusiformes; fondo de fibras neurales fusiformes.

Transaminasas y fosfatasa alcalina normales; proteínas totales, 7,1 g/dL; albúminas, 4,1 g/dL. Anticuerpos a VIH I y II, rubéola, citomegalovirus y HBsAg no reactivos; urocultivo negativo. Radiografía de tórax: engrosamiento apical pleural y bilateral; enfisema en bases pulmonares. Radiografía de columna lumbar: escoliosis dorsolumbar de concavidad izquierda.

Biopsia de nódulo cervical: neurofibroma colagenizado. Inmunohistoquímica: proteína S-100 +++.

Biopsia de tumor presacroccígeo: neoplasia maligna mesenquimal, extensas áreas de necrosis, atipia

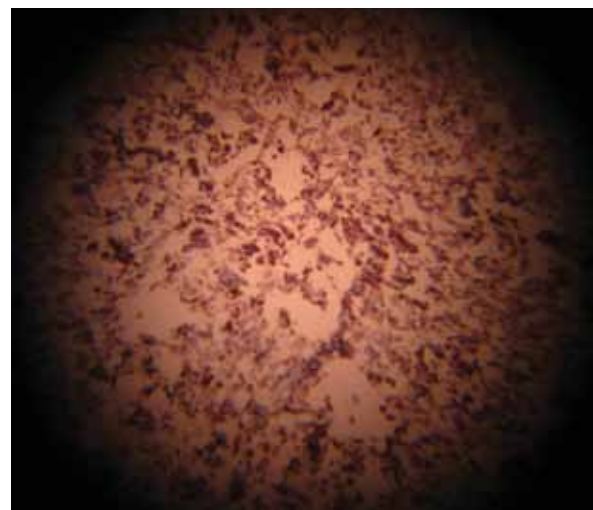


Figura 4. Proteína S-100 de neurofibroma cervical: ++.



marcada. Inmunohistoquímica: proteína S-100, +++; Ki-67, 40% (tumor maligno de las vainas de los nervios periféricos); grado histológico G3 (NCI).

Tomografía espiral multicorte (TEM) de abdomen total, con y sin contraste: cola del páncreas desplazada hacia delante, por lesión hipodensa, proliferativa, hipocaptadora, con centro cálcico de bordes definidos, no infiltrantes; vejiga, desplazada hacia delante por lesión proliferativa multinodular de 5 cm de diámetro con efecto de masa sobre el recto; múltiples nódulos hipodensos emergiendo de forámenes lumbosacros, que infiltran al psoas y el hueso iliaco izquierdo.

Resonancia magnética de columna lumbosacra, con gadolinio: tumor voluminoso, lobulado de contornos lisos con baja señal en T1 y alta en zonas periféricas; hipointensidad en T2; en el área presacra, se aprecian múltiples nódulos asimétricos, el mayor emerge del agujero sacro derecho (S2) y erosiona tejido óseo, sin infiltrarlo; pérdida de lordosis lumbar.



Figura 5. Tumor maligno de las cubiertas de los nervios periféricos (TMCNP) presacral.

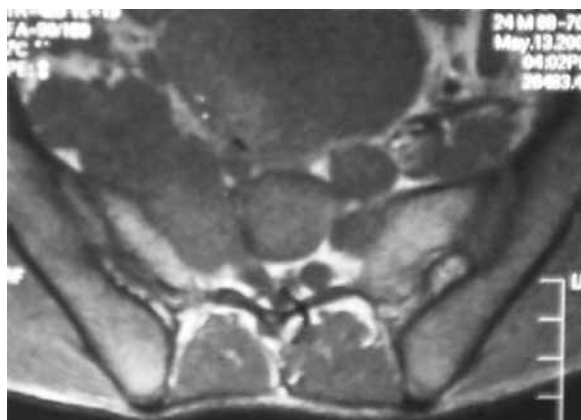


Figura 6. Tumor maligno de las cubiertas de los nervios periféricos (TMCNP), que rechaza la vejiga hacia delante.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de NF-1 fue realizado demostrando la existencia de: más de dos neurofibromas subcutáneos periféricos; más de dos pecas en ambas axilas; más de seis manchas café con leche de más de 15 mm de diámetro; más de dos nódulos de Lisch en ambos iris e historia familiar compatible.^{1,2,14}

La biopsia de un nódulo cervical mostró fibroblastos, células redondas y fusiformes, proteína S-100 positiva y fracción de crecimiento Ki-67 0 a 1%, lo que confirmó la presencia de neurofibromas benignos. La fisiopatología de la NF-1 se apoya en una evolución embrionaria anómala del neuroectodermo asociada con ausencia o anomalías de la neurofibromina –producida por el gen NF-1, ubicado cerca del centrómero del cromosoma 17–, encargada de la diferenciación y la proliferación celulares neurales normales.^{3,4,6}

Con respecto a los síntomas neurogénicos y abdominopélvicos, es necesario precisar que la clínica asintomática de la NF-1 muestra un cambio hacia un probable compromiso maligno desde los 18 años de edad, dado el rápido incremento del número y el tamaño de las manchas café con leche y la emergencia de varios neurofibromas subcutáneos. La presencia de dificultades para la marcha y el dolor abdominopélvico persistente indujo a sospechar la presencia de procesos tumorales intraabdominales que comprometían por vecindad las raíces espinales. En pacientes con NF-1, la malignización de los neurofibromas es posible.¹¹ En este paciente, el inicio insidioso, los síntomas sugerentes de compromiso del músculo psoas iliaco, la neuralgia de distribución L1-L2 asociada a hipoestesia S4-coccígea a predominio izquierdo y la evidencia tomográfica de

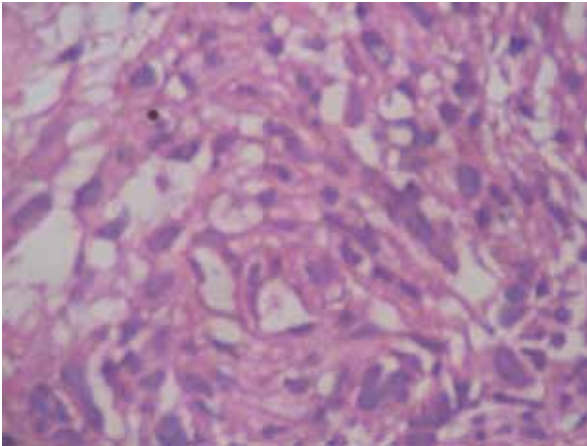


Figura 7. Histología de tumor maligno de las cubiertas de los nervios periféricos (TMCNP): células marcadamente atípicas, mitosis, necrosis, citoplasma laxo, fondo vacuolado.

masas abdominales asimétricas solidificaron la sospecha de malignidad. Por esta sospecha, se biopsió uno de los tumores, que resultó ser un TMCNP. Según la bibliografía,

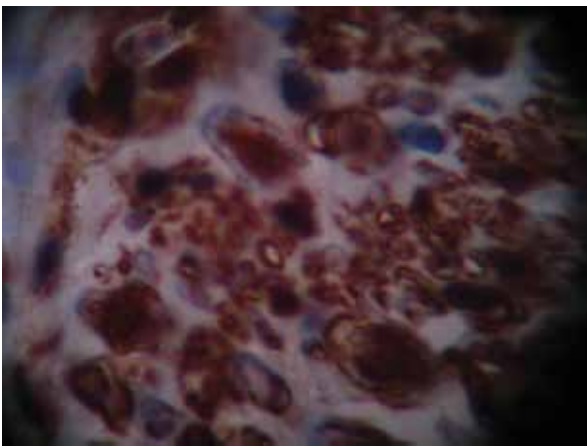


Figura 8. Proteína S-100 de tumor maligno de las cubiertas de los nervios periféricos (TMCNP): ++

esta conducta no es recomendable si las masas tienen un aspecto simétrico y bilateral, ya que estas tienden a ser de naturaleza benigna.^{12,13}

El tumor pélvico presacral fue compatible con un TMCNP, grado histológico G3 (atipia marcada y extensas áreas de necrosis; proteína S-100, positiva, fracción de crecimiento; Ki-6, 40%).¹⁴ Entre el 8 y el 13% de los neurofibromas benignos se malignizan en algún momento y se convierten en TMCNP multifocales y agresivos.¹⁵ El cuadro clínico de un TMCNP se caracteriza por masas tumorales (96%), dolor (71%), cambio de textura de la piel y déficits neurológicos por compresión tumoral.^{5,7} La histología de un TMCNP muestra fascículos de células ahusadas con patrón fascicular, grados variables de mitosis, necrosis y calcificación tumoral; la inmunohistoquímica es positiva para las proteínas S-100, desmina y vimentina, entre otras, se distingue de tumores de alto o bajo grados de malignidad, según la diferenciación celular, el número de mitosis y la expresión del marcador celular Ki-67, de proliferación. Más de cinco mitosis por campo, o 5%, o más de tinción positiva para diferenciación celular Ki-67, sugieren un tumor de alto grado de malignidad,¹⁶ como sucedió en este caso.

En el paciente presentado, el TMCNP multinodular presacral de 5 cm de diámetro propulsaba la vejiga hacia delante, en tanto otro tumor desplazaba la cola del páncreas anteriormente; asimismo, se evidenció infiltración tumoral del psoas y hueso iliaco izquierdo. Los TMCNP multifocales y agresivos son sarcomas ectomesenquimales, con una incidencia de 1/100 000.⁵ Existen reportes de metástasis de TMCNP a pulmón, corazón¹⁷, tiroides, pared costal¹⁸, intestino delgado¹⁹, médula ósea, arcos costales, vértebras y colon, con ocasionales células en anillo de sello.²⁰ Se aduce que mutaciones hemizigotas del TP53 bastan para convertir neurofibromas benignos en TMCNP¹⁶ de alto grado de malignidad¹⁷, caracterizados por alto grado de recurrencia y tempranas metástasis. Aunque en el caso presentado no se pudo biopsiar todas las metástasis, se asumió que estos tumores (cola de páncreas y hueso) eran metástasis del TMCNP, como se reporta en la literatura. Por tanto, cuando algunos²⁰ aseguran haber encontrado un cáncer de colon que presenta algunas glándulas colónicas con morfología en anillo de sello, surge la pregunta si los genes (marcadores) silenciados propician variados tipos de cáncer en una sola persona o si se trata de un solo tipo de neoplasia con discretas variantes en distintos tejidos. Por esta razón, recomendamos realizar tinciones inmunohistoquímicas para estirpe neurológica en toda metástasis tisular, que incluya tejidos reportados como cánceres diferentes.



A juzgar por la presencia de manchas café con leche en el 50% de familiares varones más cercanos, el heredograma del paciente exhibe un patrón dominante autosómico.^{1,2} El paciente fue el único que presentó 20 manchas café con leche en crecimiento continuo. Su padre y hermanos exhiben dos a tres manchas café con leche, estables en tamaño. La historia sugiere que el padre sufrió una mutación espontánea en el brazo largo del cromosoma 17 y transmitió la anomalía a la mitad de sus hijos.^{2,4} El súbito crecimiento de las manchas café con leche y los nódulos subcutáneo-abdomino-pélvicos, con subsecuente malignización, que ocurre casi siempre al inicio de la adolescencia o durante la gestación, obliga a preguntarse si estos cambios son influenciados por elevaciones hormonales puberales o gestacionales.

Aunque la mayoría de manchas en la piel de recién nacidos no corresponde a NF-1,²¹ el estudio de este caso permite sugerir: realización de mediciones anuales del tamaño de cualquier mancha congénita, especialmente si son café con leche; realizar exámenes ópticos y acústicos y tomografías a todos los que exhiben cinco o más manchas café con leche, especialmente si crecen; dar consejo genético a personas diagnosticadas de NF-1.²² En este paciente se planeaba: extirpar los tumores abdominopélvicos malignos en bloque, para paliar el dolor, mejorar la movilidad y evitar la compresión de raíces nerviosas;²³ tratar los tumores remanentes con quimio o radioquimioterapia y administrar rapamicina, para impedir nuevos crecimientos tumorales.¹² Tres meses después de solicitar el alta voluntaria, el paciente falleció en su domicilio.

Agradecimiento

Al Dr. Jorge Yarinsueca, jefe del Servicio de Medicina Santo Toribio, Hospital Nacional Dos de Mayo.

Declaración jurada

Declaro bajo juramento que las fotos y radiografías adjuntas no contienen ningún tipo de identificación del paciente ya fallecido, quien en vida aceptó se publicara su caso para mejorar la atención de pacientes con esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferner E. Review: Neurofibromatosis I and neurofibromatosis 2. A twenty first century perspective. *Lancet Neurology*. 2007;(4):340-51.
2. Ropper A, Brown R. Neurofibromatosis de von Recklinghausen. En: *Principios de Neurología de Adams y Victor*. 8a Ed. New York: Editorial Mc Graw-Hill; 2007. p. 869-871.
3. Yohay K. Neurofibromatosis types 1 and 2. *The Neurologist*. 2006;12: 86-93.
4. Gabhane SK, Kotwahl MN, Bobhate SK. Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumors: A series of 126 cases. *Indian J Pathol. Microbiol.* 2009; 52(1):29-33.
5. Tucker T, Wolkstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology*. 2005;65(2): 205-211.

6. Bilgic B, Ates LE, Demiryont M, Ozger H, Dizdar Y. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type I. Report of 4 cases. *Pathol Oncol Res.* 2003;9(3):201-205.
7. Baena-Ocampo LC, Reyes-Sanchez A, Alpizar-Aguirre A, Rosales-Olivares LM. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type I: report of two clinical cases. *Cirugía y Cirujanos*. 2009;77:391-395.
8. Furniss D, Swan MC, Morrill DG, Lim J, Khanna T, Way BL, Athanasou NA, Giele H, Critchley P.A 10-year review of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in a single center: clinical and radiographic features can help to differentiate benign from malignant lesions. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(2):529-33.
9. Gabhane SK, Kotwal MN, Bobhate SK. Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumors: A series of 126 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(1):29-33.
10. T Watanabe, Y Oda, S Tamiya, K Masuda, M Tsuneyoshi. Malignant peripheral nerve sheath tumour arising within neurofibroma. An immunohistochemical analysis in the comparison between benign and malignant components. *J Clin Pathol*. 2001;54(8):631-636.
11. Bruce RK, JW Henson, Ace-Rochamimov. A 48-year-old man with weakness of the limbs and multiple tumor of spinal nerves. *NEJM*. 2005; 352:1850-8.
12. Bass JC, Korobkin M, Francis IR, Ellis JH, Cohan RH. Retroperitoneal plexiform neurofibromas. CT findings. *Am J Roentgenology*. 1994;163(3):617-20.
13. Ducatman SB, Bernd WS, David GP, Herbert MR, Duane. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinic pathologic study of 120 cases. *Cancer*. 1986;57:2006-2021.
14. Hirose T, Scheithauer BV, Sano T. Perineurial malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): A clinic, pathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of seven cases. *Am Surg Pathol*. 1998;22(11):1368-78.
15. Madhabananda Kar, SV Suryanarayana Deo, Nootan Kumar Shukla, Ajay Malik, Sidharth Datta Gupta, Bidhu Kumar Mohanti and Sanjay Thulkar. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). Clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. *World J Surg Oncol*. 2006;4(55):1-8.
16. Wick M, Swanson P, Scheithauer B, Manivel J. Malignant peripheral nerve sheath tumor. *Am J Clin Pathol*. 1987;87:425-433.
17. Kitamura M, Wada N, Nagata S, Lizuka N, Jin Y-F, Tomoeda M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis type I, with metastasis to the heart: a case report. *Diagnostic Pathology*. 2010;5:2. doi:10.1186/1746-1596-5-2.
18. Diaz Plasencia J. Enfermedad de von Recklinghausen asociada a carcinoma papilar de tiroides y schwannoma maligno de pared costal. pleura y costilla osteolisis A propósito de un caso. *Diagnóstico*. 1999;38(1):30-34.
19. Mena Ochara V, Palomino Portilla E, Robles Valverde W, Palacios Arroyo V. Tumor de la vaina de nervio periférico en intestino delgado. Reporte de un caso. *Rev Per Obst y Enf*. 2008;4(2):126-132.
20. Valle R, Valencia V, Huamán-Muñante J. Neurofibromatosis tipo I asociado a tumor maligno de la vaina de nervio periférico y a carcinoma de colon. *An Fac Med*. 2009;70(3):211-6.
21. De Schepper S, Boucneau J, Vander Haeghen. Coffee-au-lait spots in neurofibromatosis type I and in healthy control individuals: hyperpigmentation of to different kind? *Arch Dermatol Head*. 2006;297(10): 439-49.
22. Radtke BH, Sebold AD, Allison C, Larsen HJ, Schneider G. Neurofibromatosis type I in genetic counseling practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel*. 2007;16:387-407.
23. Castroviejo IP. Neurofibromatosis. Asociación Española de Neurofibromatosis. Madrid: Editorial Colección Poliedro; 2001. p. 1-31.

Correspondencia a:
Dr. Víctor Mechán Méndez
victor.mechan@gmail.com

Fecha de recepción: 17-06-10.

Fecha de aceptación: 30-06-10.