

NEUROFIBROMATOSIS SEGMENTARIA

REPORTE DE UN CASO

Segmental neurofibromatosis. Case report.

Arturo Saettone-León¹

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente de 27 años que presenta neurofibromas localizados en hemicara izquierda, región lateral izquierda del cuello, hombro izquierdo, región supraclavicular izquierda y un neurofibroma plexiforme sobre región mastoidea izquierda. Se discute las clasificaciones, etiopatogenia, epidemiología, cuadro clínico, histopatología, pronóstico y consejo genético. El caso presentado corresponde a una neurofibromatosis segmentaria verdadera.

Palabras clave: Neurofibromatosis, neurofibromatosis segmentaria

Fecha de recepción: 6 de febrero. Fecha de aceptación: 5 de marzo de 2006

Dermatol Peru 2006;16(1):249-253

ABSTRACT

A female patient, 27 years old is presented with neurofibromas in left side of face and in left side areas of neck, shoulder, supraclavicular region; and a plexiform neurofibroma on left mastoid region. Classifications, etiopathogenic aspects, epidemiologic aspects, clinic features, histopathology and genetic counseling are discussed. The present case belongs to a true segmental neurofibromatosis.

Keywords: Neurofibromatosis, segmental neurofibromatosis

INTRODUCCIÓN

Tres grandes tipos de tumores benignos, originados en las vainas de los nervios, son encontrados en la piel: neurofibromas, neurilemomas y neuromas, y se diferencian histológicamente porque en los primeros hay proliferación tanto de las células de Schwann como de los fibroblastos endoneurales; en los neurilemomas el tumor consiste en células de Schwann con prolongaciones citoplasmáticas formando los llamados cuerpos de Verocay; y, finalmente, los neuromas se deben a la proliferación de fascículos nerviosos rodeados de abundante tejido perineural⁽¹⁾.

Los neurofibromas pueden ser solitarios o múltiples. Los múltiples se agrupan en las denominadas neurofibroma-

tosis (NF). Las NF se han dividido en: NF tipo 1 o clásica o enfermedad de von Recklinghausen y a la cual corresponden el 85% de los casos; tipo 2 o NF central o acústica; los tipos 3 (mixto) y 4 (variante) semejan al tipo 2 pero pueden tener numerosos neurofibromas cutáneos; tipo 5 o NF segmentaria; el tipo 6 no presenta neurofibromas y sólo manchas café con leche y el tipo 7, es el NF de inicio tardío pues recién presenta lesiones a partir de la tercera década de la vida. Los cuatro primeros tipos se heredan como rasgos autonómicos dominantes; el tipo 5 o NF segmentaria es considerado como mutación somática poscigótica⁽²⁾.

Las NF tipo 5 o segmentarias son de presentación infrecuente y es la razón por la que se reporta el presente caso.

REPORTE DE CASO

Paciente de sexo femenino, de 27 años de edad, natural y procedente de Lima, que acude al consultorio de dermatología de la Clínica Maison de Santé (12 diciembre de 2005) por presentar numerosas lesiones papulares asintomáticas en hemicara izquierda. Estas lesiones fueron apareciendo lentamente desde hace seis años. Hace seis meses nota que las lesiones también vienen desarrollándose en la región lateral izquierda del cuello, en la región supraclavicular y hombro

1. Médico Dermatólogo. Práctica Privada. Lima, Perú.



Figura 1. Neurofibromas en cara y cuello.

del mismo lado. Como antecedentes patológicos es diagnosticada de fibromialgia hace 2 años, refiere cuadro de preeclampsia en su segunda gestación (parto en octubre 2005) y ha sido sometida a cauterización de cérvix por cervicitis severa. Refiere no tener familiares con lesiones cutáneas similares.

Al examen se encontraron numerosas lesiones papulares, alrededor de 30, color de la piel algunas y marrones otras, semiesféricas, de consistencia blanda, de diversos tamaños (puntiformes a 0,75 cm de diámetro excepto una lesión localizada en región mastoidea de 3 cm de diámetro mayor) que se distribuyen en la mejilla izquierda, sobre la rama mandibular izquierda, así como en la región lateral izquierda del cuello (Figura 1), región supraclavicular izquierda y hom-

bro del mismo lado, así como una lesión más grande que al palparla da la sensación descrita como 'bolsa de gusanos' sobre la región mastoidea izquierda (que puede corresponder a un neurofibroma plexiforme). No se detectó ninguna 'mancha café con leche' ni pecas axilares. En el examen oftalmológico no se encontraron nódulos de Lisch.

Los exámenes de laboratorio (hemograma, glucosa, urea, creatinina, transaminasas y orina completa) estuvieron en límites normales.

El 16 de diciembre se extirpó una de las lesiones y el informe histopatológico fue de neurofibroma, apreciándose tumoración mal delimitada constituida por células con núcleos ovalados distribuidos entre finas fibras onduladas ligeramente eosinofílicas, dispuestas en diferentes direcciones en la dermis (Figuras 2 y 3).

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis segmentaria o NF tipo 5, es una forma rara de presentación del grupo de síndromes neurocutáneos conocidos como neurofibromatosis y que se caracteriza por la presencia de neurofibromas o manchas café con leche, de aparición progresiva, de localización unilateral (generalmente) a lo largo de uno o varios dermatomas y limitados a un segmento corporal.

En 1793, von Tilesius describe el cuadro clínico de las neurofibromatosis. Von Recklinghausen, en 1882, publica un artículo de 149 páginas describiendo detalladamente el cuadro clínico de esta enfermedad de transmisión autonómica dominante, caracterizada por presentar diversas anomalías congénitas, manchas café con leche generalizadas, efélides axilares, neurofibromas cutáneos, etc. que denominó

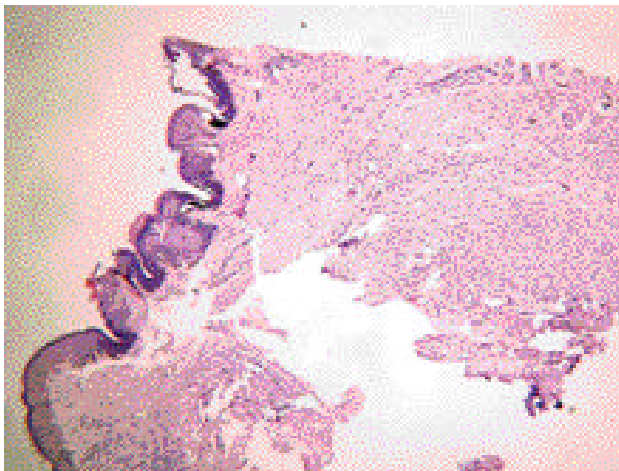


Figura 2. Vista panorámica. Tumor sin límites precisos

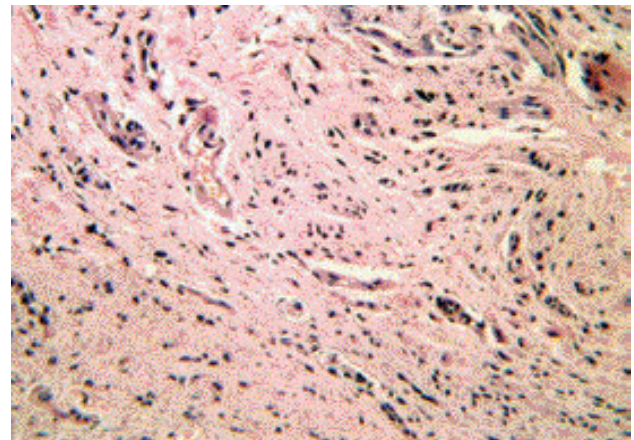


Figura 3. A mayor aumento se aprecia núcleos ovalados y finas fibras dispuestas en diferentes direcciones

neurofibromatosis (NF), cuadro clínico que corresponde actualmente a la NF 1 o enfermedad de von Recklinghausen, en su honor. En 1923, van der Hoeve la incluye entre las facomatosis al lado de la esclerosis tuberosa, la angiomatosis retinocerebelosa de von Hippel Lindau, al síndrome de Sturge-Weber y otras más. En 1931, Gammel describe por primera vez las formas localizadas, siendo Crowe el primero en emplear el término neurofibromatosis sectorial y Miller y Sparks los primeros que utilizaron el término neurofibromatosis segmentaria en 1977^(3,4).

La Conferencia de Consenso en Neurofibromatosis del *National Institutes of Health* en 1987, concluyó que había suficiente evidencia para distinguir claramente las NF 1 y NF 2, pero Riccardi y Eichner ya habían descrito 8 tipos de neurofibromatosis en 1986: los siete que se ha nombrado al inicio del artículo a lo que se agrega un octavo tipo que incluye aquellos casos que corresponden claramente a NF pero no pueden englobarse en ninguna de las categorías antes mencionadas; posteriormente Gorlin et al. añaden dos nuevos tipos: la NF 8, forma gastrointestinal y la NF 9, neurofibromatosis Noonan⁽⁴⁾. Roth et al⁽⁵⁾ subdividen la NF 5, neurofibromatosis segmentaria, en 4 subtipos. Tabla I.

La NF 1 se caracteriza por la presencia de neurofibromas múltiples incluyendo neurofibromas plexiformes, numerosas manchas café con leche, efélides axilares, nódulos de Lisch en iris. Pueden estar afectados otros sistemas con presencia de acromegalia, cretinismo, hiperparatiroidismo, mixedema, feocromocitoma, lordosis, cifosis, retraso mental, demencia, epilepsia, neuropatía intersticial, etc., teniendo un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar una neoplasia maligna que la población general, pudiendo presentarse a veces neurofibrosarcomas, schwannomas malignos, tumor de Wilms, rhabdomyosarcomas, neoplasias gastrointestinales y leucemia mieloide crónica. La NF 2 está caracterizada por la presencia de neurinomas de los pares craneales, especialmente del VIII par, el acústico, causando pérdida súbita de la audición a fines de la adolescencia^(2,3).

Las neurofibromatosis en general se heredan en forma autonómica dominante, excepto la NF 5 que estaría causada por una mutación somática poscigótica. El gen de la NF 1 se encuentra en la región pericéntrica del cromosoma 17q11.2 y codifica la neurofibromina, una proteína que regula de forma negativa las señales transducidas por las proteínas Ras. Cuando este gen se inactiva o se pierde se origina una proliferación celular incontrolada. El gen mutante de la NF 2 está en el brazo largo del cromosoma 22q12.2 y codifica la merlina o schwannomina, una proteína que liga el citoesqueleto de actina a las glicoproteínas de la superficie celular y funciona como un regulador negativo de crecimiento^(2,3,6).

Se postula que la etiología de la NF 5 es una mutación somática espontánea poscigótica en estadios precoces en el desarrollo de las células de la cresta neural que afecta al gen de la NF 1 y cuya distribución regional reflejaría la existencia de diferentes clones celulares, en relación con la hipótesis del mosaicismo somático. Esta enfermedad ha sido considerada como una forma no hereditaria, pero si el mosaicismo afecta a las gónadas, existe riesgo de transmisión, como cuadro completo de NF 1 o su forma segmentaria, a la descendencia^(4,7,8). Una microdelección del gen de NF 1 ha sido identificada en un paciente usando hibridización fluorescente *in vitro*, encontrando el alelo mutante en un patrón en mosaico en fibroblastos cultivados procedentes de la lesión y ausentes de la piel normal del paciente⁽⁹⁾. Sin embargo, Ruggieri et al⁽¹⁰⁾ cuestionan este mecanismo patogénico al no encontrar mutación del gen NF 1 en el ADN sanguíneo de sus casos y plantean la hipótesis de que la neurofibromatosis segmentaria sería una condición heterogénea en los que se observa muy ocasionalmente mosaicismo, a similitud a la schwannomatosis múltiple segmentaria, entidad recientemente reconocida, en la cual excepcionalmente es el resultado de un mosaicismo por mutación del gen de la NF 2.

En cuanto a su frecuencia de presentación, mientras la NF 1, que representa el 85% al 90% de los casos de neurofibromatosis, se presenta en aproximadamente una de cada 4

Tabla 1. Clasificación de la neurofibromatosis segmentaria según Roth et al.

Categoría	Descripción	Características
• Subtipo I	Segmentaria verdadera	Manchas CAL y/o neurofibromas segmentarios, sin compromiso sistémico, no familiar
• Subtipo II	Localizada con compromiso profundo	Segmentaria con compromiso sistémico, no familiar
• Subtipo III	Segmentaria hereditaria	Segmentaria, familiar, sin compromiso sistémico
• Subtipo IV	Segmentaria bilateral	Mancha CAL y/o neurofibromas bilaterales segmentarios, sin compromiso sistémico, no familiar

CAL: Café-au-lait (café con leche)

000 personas, la NF 5 se presenta en una de cada 36 000 a 40 000 habitantes lo que se traduce en un porcentaje de 0,0014% a 0,0027%^(3,4,9), por lo que podemos colegir que es una entidad bastante rara. Hager et al⁽¹¹⁾ refieren que encontraron tan solo 82 pacientes con NF 5, incluyendo los de ellos. Por su parte Agarwal et al⁽¹²⁾ refieren que hasta el 2005 sólo habían encontrado alrededor de 150 casos reportados; se piensa que hay una mayor cantidad de casos que o no han sido reconocidos como tales o no han motivado a sus médicos tratantes a reportarlos. Ruggieri et al⁽¹⁰⁾, examinaron 730 individuos, entre enero de 1990 y diciembre de 2003, de los cuales 600 tenían posibilidad de padecer una neurofibromatosis comprobando que 388 de ellos presentaban NF 1 y 72, NF 5. Los pacientes provenían del este de Sicilia (2,6 millones de habitantes) y de la región de Roma (2,9 millones de habitantes).

Alrededor del 60% de los pacientes es de sexo femenino, la edad de inicio del cuadro varía desde el nacimiento hasta los 83 años, con una edad media de 28 años⁽¹¹⁾.

El cuadro clínico se caracteriza por neurofibromas, manchas café con leche y efélides axilares en menor frecuencia, de localización unilateral, aunque hay algunos casos bilaterales. Las lesiones ocupan un solo dermatoma en la mayoría de pacientes y comprometen las regiones cervicales, torácica, lumbar y sacra, en orden decreciente⁽¹¹⁾. Se informa de localizaciones poco habituales como el reportado por Ramos-Garibay, cuya paciente presentaba dos neurofibromas localizados en dorso del pie derecho⁽¹³⁾. En el caso de Vidarte y col., las lesiones se localizaban en región posterior de brazo derecho⁽⁷⁾. Nuestra paciente presentó las lesiones en cara, además de tenerlas también en cuello, hombro y región supraclavicular. La localización en cara es sumamente rara y entre otros reportes podemos mencionar el de Sloan y col.⁽¹⁴⁾, los dos casos reportados por Hager et al⁽¹¹⁾ y el de Agarwal y col.⁽¹²⁾ quien comunica que de la revisión de la literatura médica encuentra hasta la fecha (2005) tan solo 5 casos anteriores y que el de ellos sería el sexto. De no haber habido omisión alguna podríamos afirmar que nuestro caso es el séptimo reportado en la literatura médica con localización en cara.

Clínicamente, los pacientes pueden subdividirse en cuatro grupos: aquellos con sólo cambio pigmentarios, los que presentan sólo neurofibromas, aquellos que presentan tanto neurofibromas como lesiones pigmentadas y aquellos con neurofibromas plexiformes⁽¹⁵⁾. Nuestro caso sería una combinación de los grupos 2 y 4: neurofibromas y neurofibroma plexiforme.

Las lesiones pueden permanecer estables toda la vida o aumentar en número y tamaño progresivamente y suelen agravarse con la pubertad y la gestación. La afectación sistémica es rara y se ha enfatizado la ausencia de nódulos de Lisch⁽¹⁰⁾,

aunque también se afirma que ellos pueden estar presentes, a veces, en forma ipsilateral. La evolución es favorable y excepcional el compromiso visceral así como la presencia de tumores del sistema nervioso central y hay sólo un caso descrito de degeneración maligna⁽⁴⁾.

El diagnóstico se hace por las características clínicas de las lesiones y la distribución típica de las mismas. Los neurofibromas son confirmados con el examen histopatológico respectivo y es irrelevante realizar biopsia de las manchas café con leche ya que los hallazgos son inespecíficos. Al examen histopatológico de las lesiones, con hematoxilina-eosina, se encuentra habitualmente una lesión bien delimitada aunque no encapsulada; ocasionalmente los límites entre la lesión y el tejido circundante es impreciso e infiltra el tejido conectivo dérmico, como en nuestro caso⁽¹⁾. Los tumores están compuestos de fibras onduladas, delgadas, ligeramente eosinofílicas, formando bandas que se extienden en diversas direcciones y entre ellas se reconocen células con núcleos ovales o fusiformes, uniformes en tamaño. A veces se observa degeneración mucoide del estroma y en esas áreas los núcleos celulares están presentes en una sustancia homogénea, azul pálida consistente en mucopolisacáridos digeridos. Se diferencian de los fibromas y otros nódulos cutáneos porque las células son relativamente pequeñas, con núcleos ovoides pequeños y las fibras no se disponen en haces definidos, apuntando en todas direcciones⁽¹⁶⁾; los mastocitos están incrementados en número y es posible observar pocas fibras nerviosas mielinizadas, en cambio en los neurofibromas plexiformes se aprecian grandes fibras nerviosas de forma irregular en la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo⁽¹⁷⁾.

El examen inmunocitoquímico de los tumores revela que la mayoría de las células se tiñe con anticuerpos para proteína S-100, como las células de Schwann, aunque exhibiendo un patrón tanto nuclear como citoplásmico a diferencia de los patrones de las células de NF 1 que son predominantemente nucleares. Con anticuerpo contra colágeno tipo IV se produce un teñido difuso de la matriz. Anticuerpo para fibronectina reveló una red continua en la matriz intercelular⁽¹⁸⁾.

Esta enfermedad ha sido considerada generalmente como una forma no hereditaria y excepcionalmente es posible encontrar familiares afectados. En este último caso si el mosaicismo compromete a las gónadas, existe el riesgo de transmisión del cuadro completo de NF 1 o de la forma NF 5 a la descendencia⁽⁴⁾. La frecuencia de mosaicismo es desconocida y el riesgo de transmisión es muy bajo en ausencia de nódulos de Lisch, como en nuestra paciente. Sloan et al⁽¹⁴⁾ plantea que ante el diagnóstico adecuado de un caso de NF 5 se debe realizar el examen oftalmológico para determinar la

presencia de nódulos de Lisch; si no están presentes la posibilidad de transmisión a la descendencia es mínima, si están presentes en forma bilateral la posibilidad es alta casi tanto como en la NF 1; asimismo, piensan que si la afectación es ipsilateral el riesgo es similar a aquellos sin nódulos y sugieren que el consejo genético se realice después de la pubertad en donde la ausencia de nódulos de Lisch tiene mayor significancia.

En conclusión, el caso presentado cumple todos los criterios de una neurofibromatosis segmentaria, NF 5 de la clasificación de Riccardi, del subtipo 1, segmentaria verdadera, de acuerdo a la clasificación de Roth de la NF 5; es el segundo reporte en la literatura nacional, siendo el primero el de Vidarte y col⁽⁷⁾, y sería el sétimo caso reportado a nivel mundial con lesiones en cara.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lever W, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. Philadelphia: J.B Lippincott Company, 1983:667.
2. Odom R, James W, Berger T. *Andrew's Dermatología Clínica*. Madrid: Marbán Libros, 2004:689-92.
3. Allevato M. Neurofibromatosis. *Act Terap Dermatol*. 2005;28:420-25.
4. Blasco J, Ruiz R, Martín MC y cols. Neurofibromatosis segmentaria. A propósito de un caso y revisión bibliográfica. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2002; 30:22-7.
5. Roth MR, Martines MA, James WD. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol*. 1987;123:917-20.
6. Bibas H, Boente M, Fauze R, Conejos A, Megías M. Tumor cerebral gigante en un niño con neurofibromatosis segmentaria. *Arch Argent Pediatr*. 2001; 99:244-8.
7. Vidarte G, Laura A, Ruiz E. Neurofibromatosis segmentaria verdadera. *Dermatol Peru*. 2000;10:124-6.
8. Trattner A, David M, Hodak E, et al. Segmental neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:866-9.
9. Brian T. Segmental neurofibromatosis. *Dermatol Online J* 2003; 9(4):26-28 Disponible en: <http://dermatology.cdlib.org/94/NYU/Apr2002/2.html>
10. Ruggieri M, Pavone P, Polizzi A, et al. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1429-33.
11. Hager C, Cohen P, Tschen J. Segmental neurofibromatosis: Case reports and review *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:864-9.
12. Agarwal A, Thapa D, Jayanthi S, Shivaswamy KN. Segmental neurofibromatosis of the face. *Dermatol Online. J* 2005;11(3):33-36. Disponible en: http://dermatology.cdlib.org/113/case_presentations/neurofibromatosis/agarwal.html
13. Ramos-Garibay A, Neri M. Neurofibromatosis segmentaria. Presentación de un caso con localización poco habitual. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000;9:157-9.
14. Sloan J, Fretzin D, Bovenmeyer D. Genetic counseling in segmental neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:461-7.
15. Victor F. Segmental neurofibromatosis. *Dermatol Online J* 2005; 11(4):20-22. Disponible en: <http://dermatology.cdlib.org/114/NYU/NYUtexts/1116041.html>
16. Pinkus H, Mehregan A. *A guide to Dermatohistopathology*. Third Edition. Norwalk Connecticut: Appleton-Century-Crofts, 1981:503.
17. Hood A, Kwan T, Mihn M, Horn T, Smoller B. *Primer of Dermatopathology*. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:402-403.
18. Jaakkola S, Muona P, James W, et al. Segmental neurofibromatosis: Immunocytochemical analysis of cutaneous lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:617-21.