

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



NEUROFIBROMATOSIS

(Enfermedad de Von Recklinghausen)

BERTHA JUDITH CIFUENTES RIZZO DE DIAZ

## PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. MATERIAL Y METODOS
- III. OBJETIVOS
- IV. HIPOTESIS
- V. CONSIDERACIONES GENERALES
- VI. ANALISIS DE LOS RESULTADOS
- VII. DISCUSION
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. RECOMENDACIONES
- X. BIBLIOGRAFIA

## I. INTRODUCCION:

La Neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen es una entidad patológica hereditaria de carácter autosómico dominante que según hemos visto aumenta paulatinamente en nuestro medio, puesto que aún cuando el cuadro puede presentarse por mutación espontánea en un paciente, este puede transmitirla posteriormente a sus descendientes en un 50% de probabilidades.

Por esta razón hemos creído que es necesario estudiar este problema para que de una u otra forma se haga conciencia en nuestras futuras generaciones de médicos a fin de que estudien a los paciente que presentan la enfermedad y lleven a cabo una historia familiar completa, para que así se alerte a los familiares y a los descendientes directos se les tenga bajo constante vigilancia médica y se les instruya acerca del apareamiento de los síntomas iniciales como son manchas café con leche y tumores cutáneos diseminados ya que estos últimos pueden ocasionar lesiones por compresión cuando están localizados en estructuras nerviosas vitales. Las complicaciones endócrinas también son de gran importancia, dentro del cuadro patológico, así como las lesiones óseas deformantes y la deficiencia mental.

El número de casos estudiados en esta serie no es concluyente ni suficiente para poder obtener resultados estadís-

ticamente significativos.

Creemos que los parámetros más importantes radican en la elaboración de una historia clínica familiar adecuada y el examen médico completo del paciente y de su familia así como su clasificación patológica. Por lo tanto en este trabajo hacemos énfasis en estos parámetros, para que los resultados del diagnóstico y tratamiento sean positivos.

Es importante que en el futuro se lleve a cabo un estudio prospectivo de la enfermedad a nivel nacional.

## II. MATERIAL Y METODOS:

En el presente trabajo se revisaron los libros de estadística del Hospital General "San Juan de Dios", de 1970 a 1976, se encontraron 23 casos de los cuales se seleccionaron 15 que llenaron los requisitos del criterio de nuestra selección para lo cual se analizó:

Edad del paciente, sexo, raza, lugar de procedencia, signos y síntomas de la enfermedad como son: manchas café con leche, localización de los neurofibromas, lesiones cerebrales o medulares, retardo mental, compromiso óseo, complicaciones endócrinas, oftálmicas; hallazgos radiológicos, informes de anatomía patológica, tratamiento instituido, estado del paciente al egresar.

Se confirmó el diagnóstico de neurofibromatosis por diagnóstico anatomopatológico en todos los casos.

### III. OBJETIVOS:

1. Conocer las características clínicas, patológicas, complicaciones, evolución de la enfermedad y resultados del tratamiento de los pacientes con neurofibromatosis en el Hospital General "San Juan de Dios".
2. Hacer ver que existen otros tipos de síntomas y signos de la enfermedad, así como complicaciones, además de las manchas café con leche y los tumores cutáneos, que pueden hacer más dramático el cuadro de la enfermedad.
3. Hacer notar que es una enfermedad que necesita ser investigada desde el punto de vista familiar, lo cual es muy importante, por ser sus caracteres los de una enfermedad hereditaria.
4. Hacer énfasis en la necesidad de ayudar a los pacientes que la presentan, sobre todo cuando se trata de casos con lesiones neurológicas por compresión y lesiones deformantes.

### IV. HIPOTESIS:

- Sabemos que en la literatura se encuentra reportada esta enfermedad con una incidencia de 1 caso por 3000 nacidos vivos, por lo tanto en nuestra serie revisada comprobaremos si esto es válido para nuestra población.
- La neurofibromatosis es una enfermedad de carácter hereditario en un 50% de donde, en este trabajo esperamos encontrar que en nuestro medio se cumpla esta hipótesis.
- La etapa de la vida en la cual se presenta la enfermedad con más frecuencia es durante la primera década; además no tiene preferencia por ninguno de los sexos, según se afirma en la literatura extranjera. En la presente serie estudiada se evaluarán dichos parámetros, para confirmar la validez de dicha afirmación.
- Siendo esta enfermedad causa de lesiones neurológicas, trastornos endocrinos y oculares, esperamos encontrar en esta serie los signos y síntomas asociados.

## V. CONSIDERACIONES GENERALES:

### Definición:

La neurofibromatosis o enfermedad de Von Reclinghausen, también es conocida con los nombres de Shwanomatosis y Lemomatosis. Es un desorden genético que puede afectar varios tejidos. Según la literatura se presenta con una frecuencia de 1 en 3000 nacidos vivos.

La enfermedad puede aparecer al nacimiento o a temprana edad, pero se manifiesta más comúnmente en la pubertad o la menopausia y embarazo.

### Consideraciones Clínicas:

La enfermedad se caracteriza por pigmentación de la piel en formas de manchas café con leche que varían de 2 mm. hasta 5 cms. de diámetro, de bordes irregulares, que se distribuyen principalmente en el tronco.

Estas manchas pueden ser signo de alerta para el diagnóstico del síndrome. Se encuentran también presentes una variedad de tumores subcutáneos, los que son neurofibromas plexiformes que se encuentran probablemente alrededor de las células de Schwann de los nervios periféricos. Los neuromas también pueden ser pequeños, pedunculados, pueden aparecer como nódulos subcutáneos en todo el cuerpo, o vecino a estructuras vitales, produciendo compresión en las mismas.

sumándose a los hallazgos clínicos, el sistema esquelético también puede mostrar muchos cambios, como hipertrofia o erosión del esqueleto axial y apéndices. Estas lesiones pueden verse radiológicamente como las lesiones de la osteitis fibrosa quística. Esto ocurre comúnmente alrededor de la órbita produciendo exoftalmos pulsátil, además puede ocurrir en las protuberancias craneales, produciendo deformidad del cráneo, en los cuerpos de las vértebras pudiendo producir escoliosis, la que aparece como una xifo escoliosis de corta curvatura en la parte baja de la región torácica y en los huesos largos.

Con menos frecuencia se pueden encontrar anomalías neuropsiquiátricas como deficiencia mental. En relación con las endocrinopatías, se ha demostrado que hay un incremento en la formación de feocromocitoma asociado con neurofibromatosis, además se encuentran anomalías congénitas múltiples.

Esta enfermedad frecuentemente es complicada por tumores intracraneales, los cuales, se manifiestan con aumento en la presión intracraneal, déficit en la actividad motora y sensorial. Hay una alta incidencia de neuroma auricular que simulan tumor del ángulo pontino (neurinoma del acústico).

En la neurofibromatosis pueden también presentarse los tumores localizados al ojo o tejido periorbitario; los párpados son los más frecuentemente afectados por neurofibromas difusos. Las lesiones pueden ser tan severas que a veces causan ptosis completa de los párpados.

Los neurofibromas pueden encontrarse en la conjuntiva o la cornea, en el iris aparecen con cierta frecuencia. También se ha reportado tumores retinianos y coroidales. El glaucoma congénito se puede asociar a esta enfermedad, pudiendo estar presente al nacimiento o aparecer en época posterior. Es común la variedad de ángulo abierto, el cual siempre es unilateral. Algunos autores estiman que el hallazgo de glaucoma al nacimiento puede alertar al médico para el diagnóstico de una posible neurofibromatosis.

#### Consideraciones Eugenésicas:

La enfermedad es hereditaria con carácter autosómico dominante en un 50% de los casos, en otro 50% puede aparecer como una mutación espontánea.

#### Consideraciones Patológicas:

Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos son tumores no encapsulados que crecen cerca o en las terminaciones de los pequeños nervios cutáneos.

Son suaves, con ondulaciones, o bien lesiones pedunculadas, con un incremento en la pigmentación de melanina de la superficie de la epidermis.

Microscópicamente son similares al neurofibroma solitario, y está formado por la proliferación de las células de Schwan, fibras nerviosas y fibroblastos. El neurofibroma plexiforme consiste en una proliferación de células laminares de los nervios y fibrillas nerviosas, iniciándose en el epineuro de nervios largos, resultando en alargamientos fusiformes, tortuosidades y alargamientos nodulares e irregulares, los cuales se extienden periféricamente a los largo de los nervios.

Estas lesiones frecuentemente envuelven a los troncos nerviosos mayores .

Tratamiento:

El tratamiento de la enfermedad depende de la gravedad del cuadro.

En los neurofibromas el tratamiento es eminentemente quirúrgico, sea cual sea la localización de los mismos. El tratamiento de las complicaciones se efectúa de acuerdo a lo que el caso amerite, por ejemplo: en el feocromocitoma, en compresión medular o intracraneana, en el retraso mental, lesión ósea o pseudoartrosis se efectúa el tratamiento de acuerdo a la gravedad del daño.

En los casos en que se extirpan los tumores, y queda como secuela una lesión quirúrgica deformante, se puede ofrecer la ayuda de la cirugía estética. Los neurofibromas que muestran degeneración maligna, se extirpan quirúrgicamente, y se administra radiumterapia.

Pronóstico:

Generalmente es bueno, aunque algunos autores afirman que la extirpación de los tumores puede potencializar la malignización. Las estadísticas informan que el 12% de los casos sufren degeneración maligna en adultos mayores de 30 años.

V. ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

TABLA No. 1

PORCENTAJE EN RELACION A EDAD

<u>Edad</u>	<u>No. de Casos</u>	<u>%</u>
0-10 años	5	33.25
11-20 años	4	26.66
21-30 años	0	0
31-40 años	2	13.33
41-50 años	3	20.00
51-60 años	0	0
61-70 años	<u>1</u>	<u>6.66</u>
TOTAL	15	100.00

La tabla anterior muestra que la edad más frecuente de aparición de la enfermedad se encontró entre los 0 y 10 años.

TABLA No. 2

PORCENTAJE EN RELACION A SEXO

<u>Sexo</u>	<u>No. de casos</u>	<u>%</u>
Masculino	8	53.33
Femenino	7	<u>46.67</u>
TOTAL	15	100.00

La relación entre los dos sexos fue casi la misma.

TABLA No. 3

PORCENTAJE EN RELACION AHALLAZGOS CLINICO-PATOLOGICOS

<u>Hallazgos clínicos</u>	<u>No. de Casos</u>	<u>%</u>
Manchas café con leche	11	73.33
Neurofibromas generalizados	10	66.66
Neurofibromas periorbitarios	3	20.00
Neurofibromas compresivos Paramedulares	2	13.33
Deficiencia mental	2	13.33
Pseudoartrosis	1	6.66
Glaucoma congénito	1	6.66

Escoliosis, tumores intracraneales, estenosis del acueducto de silvio con hidrocefalia, tumores mediastinales, historia familiar positiva son manifestaciones clínicas de la enfermedad que no se encontraron positivas en ninguno de los casos de la serie estudiada.

TABLA No. 4

HALLAZGOS RADIOGRAFICOS

Hallazgos radiográficos	No. de Casos	%
Normal	6	40.00
Erosión periorbitaria y de huesos de la cara	2	13.33
Lesión expansiva medular con bloqueo a nivel de columna vertebral	3	20.00
Adelgazamiento y fusión de costillas	2	13.33
Pseudoartrosis	1	6.66
Pequeñas densidades en tejidos blandos que representan neurofibromas-1		6.66

Los informes radiográficos demostraron que es de mucha importancia el estudio radiográfico para detectar lesiones causadas por la enfermedad.

TABLA No. 5

LOCALIZACION DE LOS NEUROFIBROMAS

Localización	No. de Casos	%
Tórax, abdomen y miembros	7	46.66
Paraespinales	2	13.33
Orbita y párpados	2	13.33
Cuello	1	6.66
Cuero cabelludo región occipital	1	6.66
Axilas	1	6.66

La distribución de los neurofibromas, se encontró en la serie estudiada con más frecuencia generalizada; las manchas café con leche se encontraron igualmente en forma diseminada en todo el cuerpo.

TABLA No. 6

TRATAMIENTO

Tratamiento	No. de Casos
Quirúrgico	15
Radioterapia (combinado con cirugía)	2
Consejo genético	0

El tratamiento de elección fue el quirúrgico en todos los casos de la serie, se administró radioterapia sólo a los casos que lo ameritaron. Consejo genético no se dio a ninguno de los pacientes que presentaron la enfermedad; lo cual es muy importante.

VII. DISCUSION:

En todos los casos revisados entre los años de 1970 a 1976, se encontraron 16 casos de pacientes, siendo diagnosticados como neurofibromatosos 15 de ellos. El único restante fue diagnosticado como neurofibrosarcoma, sin presentar esta ninguna característica de la enfermedad por lo que se concluyó que se trataba de otro tipo de tumor de tejidos blandos, sin asociación con neurofibromatosis.

La distribución por sexos fue casi equiparable en una relación de 8 a 7. En relación a edad la mayor incidencia se presentó entre la edad de 0 a 10 años, correspondiéndole el 33.33% de los casos estudiados. La edad más temprana en que se encontró la enfermedad fue a los 7 años.

Manchas café con Leche:

Fue el hallazgo más frecuente entre los casos investigados y signo más importante por el que se sospechó la enfermedad.

Neurofibroma:

Fue el segundo en frecuencia de los hallazgos. Ofreció la ayuda de confirmar el diagnóstico por anatomía patológica.

En esta serie revisada se encontró que los neurofibromas estaban localizados principalmente en el tejido subcutáneo; la frecuencia con que se encontraron en región periorbitaria fue de 3 de los 15 casos estudiados.

Neurofibromas comprensivos paramedulares se encontraron en dos de los casos, siendo uno de ellos de transformación maligna, tratados quirúrgicamente por medio de laminectomía descompresiva y radiación el que sufrió cambio maligno.

#### Deficiencia mental:

Se encontró en 2 casos, uno de los cuales se acompañó de malformación del cráneo y múltiples anomalías congénitas, con glaucoma congénito y fondo de ojo característico de la enfermedad.

#### Pseudoartrosis:

Se encontró en 1 caso a nivel de rodilla derecha.

Escoliosis, lentigenes, tumor intracranial y mediastinal, hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio; no se encontraron en la serie revisada, o bien, no fueron investigados en los pacientes, y ningún tipo de endocrinopatía.

#### Historia Familiar:

No pudo llevarse a cabo por no contar con los medios para efectuarla, por lo que se deja para estudios prospectivos futuros.

#### Resumen de los casos estudiados por edades:

##### Aparecimiento de los síntomas:

En las edades comprendidas entre los 0 a los 10 años, se encontraron 5 casos, uno de ellos de 7 años fue una niña, la cual presentó pseudoartrosis congénita de tibia derecha. El diagnóstico fue revelado por radiografía de la región. El otro, un niño, presentó un tumor medular neurofibromatoso a nivel de C<sub>iv</sub>, C<sub>v</sub> y C<sub>vi</sub>; otro en el trayecto del Nervio motor ocular común izquierdo y en la región sacra. Manchas café con leche diseminadas en tórax y abdomen. El niño presentó retraso mental. Una niña de 8 años, con neurofibroma a nivel del 2o. espacio intercostal derecho de 4 cms. de diámetro y manchas generalizadas.

Tratamiento: extirpación del neurofibroma. Rayos X normal.

Un paciente masculino de 9 años con un neurofibroma deformante en cara que abarcaba el maxilar superior, el paladar blando y fondos de saco conjuntivales con manchas café au lait, diseminadas en tórax y abdomen. El tratamiento fue quirúrgico, más radioterapia. Rayos X revelaron sospecha de masa paraespinal lo cual confirmó lo observado en la clínica y deformidad en huesos de la cara a expensas del maxilar superior izquierdo, pared lateral de seno maxilar aparentemente destruida. No neumatización de los senos.

Una paciente femenina de 10 años, con deformidad del cráneo del lado izquierdo, proptosis con glaucoma congénito, ceguera y nódulos en párpados del mismo lado. El fondo de ojo característico de la enfermedad; esta paciente también presentó retraso mental marcado. Radiológicamente se encontró fusión bilateral de la 1a. y 2a. costillas compatible con neurofibromatosis.

Tratamiento: extirpación quirúrgica y radioterapia.

Entre las edades de 11 a 20 años se encontró 1 paciente masculino de 14 años con un neurofibroma en región occipital de cuero cabelludo, el cual fue extirpado quirúrgicamente y manchas café con leche en tórax anterior y posterior. Rayos X reportado como normal.

Paciente de 18 años, masculino con manchas en tórax y abdomen y un neurofibroma periorbitario izquierdo. Este paciente presentó una artritis séptica coxofemoral como enfermedad asociada.

Tratamiento quirúrgico. Rayos X reportados normales.

Dos pacientes femeninas de 20 años cada una; la primera con neurofibroma subcutáneo y manchas café au lait en tórax y abdomen. El tratamiento fue quirúrgico, extirpándose los nódulos más grandes. Los rayos X no revelaron lesiones.

La segunda presentó manchas café con leche en tórax y neurofibroma en ambas regiones axilares. Se extirparon quirúrgicamente. Rayos X normales.

Entre los 21 y 30 años no se encontró ningún caso.

Entre los 31 y 40 años se encontró un paciente masculino de 31 años con manchas en tórax y un nódulo (neurofibroma) a nivel del cuello lado izquierdo de 5 cms. de diámetro. Se extirpó quirúrgicamente, rayos X normal.

Otro paciente de 35 años masculino con tumores localizados en diferentes partes del cuerpo, principalmente en tórax anterior y manchas diseminadas. Se extirparon 2 neurofibromas grandes de tórax. Rayos X: pequeñas densidades de tejidos blandos que representaban neurofibromas.

Edades comprendidas entre 41 a 50 años: se encontró 1 paciente masculino de 42 años con neurofibromas y manchas generalizadas en tórax y abdomen. Tratamiento quirúrgico. Rayos X normal.

Un paciente femenino de 45 años, con manchas en tórax y abdomen, con un tumor paramedular diagnosticado por patología como neurofibrosarcoma; otro tumor en vagina con el mismo diagnóstico. El tratamiento en este caso fue de cirugía y radioterapia combinados. Rayos X reveló: lesión medular expansiva intradural a nivel de D11 y D12.

Un paciente de 50 años masculino con tumores y manchas diseminadas en tórax, abdomen y extremidades. El tratamiento fue la extirpación quirúrgica de los tumores más grandes. Rayos X: adelgazamiento de costillas, probablemente congénito.

Entre las edades de 51 a 60 años no se encontró ningún caso.

Entre las edades de 61 a 70 años un caso de un hombre de 68 años con manchas café con leche en tórax, abdomen y extremidades. Nódulos en tórax y abdomen.

Tratamiento: extirpación quirúrgica de los tumores mayores. Rayos X: tejidos paravertebrales normales.  
Huesos largos: osteoporosis.

En todos los casos estudiados se confirmó el diagnóstico por anatomía patológica.

Todos los pacientes a su egreso se encontraban en buenas condiciones, excepto dos de ellos quienes fueron trasladados al Instituto Nacional de Cancerología, para recibir tratamiento de radioterapia, uno de ellos por un neurofibroma benigno pero deformante de la cara; el otro por presentar transformación maligna de la enfermedad.

#### VIII. CONCLUSIONES:

1. La edad en que con mayor frecuencia se hace el diagnóstico de la enfermedad oscila entre los 0 a los 10 años.
2. La etapa de la vida en que con mayor frecuencia se detectan las lesiones oculares y periorbitales es durante la infancia.
3. En nuestro medio la enfermedad puede aparecer en ambos sexos, sin haber predominancia por ninguno de los dos.
4. El diagnóstico, tratamiento y el manejo de la enfermedad no ha tenido variate desde hace 30 años en Guatemala.
5. En los pacientes revisados en este trabajo no se encontraron endocrinopatías, o bien no fueron investigados desde el punto de vista clínico.
6. La neurofibromatosis, con una incidencia de 1 en 3000 nacidos vivos, debería de presentar más casos registrados en los 6 años revisados en el presente trabajo, lo cual creemos que se deba a que los pacientes no acuden a consulta, o bien no son registrados correctamente.

7. No hay exámenes de laboratorio y gabinete para el diagnóstico exacto excepto la biopsia de tejidos blandos.
8. No se encontró ningún caso con historia familiar, no concordando este estudio con las investigaciones extranjeras en donde reportan un 50% de historia familiar, pero creemos, es debido a los malos hábitos para tomar historias familiares, o bien éstas, no se efectúan del todo. Ahora bien, si las historias se efectuaran completamente, podemos concluir que los 15 casos reportados corresponden a nuevas mutaciones.
9. La localización de los nódulos subcutáneos fue más frecuentemente encontrada en áreas como tórax, abdomen, cara y extremidades, lo que hizo más fácil su acceso para las biopsias.
10. Los pacientes con neurofibromatosis fueron clasificados de acuerdo al hallazgo de manchas café con leche en número de 5 ó más y mayores de 1.5 cms. de diámetro, además de los neurofibromas.

11. Sólomente encontramos un caso con transformación maligna, pero no se hicieron los seguimientos respectivos del resto de pacientes para evaluar su estado actual, de lo contrario, probablemente el número de casos de transformación maligna se elevaría.
12. La neurofibromatosis es una causa de retardo mental por lo que debe tenerse en cuenta para la clasificación y diagnóstico diferencial con otras causas de deficiencia mental.
13. No se efectuó ningún seguimiento de los pacientes estudiados, por lo que no podemos concluir acerca de la sobrevida y las complicaciones del cuadro.
14. No se hizo ningún tipo de subclasificación, desde el punto de vista anatomopatológico

VIII. RECOMENDACIONES:

1. Efectuar estudio familiar a conciencia de los pacientes que ingresen con diagnóstico sospechoso de neurofibromatosis.
2. Investigación radiológica de todo paciente con diagnóstico de neurofibromatosis, para detectar de esta forma, lesión ósea o compresiva.
3. Instruir a los pacientes afectados sobre la posibilidad (50%) de que alguno de sus descendientes resulten afectados de neurofibromatosis, creando una unidad de consejo genético.
4. Practicar examen oftalmoscópico en todo niño que presente manchas café con leche ya que muchos de ellos presentan cambios oftálmicos sin tener los nódulos subcutáneos.
5. Insistir para que todo paciente nuevo con diagnóstico probable de neurofibromatosis sea consultado en la Unidad de Genética, a manera de tener una mejor evaluación del cuadro individual y de la familia.

6. Exámenes periódicos de los pacientes, incluyendo controles de presión arterial continuos, a manera de localizar a tiempo una endocrinopatía, principalmente feocromocitoma, que es la que se encuentra más frecuentemente asociada con neurofibromatosis.
7. Se recomienda seguir de cerca la evolución de la enfermedad en los casos que se presenten en el futuro, a manera de extirpar los tumores que aparezcan a fin de evitar que puedan llegar a producir compresión a tejidos o estructuras vitales y/o sufrir transformación maligna.

X.

BIBLIOGRAFIA

1. Abell, Murray R., et al. Tumors of the peripheral nervous System. Human Patology, Vol I, ed. number 4. December 1970. pp 510-518.
2. Bergma, Daniel. Ed. Neurofibromatosis, en su : Birth defects, Atlas and Compendium. Published for the national foundation by William Wilkins C. la. ed. Baltimore. 1973 pp 663-664.
3. Pollnitz, Robert. Neurofibromatosis in Childhood, a Review of 25 cases. The Medical Journal of Australia. Julio, 1976. 2: 49-52.
4. Tapas K. Das Gupta. Bradsfield, Richard. Von Recklinghausen disease. Journal of Nervious System. Vol 21, number 3. pp 173-182.
5. Scheié, Harold. et al, eds. Pediatric Ophtalmology. En su: Adler's textbook of Ophtalmology. 8a. ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1969 PP.

---

 Bertha J. Cifuentes de Díaz

---

 Dr. Julio Cabrera Valverde  
 Asesor

---

 Dr. Héctor F. Castro  
 Revisor

---

 Dr. Julio de León M.  
 Director de Fase III

---

 Dr. Mariano Guerrero R.  
 Secretario General

---

 Dr. Carlos Armando Soto Gómez  
 D E C A N O