

Tumor cerebral gigante en un niño con neurofibromatosis segmentaria

Dres. Hilda Bibas Bonet*, María del Carmen Boente**, Ricardo Fauze*, Adriana Conejos*** y Miguel Megías****

Resumen

La neurofibromatosis (NF) segmentaria tipo 5 de la clasificación de Riccardi es una forma clínica especial y poco frecuente caracterizada por máculas "café con leche" o neurofibromas cutáneos en un segmento unilateral del cuerpo correspondiente a uno o más dermatomas, con límite neto en la línea media. Otra particularidad es la rareza de casos familiares y de compromiso sistémico. Se ha postulado como etiología la mutación posigótica del gen NF 1.

Presentamos un niño de siete años con esta forma rara de NF, sin antecedentes familiares, con síntomas, signos y hallazgos radiológicos de hipertensión endocraneana. La RMN evidenció un tumor supratentorial gigante cuya anatomía patológica fue compatible con glioblastoma multiforme. No hemos encontrado esta asociación en la bibliografía revisada.

Proponemos una investigación más profunda y un seguimiento prolongado en los pacientes con NF 5, por su posible evolución desfavorable o la aparición de lesiones tumorales asociadas.

Palabras clave: neurofibromatosis segmentaria, hipertensión endocraneana, tumor cerebral gigante.

Summary

Segmental neurofibromatosis type 5 according to Riccardi, is a distinct clinical entity characterized by "café-au-lait" spots or neurofibromas of the skin in a focal disposition, usually along one or more adjacent dermatomes within one side of the body. Ordinarily there is not extracutaneous localization, and no other family members have evidence of NF. It has been suggested that a postzygotic somatic mutation of NF 1 gene accounts for this disease.

We present a case report of a seven years-old boy with NF5, without family history, with clinical and radiological evidence of cranial hypertension. MRI of the brain showed a giant supratentorial tumor whose pathological anatomy specimen showed a glioblastoma multiforme.

Malignant changes, as occur in generalized NF, are uncommon in segmental NF.

Patients with NF5 should be carefully evaluated at admission and long time follow-up is necessary because of the real possibility of malignant changes over the time.

Key words: segmental neurofibromatosis, intracranial hypertension, giant cerebral tumour.

* Servicio de Neurología.

** Servicio de Dermatología.

*** Servicio de Patología.

**** Neurocirugía. Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán.

Correspondencia:
Dra. Hilda Bibas Bonet.
Lavalle 864, 11 A.
(4000) Tucumán.

INTRODUCCION

Neurofibromatosis (NF) es el término genérico dado a un grupo de afecciones de herencia autosómica dominante con diferentes fenotipos. Riccardi¹ propone una clasificación numérica de NF con ocho formas clínicas. La NF1, también llamada enfermedad de von Recklinghausen, es la más común y corresponde al 96% de todos los casos. La NF2 se presenta en el 3%. El resto son formas segmentarias de NF, limitadas a una sola región del cuerpo. Los criterios clínicos para la NF1 son dos o más de los siguientes: 1) seis manchas café con leche mayores de 5 mm o más en pacientes prepúberales y mayores de 15 mm en pospúberes; 2) dos neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme o más; 3) pecas axilares; 4) dos nódulos de Lisch (hamartomas del iris) o más; 5) gliomas del nervio óptico; 6) displasias óseas (esfenoides o tibia); 7) un pariente de primer grado con diagnóstico de NF1. El gen causante de esta forma se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q 11.2). Los criterios diagnósticos de NF2 son: 1) neurinomas bilaterales del VIII par, 2) un pariente en primer grado con NF2 y neurinoma unilateral o dos de los siguientes: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma u opacidad lenticular subcapsular. El gen causante de NF2 se ubica en el cromosoma 22 (22q11). La NF5 o forma segmentaria es definida por la presencia localizada de hallazgos típicos de NF1: manchas "café con leche", neurofibromas cutáneos o ambos en una o varias áreas circunscriptas de la piel, sin antecedentes familiares y sin compromiso sistémico. La distribución cutánea de las lesiones es segmentaria y sigue las líneas de Blaschko con límite neto en la línea media.² Los casos publicados con posterioridad no se ajustaron totalmente

a esta definición por lo que Roth y col.³ propusieron una subclasificación de acuerdo a la unilateralidad o bilateralidad de las lesiones, la presencia o ausencia de historia familiar y la asociación o no de lesiones profundas o sistémicas. NF5 podría resultar de la mutación poscigótica del gen NF1 que induciría pequeñas diferencias entre distintas líneas celulares. Este hecho, denominado mosaicismo, explicaría la afectación de sólo una parte del organismo.⁴

Hasta la fecha se han informado en la bibliografía mundial a nuestro alcance aproximadamente 100 casos de NF5.⁵ No hemos encontrado ninguno asociado a la presencia de un tumor cerebral de alta malignidad como en nuestro paciente.

HISTORIA CLINICA

Niño de siete años de edad, que cursaba segundo grado, tercer hijo de padres sanos, no consanguíneos, nacido de embarazo y parto normales. Sin datos familiares de interés. Desde hacía tres meses presentaba cefalea nocturna intermitente, ocasionales vómitos matutinos y episodios de somnolencia diurna que interferían con su aprendizaje escolar. Desde dos días antes del ingreso se observó cierta dificultad en la expresión verbal y el día anterior, un breve estado confusional de dos horas de duración. El examen físico al ingreso mostró un niño afebril, desnutrido de primer grado (17% de déficit de peso para edad y sexo), alerta aunque con desorientación témporo-espacial, respuestas repetitivas al interrogatorio y franca rigidez cervical con signos de Kernig y Brudzinski positivos. Evaluación cardiovascular y respiratoria normal, sin visceromegalias a la palpación abdominal. La inspección de la piel puso en evidencia múltiples manchas "café con leche" y pseudoefélides presentes desde el nacimiento en la región inferior del tórax, abdomen y muslo del hemicuerpo derecho, con demarcación en la línea media y límite superior de la zona afectada en S itálica, compatible con patrón en mosaico de lesiones cutáneas y con el diagnóstico dermatológico de NF5 (*Fotografía 1*). El examen neurológico mostró edema de papila bilateral sin alteraciones pupilares ni de la motilidad ocular, resto de pares craneanos sin alteraciones; hipotonía generalizada leve;

fuerzas musculares conservadas, no se evidenciaron paresias; reflejos osteotendinosos vivos con ligero predominio a la izquierda aunque sin signo de Babinski; dificultad en el mantenimiento de la postura de pie y marcha vacilante con discreto aumento de la base de sustentación. La presunción diagnóstica hasta ese momento era compatible con una neoformación en fosa posterior, probablemente de línea media.

Los siguientes estudios fueron normales: rutinas en sangre y orina, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecografía abdominal. La histopatología de la biopsia de piel de una zona hiperpigmentada reveló incremento uniforme de melanocitos en la capa basal en comparación con la piel normal. En la radiografía directa de cráneo se comprobó diastasis de suturas, impresiones digitiformes y silla turca agrandada. El EEG mostró asimetría interhemisférica de los ritmos cerebrales por menor amplitud de los mismos en la región frontal derecha. La resonancia magnética nu-

FOTOGRAFIA 1



Máculas "café con leche" y pseudoefélides de distribución segmentaria con demarcación en línea media y límite superior en forma de S itálica, compatible con patrón en mosaico de lesiones cutáneas.

clear evidenció extensa neoformación en la región corticosubcortical frontal derecha con dos componentes: quístico y sólido, importante refuerzo anular periférico con gadolinio especialmente en el sector sólido; extensión al lóbulo frontal contralateral a través del cuerpo caloso; edema perilesional y efecto de masa que comprimía y colapsaba el ventrículo lateral izquierdo y el tercer ventrículo (*Fotografías 2 y 3*). Se efectuó intervención quirúrgica para lograr la máxima citorreducción por exéresis del tumor, descomprimir el parénquima, restablecer la circulación del LCR y obtener el diagnóstico histológico. La anatomía patológica del material estudiado con microscopía óptica y tinción de hematoxilina-eosina reveló proliferación neoplásica constituida por densos nidos de células con marcado pleomorfismo, abundantes células gigantes multinucleadas, frecuentes mitosis, áreas de necrosis rodeadas de empalizadas de células neoplásicas y marcada proliferación endotelial. Estos hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de glioblastoma multiforme o astrocitoma maligno grado IV (*Fotografía 4*). Durante el segundo día del posoperatorio sufrió brusca descompensación hemodinámica con paro cardíaco, no

respondiendo a las maniobras de reanimación. No se realizó autopsia.

DISCUSION

Nuestro paciente era portador desde el nacimiento de máculas "café con leche" en una zona limitada del cuerpo pero nunca habían sido tomadas en consideración. No existían otros miembros de la familia con hallazgos similares o patologías relacionadas con NF. Por las características semiológicas e histopatológicas de las lesiones, el diagnóstico fue consistente con NF5 esporádico, sin compromiso visceral. En cuanto a la sintomatología tumoral, la hipertensión endocraneana era notoria, los signos de localización eran exiguos y sólo representados por una ligera mayor evidencia de la vivacidad de los reflejos osteotendinosos del lado contralateral a la enorme masa ocupante. La sintomatología de tipo cerebelosa evidenciada en los trastornos de la estática y de la marcha y que fuera interpretada inicialmente como expresiva de compromiso de fosa posterior, a la luz de los resultados de los estudios de neuroimágenes debe ser asumida como apraxia de la marcha de origen frontal.

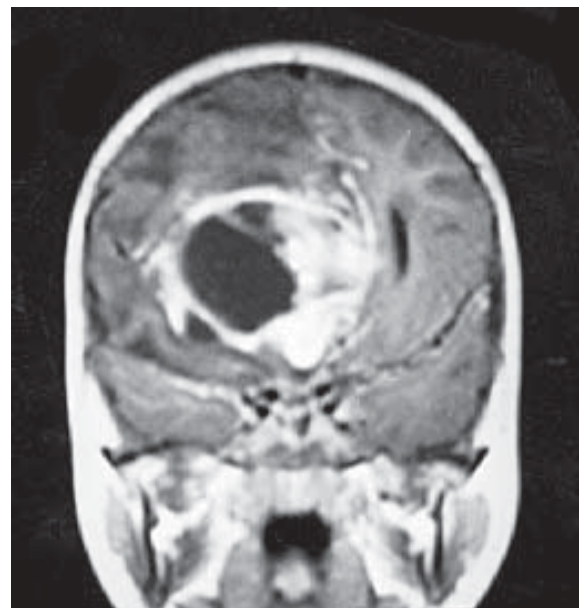
Entre las lesiones acompañantes de NF5

FOTOGRAFIA 2



RMN en T1, corte sagital. Extensa masa tumoral cortico-subcortical, con componentes rostral sólido y caudal quístico; importante refuerzo anular periférico con gadolinio.

FOTOGRAFIA 3



RMN en T1, corte coronal. Gran efecto de masa de la neoformación frontal derecha, con edema perilesional que comprime y colapsa el ventrículo lateral izquierdo.

se han descrito principalmente neurofibromas plexiformes profundos en regiones cervical, torácica o abdominal.⁶ También se han relatado manifestaciones extracutáneas como nódulos de Lisch del mismo lado que las máculas.⁷ Demierre y Gerstein⁸ presentaron una paciente con agenesia renal ipsilateral a las manifestaciones cutáneas.

La transformación maligna de neurofibromas en pacientes con NF5 es excepcional. Plantin y col.⁹ informaron en un paciente la conversión de un neurofibroma en schwannoma. Schwarz y Belzberg⁵ presentaron otros dos casos similares.

Por otra parte, es bien conocida la relación de la NF1 con tumores cerebrales. En pacientes pediátricos es común la aparición de gliomas y si bien pueden crecer en cualquier sitio, la incidencia es mayor en las vías ópticas, tronco cerebral y cerebelo.^{1,10} Además de gliomas se han descrito en esta afección meduloblastomas, ependimomas, tumores intramedulares, feocromocitomas y leucemia no linfocítica.¹⁰

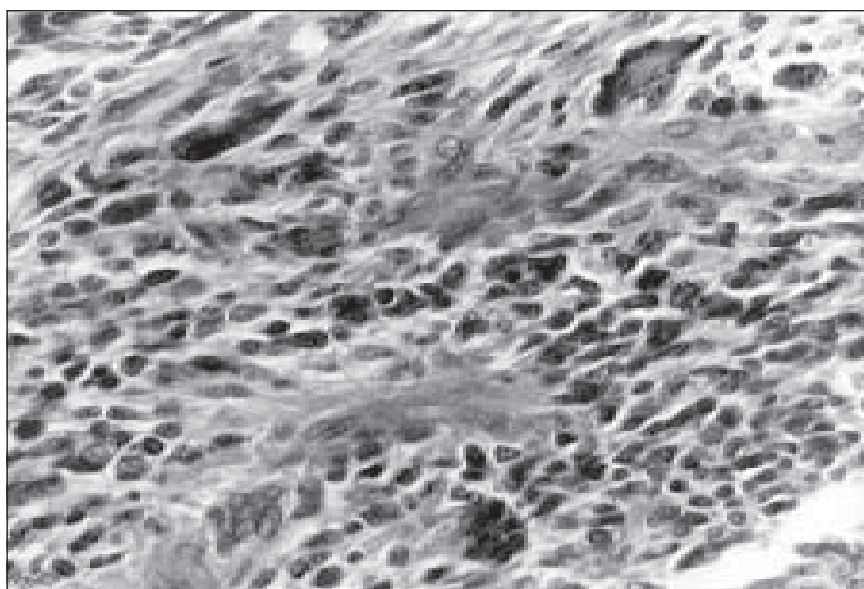
La explicación acerca de estos hallazgos se apoya sobre bases genéticas. El gen de la NF1 codifica una compleja proteína denominada neurofibromina,¹¹ que puede encontrarse virtualmente en todos los tejidos pero se expresa principalmente en el cerebro y en el sistema nervioso periférico.¹²

Una porción de la neurofibromina es similar en estructura y función al grupo de proteínas GAP (proteínas activadoras de la guanosintrifosfatasa) que participan en la regulación negativa de señales mediadas por factores de crecimiento y control de la proliferación celular, por ende, con actividad supresora de tumores.¹³ En un individuo normal existen dos copias funcionantes del gen NF1. En los pacientes con esta afección, ya sea por herencia de la mutación en las células germinales de alguno de los progenitores o por mutación *de novo*, existe en cada célula del cuerpo una copia activa normal del gen mientras que el alelo heredado o mutado permanece no funcional. Sin embargo, para el desarrollo de un tumor es necesaria la

pérdida del alelo restante activo, probablemente por nueva mutación somática que anularía totalmente la expresión de la neurofibromina a nivel celular.¹⁴ La inactivación de ambas copias del gen NF1, por el denominado “doble evento” o doble fenómeno mutacional de Knudson,¹⁵ puede llevar a la proliferación o transformación celular al permitir el envío descontrolado de señales mitogénicas al núcleo resultando en la formación tumoral. Si la pérdida acaece en una célula de Schwann, el resultado será un neurofibroma; si la pérdida ocurre en una célula glial, se desarrollará un glioma.^{12,14}

Por otra parte, para la transformación maligna de neurofibromas en neurofibrosarcomas, de un glioma de bajo grado de malignidad a uno de alto grado o la aparición de patologías malignas dentro o fuera del sistema nervioso se hace necesaria la subsecuente activación de algún oncogen o la mutación de otro gen no NF1, supresor de tumores.^{14,16} Así, el desarrollo de los astrocitomas malignos se asocia actualmente a una serie de cambios alélicos que involucran deleciones en componentes supresores de tumores ubicados en 17p y en 10q, mutaciones del gen p53 que codifica una fosfoproteína inductora de la detención del ciclo celular, amplificación del gen MDM2

FOTOGRAFIA 4



Corte histológico de la lesión tumoral, HE x 1.000. Abundante celularidad. Hiperchromasia, anisocariosis, binucleación y multinucleación. Redes vasculares endoteliales rodeadas de células neoplásicas. Discretos focos hemorrágicos.

con función inhibitoria del p53 y aumento en la sensibilidad de los receptores a los factores de crecimiento celular mediados por el gen EGFR (epidermal growth factor receptor).¹⁵⁻¹⁷ Es indudable que los factores genéticos juegan roles indiscutibles tanto para la herencia de la NF como para el desarrollo y crecimiento de las neoplasias.

En relación con nuestro paciente, no hemos encontrado en la literatura revisada la coexistencia de NF5 y tumor cerebral. Recientemente, Tinschert y col.¹⁸ han identificado con técnicas de hibridación *in situ* una microdelección del gen NF1 en un paciente con NF5 que presentaba máculas "café con leche" en una región limitada del cuerpo. El alelo mutado estaba presente con una distribución en mosaico en el cultivo de fibroblastos de una de las máculas y ausente en los fibroblastos de la piel normal. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la base molecular de NF5 es una mutación del gen NF1 y que la distribución segmentaria de las lesiones refleja diferentes líneas celulares en correlación con el concepto de mosaicismo somático. Entonces, si NF5 es una forma "mosaico" de NF1 más que una variante, encontramos una explicación razonable para la aparición de un tumor cerebral maligno en nuestro paciente portador de NF5.

CONCLUSIONES

La realización de estudios adecuados para detectar neurofibromas profundos, compromiso visceral o agenesias es aconsejable en pacientes con NF5.

A pesar de que la NF5 hasta ahora ha sido considerada benigna y libre de desarrollo tumoral, algunos casos en la literatura^{5,9} y nuestro pequeño paciente en particular enfatizan la necesidad de vigilancia prolongada de sus portadores, puesto que la posibilidad de complicación maligna no es nula.

La evidencia molecular de mosaicismo somático en NF1 es de particular interés para considerar los aspectos fenotípicos y genéticos actuales de esta enfermedad como así también la estrecha relación con los tumores cerebrales. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1617-1627.
2. Miller RM, Sparkes RS. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 837-838.
3. Roth RR, Martines R, James WD. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 917-920.
4. Happle R. Segmentale Neurofibromatose and Keimbahnmosaik. *Hautarzt* 1991; 42: 739-740.
5. Schwarz J, Belzberg AJ. Malignant peripheral nerve sheath tumors in the setting of segmental neurofibromatosis. *J Neurosurg* 2000; 92: 342-346.
6. Combemale P, Abitan R, Kanitakis J. Segmental neurofibromatosis: report of two cases and critical review of the literature. *Eur J Dermatol* 1994; 4:194-201.
7. Weleber RG, Zonana J. Iris hamartomas (Lisch nodules) in a case of segmental neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 740-743.
8. Demierre MF, Gerstein W. Segmental neurofibromatosis with ipsilateral renal agenesis. *Int J Dermatol* 1996; 35: 445 - 447.
9. Plantin P, Zagnoli A, Marion V, LeRoy JP, Guillet G. Neurofibromatose circonscrite avec dégénérescence maligne. *Ann Dermatol Vénéreol* 1988; 115: 1094.
10. Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *ChNS* 1999; 15: 295-308.
11. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987; 236: 1100-1102.
12. Daston MM, Scrabble H, Norlund M, Sturbaum AK, Nissen LM, Ratner N. The protein product of neurofibromatosis type 1 is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron* 1992; 8: 415-428.
13. Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990; 62: 599-608.
14. Li Y, Bollag G, Clark R, Stevens J, Conroy L, Fufts D et al. Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in human tumors. *Cell* 1992; 69: 275-281.
15. Knudson AG Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437-1443.
16. Feldkamp MM, Lau N, Provias JP, Gutmann DH, Guha A. Acute presentation of a neurogenic sarcoma in a patient with neurofibromatosis type 1: a pathological and molecular explanation. *J Neurosurg* 1996; 84: 867-873.
17. Hill JR, Kuriyama N, Kuriyama H, Israel MA. Molecular genetics of brain tumors. *Arch Neurol* 1999; 56: 439-441.
18. Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, Buske A, Kaufmann D, Thiel G, Jenne DE. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 455-459.