



## TEMA 1 -2018:

### Tumores de Sistema Nervioso asociados con la Neurofibromatosis tipo 1 y 2

Recibido: 05/05/2018

Aceptado: 18/08/2018

<sup>1</sup> Carlos Mario Sequeira Quesada

<sup>2</sup> Daniel Andrés Casares Falla

<sup>1</sup> Médico Residente de Neurología. Hospital San Juan de Dios. [carlos.sequeiraquesada@ucr.ac.cr](mailto:carlos.sequeiraquesada@ucr.ac.cr)

<sup>2</sup> Médico Residente de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios.

#### Resumen

La Neurofibromatosis, hoy entendida como un concepto abarcando dos tipos de enfermedades diferentes (tipo 1 y tipo 2) es una enfermedad genética perteneciente al grupo de patologías neurocutáneas, inicialmente descrita en 1849 y que aún en la actualidad continúa siendo objeto de estudios debido a su alta complejidad fisiopatológica. Este mecanismo se ha dilucidado parcialmente como debido a la alteración de genes supresores tumorales que permiten la proliferación descontrolada de células, produciendo diferentes neoplasias tanto malignas como benignas, que caracterizan esta patología. El cuadro clínico se complementa con alteración de otros sistemas orgánicos. Entre los diferentes tumores que caracterizan este padecimiento están los neurofibromas, neurofibroma plexiforme, los tumores malignos de la vaina periférica, los gliomas, los schwannomas, los meningiomas y el ependimoma. El abordaje de los mismos, principalmente consistiendo en seguimientos imagenológicos, cirugía y quimioterapia, no se encuentra unificado por guías internacionales entre los diferentes entes mundiales.

#### Palabras clave

neurofibromatosis; glioma; schwannoma; neoplasia; tumores

#### Abstract

Neurofibromatosis, today understood as a concept including two different entities (type 1 and type 2), is a genetic disease part of the neurocutaneous syndromes, initially described in 1849 that nowadays remains widely studied due to its complex physiopathology. This mechanism has been partially attributed due to mutations in tumoral suppressor genes, allowing uncontrolled cellular proliferation, producing different benign and cancerous neoplasia that characterized the disease. The clinical picture is complemented by affection of other body systems. Among the tumors that compose this entity are neurofibromas, plexiform neurofibromas, nerve sheath malign tumors, gliomas, schwannomas, meningiomas and ependimomas. The approach to these tumors, consisting principally in image study follow ups, surgery and chemotherapy, is currently not unified by international guidelines by the respective worldwide entities.

#### Key words

neurofibromatosis; glioma; schwannoma; neoplasia; tumors

## Introducción

Los desórdenes neurocutáneos son condiciones congénitas o hereditarias que se caracterizan por presentar lesiones tanto dérmicas como en sistema nervioso y se cree se derivan por defectos en la diferenciación de ectodermo primitivo. Dentro del llamado grupo de las denominadas facomatosis, entidades con predisposición en general a hamartomas y tumores, se resalta el desorden conocido como neurofibromatosis cutánea. Descrita desde 1849 por R.W. Smith en una monografía y posteriormente recibiendo la descripción definitiva por von Recklinghausen en 1882, la enfermedad inicialmente conocida como neuromas idiopáticos múltiples es un desorden hereditario común en esta índole de padecimientos en la cual la piel, el sistema nervioso, los huesos y las glándulas endocrinas además de algunos otros órganos son el sitio de una variedad de anormalidades congénitas, frecuentemente presentándose como tumores benignos. El cuadro clínico típico, frecuentemente identificado a simple vista, consiste en múltiples áreas circunscritas de pigmentación dérmica acompañados de tumores de varios tipos tanto neurales como dérmicos<sup>(1-4)</sup>.

La naturaleza hereditaria de la neurofibromatosis ha sido apreciada por poco más de un siglo. Previo a que el National Institutes of Health Consensus realizara su conferencia de 1987, la neurofibromatosis era concebida como una entidad única, y muchos estudios contenían en su muestra pacientes con sintomatología y característica que posteriormente se revelaría concordante con diferentes entidades. Precisamente, más recientemente fue establecido el concepto que la neurofibromatosis puede ser descrita como dos enfermedades diferentes con cuadros clínicos similares, ambas con un patrón de herencia dominante y descritas en un modo general como periférica y central, correspondiendo a los términos actuales de neurofibromatosis 1 (NF1) y neurofibromatosis 2 (NF2) <sup>(2-5)</sup>.

Actualmente y como será mencionado posteriormente, la patogénesis de ambos tipos de neurofibromatosis es conocida con mayor detalle y se ha establecido no solo la misma identidad de los genes y los productos proteicos detrás de estas patologías así como el rol que los mismos cumplen en los diferentes mecanismos de supresión tumoral. Al alterar estos mecanismos, se permite la proliferación de elementos celulares derivados de la cresta neural, citándose células de

Schwann, melanocitos, fibroblastos endoneurales entre otras. Las hormonas y factores de crecimiento involucradas en este proceso proliferativo y el mecanismo a través del cual ocurren permanecen sin ser completamente dilucidados. A pesar de lo anterior, la relación de la neurofibromatosis 1 y 2 con una mayor incidencia de diferentes neoplasias es bien establecida. En general se establece que la neurofibromatosis amalgama un grupo de distintos desórdenes genéticos en cuales los niños y adultos afectados son más susceptibles para el desarrollo de tumores benignos y malignos en el sistema nervioso. A lo largo de esta revisión se comentarán las generalidades de la neurofibromatosis además de detallar las diferentes neoplasias que en el marco de esta patología aumentan su frecuencia de aparición <sup>(2,6)</sup>.

## Generalidades Neurofibromatosis

La neurofibromatosis como fue mencionado es un término que comprende en realidad dos enfermedades distintas, cada una causada por un gen diferente. La neurofibromatosis tipo 1, también conocida como enfermedad de von Recklinghausen, es dentro del grupo de síndromes neurocutáneos la entidad más común, ocurriendo aproximadamente en 1 de cada 3000 personas. La neurofibromatosis tipo 2 por su parte ocurre tan solo en una persona cada 35000 a 50000 personas. Ambas presentan un patrón de herencia mendeliana tipo autosómico dominante, aunque la mayoría de casos de NF1 resultan de una mutación espontánea. Las características clínicas de ambas condiciones son altamente variables <sup>(1)</sup>.

La NF1 está causada por mutaciones en el exón 60 del gen NF1 en el cromosoma 17q11.2. El producto proteico de este gen, la neurofibromina, es una proteína activante de GTPasas supresora de tumores involucrada en la inhibición de la proliferación celular mediada por la vía Ras como será ampliado posteriormente. A pesar de haberse identificado aproximadamente 100 mutaciones distintas en varias regiones diferentes del gen, ninguna correlaciona con un fenotipo clínico específico. Algunos pacientes pueden desarrollar una mutación somática causando afectación limitada a una única región corporal. Las manifestaciones de la neurofibromatosis 1 se pueden separar según sean sistémicas, cutáneas o neurológicas. A nivel cutáneo esta entidad se caracteriza por manchas tipo café

au lait, neurofibromas subcutáneos, neurofibromas plexiformes y pecas axilares, las cuales tienden a ocurrir simétricamente y constituyen el signo de Crowe. Las manchas café au lait tienden a estar presentes desde el nacimiento, mientras que los neurofibromas no son frecuentes a esa edad. Ambas lesiones en ocasiones varían durante la pubertad y el embarazo, las primeras aumentando en tamaño y los neurofibromas incrementando su tamaño <sup>(1-2,7)</sup>.

A nivel sistémico se debe resaltar los hamartomas en el iris, también llamados nódulos de Lisch los cuales son patognomónicos de esta entidad, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico de la misma. Los pacientes con esta condición también pueden presentar displasia de arterias carótida y renal, aneurismas arteriales y ocurrencia de feocromocitomas. Se ve también en la NF1 predisposición a la epilepsia, baja talla, macrocefalia, displasia de huesos largos, pseudoartrosis, escoliosis y erosión ósea secundaria a un tumor adyacente. Resulta particularmente común la displasia del ala del esfenoides. De modo excepcional también pueden presentar atrofia muscular peronea, sordera congénita y albinismo parcial. A nivel de hallazgos neurológicos la NF1 se caracteriza por la aparición de pubertad precoz y macrocefalia, así como áreas de aumento de señal durante una resonancia en secuencia T2 en ganglios de la base, tálamo, tallo cerebral y cerebelo. Estas lesiones son de origen y significado inespecífico aunque se especula sobre su relación con algún eventual compromiso cognitivo, aunque los pacientes con NF1 no tienden a tener coeficientes intelectuales inferiores. Diferentes series de pacientes han demostrado que hasta en un tercio de personas solo se observaron las clásicas lesiones cutáneas al ser valoradas por manifestaciones de otras patologías, significando que en si la NF1 puede ser en ocasiones asintomática <sup>(1-2,7)</sup>.

La NF2 es debida a mutaciones en el cromosoma 2, con penetrancia completa y uniformidad entre los miembros de la familia. La merlina es el producto proteico de este gen, proteína estructural citoesquelética la cual tiene una función supresora tumoral. La disfunción de este gen entonces deriva en la ocurrencia de múltiples tumores, particularmente de sistema nervioso central. La severidad clínica del NF2 puede estar relacionada con la naturaleza de la mutación específica que ocurra en el gen NF2. La sintomatología en esta entidad típicamente se

desarrolla en la adolescencia o adultez temprana, pero perfectamente pueden comenzar en la infancia. Según la sintomatología, el espectro de NF2 se podía separar en dos grupos principales, la forma leve de Gardner y la variante severa de Wishart. Existen además diferentes formas sintomáticas en medio de estos extremos, que no calzan perfectamente con ninguno de ellos. El cuadro de la neurofibromatosis 2 está constituido por pocas lesiones cutáneas, las cuales tienden a ser sutiles. Las manchas café au lait, nódulos de Lisch y neurofibromas son menos comunes; el cuadro está principalmente caracterizado entonces por cataratas preseniles posteriores subcapsulares así como las distintas tumoraciones a nivel de sistema nervioso que serán ampliadas posteriormente <sup>(1,7-10)</sup>.

Si varias características clínicas de las comentadas están presentes, el diagnóstico de tanto NF1 como NF2 resulta evidente, especialmente si dentro de la familia existe algún otro miembro afectado. El 90% de los casos de neurofibromatosis 1 son diagnosticados antes de que el paciente haya cumplido 7 años. El diagnóstico se dificulta cuando los hallazgos clínicos son atípicos y los antecedentes familiares negativos. Niños muy pequeños pueden tener menos lesiones aparentes, también complicando la labor del galeno. La institución de criterios diagnósticos ayudan a resolver algunos de los casos cuestionables (ver tabla #1), y en la actualidad se cuentan con pruebas genéticas que están reemplazando la dependencia en estos criterios. El tamizaje para el gen NF1 sin embargo es técnicamente difícil puesto que es un gen grande y varias y diferentes mutaciones pueden ser las causales. Las pruebas comerciales presentan una tasa de 30% de falsos negativos. Por su parte algunos sugieren que el diagnóstico de NF2 basado únicamente en la presencia de las neoplasias características de esta entidad, como serán comentadas posteriormente <sup>(1,8)</sup>.

Como ha sido mencionado, y por la naturaleza de los genes cuyas mutaciones causan estas entidades, tanto la neurofibromatosis 1 como la 2 se asocian con distintos tumores en sistema nervioso tanto central como periférico. La proteína neurofibromina se expresa intensamente en las dendritas de las neuronas del sistema nervioso central y los axones de las mismas en el sistema nervioso periférico, las células de Schwann no mielinizantes, los oligodendrocitos y los ganglios de la raíz posterior y en niveles inferiores en los astrocitos, microglíocitos y células de Schwann mielinizante. Una de las funciones de

la neurofibromina es actuar como una proteína activadora de la GTPasa. Este tipo de proteínas regulan la activación del protooncogen celular p21-RAS. Para que RAS sea activado es necesaria una enzima llamada farnesiltransferasa. Es hipotéticamente esta pérdida de función en la neurofibromina y el consecuente aumento de la actividad RAS lo que provocaría el estímulo para el crecimiento y promoción de la formación de tumores, esto a través de promoción de señal en cascada, desencadenando la activación de MEK y AKT, ambas dos pueden converger en mTOR. La disfunción de la merlina en la NF2 causaría una alteración en la supresión tumoral similar, y aunque se tiene establecido que es precisamente la falta de expresión de esta proteína, el mecanismo preciso no está dilucidado <sup>(1,4,6-7,11)</sup>.

Debido a lo anterior la NF1 presenta mayor incidencia de neurofibromas, neurofibromas plexiformes, tumores malignos de vaina de nervio periférico, glioma de nervio óptico, ependimomas, meningiomas y astrocitomas, aunque estos últimos 3 ocurren con mayor frecuencia en la NF2. La neurofibromatosis 2 se asocia con schwannomas y las tres neoplasias ya indicadas. Estimados precisos de cuanto es exactamente la frecuencia de tumores malignos en la neurofibromatosis no ha sido establecida, sin embargo se habla de 5% para tumores malignos de la vaina periférica, con un riesgo a lo largo de toda la vida de 9% a 13%, mientras que la prevalencia para gliomas de alto grado llega a ser hasta de 50 veces más. A continuación, se profundizará en cada una de estas respectivas neoplasias, así como en su asociación con la neurofibromatosis <sup>(1,4,6,12)</sup>.

**Neurofibromas**

Los neurofibromas son tumores benignos que se originan a partir de las células de Schwann. Con una frecuencia de cerca de más del 99% de casos, prácticamente todos los pacientes adultos con neurofibromatosis 1 presentan neurofibromas. Estas neoplasias pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo e involucrar una región discreta de un nervio individual o afectar múltiples fascículos nerviosos y extenderse por sus ramas, llamándose esta variante neurofibroma plexiforme la cual será ampliada posteriormente. Los neurofibromas que se localicen en epidermis son suaves a la palpación y pueden volverse papilomatosos, mientras que aquellos con ubicación dérmica comúnmente tienen

■ **Tabla 1.** Criterios diagnósticos para la Neurofibromatosis tipo 1 y Neurofibromatosis tipo 2

<p><b>Neurofibromatosis Tipo 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 6 o más lesiones café au lait de más de 5mm de diámetro antes de la pubertad y más de 15mm de diámetro después de la misma.</li> <li>■ Pecas en áreas axilar o inguinal</li> <li>■ Glioma Óptico</li> <li>■ 2 o más neurofibromas y 1 neurofibroma plexiforme</li> <li>■ Familiar de primer grado con NF1</li> <li>■ 2 o más nódulos de Lisch</li> <li>■ Una lesión ósea característica (displasia de ala del esfenoide, adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrrosis)</li> </ul>
<p><b>Neurofibromatosis Tipo 2</b></p>	<p>Tumor bilateral del octavo par craneal demostrado por resonancia magnética, tomografía computarizada o confirmación histológica, más:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Familiar de primer grado con NF2 y tumor unilateral de octavo par craneal</li> <li>■ Familiar de primer grado con NF2 y cualquiera de las siguientes: neurofibroma, meningioma, schwannoma, glioma u opacidad subcapsular lenticular posterior juvenil</li> </ul>

**Fuente:** Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J et al. *Bradley's Neurology in Clinical Practice. Seventh Edition. Chapter 100: Neurocutaneous syndromes*



una coloración violácea. Estas formas cutáneas de los neurofibromas pueden ser pedunculadas, nodulares o similares a una placa. Existen neurofibromas internos los cuales se pueden visualizar mediante resonancias magnéticas. Los llamados neurofibromas profundos pueden ubicarse en retroperitoneo, tracto gastrointestinal, periorbitario y hasta en mediastino. En estas localizaciones los neurofibromas pueden ser tanto asintomáticos como desencadenar dolor o déficit neurológico. El número de neurofibromas es proporcional a la edad del paciente, aunque el tamaño y la cantidad de los mismos son variables. En la actualidad de la misma manera no existe forma de predecir cuantos neurofibromas un individuo particular desarrollará <sup>(5,13,14)</sup>.

### **Neurofibroma plexiforme y Tumores malignos de la Vaina Periférica**

Los neurofibromas plexiformes involucran múltiples fascículos de un nervio, extendiéndose a lo largo de la longitud del nervio y comprometiendo varias de sus ramas. Ciertos estudios han revelado un 26.7% de pacientes presentando esta neoplasia mencionada; un 1.2% con neurofibromas plexiformes faciales de gran tamaño localizados en cabeza y cuello y 5.8% con lesiones grandes en tronco o extremidades asociadas a una hipertrofia dérmica significativa o sobrecrecimiento del hueso subyacente. Ciertos tumores de esta estirpe podrían no ser evidentes clínicamente pero son evidenciados por estudios de imágenes. Neurofibromas plexiformes, y particularmente aquellos con compromiso interno extenso, podrían sufrir un viraje hacia la malignidad <sup>(5)</sup>.

Los neurofibromas plexiformes son clínica y patológicamente distintos de los neurofibromas dérmicos. Existen dos tipos de neurofibromas plexiformes. La presentación más común son aumentos de volumen subcutáneos grandes con márgenes pobremente definidos, consistencia suave y ocasionalmente es posible palpar troncos nerviosos hipertróficos dentro de la masa. La piel sobre la lesión es muy frecuentemente anormal debido a una combinación de hipertrofia, hiperpigmentación e hipertriosis. Los patrones de crecimiento difieren dependiendo de si los tumores son invasivos o superficiales, y las lesiones comúnmente experimentan un crecimiento rápido en los primeros años de la vida del paciente, posterior a la cual permanecen relativamente quiescentes, expandiéndose tan solo en proporción al

crecimiento ponderal de la persona. El segundo tipo de neurofibroma plexiforme es la variante nodular, lesiones en las cuales el tronco del nervio desarrolla múltiples neurofibromas plexiformes nodulares llegando estos inclusive a fusionarse. El paciente experimenta dolor debido a los mismos. Se ha notado una asociación entre displasia orbitaria con una localización trigeminal de esta tumoración. Los neurofibromas plexiformes, y particularmente aquellos con compromiso interno extenso, podrían sufrir un viraje hacia la malignidad con una incidencia de 2% <sup>(5,13-15)</sup>.

El tumor maligno originado precisamente de este viraje es denominado tumor maligno de la vaina periférica del nervio. Esta tumoración puede catalizarse además de novo, de manera espontánea. Esta malignidad es altamente agresiva y de estirpe sarcomatoso, caracterizándose por altas tasas de metástasis y recidiva. La patogénesis del tumor maligno de vaina periférica no termina por comprenderse completamente, habiéndose involucrado en la misma diversas proteínas y factores de crecimiento. Esta entidad muestra una mayor aparición en adultos jóvenes con edades entre los 35 y 44 años, sin embargo en población pediátrica también ocurren. En general se habla de un riesgo vitalicio de 6-18% de presentar esta entidad. El crecimiento repentino o dolor sin explicación son señales de malignidad, pero el diagnóstico propiamente dicho puede resultar difícil debido a que en muchas ocasiones la forma maligna del tumor yace adyacente a un neurofibroma benigno preexistente. Los hallazgos en resonancia magnética resultan útiles en distinguir tumoraciones benignas de las malignas, mostrándose signos como captación periférica de medio de contraste, o una apariencia quística o con presencia de edema, todo esto en tumoraciones malignas. Se ha documentado en estudios la presencia de neurofibromatosis tipo 1 y el tamaño de la masa tumoral como predictores de supervivencia <sup>(5,13-16)</sup>.

### **Gliomas**

Los gliomas son el tumor más frecuente derivado del parénquima cerebral, término que deriva de las células gliales normales, por ejemplo: oligodendrocitos y astrocitos; también es el tumor cerebral más común que afecta individuos diagnosticados con NF1 es el glioma de nervio óptico, visto hasta en 15-20% de personas con esta condición. Importante es resaltar que los gliomas de nervio óptico son tumores de

la infancia, apareciendo más frecuentemente en niños menores de 7 años. Sin embargo, no resultan exclusivos a este grupo etario y se ven también en adultos. Estas neoplasias son clasificadas como astrocitomas pilocíticos, tumores de bajo grado inmunoreactivos a proteína glial fibrilar ácida, los cuales no progresan a malignidades de alto grado. Este tipo de tumor puede aparecer en cualquier parte del trayecto de la vía óptica, desde el nervio óptico en su porción retroorbitaria hasta las radiaciones ópticas postquiasmáticas, sin embargo en su gran mayoría permanecen restringidos al nervio óptico y al quiasma. Para la sintomatología del paciente resulta importante la ubicación quiasmática de la neoplasia puesto que estos tumores tienden a asociarse con pubertad precoz<sup>(5-6,17)</sup>.

Los gliomas de nervio óptico son usualmente identificados en estudios de imagen tipo resonancia magnética como engrosamientos de la estructura mencionada. La frecuencia e indicación de estos mismos será discutida en la próxima sección, sin embargo es importante acotar que diferente a lo ocurrido a los gliomas de nervio óptico esporádicos, aquellos que aparecen en pacientes con NF1 no siempre presentan crecimiento progresivo en estos estudios de neuroimágenes, y solo un 30-50% de los casos pediátricos experimentarán decline en la agudeza visual. Menos de la mitad de los niños inicialmente sintomáticos van a continuar con impedimentos visuales de suficiente gravedad para requerir tratamiento. Es posible que los individuos presenten proptosis. Los factores de riesgo para presentar pérdida de la visión incluyen menor edad, compromiso de las radiaciones y tracto óptico. Ciertos estudios han arrojado además que las niñas requieren tratamiento más frecuentemente que su contraparte masculina<sup>(5,6)</sup>.

La vía óptica sin embargo no es el único sitio donde pacientes con NF1 desarrollan gliomas. En pacientes pediátricos los llamados gliomas no ópticos ocurren en 5% de los pacientes. Después del nervio óptico como sitio de origen, el glioma de tallo cerebral es el tumor más frecuentemente encontrado. También se han documentado gliomas no ópticos naciendo en cerebelo. En general, gliomas de tallo asociados a NF1 son neoplasias indolentes, usualmente descubiertas de manera incidental en estudios de imágenes solicitados en el seguimiento de gliomas

de nervio óptico o estudios por otra sintomatología. Comparten la característica de ser usualmente astrocitomas pilocíticos. Los pacientes con esta neoplasia tienden a ser unos cuantos años mayores que en el caso de glioma de nervio óptico. Cuando los pacientes con glioma de tallo cerebral presentan sintomatología, usualmente son atendidos en servicios médicos por cefaleas asociados a náuseas y vómitos, frecuentemente debidos a una hidrocefalia obstructiva derivada de una ubicación mesencefálica de la masa tumoral. En otros casos los niños presentan signos menos localizadores como parálisis de pares craneales, ataxia o hipotonía<sup>(6,18)</sup>.

Se ha hecho énfasis en los párrafos anteriores en casos pediátricos, sin embargo también pueden aparecer en adultos. Este grupo poblacional es más proclive al desarrollo de gliomas malignos. Estos tumores son poco comunes, afectando a menos de 1% de todos los individuos con NF1, sin embargo y como se mencionó los adultos jóvenes con NF1 presentan un riesgo de 10 a 50 veces mayor de riesgo aumentado de cáncer. Por esto es que pacientes adultos sintomáticos deben ser evaluados a prontitud con estudios de imágenes. El pronóstico de gliomas malignos en el contexto de una neurofibromatosis 1 es paupérrimo<sup>(6)</sup>.

### **Schwannomas**

Los schwannomas son tumores derivados de las células de schwann ubicados en la vaina de mielina de los nervios, es a su vez el tumor cerebral más común afectando a individuos con NF2 por el schwannoma vestibular, observándose en hasta 90-95% de las personas. El 6% de los casos presentan schwannomas unilaterales. La ocurrencia bilateral de esta neoplasia es patognomónica de la neurofibromatosis 2. Las tumoraciones son usualmente diagnosticadas de manera sincrónica, sin embargo puede existir un intervalo de tiempo entre el desarrollo de una y otra tumoración, calculándose en determinadas series de caso un promedio de tiempo de 7 años y medio entre el diagnóstico del primer y el segundo tumor. En contraste con la forma esporádica de la neoplasia en cuestión, los schwannomas vestibulares son multifocales. Debido a su localización anatómica, personas con schwannoma vestibular se presentan frecuentemente con sordera, tinnitus, pérdida de balance o combinaciones de estos últimos síntomas. Algunos pacientes pueden presentar masas de tal magnitud que llegan a desarrollar hidrocefalia<sup>(6,14)</sup>.

El octavo par craneal no es el único sitio a partir del cual se pueden desarrollar schwannomas, puesto que estas neoplasias pueden aparecer en todos los pares craneales excepto el nervio olfatorio y óptico, esto debido a su estatus como estructuras de sistema nervioso central. Son más frecuentes en el tercer, quinto y séptimo par craneal. Los schwannomas pueden también nacer a partir de la raíz dorsal. Esta neoplasia constituye el tumor espinal más frecuente. Usualmente se originan dentro del canal vertebral y se extiende tanto dentro como fuera del canal medular<sup>(5)</sup>.

En nervios espinales periféricos también se observan schwannomas. En raras ocasiones, la histología de estas lesiones se observa una apariencia mixta de tanto schwannoma como neurofibroma, o en ocasiones únicamente neurofibroma. Los tumores periféricos más comunes son referidos como placas de NF2 y clínicamente son lesiones cutáneas discretas, bien circunscritas, ligeramente elevadas, con una superficie áspera, ligeramente pigmentada. Clínicamente estas lesiones son indistinguibles de los neurofibromas en la NF1. En contadas ocasiones inclusive se pueden detectar lesiones clínicamente similares a los ya discutidos neurofibromas plexiformes. A pesar de su semejanza a la inspección, la histología siempre objetiva la identidad de las mismas como schwannomas plexiformes. Neoplasias diminutas de células de Schwann, llamadas "tumorlets", no son inusuales en pacientes con NF2 y son frecuentemente encontrados en las raíces espinales paraespinales. Estas neoplasias se cree son precursoras de schwannoma en los pacientes que las presentan<sup>(5,14)</sup>.

## Meningioma

Ocupan el segundo lugar de frecuencia en los individuos con NF2. Este tipo de tumor es derivado de las meninges, siendo los meningiomas intracraneales observados en 45-58% de pacientes con esta entidad, mientras que ocupando una ubicación espinal son encontrados en aproximadamente 20% de las ocasiones. Los meningiomas intracraneales tienden a ser múltiples y en una población de menor edad que su contraparte espinal. Estas neoplasias captan medio contraste y por ende son ideales para ser evaluados con resonancia magnética en una secuencia T1 utilizando dicho medio de contraste. Los síntomas clínicos de los meningiomas dependen usualmente de su sitio anatómico y el tamaño del mismo. Resulta importante dilucidar los mecanismos moleculares

que contribuyen a la progresión tumoral entre un meningioma benigno y su forma anaplásica, debido a que el primero tiene una tasa de recurrencia de 5% a los 5 años comparado con el 50 a 80% de los segundos. Se ha detectado que ambas formas tienen segundas copias inactivadas del gen NF2 así como baja carga de mutaciones somáticas. Sin embargo, la variante anaplásica ostenta aberraciones genómicas extensas, implicando una inestabilidad cromosómica como factor clave en la progresión tumoral<sup>(6,19)</sup>.

## Ependimoma

Los ependimomas pertenecen al grupo de tumores derivados de células gliales, más precisamente de las células ependimarias, las cuales forman parte del sistema ventricular. Este tumor está presente en 33% y 53% de los individuos con NF2, siendo el cordón cervical y la unión cervicomedular las ubicaciones más frecuentes de compromiso. En resonancia magnética estos tumores aparecen como una masa hiperintensa en secuencias T2. La mayoría de ependimomas captan medio de contraste. Los síntomas clínicos del ependimoma espinal son variables, dependiendo predeciblemente del tamaño y ubicación del mismo. A diferencia de las formas esporádicas de esta neoplasia, la mayor parte de tumores espinales asociados a la neurofibromatosis 2 son asintomáticos. De hecho, menos de 20% presentan síntomas, siendo estos el dolor de espalda, debilidad y alteraciones sensoriales en su forma intramedular espinal. Histológicamente, estos tumores son de bajo grado o tunicíticos.<sup>(6,14)</sup>

## Otras Neoplasias

Como parte de la predisposición general a la ocurrencia de neoplasias, existen reportes de caso que asocian con una menor frecuencia a diversas neoplasias de sistema nervioso central de las ya discutidas. Como se ha mencionado, la mayoría de tumores intracraneales a los que predispone la neurofibromatosis tipo 1 son de estirpe astrocitoma pilocítico. Existen reportes de caso que asocian a la NF1 con el xantastrocitoma pleomórfico. Esta neoplasia de sistema nervioso central constituye el 1% de todos los tumores astrocíticos, presentando grado II en la clasificación de tumores de sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud, presentando un pronóstico favorable. Por su parte, existen reportes de caso en pacientes diagnosticados



con NF2 que llegan a asociar meduloblastomas. Esta entidad, es un tumor agresivo de fosa posterior cerebral. Esta neoplasia también se ha documentando en pacientes con NF1 en una prevalencia de 0.83%.<sup>(20,21)</sup>

### **Seguimiento Neurooncológico del Paciente con Neurofibromatosis**

Como las complicaciones asociadas a la NF1 son diversas e impredecibles, es necesario realizar un seguimiento multidisciplinario de los pacientes con este diagnóstico. Los pacientes con neurofibromatosis 1 deben ser valorados clínicamente de forma regular con una periodicidad al menos anual, centrando la anamnesis y la exploración física en los problemas potenciales para los que estos pacientes tienen un mayor riesgo. Esta valoración incluye una exploración neurológica, un examen oftalmológico, la determinación de la presión arterial y la evaluación de una posible escoliosis. Los gliomas cerebrales de bajo grado pueden permanecer indolentes por muchos años, sin embargo hay una pequeña cantidad que avanzarán a formas tumorales más agresivas<sup>(3-4,22)</sup>.

El principio general para el manejo de los tumores en pacientes con neurofibromatosis, al igual que en población general es mantener un balance entre el tratamiento definitivo del tumor y manejo sintomático del daño, causado por el mismo. Los neurofibromas tienen un manejo conservador siempre y cuando no produzcan síntomas, como dolor, sangrado, afecte una función neurológica, sea sospechoso de malignidad o desfigure, en cuyo caso se pueden resear quirúrgicamente<sup>(23)</sup>.

Referente a los gliomas ópticos en la NF1 debido a su crecimiento deben ser evolucionados con exploraciones oftalmológicas anuales en los pacientes de menos de 10 años de edad. La NIH Consensus Development Conference aconseja que no se realicen estudios de imagen del cerebro y de los tractos ópticos de manera rutinaria, ya que rara vez es necesario tratar a los niños asintomáticos con este diagnóstico. Este punto sin embargo es controversial puesto que otros grupos recomiendan la realización de estudios de imágenes tipo resonancia magnética principalmente para la detección de los gliomas ópticos. Lo contrario aplica para los casos sintomáticos, los cuales deben ser estudiados sin demora. En el caso de gliomas cerebrales no ópticos tampoco existen guías definitivas sobre

su seguimiento. Sin embargo, diferentes estudios afirman que es importante la localización anatómica del mismo. Resulta de particular relevancia un origen talámico del glioma, puesto que estas masas se asocian con progresión radiológica, tumores de alto grado y necesidad futura de intervención quirúrgica. Cuando está indicado el abordaje quimioterapéutico con dosis bajas de vincristina y carboplatino es el de elección, aunque existen otros esquemas igualmente efectivos; no está claro si este tratamiento resulta en recuperación de la visión perdida en el caso de una ubicación en tracto óptico. La radioterapia está indicada si hay fallo en el régimen de quimioterapia debido a las consecuencias que genera. No existen indicaciones particulares para el glioma en población adulta con neurofibromatosis que sean dispares a la población general. El abordaje y seguimiento de los pacientes con neurofibromatosis 1 se puede adecuar según el grupo etario (Ver tabla 2)<sup>(3-6,22-24)</sup>.

En la neurofibromatosis 2 la sintomatología tiende a iniciar a los 20 años de edad en promedio. Los estudios evidencian un retraso en la confirmación de diagnóstico de hasta 7 años. Afortunadamente con la difusión en la práctica clínica de resonancia magnética en el abordaje de la pérdida auditiva, es raro actualmente que se retrase el diagnóstico. Resulta importante el uso de las mismas en casos de sordera particulares. Posterior al diagnóstico inicial, los pacientes pediátricos deben ser valorados con relativa frecuencia, aproximadamente cada 3 a 6 meses. La consulta con un cirujano experimentado una vez hecho el diagnóstico es frecuentemente útil para los pacientes aún sin síntomas, esto para discutir la posibilidad de cirugía que no afecte la capacidad auditiva. Los abordajes cada 6 meses deben incluir examen neurológico completo y estudios de resonancia magnética de todo el sistema nervioso central, así como audiologías. La evaluación oftalmológica se lleva a cabo en pacientes selectos con impedimento visual o debilidad facial. La audiología anual sirve para documentar cambios en el umbral de tono y reconocimiento de palabras. La frecuencia con la que se realizan estudios imagenológicos espinales de rutina varía según el clínico, pero estos están claramente indicados en pacientes con síntomas nuevos o progresivos.<sup>(5,10)</sup>



■ **Tabla 2.** Principales aspectos de seguimiento en pacientes con neurofibromatosis 1 según grupo etario.

Grupo Etario	Vigilancia/ Seguimiento	Comentario
Infancia	Neurofibroma plexiforme y displasia esquelética por examen clínico	Masa de tejido blando podría ser evidente al nacimiento Displasia orbitaria o de huesos largos.
Niñez	Examen oftalmológico Crecimiento y Circunferencia Cefálica Neurofibroma Plexiforme Presión Arterial Columna Ósea Función Cognitiva	Signos de glioma óptico Estenosis de Arteria renal Escoliosis Seguimiento por problemas de aprendizaje
Edad Adulta	Neurofibromas Presión Arterial Función Cognitiva y Neurológica Dolor, crecimiento tumoral	Alerta por transformación maligna hacia tumor maligno de vaina de nervio periférico Signos de estenosis arterial o feocromocitoma Datos de hidrocefalia, compresión espinal o de nervio periférico.

**Fuente:** Korf B. *Handbook of Clinical Neurology. Chapter 39: Neurofibromatosis.*

Las opciones de tratamiento para los schwannomas vestibulares consisten en cirugía o radiocirugía. La selección entre estas posibilidades debe ser realizada basándose en la edad del paciente y su condición médica general, capacidad auditiva, síntomas neurológicos y el tamaño del tumor. Cuando es factible realizarlo de manera segura, se debe resear la masa tumoral en su totalidad, lo que asegura

menos del 10% de recurrencias. Las alternativas de tratamiento generales para schwannomas también aplican para los meningiomas, tomando en cuenta el principio general de manejo: la balanza daño y beneficio. (6,25)

Referente a los ependimomas, su manejo no ha sido firmemente establecido. Aunque la observación es frecuentemente utilizada para evolucionar tumores asintomáticos, en los casos de ependimomas sintomáticos la resección quirúrgica es adecuada, frecuentemente efectiva y curativa; siendo el grado de resección el punto determinante del manejo. La radioterapia puede ser usada para evitar la recurrencia local; sin embargo es controversial debido a los efectos secundarios y cuando hay un buen margen de resección; por lo tanto ha surgido la quimioterapia como una segunda línea en pacientes a los que no se les ha podido resear el ependimoma en su totalidad (6,26).

### Conclusiones

La Neurofibromatosis es una enfermedad neurocutáneooncológica que se divide en tipo 1 si se afecta la neurofibromina y tipo 2 si se afecta la merlina, ambos genes supresores de tumores. La alteración de dichos productos de genes supresores de tumores produce una mayor ocurrencia de diferentes neoplasias, principalmente de sistema nervioso central, las cuales presentan ciertas diferencias con la presentación en personas sin neurofibromatosis.

Los neurofibromas son tumores que se originan a partir de las células de Schwann, pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo y deben ser evaluados para resección quirúrgica según síntomas y sospecha de malignización. El glioma de nervio óptico es el tumor diagnosticado más frecuentemente en Neurofibromatosis tipo 1, puede aparecer en cualquier parte del tracto óptico y es más frecuente en población pediátrica, además de presentarse en tallo cerebral. El schwannoma vestibular bilateral es muy característico de la Neurofibromatosis tipo 2, sin embargo el octavo par craneal no es su única ubicación posible, presentándose a su vez en otras localizaciones periféricas del sistema nervioso. Los meningiomas son el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado en Neurofibromatosis tipo 2, cobrando especial importancia diferenciar las formas benignas y anaplásicas. Otras entidades

que se presentan son el neurofibroma plexiforme, los tumores malignos de la vaina periférica, el ependimoma y el meduloblastoma.

El seguimiento neurooncológico interdisciplinario es imprescindible en estos pacientes, ya que su misma fisiopatología los predispone a la formación de diferentes neoplasias con riesgo de malignidad. Este consiste principalmente en resonancia magnética, sin embargo, no existen indicaciones unificadas para la periodicidad de la misma en pacientes asintomáticos. El paciente sintomático siempre debe ser intervenido.

El manejo de los tumores depende del riesgo beneficio del tratamiento y se debe evaluar cada caso individualmente, existiendo opciones médicas y quirúrgicas para el mismo.

## Bibliografía

1. Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J et al. (2016). *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Seventh Edition. Chapter 100: Neurocutaneous syndromes. Elsevier.: 1543-1546.
2. Rooper A, Samuels M, Klein J. (2014). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Chapter 38: Developmental Diseases of the Nervous System. McGraw-Hill education.
3. Kliegman R, Stanton B, Schor N et al. (2013). *Nelson Tratado de Pediatría*. 19 edición. Volumen 2. Capítulo 589.1: Neurofibromatosis. Elsevier Saunders. 2121-2123.
4. Mancilla E, Sanchez I, Beltramino D et al. (2015). *Meneghello Pediatría Sexta Edición*. Tomo 2. Capítulo 382: Síndromes Neurocutáneos. Editorial Medica Panamericana. 2105-2108.
5. Huson S, Korf B. (2013). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th edition. Chapter 121: The Phakomatoses. Academic Press. 1-45.
6. Campian J, Gutmann D. (2017). CNS Tumors in Neurofibromatosis. *J Clin Oncol*. 35: 2378-2385.
7. Hauser L, Stephenson A. (2017). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. 4th Edition. Chapter 49: Primary and Metastatic Tumors of the Nervous System. McGrawHill Education. 591-605.
8. Brandon M, Choi E, Awad K et al. *Pocket Neurology*. Second Edition. Chapter Neurooncology. Wolters Kluwer; 409-412.
9. Mateo H, Sainz R, Nunez H et al. (2017). Neurofibromatosis type 2 in childhood: a clinical characterization. *Rev Neurol*. Feb 64(3):119-124.
10. Ruggieri M, Pratico A, Serra A et al. (2016). Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. Oct; 36(5): 345–367
11. Zhang J, Li M, Yao Z. (2016). Molecular screening strategies for NF1-like syndromes with café au lait macules. *Mol Med Rep*. Nov; 14(5): 4023–4029.
12. Evans G. (2017). What is the Malignancy Risk in Neurofibromatosis Type 1? *J Clin Oncol*. 34 (17); 1967-1969.
13. Korf B. (2013). *Handbook of Clinical Neurology*. Chapter 39: Neurofibromatosis. Elsevier. 111; 333-340.
14. Kresak J, Walsh M. (2016). Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2 and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. Jun; 5(2): 98–104.
15. Amirnasr A, Verdijk R, Kuijk P et al. (2017). Expression and inhibition of BDR4, EZH2 and TOP2A in neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors. *PLoS One*.12(8): e0183155.
16. Vasconcelos R, Coscarelli P, Alvarenga R et al. (2017). Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1. *Arq Neuropsiquiatr*. Jun;75(6):366-371.
17. Mikirova N, Hunnunghake R, Scimeca R. (2016). High-Dose Intravenous Vitamin C Treatment of a Child with Neurofibromatosis Type 1 and Optic Pathway Glioma: A Case Report. *Am J Case Rep*. 17: 774–781.
18. Sellmer L, Farschtschi S, Marangoni M et al. (2017). Non-optic glioma in adults and children with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis*.12: 34.
19. Dewan R, Pemov A, Dutra A et al. (2017). First insight into the somatic mutation burden of neurofibromatosis type 2-associated grade I and grade II meningiomas: a case report comprehensive genomic study of two cranial meningiomas with vastly different clinical presentation. *BMC Cancer*. 17: 127.
20. Thara K, Sharma R, Thiagarajan G et al. (2017). Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma in a Case of Neurofibromatosis Type 1: A Case Report. *J Clin Diagn Res*. Apr; 11(4): ED23–ED24.

21. Kalimullah J, Humza A, Dilawar R et al. (2015). Neurofibromatosis type 2 patient presenting with medulloblastoma. *Surg Neurol Int.*6(17): S440–S443.
22. Byrne S, Connor S, Lascelles K et al. (2017). Clinical Presentation and prognostic indicators in 100 adults and children with neurofibromatosis 1 associated non optic pathway brain gliomas. *J Neurooncol.* 133(3): 609–614.
23. Kelly J, Weiss A. (2013). Detection of tumor progression in optic pathway glioma with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro-Oncology.* 15(11):1560-1567.
24. Tiel R, Kline D. (2004). Peripheral nerve tumors: surgical principles, approaches, and techniques. *Neurosurgery Clinics of North America.*15(2): 167-175.
25. Sughrue M, Rajwant A, Rutkowski M et al. (2011). Extent of resection and the long-term durability of vestibular schwannoma surgery. *Journal of Neurosurgery.* 1218-1223.
26. Massimo M, Miceli R, Giangaspero F et al. (2016). Results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma. *18(10): 1451-1460.*

### **Declaración de conflicto de intereses**

Los autores declaran que no se dieron situaciones de conflicto de interés en este reporte.