

INFORME DE CASO

Enfermo con neurofibromatosis tipo 1 y tumoración supratentorial

Dra. Isabel González Alemán, Dr. Agustín Arocha García, Dra. Isabel C. Marimón Carrazana

Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Se presenta un paciente varón, de 24 años de edad, con antecedentes de neurofibromatosis tipo 1 que ingresó por cefalea, vómitos y disartria. Se demostró una tumoración supratentorial y se diagnosticó un tumor de estirpe glial de tipo astrocitoma difuso fibrilar grado IV. El informe de diversos tumores asociados a la enfermedad de Von Recklinghausen y las características imagenológicas y morfológicas descritas motivaron a revisar la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los tumores del sistema nervioso central y la clasificación de St Anne-Mayo para tumores hemisféricos y permitió su correcta ubicación y su diferenciación con otras neoplasias intracraneales que han sido descritas en pacientes afectados de la enfermedad. La sobrevivencia del enfermo, de 20 meses hasta la fecha, coincide con su ubicación como un tumor de crecimiento más lento que ha sufrido transformación anaplásica, en el que se describe un pronóstico relativamente mejor.

Palabras clave: neurofibromatosis 1, neoplasias supratentoriales/diagnóstico

SUMMARY

The case of a 24-year-old male patient who had a history of neurofibromatosis type 1 and was admitted with headache, vomiting and dysarthria is reported. It was determined the existence of a supratentorial tumor, with a diagnosis of glial tumor of the type diffuse fibrillary astrocytoma grade IV. The report of various tumors associated with Von Recklinghausen's disease, and the imaging and morphological characteristics described, motivated a review the classification of the World Health Organization for tumors of the central nervous system and the classification of St Anne-Mayo for hemispheric tumors, allowing its proper location and its differentiation from other intracranial neoplasms that have been described in patients with the disease. The survival of the patient, for 20 months to date, coincides with the location of the tumor as a slower growing tumor that has undergone an anaplastic transformation, which has a relatively better prognosis.

Key words: neurofibromatosis 1, supratentorial neoplasms/diagnosis

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la existencia de neurofibromas plexiformes y solitarios, gliomas del nervio óptico, lesiones pigmentadas del iris (nódulos de Lisch) y manchas hiperpigmentadas cutáneas (manchas café con leche); también se le conoce como enfermedad de Von Recklinghausen. Además de los gliomas del nervio

óptico existen otros que se asocian con frecuencia: los astrocitomas (algunos informes de xantastrocitomas pleomórficos) y los glioblastomas y se han descrito además los sarcomas: el tumor maligno periférico de la vaina nerviosa (PMNST), el rhabdomyosarcoma, el tumor de Tritón y el tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Paciente varón de 24 años, de piel negra, con antecedentes patológicos de retraso mental ligero y neurofibromatosis tipo1 (figura 1) que estuvo ingresado por cefalea, vómitos y disartria. Se le indicó una resonancia magnética nuclear (RMI) que mostró una gran lesión ocupativa en la región fronto-parietal izquierda de 10,3x6,8cm que desplazaba las estructuras de la línea media de izquierda a derecha en 1,5cm y comprimía las astas frontales y occipitales de los ventrículos laterales y la presencia de edema vasogénico. La impresión diagnóstica fue: lesión ocupativa de espacio fronto-parietal en relación con un tumor primario del sistema nervioso central (SNC) -figura 2-.



Figura 1. Neurofibromatosis tipo1

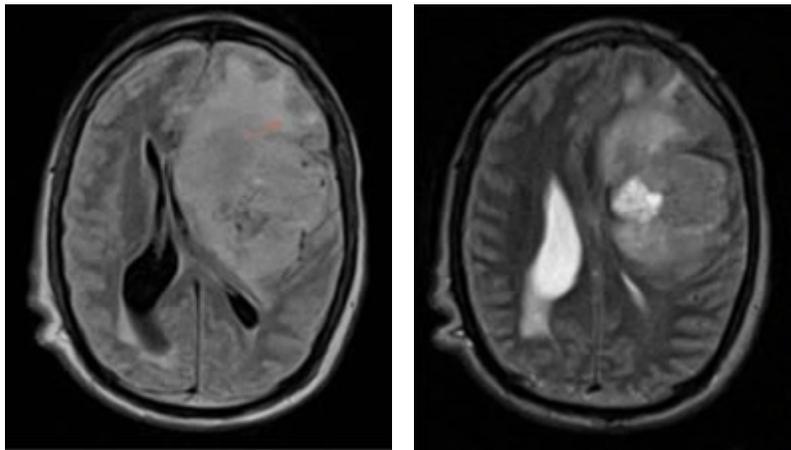


Figura 2. Lesión ocupativa de espacio fronto-parietal en relación con un tumor primario del sistema nervioso central

Se le realizó craniectomía y exéresis parcial de la lesión y biopsia, con diagnóstico de glioblastoma de células gigantes. Fue reintervenido quirúrgicamente para cito-reducción, con material de biopsia consistente en cuatro fragmentos de tejido que promediaban un centímetro cada uno, de forma irregular y color grisáceo con zonas amarillentas. En el estudio histopatológico del tumor se observó proliferación de astrocitos tumorales con escaso pleomorfismo en un estroma con amplias zonas de degeneración y formación de microquistes, así como calcificaciones groseras (figura 3); en otras áreas se destacaban la hiperplasia moderada de endotelios en algunos vasos, los grupos de células multinucleadas gigantes, algunas de citoplasma amplio de aspecto eosinófilo y lipidizado, y las áreas de necrosis geográficas (figuras 4 y 5).

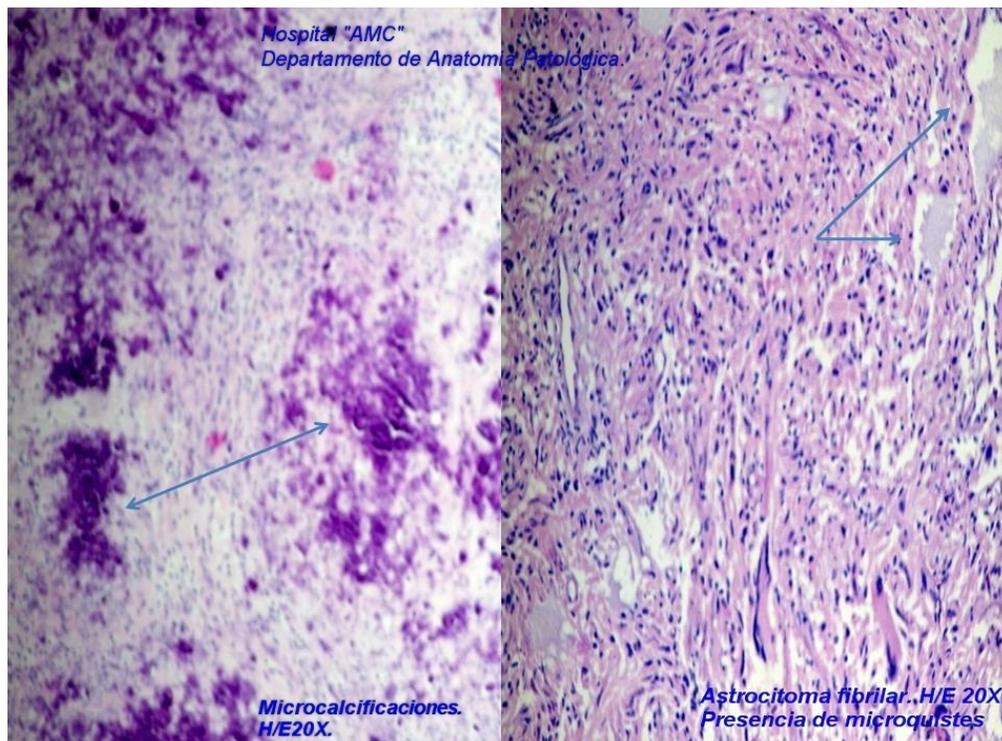


Figura 3. Proliferación de astrocitos tumorales con escaso pleomorfismo en un estroma con amplias zonas de degeneración y formación de microquistes, así como calcificaciones groseras

Índice mitótico (seis mitosis en 10 campos de mayor aumento). Los diagnósticos a considerar apuntaron hacia las neoplasias astrocíticas del SNC con presencia de células tumorales bizarras. Se remitió a consulta al Centro de Referencia de Anatomía Patológica (Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijéras", Ciudad de La Habana) y se concluyó como astrocitoma fibrilar difuso grado IV, con extensas áreas de necrosis y áreas gigante-celulares. Marcadores de inmunohistoquímica: proteína ácida gliofibrilar (GFAP, por sus siglas en inglés)-positivo, Ki-67-positivo 20% en células tumorales.

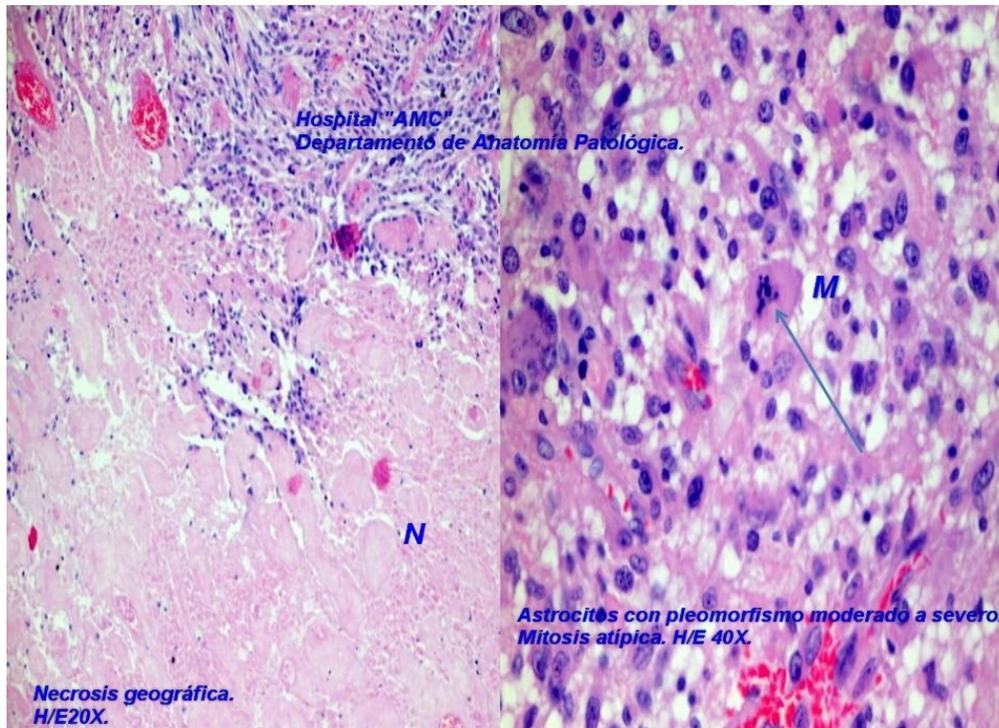


Figura 4. Áreas de necrosis geográficas y astrocitos con pleomorfismo moderado a severo, mitosis atípica

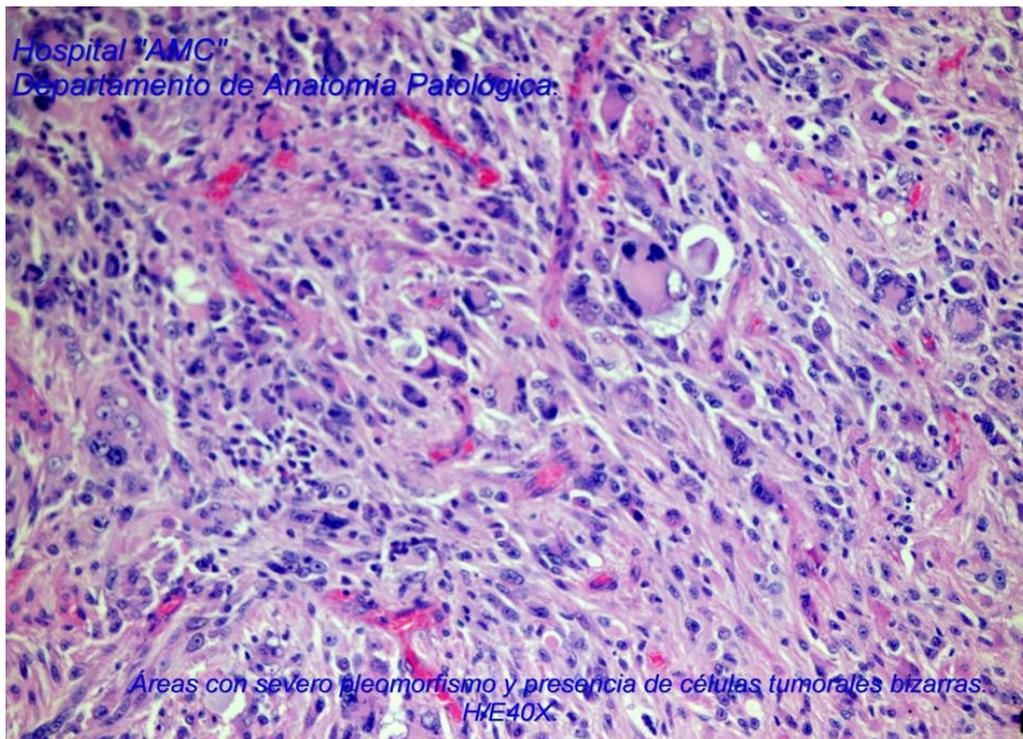


Figura 5. Áreas con severo pleomorfismo y presencia de células tumorales bizarras, algunas de citoplasma amplio de aspecto eosinófilo y lipidizado

COMENTARIO FINAL

En este paciente hay varios aspectos a considerar: la localización supratentorial de la lesión, las características descritas en los estudios de imagen y los aspectos relacionados con la morfología del tumor, en el que se describe la presencia de grupos de células tumorales bizarras. Para el diagnóstico histopatológico de los tumores del SNC se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007^{1,2} que tiene incluido el sistema de gradación de la clasificación de St Anne-Mayo para tumores hemisféricos.³ El diagnóstico histopatológico de tumores del SNC con presencia de células gigantes tumorales bizarras incluye al xantoastrocitoma pleomórfico y el glioblastoma de células gigantes, dos tumores de estirpe astrocítica con diferente pronóstico. El xantoastrocitoma pleomórfico (XA-P) es una neoplasia con comportamiento relativamente favorable que tiene localización superficial en hemisferios cerebrales y compromiso de la meninge, ocurre en adultos jóvenes y en la histopatología incluye células pleomórficas lipidizadas que expresan GFAP; no son frecuentes la actividad mitótica significativa ni la necrosis.^{2,4} Por otra parte el glioblastoma de células gigantes (GC-G) se distingue por su circunscripción y firmeza, su localización subcortical y un predominio de células tumorales monstruosas mezcladas con células pequeñas fusiformes en una trama abundante de reticulina. Las mitosis atípicas son frecuentes en un rango similar al glioblastoma ordinario y es habitual la necrosis geográfica, raramente en pseudoempalizada.^{2,5}

Cuando se valoran las características de imagen del tumor en el paciente mediante estudios de RMI se apartan de las descritas en el XA-P, que aparece como una cavidad quística con un nódulo mural en vistas T1 y T2 y realce del nódulo mural superficial en T1 con contraste, de igual modo se apartan de un GC-G, que se confunde con una metástasis por su marcada delimitación y su localización subcortical.^{2,4,5} Al revisar la clasificación propuesta por Daumas-Duport y colaboradores para los tumores hemisféricos el grado de malignidad de los tumores neuroepiteliales está dado por un puntaje para la atipia nuclear, la presencia de mitosis, la proliferación de los endotelios y la necrosis. Se considera un grado I cuando no se constata ningún hallazgo; grado II si existe uno de ellos, generalmente las atipias nucleares (corresponden al grado II clásico de los astrocitomas de bajo grado); grado III cuando hay dos de las variables descritas, por lo general atipias nucleares y mitosis, y grado IV si presenta tres o las cuatro características referidas previamente.³ En este tumor existen elementos que corresponden a un astrocitoma fibrilar difuso de bajo grado tales como áreas de baja celularidad y ausencia de mitosis, degeneración mucoide y formación de quistes, así como microcalcificaciones y otros, indicativos de transformación anaplásica: atipia nuclear, mitosis, proliferación moderada de endotelios vasculares y zonas de necrosis geográfica, aspectos que lo ubican en el grado IV de clasificación de St Anne-Mayo.^{3,6} La clasificación de la OMS de 2007 para los tumores gliales aplica varios sistemas de gradación, incluido el de St Anne-Mayo, y así los grados II -IV de la OMS se corresponden a los grados 2 al 4 de este. La presencia de un conteo mitótico de más de cinco mitosis en 10 campos de mayor aumento y un índice de proliferación de 20% al marcaje con el Ki67 son

indicativos de un tumor grado IV. Se informa en la literatura que en más del 80% los astrocitomas difusos sufren una transformación anaplásica y ocurren en pacientes entre 20 a 40 años, con un 10%-20% de calcificaciones en la tomografía axial computadorizada de cráneo y en su mayoría se presentan hipo intensos en T1 e hiperintensos en T2 en estudios de RMI, rodeados de edema, a veces con refuerzo periférico central;^{6,7} elementos que están presentes en este enfermo. Se considera que para la correcta tipificación de los tumores encefálicos es fundamental el manejo adecuado de las clasificaciones vigentes, la interpretación correcta de los estudios de imagen y el uso de estudios inmunohistoquímicos que confirman la histogénesis y determinan el índice de proliferación celular. El índice de proliferación celular en los astrocitomas difusos de bajo grado es usualmente menor del 4%, para los de grado III oscila entre 10 y 15% y los de grado IV marcan 20% en la demostración histológica del antígeno nuclear Ki67 o su epitopo MIB-1.⁸ Como se ha mencionado en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 es frecuente la asociación con diferentes tumores y entre ellos los gliales de tipo astrocitomas y glioblastomas.^{9,10} La sobrevida del enfermo de 20 meses hasta la fecha coincide con su clasificación como un astrocitoma fibrilar difuso grado IV, con extensas áreas de necrosis y áreas gigante-celulares, lo que explica el crecimiento más lento y un pronóstico relativamente mejor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kleihues P, Louis DN, Wiestler OD, Burger PC, Scheithauer BW. WHO grading of tumours of the central nervous system in World Health Organization Classification of central nervous system tumours. Lyon: IARC Press; 2007. p. 10-11.
2. Idoate MA. Curso Corto "Clasificación de la OMS de los tumores del sistema nervioso central". Tumores astrocitarios y tumores neuroepiteliales de origen incierto. [Internet] Palma de Mallorca: XXII Congreso de la sociedad española de anatomía española del 25 al 28 de mayo de 2005 [actualizado 11 de marzo de 2012; acceso 26 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.seapcongresos.com/2005/programa26m.htm>
3. Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital Classifications. *Ann Pathol.* 2000; 20(5): 413-28.
4. Simal-Julián JA, Sanchis-Martín R, Prat-Acín R, Miranda-Lloret P, Conde-Sardón R, Cárdenas-Ruiz-Valdepeñas E, et al. Xantastrocitoma pleomórfico espinal. Caso clínico. *Neurocirugía.* [revista en Internet]. 2010 oct [acceso 26 de abril de 2012]; 21(5): [aprox 4 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-14732010000500004&script=sci_arttext
5. Kleihues P, Burger PC, Aldape KD, Brat DJ, Biernat W, Bigner DD, et al. Astrocytic Tumours: Glioblastoma. In: World Health Organization Classification of central nervous system tumours. Lyon: IARC Press; 2007. p. 33-47.
6. Von Deimling A, Burger PC, Nakazato Y, Ohgaki H, Kleihues P. Astrocytic tumours: Diffuse astrocytoma. In: World Health Organization Classification of central nervous system tumours. Lyon: IARC Press; 2007. p. 25-9.
7. Jenkinson MD, Du Plessis DG, Walker C, Smith TS. Advanced MRI in the management of adult gliomas. *Br J Neurosurg.* 2007 dec; 21(6): 550-61.

8. Neder L, Colli BO, Machado HR, Carlotti CG Jr, Santos AC, Chimelli L. MIB-1 labeling index in astrocytic tumors-a clinicopathologic study. Clin Neuropathol. 2004 nov-dec; 23(6): 262-70.
9. Rosemberg S, Fujiwara D. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. Childs Nerv Syst. 2005 Nov; 21(11): 940-4. Epub 2005 Jul 26.
10. Wrensch M, Minn Y. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. Neuro Oncol. 2002 oct; 4: 278-99.