

Neurofibroma plexiforme abdominal. Informe de caso

Abdominal plexiform neurofibroma. Case report

José Rolando Rodríguez Núñez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2739-8496>

Fernando Karel Fonseca Sosa² <https://orcid.org/0000-0002-2820-7025>

Juan Guillermo Bauzá López¹ <https://orcid.org/0000-0003-3907-3314>

Pedro Rafael Casado Méndez^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-4988-9475>

¹Hospital Provincial Pediátrico "Hermanos Cordové". Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Manzanillo. Granma. Cuba.

²Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Docente "Celia Sánchez Manduley". Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Manzanillo. Granma. Cuba.

³Hospital General "Mariano Pérez Bali". Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Manzanillo. Granma. Cuba.

* Autor para la correspondencia: rafaelmendezpinilla@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el neurofibroma plexiforme es un subtipo de neurofibromatosis tipo 1 que se caracteriza por afectar múltiples fascículos de un nervio, ser recidivante y tener riesgo elevado de transformación maligna.

Información del paciente: paciente femenina de dos años de edad, su mamá notó un aumento de volumen en la región abdominal inferior. A la exploración física se palpó aumento de volumen en fosa ilíaca derecha. Los exámenes realizados informaron imagen tumoral de densidad variable predominantemente hipodensa y neurofibroma plexiforme. Durante el transoperatorio se identificó tumor abdominal adherido a la cara posterior de la vejiga y al hueso sacro que fue resecado completamente. El examen histopatológico confirmó el diagnóstico. En el postoperatorio la imagen por resonancia magnética concluyó como recidiva tumoral de posible etiología neurógena con comportamiento maligno. Se evaluó en consulta multidisciplinaria y se decidió tratamiento farmacológico.

Conclusiones: el neurofibroma plexiforme abdominal es una afección rara, con riesgo elevado de recurrencia tumoral y transformación maligna. Aunque no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, la resección quirúrgica del tumor, junto al empleo de fármacos que aún se encuentran en fase de ensayos

clínicos, han logrado reducir el volumen tumoral y mejorar la calidad y la expectativa de vida.

Palabras claves: neurofibromatosis; enfermedad de Von Recklinghausen; neurofibroma plexiforme abdominal

ABSTRACT

Introduction: Plexiform neurofibroma is a subtype of type 1 neurofibromatosis that is characterized by affecting multiple bundles of a nerve, being recurrent, and having a high risk of malignant transformation.

Case Report: A 2-year-old female patient, her mother noticed increase in volume in the lower abdominal region. On physical examination an increase in volume was palpated in the right iliac fossa. The abdominal computed tomography revealed a tumor image of variable density, predominantly hypodense. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology revealed plexiform neurofibroma. During the intraoperative period, an abdominal tumor adhered to the posterior face of the bladder and the sacrum was identified. The tumor was completely resected. Histopathological examination confirmed the diagnosis. In the postoperative period, the magnetic resonance imaging concluded as a tumor recurrence of possible neurogenic etiology with malignant behavior. It was evaluated in a multidisciplinary consultation and pharmacological treatment was decided.

Conclusions: Abdominal plexiform neurofibroma is a rare condition with a high risk of tumor recurrence and malignant transformation. Although there is no curative treatment for this disease, surgical resection of the tumor together with the use of drugs that are still in the clinical trial phase have managed to reduce tumor volume and improve quality and life expectancy.

Keywords: neurofibromatosis; Von Recklinghausen's disease; abdominal plexiform neurofibroma

Recibido: 23/09/2023

Aprobado: 21/06/2024

INTRODUCCIÓN

Las neurofibromatosis son enfermedades genéticas del sistema nervioso que afectan el crecimiento y el desarrollo de las células neuronales en los tejidos. Existen dos variantes denominadas tipo 1 y tipo 2 caracterizadas por una mutación en los cromosomas 17 y 22, respectivamente.^(1,2,3,4)

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o síndrome de Von Recklinghausen es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia variable que ocasiona el desarrollo de tumores hamartomatosos benignos a nivel de los nervios periféricos denominados neurofibromas.^(5,6) La mitad de los casos son esporádicos y originados por mutaciones *de novo*.⁽²⁾

El neurofibroma plexiforme (NP) es un subtipo de neurofibromatosis tipo 1 que se caracteriza por afectar múltiples fascículos de un nervio, ser recidivante y tener un crecimiento descontrolado que ocasiona la compresión de estructuras adyacentes al nervio y mayor riesgo de transformación maligna.^(3,6,7)

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, por lo que su manejo se limita a controlar los síntomas mediante la resección quirúrgica del tumor; no obstante, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia de algunos fármacos para reducir el volumen tumoral y mejorar la calidad y expectativa de vida.^(2,5,8)

El objetivo fue presentar un caso intervenido quirúrgicamente por neurofibroma plexiforme abdominal que presentó recurrencia tumoral con comportamiento maligno.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente femenina de dos años de edad, color de la piel blanca, sin antecedentes patológicos personales ni familiares. Refiere su mamá que notó un aumento de volumen en la región abdominal inferior, sin otros síntomas acompañantes.

A la exploración física se palpó un aumento de volumen de aproximadamente siete centímetros localizado en la fosa ilíaca derecha, redondeado, de superficie lisa y consistencia dura, de bordes definidos, no doloroso, adherido a planos profundos. En la piel se detectó una mancha "café con leche" en el hombro derecho de 10 mm y dos en la pierna derecha de 7 mm. En la esfera del neurodesarrollo se identificó retraso del lenguaje.

Los exámenes de laboratorio al ingreso estuvieron dentro de límites normales. En la ecografía abdominal se informó la visualización de una imagen compleja predominantemente ecogénica de tamaño 65x50 mm en fosa ilíaca derecha. En la tomografía axial computadorizada (TAC) simple y contrastada de abdomen se informó imagen tumoral de densidad variable predominantemente hipodensa que mide 88x56 mm, con captación heterogénea tras la administración de contraste yodado, que produce compresión de la vejiga y el recto, lateralizando este último a la izquierda. La citología aspirativa con aguja fina guiada por ecografía informó NP.

Se evaluó en consulta simultánea con los Especialistas en Cirugía pediátrica, en Anestesiología y en Oncología pediátrica y se decidió la intervención quirúrgica electiva. La intervención quirúrgica realizada inició con el paciente en decúbito

supino, bajo anestesia general endotraqueal se realizó asepsia y antisepsia e incisión paramedia derecha infraumbilical hasta la cavidad abdominal. Se identificó un tumor abdominal de 8x6 cm adherido a la cara posterior de la vejiga, que se extendía hasta el hueso sacro. Se logró resecar el tumor, que aparece reflejado en la Figura 1, técnicamente difícil. Se colocó drenaje por contrabertura en el fondo de saco de Douglas y cierre de la cavidad abdominal por planos.



Figura

Fig. 1. Pieza quirúrgica reseca.

El examen histopatológico informó: lesión no encapsulada pero bien delimitada con fascículos de células fusiformes, las que se disponen siguiendo trayectos ondulados que se distribuyen desordenadamente. El estroma entre esos fascículos está formado por haces de colágeno fibrilar con áreas mixoides, estroma hialinizado, presencia de vasos sanguíneos y mastocitos dispersos. Las células fusiformes, formadas por una mezcla de células de Schwann, fibroblastos y células perineurales. Todos estos resultados los muestra la Figura 2. Se concluyó como un NP. La paciente evolucionó satisfactoriamente y fue egresada al séptimo día de la intervención quirúrgica.

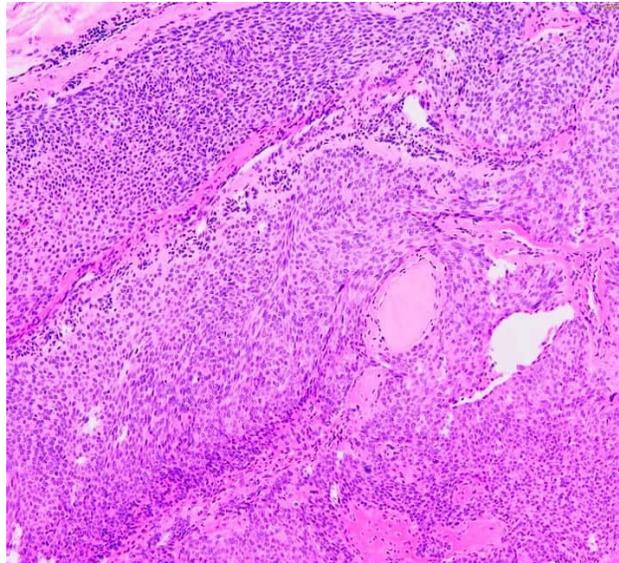


Fig. 2. Corte histológico. Las células fusiformes (mezcla de células de Schwann, fibroblastos y células perineurales) se distribuyen desordenadamente siguiendo trayectos ondulados

A los seis meses de la intervención quirúrgica se realizaron estudios imagenológicos de control. La TAC simple y contrastada de abdomen informó imagen, en suelo pélvico, que mide en corte axial 68x43 mm, de aspecto heterogéneo, con signos de degeneración quística y calcificación en su interior, que comprime uréter y desplaza el suelo vesical. Adyacente a la misma se observa otra imagen de similares características que mide, en su corte axial, 23x19 mm (todo aparece reflejado en la Figura 3). Se concluyó como recidiva de su enfermedad de base.

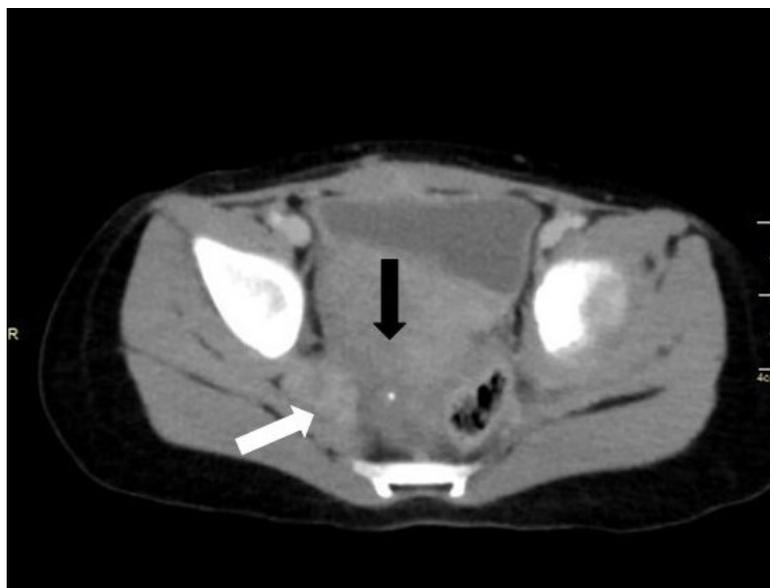


Fig. 3. TAC postoperatoria. La flecha negra muestra imagen tumoral de 68x43 mm con calcificación en su interior. La flecha blanca muestra imagen tumoral de 23x19 mm

En la imagen por resonancia magnética (IRM) se observó una lesión tumoral de 43x46x59 mm que ocupaba la región anteroposterior derecha desde la sínfisis del pubis hasta la región sacrococcígea. La imagen se comporta isointensa en T1 e hiperintensa no homogénea en T2. Infiltra la pared lateral derecha de la vejiga y el útero, el músculo elevador derecho del ano, el músculo ilio-isquiático derecho y la sínfisis púbica derecha; ejerce compresión del recto sin que se pueda definir interface con la pared anterior del mismo, que impresiona infiltrada. Se concluyó como recidiva tumoral de posible etiología neurógena con comportamiento maligno.

Se evaluó en consulta y se decidió tratamiento farmacológico con interferón alfa 2B recombinante, dosis de tres millones de unidades por metro cuadrado de superficie corporal al día, administrando medio bulbo vía subcutánea en días alternos dos veces por semana durante un año. Se realizó seguimiento en consulta cada tres meses.

DISCUSIÓN

La NF1 en Europa tiene una incidencia de uno por cada 2 500 a 3 000 nacimientos, mientras que la prevalencia es de uno en 3 000 a 5 000. Predomina el sexo masculino en el 58% de los pacientes con NF1 y NP; el 80,5% de estos pacientes tienen color de la piel blanca.^(2,6,9) La edad media de presentación es de cinco años, con un rango de cero a 18 años. La edad al momento de la identificación de NP sintomáticos tuvo una distribución bimodal, la mayoría ocurren durante la primera infancia (del nacimiento a tres años) y la adolescencia (de 11 a 18 años). Se producen NP en hasta el 50% de los pacientes con NF1, típicamente en la cabeza, el cuello, la pelvis y las extremidades, pero rara vez en la cavidad abdominal. Los NP abdominales son más frecuentes en la pared abdominopélvica y el retroperitoneo.^(5,7)

Desde el punto de vista fisiopatológico en la NF1 las mutaciones se producen en el gen NF1, ubicado en el cromosoma 17q11.2, que codifica para una proteína denominada neurofibromina. Su función se relaciona con la supresión tumoral porque actúa inhibiendo el oncogén Ras. En estos pacientes existen deleciones o mutaciones de la neurofibromina que provocan un aumento de los niveles de Ras activado y del crecimiento celular, responsable de la generación de tumores, tanto benignos como malignos.^(6,9)

El diagnóstico de la NF1 puede establecerse mediante un estudio genético y cuando están presentes dos o más de los siguientes criterios clínicos: seis o más manchas "café con leche" mayores de 5 mm en pacientes prepúberes o mayores de 15 mm en pacientes pospúberes, dos o más neurofibromas de cualquier tipo o

uno plexiforme, presencia de pecas en axilas o ingles, glioma del nervio óptico, dos o más nódulos de Lisch (hamartomas en el iris), lesión ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella y un familiar de primer grado afectado (madre, padre, hermano), de acuerdo con los criterios mencionados.^(7,8,10)

Estos criterios han demostrado ser muy sensibles y específicos para el diagnóstico de la enfermedad en adultos; sin embargo, en niños pequeños hay que tener en cuenta ciertas consideraciones. Solo el 50% de los infantes con NF1 que no presentan historia familiar positiva de la enfermedad cumplen los criterios diagnósticos al año de vida porque la mayoría de las manifestaciones clínicas aparecen con la edad. Así, el diagnóstico definitivo según estos criterios puede hacerse aproximadamente a los cuatro años de vida y en el 95% de los casos a los 11 años.^(6,11) En el presente caso, por el momento, no se cumplen los criterios clínicos para diagnosticar la NF1, pero esto no excluye el diagnóstico *a posteriori* por la edad de la paciente, las tres manchas "café con leche" que presenta y la posibilidad de ser un caso esporádico originado por mutaciones *de novo*.

Se pensaba que el NP era patognomónico de la NF1; sin embargo, se estima que un 10% de los pacientes con NP se describieron sin variante patogénica en la NF1.^(7,9)

El NP, según la ubicación, las características morfológicas y las diferentes manifestaciones de los tejidos circundantes, se clasifica en tres subtipos: NP superficial, localizado en la piel y el tejido subcutáneo sin involucrar la capa muscular; NP displásico, involucra la capa muscular o su fascia, crece a lo largo del plexo o de la médula espinal y la cola de caballo y NP invasivo, el tumor crece de forma difusa, involucra más de tres capas de estructura e invade los tejidos circundantes y los vasos sanguíneos y linfáticos adyacentes.^(2,8)

Histológicamente, el NP está compuesto por células de Schwann, fibroblastos y células nerviosas periféricas. Las células de Schwann son principalmente proliferativas y forman grupos típicos.^(4,5) La forma estructural puede expandirse y crecer fuera de la célula, a lo largo del eje mayor del haz nervioso y sus ramas, e incluso extenderse alrededor del nervio. La tinción inmunohistoquímica es positiva para vimentina, proteína S-100, enolasa de neurona axonal o proteína de neurofilamento en la estructura plexiforme y positiva para antígeno de membrana epitelial.^(1,8)

La TAC ofrece un método no invasivo para diagnosticar definitivamente los neurofibromas plexiformes sin exponer a los pacientes al riesgo de una biopsia. En los cortes tomográficos las lesiones aparecen homogéneas, hipodensas, localizadas a lo largo de la región presacra y los músculos psoas de forma bilateral y simétrica. La baja densidad se ha atribuido a una combinación de materia lipídica elevada del tejido adiposo perineural y estroma mixoide aumentado. Típicamente, las lesiones no están calcificadas o contenidas por una cápsula definida. La IRM puede identificar mejor los neurofibromas mediante

ciertas características de la intensidad de señal. En la IRM potenciada en T1 las lesiones parecen hipointensas, mientras que la imagen potenciada en T2 muestra, clásicamente, un borde de hiperintensidad que rodea los focos centrales de hipointensidad. Este signo de la diana en T2 es indicativo de un tumor de la vaina del nervio periférico.^(3,9,11)

El tratamiento quirúrgico de los NP sintomáticos o con crecimiento acelerado se ha indicado cuando es técnicamente posible para controlar el dolor, el sangrado, la obstrucción y los síntomas del efecto de masa. Debe considerarse como una estrategia en los casos en los que el potencial de transformación maligna sea probable;^(1,7) sin embargo, los NP a menudo son tumores difíciles de resear porque pueden afectar un plexo nervioso completo y provienen de la médula espinal. Aunque pueden aparecer como masas bien definidas clínica y radiológicamente, con frecuencia invaden el tejido adyacente e incluso cuando es posible la resección, las recurrencias locales son frecuentes. Específicamente, deben realizarse biopsias preoperatorias dirigidas a las áreas de mayor probabilidad de transformación maligna junto con la correlación de estudios imagenológicos para optimizar la planificación quirúrgica y evitar la resección parcial de un posible sarcoma.^(6,10)

Los ensayos clínicos de fase I del inhibidor de la farnesiltransferasa tipifarnib, la talidomida, el interferón pegilado, la pirfenidona, el sorafenib y el selumetinib han demostrado resultados alentadores en el NP. El ensayo de fase 1 de selumetinib en pacientes pediátricos demostró tolerabilidad del fármaco y reducción del volumen tumoral (a través de la IRM volumétrica).^(2,5,8) El uso de estas técnicas imagenológicas permitió una mejor caracterización de la tasa de crecimiento de los NP en infantes, con un enfoque particular en el hecho de que el crecimiento tumoral tiende a ser más rápido en niños pequeños, se ralentiza en adultos jóvenes y no se acelera durante la pubertad, como se pensaba anteriormente. Se diseñó un ensayo de fase 2 que incluyó criterios funcionales y otros impactos en la calidad de vida. Resultados preliminares de este estudio confirmaron la reducción del volumen tumoral y mostraron mejorías en los criterios funcionales y la calidad de vida. Hasta la fecha, no se han realizado ensayos de fase 3 para el tratamiento del NP. En parte, esto se debe a la pequeña población de pacientes y a la falta de un protocolo actualizado de atención y seguimiento.^(1,7,11)

CONCLUSIONES

El NP abdominal es una afección rara, con riesgo elevado de recurrencia tumoral y transformación maligna. Aunque no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, la resección quirúrgica del tumor junto al empleo de fármacos que aún se encuentran en fase de ensayos clínicos, han logrado reducir el volumen tumoral y mejorar la calidad y la expectativa de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos Díaz N, Adefna Pérez RI, Izquierdo Lara FT, Pulido Prieto YL, Lara Fernández N. Neurofibromatosis sin neurofibromas con tumor mediastinal como forma de debut. Rev Cubana Cir [Internet]. 2017 [citado 06/06/2023]; 56(3): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubcir/rcc-2017/rcc173i.pdf>
2. Li X, He S, Chen X. Diffuse neurofibroma of the chest and abdominal wall invading the diaphragm leads to diaphragmatic eventration: case report. BMC Surg [Internet]. 2021 [citado 06/06/2023]; 21:258. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8145786/>
<https://doi.org/10.1186/s12893-021-01258-4>
3. De la Torre Macías M, Berenguer Frohner B, Lorca García C, de Tomás Palacios E. Abordaje por subunidades estéticas en el neurofibroma plexiforme facial masivo: a propósito de un caso. Cir Pediatr [Internet]. 2020 [citado 06/06/2023]; 33(4): [aprox. 4p.]. Disponible en: https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2020_33-4_ESP_204.pdf
4. Del Río Islas J, Hernández Juárez MK, Montes Chávez JG, Torales Rivera U, Guadarrama Ortiz P. Fármacos candidatos para tratamiento de neurofibromas plexiformes inoperables en pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Aten Fam [Internet]. 2019 [citado 06/06/2023]; 26(2): [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86050>
<http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.2.68830>
5. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural history and disease burden of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas: a systematic literature review. Adolesc Health Med Ther [Internet]. 2021 [citado 06/06/2023]; 12: [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34040477/>
<https://doi.org/10.2147/AHMT.S303456>
6. Florencia Correa M, Inés Pasik N. Neurofibromatosis tipos 1 y 2. Rev Hosp Ital BAires [Internet]. 2019 [citado 06/06/2023]; 39(4): [aprox. 12p.]. Disponible en: https://instituto.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/109202_115-127-HI5-3-19-Correa-B.pdf
7. Gorbounova I, Lenahan A, Wenger TL, Rudzinski E, Tang ERY, Smith CA, et al. Mesenteric Plexiform Neurofibroma as a Cause of Weight Loss and Chronic Diarrhea in a Patient with YPEL3 Variant. JPGN Rep [Internet]. 2021 [citado 06/06/2023]; 2(3): e098. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgnr/Fulltext/2021/08000/Mesenteric_Plexiform_Neurofibroma_as_a_Cause_of.17.aspx
<https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000098>
8. Li YT, Chen H, Ding X, Wu Q, Guo QC, Hu DM, et al. Features of CT and EUS in mesenteric plexiform neurofibroma with Neurofibromatosis type I: A case report. Radiol Case Rep [Internet]. 2021 [citado 06/06/2023]; 16(8): [aprox. 4p.].

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34158903>
<https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.04.071>

9.Mao A, Rana HN, Elramah M, Martin B. An Unusual Case of Retroperitoneal Plexiform Neurofibromas Found in a Trauma Patient. Cureus [Internet]. 2021 [citado 06/06/2023]; 13(1): e12997. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7920225/>
<https://doi.org/10.7759/cureus.12997>

10.Dare AJ, Gupta AA, Thippavong S, Miettinen M, Gladdy RA. Abdominal neoplastic manifestations of neurofibromatosis type 1. Neurooncol Adv [Internet]. 2020[citado 06/06/2023]; 2(S1): i124-i33. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642738/>
<https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa032>

11.Gross AM, Widemann BC. Clinical trial design in neurofibromatosis type 1 as a model for other tumor predisposition syndromes. Neurooncol Adv [Internet]. 2020[citado 06/06/2023]; 2(S1):i134-i40. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7317058/>
<https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa017>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de autores

JRRN: Conceptualización, análisis formal, investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión-edición, aprobación de la versión final.

FKFS: Conceptualización, análisis formal, investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión-edición, aprobación de la versión final.

JGBL: Investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión-edición, aprobación de la versión final.

PRCM: Investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión-edición, aprobación de la versión final.