



REPORTE DE CASO

NEUROFIBROMATOSIS DE VON RECKLINGHAUSEN: PRESENTACIÓN DE UN CASO DE NEUROFIBROMA VAGINAL Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

von Recklinghausen's neurofibromatosis: presenting a case of vaginal neurofibroma and literature review

Luz Marcela Celis-Amórtegui, M.D.¹, Camilo Andrés Romero-Hernández, M.D.², Liliana Marcela Hernández-Gordillo³, Johana Andrea Botero-Hernández⁴

Recibido: diciembre 12/11 - Aceptado: junio 22/12

RESUMEN

Objetivo: revisar las manifestaciones de la neurofibromatosis de presentación en la región genital, el diagnóstico diferencial y el manejo de las lesiones.

Materiales y métodos: se presenta el caso de una paciente de 63 años remitida por masa en región genital a la Unidad de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital de Suba, institución pública de segundo nivel de complejidad ubicada en Bogotá, Colombia, donde se atiende a población del régimen subsidiado. Al examen físico se encontraron manchas *café-au-lait* y lesiones compatibles con neurofibromas que orientaron el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1. Se rea-

lizó una búsqueda sistemática de la literatura en Medline-Pubmed usando los términos MeSH neurofibromatosis, enfermedad de von Recklinghausen, vagina, tracto genital, tumor pélvico; se presenta el caso clínico y la revisión del tema.

Resultados: se encontraron 7991 publicaciones relacionadas con neurofibromatosis, y de estas solo 30 relacionadas con lesiones pélvicas y de tracto genitourinario; solo 6 reportes de casos y una serie de casos presentaban lesiones localizadas en tracto genital inferior. Para la descripción de las generalidades y los criterios diagnósticos se seleccionaron 12 artículos de revisión del tema. El diagnóstico diferencial incluye schwannoma, neuroma, mixoma, leiomioma y pólipos fibroepitelial.

Conclusiones: el hallazgo de neurofibromas en el tracto genitourinario es un evento de baja ocurrencia y es un tema de interés para ginecólogos, pediatras y urólogos pues constituye un reto diagnóstico.

Palabras clave: neurofibromatosis de von Recklinghausen, tumor vaginal, manchas *café-au-lait*.

¹ Médica ginecoobstetra. Epidemióloga clínica, Unidad de Colposcopia y Patología del TGI Hospital de Suba. Profesor Clínico Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia. lcelis@uniandes.edu.co, lmamortegui@yahoo.com

² Médico neurólogo, Departamento de Neurología Fundación Cardio-Infantil y Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

³ Pregrado Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia.

⁴ Pregrado Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia.

ABSTRACT

Objective: Reviewing manifestations of neurofibromatosis presenting in the genital region, their differential diagnosis and managing lesions.

Materials and methods: The case of a 63-year-old patient admitted to the Suba hospital's colposcopy and pathology of the lower genital tract service due to having a mass in the genital region is presented; the hospital is a second level complexity public institution in Bogotá, Colombia, dealing with a subsidised regime population. Physical examination revealed *café-au-lait* spots and lesions compatible with neurofibroma, thereby orientating diagnosis towards neurofibromatosis type 1. A systematic search was made of the literature in Medline–Pubmed, using the MeSH terms: neurofibromatosis, von Recklinghausen's disease, vagina, genital tract, pelvic tumour. A clinical case and review of the topic are presented.

Results: 7,991 publications related to neurofibromatosis were found. Just 30 of them were related to pelvic lesions and the genitourinary tract and only 6 case reports and one case series dealt with lesions located in the lower genital tract; 12 articles reviewing the topic were selected for a description of the diagnostic generalities and criteria. Differential diagnosis included schwannoma, neuroma, myxoma, leiomyoma and fibroepithelial polyp.

Conclusions: A neurofibroma being identified in the genitourinary tract is an infrequently occurring event, constituting a topic of interest for gynaecologists, paediatricians and urologists as it represents a diagnostic challenge.

Key words: von Recklinghausen neurofibromatosis, vaginal tumour, *café-au-lait* spots.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es una enfermedad multisistémica autosómica dominante con una incidencia de 1 en 3000 a 4000 recién nacidos vivos (1-3). Fue descrita por Tilesius von Tilenau en 1793, sin em-

bargo, fue von Recklinghausen el primero en atribuir el origen de las lesiones a tumores originados en las células de la vaina de los nervios (1).

Hace parte de un conjunto de síndromes clínicos genéticos en donde los órganos principalmente afectados son la piel y el sistema nervioso; estos se conocen como síndromes neurocutáneos, conocidos previamente como facomatosis (1-4). El compromiso genital no es frecuente y aunque existe predisposición a presentar lesiones tumorales en diferentes localizaciones, el tracto genital femenino no es la usual (5-11). Se pueden encontrar manifestaciones menos evidentes en niñas como clitoromegalia, que puede ser confundida con hermafroditismo o pseudohermafroditismo (5). Su diagnóstico en esta localización atípica representa un verdadero reto para médicos generales, pediatras, ginecólogos y urólogos, que se pueden ver enfrentados a esta rara patología. A continuación se presenta un caso clínico con el objetivo de revisar las manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis en la región genital, el diagnóstico diferencial y el manejo de las lesiones.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años de edad remitida de la consulta externa a la Unidad de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital de Suba –institución pública de nivel medio de complejidad que atiende pacientes del régimen subsidiado por el Estado– por cuadro de diez años de evolución consistente en masa en región genital de crecimiento lento, acompañada de sensación de peso y dolor en el último año. Nulípara, por diversas barreras culturales no se realizó nunca examen ginecológico hasta el momento del diagnóstico. Al examen clínico se encontró lesión polipoide de forma triangular en introito vaginal, de superficie ulcerada y necrótica, dependiente de pared vaginal anterior, de aproximadamente 8 x 7 x 7 cm (figuras 1, 2 y 3).

La paciente además presentaba manchas *café-au-lait* en dorso y espalda, muslos y glúteos, acompañadas de múltiples fibromas que permitieron el



Figura 1. Lesión polipoide, sésil, dependiente de pared vaginal anterior (detalle del pedículo)

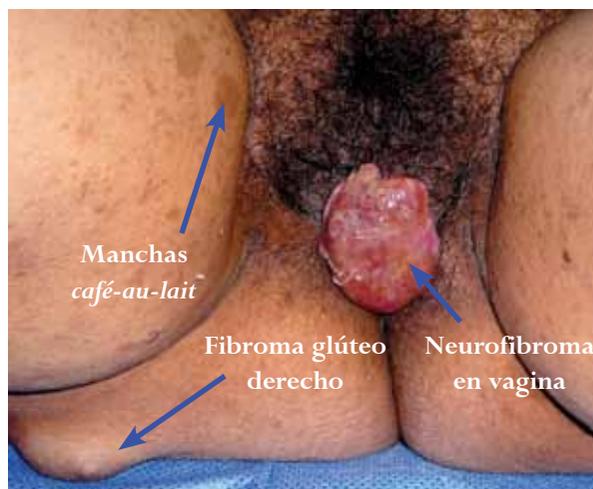


Figura 2. Lesión genital polipoide. Detalle manchas *café-au-lait* en muslo derecho y fibroma glúteo derecho.

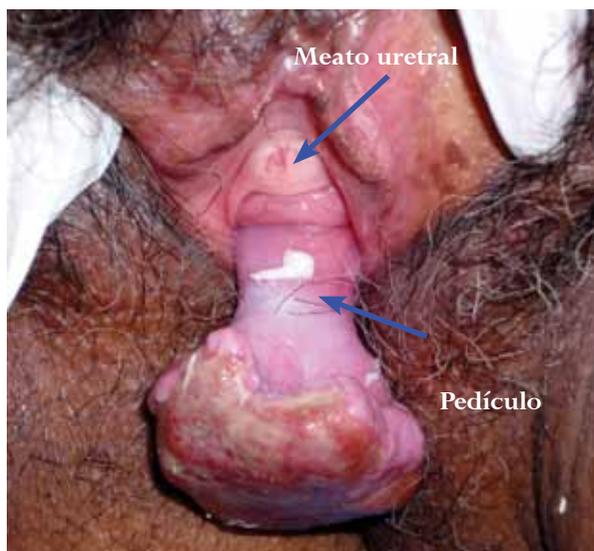


Figura 3. Vista anterior. Relación de la lesión con la uretra.

diagnóstico de novo de neurofibromatosis tipo 1 (figura 2). La paciente niega antecedentes familiares o diagnóstico previo de la enfermedad.

Es llevada a resección quirúrgica de la lesión el día 10 de mayo de 2011, procedimiento sin complicaciones. El reporte muestra una lesión bien definida, compuesta por múltiples células fusiformes acintadas, arremolinadas, en un estroma mixoide con abundantes mastocitos y polimorfonucleares, lo que confirma el diagnóstico histopatológico de neurofibroma.

Aspectos éticos. Para guardar la confidencialidad se omiten los datos de la paciente, sin embargo, esta autorizó de forma libre y voluntaria el consentimiento informado para la publicación de las imágenes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un revisión sistemática de la literatura a través de Medline vía Pubmed bajo los términos MeSH neurofibromatosis, enfermedad de von Recklinghausen, vagina, tracto genital y tumor pélvico para artículos relacionados publicados en cualquier idioma.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 7991 publicaciones relacionadas con neurofibromatosis; de estas solo 30 relacionadas con neurofibromas pélvicos y de tracto genitourinario; únicamente 6 reportes de casos y una serie de casos presentaban lesiones localizadas específicamente en tracto genital inferior. Para la descripción de las generalidades, los criterios diagnósticos, y la consejería genética y terapéutica se seleccionaron 12 artículos de revisión del tema.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es un trastorno genético

cuyo defecto ha sido identificado en el cromosoma 17, locus 17q11.2, donde se ubica el gen de la proteína de neurofibramina, que actúa como supresor tumoral. A pesar de ser un trastorno autonómico dominante, hasta un 50% de pacientes pueden tener una mutación de novo. Este defecto favorece el desarrollo de lesiones tumorales en diferentes órganos y sistemas (12-15).

Diagnóstico clínico

El espectro de presentación clínica de la neurofibromatosis es amplio y se ha clasificado en varios fenotipos desde la 1 hasta la 8, siendo los más comunes la tipo 1 y 2. La neurofibromatosis tipo 2 o central se asocia más a tumores intracraneanos y medulares, con manifestaciones cutáneas escasas. Las lesiones pueden comprometer piel, tejidos blandos, sistema nervioso central y periférico, y puede tener manifestaciones ortopédicas, oftalmológicas y vasculares principalmente.

En 1987, el Instituto Nacional de Salud Norteamericano estableció los siguientes criterios diagnósticos para la enfermedad: a) seis o más manchas café con leche o máculas hiperpigmentadas mayores o iguales a 5 mm en diámetro en niños de 10 años y de 15 mm en el adulto; b) pecas axilares o inguinales; c) dos o más neurofibromas típicos o un neurofibroma plexiforme; d) glioma del nervio óptico; e) dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch) usualmente identificados por oftalmólogo con lámpara de hendidura; f) displasia del esfenoides o anomalías típicas de huesos largos como pseudoartrosis; g) un familiar de primer grado con NF1 (16). El diagnóstico de NF se realiza teniendo dos o más de los criterios descritos. El diagnóstico diferencial incluye schwannoma, neuroma, mixoma, leiomioma y pólipo fibroepitelial (14, 17).

Desde el punto de vista histológico los neurofibromas son tumores benignos compuestos por leucocitos, fibroblastos, mastocitos y componentes vasculares. Existen tres subtipos: cutáneo, subcutáneo y plexiforme, siendo este último específico de NF1. Histológicamente se caracterizan por núcleos

ondulantes y células en forma de coma con estroma mucinoso laxo; las pecas muestran aumento de la pigmentación en la lámina basal de la epidermis y presencia de macromelanosomas (12, 14). Hasta un 5% de los neurofibromas —que son de comportamiento benigno usualmente— pueden sufrir transformación sarcomatosa. El diagnóstico clínico y radiológico de este cambio continúa siendo difícil (18).

El manejo de la neurofibromatosis es multidisciplinario y debe incluir consejería genética. Cuando los tumores aumentan de tamaño o causan dolor se debe sospechar transformación maligna. El manejo definitivo de las lesiones en retroperitoneo, tracto gastrointestinal y genitourinario sigue siendo eminentemente quirúrgico, lo que permite resear la lesión y obtener una pieza de histopatología para confirmar el diagnóstico (15, 17, 19). Otras opciones terapéuticas de reciente introducción incluyen el uso de bloqueadores sintéticos de la kinasa denominada PAK1, con actividad oncogénica por su capacidad de activar a RAS e inducir formación tumoral. Estos compuestos son de difícil consecución en el mercado pero algunos ya están disponibles y han sido utilizados en otras patologías tales como esclerosis tuberosa, algunos tumores sólidos de páncreas y mama, y en gliomas (20).

CONCLUSIÓN

La presencia de neurofibromas en el tracto genitourinario es un evento de baja ocurrencia, su diagnóstico clínico no es fácil y requiere conocer el análisis diferencial para una mejor identificación. El manejo es multidisciplinario e incluye resección quirúrgica, estudio de patología y consejería genética.

REFERENCIAS

1. Ferner RE. The Neurofibromatoses. *Pract Neurol* 2010;10:82-93.
2. Shah KN. The Diagnostic and Clinical Significance of Café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:1131-53.
3. Rose PT. Pigmentary disorders. *Med Clin North Am* 2009;93:1225-39.

4. Chao-Chun Y, Happle R. Giant Café-au-lait macule in neurofibromatosis 1: A type 2 segmental manifestation of neurofibromatosis 1? *J Am Acad Dermatol* 2008;58:493-7.
5. Pascual I, Lopez P, Savasta S, Lopez JC, Lago CM, Cisternino M et al. Neurofibromatosis type 1 with external genitalia involvement presentation of 4 patients. *J Pediatr Surg* 2008;43:1998-2003.
6. Rodriguez A, Truskinovsky A. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the uterine cervix treated with vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2006;100:201-4.
7. Sharma JB, Wadhwa L, Malhotra M, Arora R, Garg A, Singh S. Huge localized vaginal neurofibromatosis: An unusual cause of postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:96-9.
8. Kluger N, Perrochia H, Guillot B. Pelvic mass in von Recklinghausen's neurofibromatosis: diagnostic issues: a case report. *Cases J* 2009;2:191.
9. Protopapas A, Sotiropoulou M, Haidopoulos D, Athanasiou S, Loutradis D, Antsaklis A. Ovarian neurofibroma: a rare visceral occurrence of type 1 neurofibromatosis and an unusual cause of chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:520-4.
10. Ou KY, Kan YY. A dangling development. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:482.e1.
11. Rallis E, Ragiadakou D. Giant plexiform neurofibroma in a patient with neurofibromatosis type 1. *Dermatol Online J* 2009;15:7.
12. Lytras A. Reproductive disturbances in multiple neuroendocrine tumor syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1125-38.
13. Ceccaroni M, Genuardi M, Legge F, Lucci-Cordisco E, Carrara S, D'Amico F et al. BCRA-1 related malignancies in a family presenting with von Recklinghausen's disease. *Gynecol Oncol* 2002;86:375-8.
14. Lodish M, Stratakis A. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:439-49.
15. Brems H, Beert E, De Ravel T, Legius E. Mechanism in pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10:508-15.
16. Neurofibromatosis: Conference statement. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
17. Radtke H, Sebold C, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2007;16:387-407.
18. Solomon SB, Semih A, Nicol TL, Campbell JN, Pomper MG. Positron emission tomography in the detection and management of sarcomatous transformation in neurofibromatosis. *Clin Nucl Med* 2001;26:525-8.
19. Parsons CM, Canter RJ, Khatri VP. Surgical Management of Neurofibromatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:175-96.
20. Maruta H. Effective neurofibromatosis therapeutics blocking the oncogenic kinase PAK1. *Drug Discov Ther* 2011;5:266-78.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.