

**Enfermedad de
Von Recklinghausen
(neurofibromatosis
múltiple).
Presentación de un
caso y revisión de
la literatura.**

ALFONSO REYES MOTA*

FRANCISCO GONZALEZ CRUSSI*

NO FUE SINO hasta fines del siglo pasado cuando el autor epónimo publicó en Berlín una monografía en donde sentó las bases de la integración del padecimiento que lleva su nombre¹ como entidad nosológica autónoma, con caracteres propios y diferentes de otras enfermedades hasta entonces estrechamente emparentadas con ella. A su magistral descripción siguieron pronto las observaciones de la escuela francesa, que con Marie, Chauffard y Bernard² le concedieron un sitio aparte en la hasta entonces confusa jurisdicción de la patología. Una vez acotados los linderos, investigaciones posteriores en las que cabe destacar el nombre de Verocay (1906) acabaron de afianzar los conocimientos relativos a la morfología de las lesiones.

A medida que los conocimientos en el campo de la patología han progresado el concepto etiopatogénico de la enfermedad se ha modificado, existiendo al presente bases suficientes para pensar, con Pack y Ariel, que el padecimiento que nos ocupa se debe considerar sobre todo como una "diátesis del desarrollo del sistema neuro-ectodérmico, con una fuerte tendencia a la proliferación neoplásica (neurofibromas)".³

Como quiera que la neurofibromatosis puede considerarse una afección rara, (0.05% de la población general de los EE.UU.; 1 de cada 2,000 pacientes dermatológicos, según Praiser y Davenport³) y que sus modalidades clínicas son variadas, muchas veces espectaculares o deformantes, otras veces insignificantes, hemos creído de interés hacer una revisión de la literatura y ejemplificación con un caso que nos ha parecido suficientemente ilustrativo.

* Unidad de Anatomía Patológica.—Hospital Juárez, México, D. F.

HISTORIA CLÍNICA

A. G. A., de 16 años de edad, sexo masculino, estudiante, ingresa al Hospital Juárez en septiembre de 1960 por deformación de extremidades y columna vertebral. ANTECEDENTES: Otitis media supurada izquierda en la infancia. Diarreas frecuentes. Manchas hiperocrómicas desde su nacimiento, más numerosas en el tronco, de límites netos, color café y distribución irregular.

PADECIMIENTO ACTUAL: Al entrar en la pubertad las zonas hiperocrómicas ya descritas se hicieron más numerosas, confluentes y del tronco se diseminaron ampliamente a las extremidades. Cinco años antes de su ingreso apareció una ulceración traumática en el tobillo derecho, por donde drenó durante varios días un líquido serohemático. Al cicatrizar esta lesión, se hizo aparente la existencia de dos tumoraciones pequeñas, blandas, deslizables sobre planos profundos, localizadas en el tejido adiposo subcutáneo de la cara posterior de la pierna derecha. En 3 a 4 años la pierna derecha aumentó progresivamente de volumen, sobre todo en sentido longitudinal, hasta deformar de manera importante la configuración general esquelética del paciente. Como consecuencia de la disimetría de las extremidades inferiores fue pronto aparente el establecimiento de una escoliosis compensadora. La extremidad inferior izquierda aumentó de volumen también, pero en menor grado.

EXPLORACIÓN FÍSICA: Peso: 59 Kgs.; estatura: 1.69 mts.

Paciente encamado, del sexo masculino, que presenta numerosas manchas cafés en el tronco, sobre todo en la piel que cubre la cara anterior del tórax. Estas manchas son de límites netos, tonalidad clara en su mayoría, contorno irregular, en general pequeñas, con tendencia a confluir. En la extremidad derecha superior, pero también en la inferior del mismo lado se encuentran algunas manchas mayores, de más de 6 cms. de diámetro mayor. Los tejidos blandos que cubren el muslo derecho muestran gran aumento de volumen que involucra la piel, la cual forma grandes colgajos que deforman extraordinariamente la región. A este nivel la piel muestra consistencia de hule, con hiperpigmentación y prominencia de folículos pilosos. Se observa además pie plano en la extremidad afectada, y es posible palpar algunas nodulaciones duras, deslizables, en los colgajos cutáneos descritos, así como en el hueco poplíteo. Reflejos plantar y patelar ausentes en la extremidad inferior afectada. (Figuras 1 a 3).

DATOS DE LABORATORIO Y GABINETE: Se practicaron: química sanguínea, análisis general de orina, reacciones serológicas y citología hemática, con resultados dentro de límites normales. El examen radiológico demostró escoliosis, lordosis, ausencia del 50% de L-V y S-1. Elongación de los huesos de las extremidades inferiores, con deformación en sable del lado derecho. Imágenes quísticas en huesos de pierna derecha y pie plano con subluxación astrágalo-tibial del mismo lado.

EVOLUCIÓN: El paciente fue sometido a dos intervenciones quirúrgicas por resección de los colgajos de piel, los cuales fueron remitidos al laboratorio de Anatomía Patológica para su estudio, sin embargo, antes de emprender la terapéutica correctiva ortopédica, el paciente abandonó el Hospital.

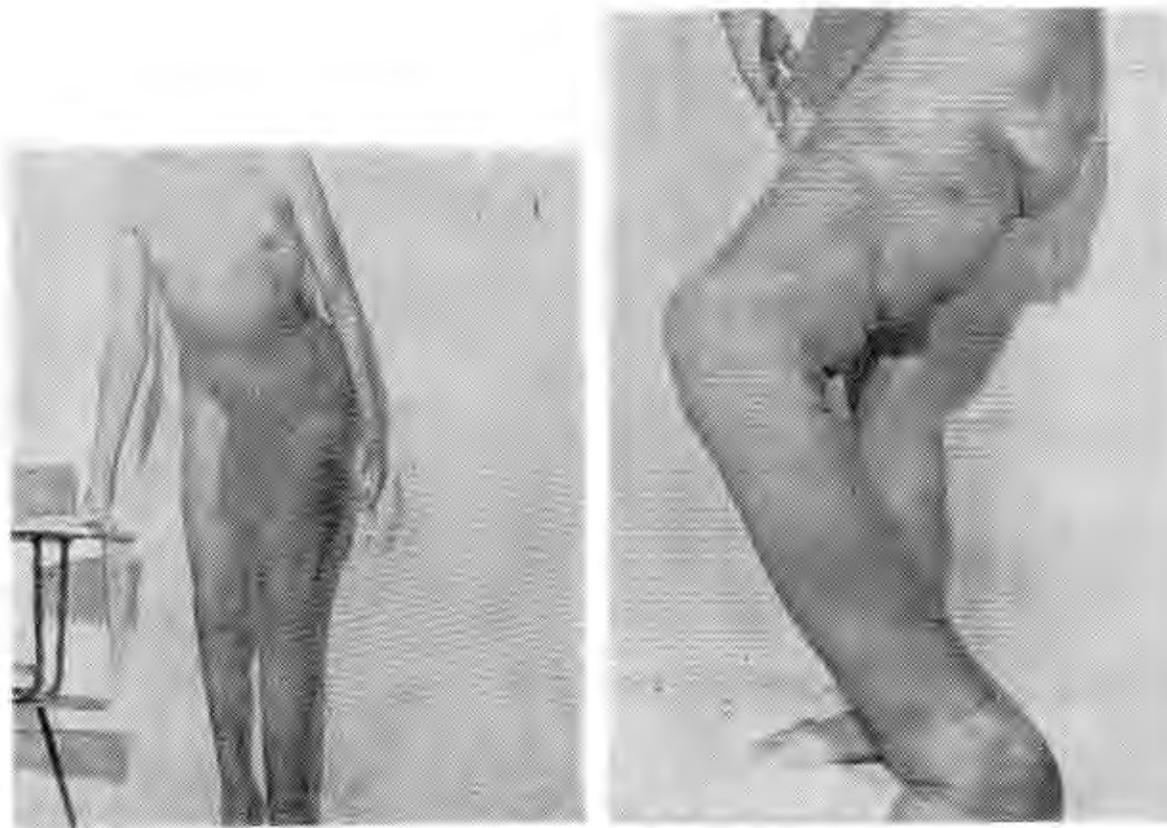


Fig. 1. Aspecto general del paciente. Obsérvese la disimetría de las extremidades inferiores, la escoliosis compensadora y la pigmentación cutánea.

Fig. 2. Vista lateral de la extremidad inferior afectada. Puede apreciarse la deformación de los huesos, el aumento de volumen de las partes blandas y nódulos en el hueso poplíteo.

ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO

MACROSCÓPICO: El espécimen quirúrgico consistió en un gran fragmento de piel y tejido adiposo subcutáneo, de 30 cms. de diámetro mayor que por su cara epidérmica presentaba una coloración café intensa uniforme, con zonas hiperocrómicas limitadas y superficie rugosa, asumiendo así el aspecto de "Piel de paquidermo". Al corte, se comprobó la dureza del tejido, determinada por proliferación fibrosa en la dermis, la cual se encontró engrosada y surcada por tractos o bandas blanquecinas firmes que se insinuaban en diversas direcciones hasta la grasa subcutánea.

MICROSCÓPICO: Microscópicamente las bandas descritas correspondieron a proliferación difusa de células de Schwann, con fibras nerviosas y tejido colágeno denso. Esta proliferación alteraba difusamente la dermis papilar y reticular y se organizaba en bandas que penetraban hasta la grasa subcutánea (Figs. 4 y 5). En otros sitios la proliferación era nodular, adoptando la morfología de verdaderos schwannomas con zonas

de degeneración microquística y formaciones que remedaban o semejaban a corpúsculos de Wagner-Meissner o de Vater-Paccini, es decir, "cuerpos de Verocay"; las zonas pigmentadas circunscritas mostraron células névicas en la dermis o bien en la unión dermo-epidérmica, con actividad celular mitótica en ese sitio. En general, la basal se encontró hiperpigmentada en todas las secciones. Las tinciones de impregnación argéntica mostraron fibras nerviosas de trayecto ondulante y células de Schwann típicas. (Figs. 6 y 7).



Fig. 3. Vista posterior del mismo caso. Nótese la gran deformación motivada por lo avanzado del caso; este aspecto corresponde a la llamada "elefantiasis neurofibromatosa".



Fig. 4. Los elementos nerviosos proliferados reemplazan a las estructuras dérmicas. Nótese a unizmo la pigmentación de la capa basal.

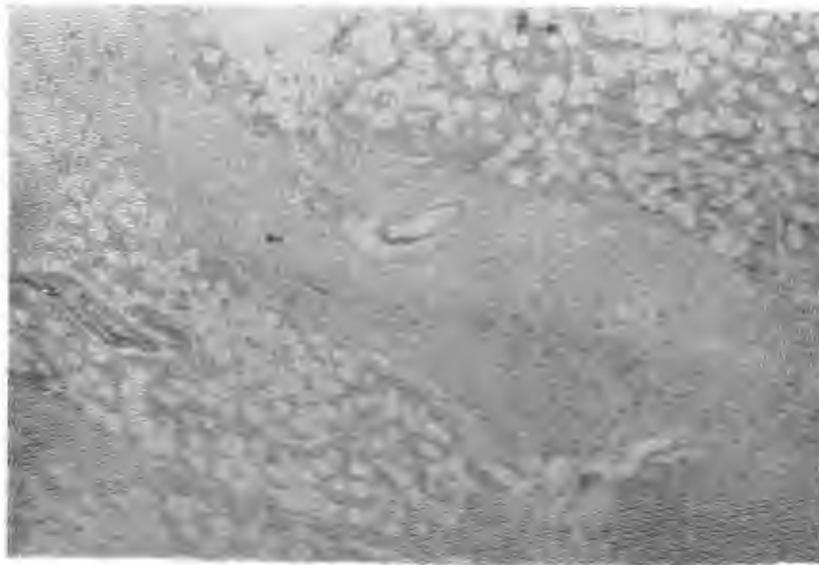


Fig. 5. El tejido conjuntivo y las células de Schwann forman bandas que se insinúan hasta la grasa subcutánea, como se advierte en esta fotografía.

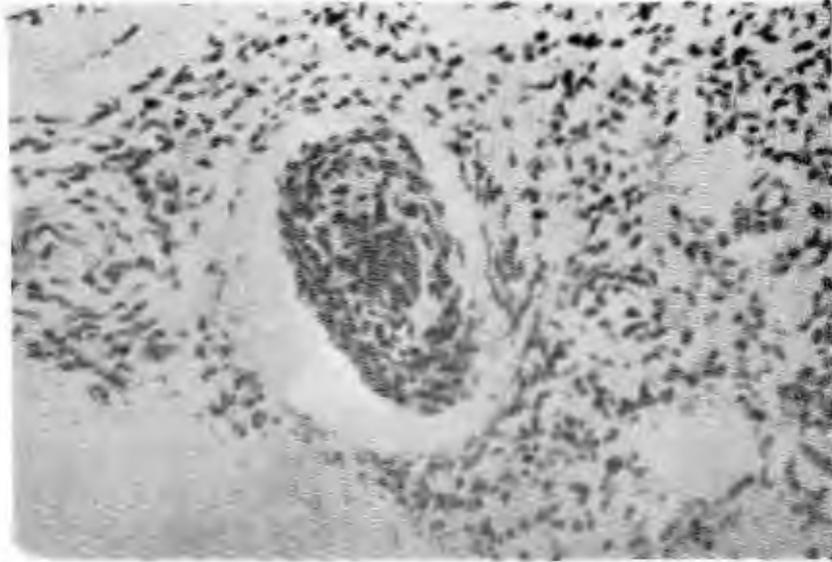


Fig. 6. Aspecto de los "cuerpos de Verocay" en los cortes histológicos de nódulos cutáneos. Esta apariencia recuerda a terminaciones nerviosas de Wagner Meissner o corpúsculos de Paccini.

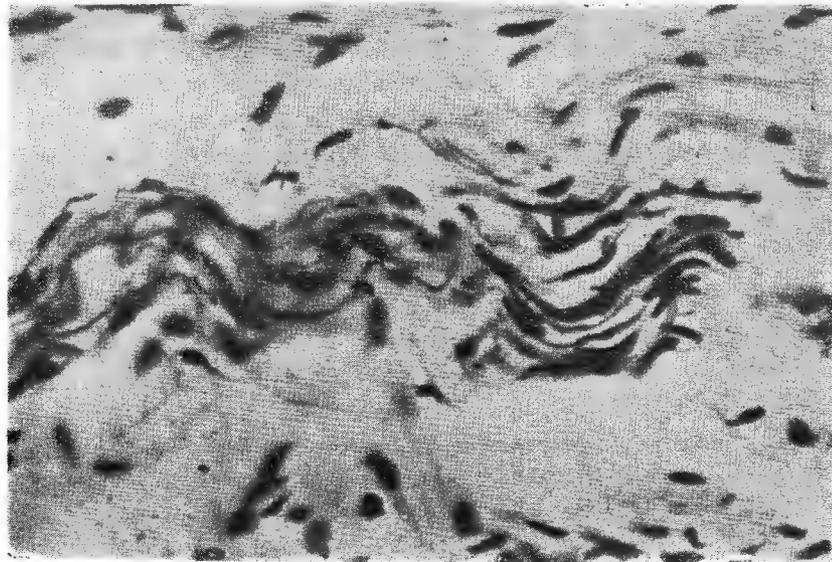


Fig. 7. Con tinción de Gross se observa, en mayor aumento, las fibras nerviosas y los elementos celulares schwannianos.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis múltiple representa sólo, según fue expuesto al considerar el concepto que actualmente priva al respecto, la manifestación de una alteración generalizada ontogénica del neuro-ectodermo, por lo que ciertos autores han llegado a proponer la denominación de "ectodermosis congénita". En este sentido es comparable a la displasia fibrosa ósea, por cuanto esta última traduciría una alteración puramente del desarrollo ontogénico mesodérmico. Ahora bien, en la enfermedad de Albright encontraríamos un vínculo que relaciona a los dos padecimientos anteriormente mencionados, pues en ella coexisten lesiones de pigmentación cutánea en todo similares a las manchas "café-au-lait", con alteraciones de tipo displasia fibrosa, a más de disendocrinias especiales (Fig. 8).

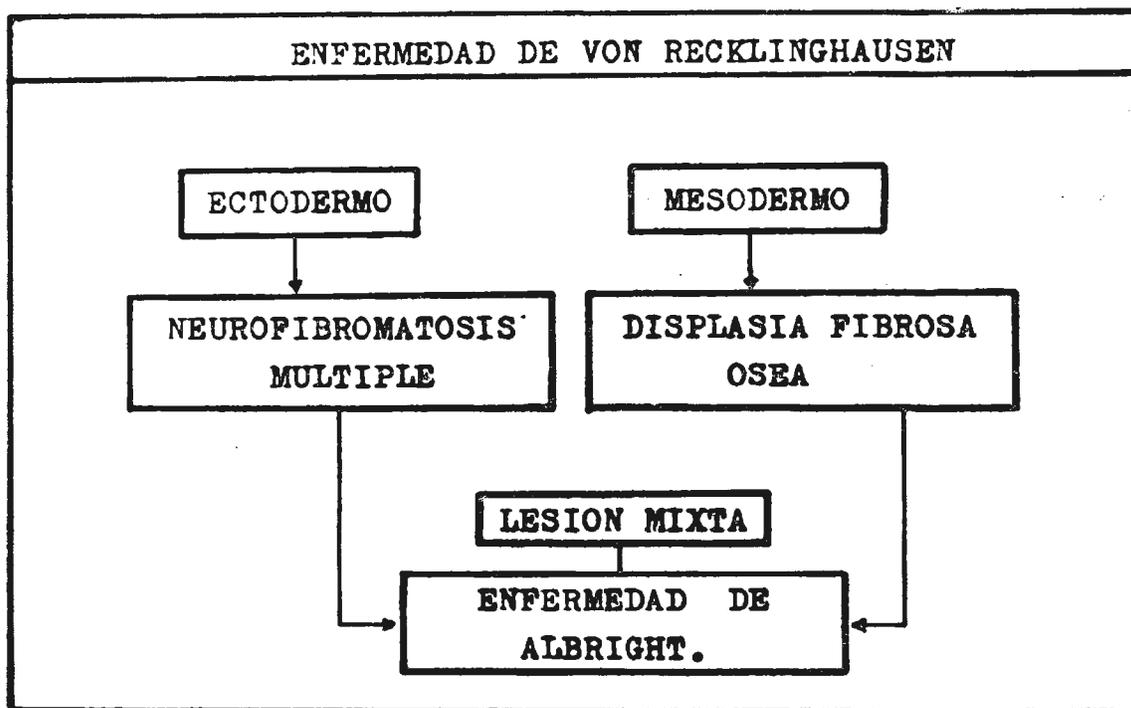


Fig. 8. Explicación en el texto.

También se ha insistido suficientemente en la rareza de este padecimiento, baste ahora decir que en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Juárez sólo se encuentran registrados 3 casos hasta el primer semestre de 1961, todos ellos en pacientes del sexo masculino, de acuerdo con la ligera preponderancia que para este sexo concede la mayoría de los autores. En ninguno de ellos ha podido investigarse el factor ge-

nético con detenimiento, pero dos negaron la existencia de lesiones semejantes en ascendientes y descendientes inmediatos. Según Preston y Walsh⁴ la herencia puede demostrarse sólo en el 20% de los casos. Es interesante el tipo de evolución que ha tenido la mayoría: habitualmente existe un factor exacerbante que determina la agudización de lesiones preexistentes, y en el caso presentado este estímulo desencadenante parece haber coincidido con la entrada en la pubertad. Lo mismo que de exacerbaciones, se habla de posibles remisiones en el curso clínico de la enfermedad,⁴ lo cual no hemos podido constatar. A pesar de todo el concepto de pronóstico merece la pena de ser revisado, ya que en la casuística de los autores mencionados, de 22 pacientes muertos, 8 lo fueron por causas directamente relacionadas con la enfermedad, hecho que por sí solo modifica la antigua opinión de que los pacientes afectos de neurofibromatosis "...mueren CON la enfermedad pero no POR la enfermedad".

La distribución de los nódulos tiende a ser segmentaria en aquellos pacientes que muestran el menor número de manchas, 3 o menos, y está demostrado con minuciosos estudios estadísticos de Crowe y Scull que estos pacientes tienen mayor probabilidad de ataque central,⁵ es decir, neurofibromas endocraneanos o en el canal raquídeo. Así mismo, la aparición de nódulos en este tipo de pacientes suele ser tardía. Contrariamente a lo que antes se aceptaba, los nódulos pueden verse en la planta del pie hasta en un 7% de los casos⁶ y su localización llega a ser tan ubicua que hemos encontrado reportes de casos con localización en el tubo digestivo, cuya manifestación inicial fue el sangrado en forma de hematemesis, melena y enterorragia.⁷

Por la índole misma del proceso que nos ocupa no debe extrañar su coexistencia en algunos casos con otros padecimientos, tumorales o no, de origen congénito. Al respecto se cita su asociación con esclerosis tuberosa, con síndrome de Stürge-Weber y de von Hippel-Lindau.

El ataque óseo no parece ser muy común, y si bien nosotros lo hemos visto frecuentemente, esto se explica por el tipo de enfermos que se concentran en el Hospital Juárez, que cuenta con varias salas de Ortopedia, y carece de servicio de Dermatología para pacientes internados. Las alteraciones óseas han sido diversamente estimadas por los autores entre 7%⁶ y 20%⁸ de los casos. La columna vertebral se afecta aproximadamente en 43% y la alteración más frecuente es la escoliosis. Las deformaciones por crecimiento óseo pueden correlacionarse con irritación perióstica por compresión de los neurofibromas con hiperemia secundaria; las imá-

genes quísticas conducen a la interpretación errónea, sobre todo al diagnóstico de "tumor de células gigantes", como sucedió en uno de nuestros casos.

La forma de proliferación difusa con engrosamiento y aumento notable de volumen de la piel da lugar a la modalidad clínica de "elefantiasis neuromatosa" como en el caso que presentamos, no siendo la variedad más común; se comprende que cuando afecta la piel de la cara la deformación subsiguiente implica un problema estético que indica la cirugía plástica. En la casuística de Preston y Walsh se observó sólo en una ocasión.

Como las manchas "café-au-lait" constituyen un elemento casi constante, merecen las siguientes consideraciones especiales:

a). *Más frecuentes en las partes no expuestas.* Este dato orienta el diagnóstico diferencial, pues contrasta con otras lesiones pigmentadas a descartar; conviene aquí mencionar las efélides, más comunes en las partes expuestas.

b). *Presentes en el 89.8% de 98 pacientes estudiados⁵.*

c). *No muestran transformación maligna.*

d). *Sus caracteres macro y microscópicos son inespecíficos.* En efecto, pueden corresponder a nevus intradérmicos o nevus de unión. El clínico no debe esperar, en consecuencia, que una biopsia de estas lesiones le proporcione elementos de juicio diagnóstico.

A pesar de tal inespecificidad, es indudable que las lesiones pigmentadas constituyen uno de los datos más valiosos para el diagnóstico y aún, como hemos visto, para el pronóstico en especiales circunstancias. En este sentido, resultan útiles las conclusiones de Crowe y Scull⁵ tras de examinar las estadísticas realizadas en grandes grupos de pacientes e individuos no afectados:

1. Si la persona tiene más de 6 manchas de más de 1.5 cms., de diámetro mayor, puede concluirse que padece la enfermedad, aunque no se encuentre historia familiar positiva.

2. Si tiene menos de 6 manchas y tiene historia familiar negativa, entonces la probabilidad de afección estará relacionada con la frecuencia del número particular de manchas "café-au-lait" en la población general. Es decir, si en la población general se considera raro 4 manchas, el sujeto que las porte tendrá fuertes probabilidades de estar atacado.

3. Si tiene menos de 6 manchas, pero tiene historia familiar positiva, entonces la probabilidad de afección está en función de la semejanza de la pigmentación macular entre el sujeto sospechoso y los familiares.

En relación con el pronóstico, es de primordial importancia hacer mención de la posible transformación maligna de algunas tumoraciones; en la literatura revisada no encontramos prueba válida de que la neurofibromatosis múltiple "per se" contraindique la cirugía por mayores complicaciones operatorias, como se había pensado antiguamente⁴, ni mucho menos de que la extirpación de los nódulos precipite o desencadene la transformación sarcomatosa de las neoplasias. Cuando ésto sucede⁴, ⁹, no hay relación con el número de nódulos o de lesiones cutáneas. Además, la asociación con sarcoma debe tenerse realmente por infrecuente, y aunque en la literatura encontramos cifras muy altas hasta de 13% según Hosoi⁹, las objeciones que pueden oponerse a la casuística aportada son serias.⁴ En realidad, este autor⁹ revisa la literatura mundial previa a 1931, y como es perfectamente sabido, lo habitual es encontrar información de casos complicados, e indiscutiblemente el contingente de notas bibliográficas alusivas a casos de curso benigno o no complicado es mucho menor.

RESUMEN

1. Se presenta un caso de neurofibromatosis múltiple, con revisión de la literatura.

2. Se hace énfasis en algunas manifestaciones clínicas de interés en el padecimiento considerado, tales como las manchas "café-au-lait" y las alteraciones óseas.

3. Se menciona el aspecto pronóstico en relación con las manifestaciones clínicas aludidas y la posible transformación maligna de los neurofibromas.

SUMMARY

A case of neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) is presented. Extensive review of literature is undertaken.

2. Emphasis is placed upon certain clinical manifestations of this disease, such as "café-au-lait" spots and bone involvement.

3. Prognosis is considered in connection with those clinical manifestations and malignant transformation of neurofibromas.

RESUMÉ

1. On présente un cas de neurofibromatose généralisée (maladie de von Recklinghausen) et l'on entreprend une révision de la littérature.

2. On met en relief certains aspects cliniques de cette maladie qui sont d'intérêt diagnostic et pronostique, tels que la pigmentation et l'attaque osseux.

3. On mentionne la relation qu'il existe entre ces manifestations de la maladie et le pronostic. On fait allusion à la possible transformation sarcomateuse des neurofibromes.

REFERENCIAS

1. Von Recklinghausen: "Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen." Hirschwald, Berlin, 1882.
2. Marie P.; Bernard Chaufard.: "Neurofibromatose généralisée." Soc. Méd. Hop. Paris 13: 200; 1896.
3. Pack y Ariel: "Tumors of the soft Somatic Tissues"; Hoeber & Harper Ed. 1959.
4. Preston F. W.; Walsh W., Clarke, T. H.: "Cutaneous neurofibromatosis." Arch. Surg. 64: 813-827; 1952.
5. Crome F. W.; Scull W. J.: "Diagnostic importance of café-au-lait spots". Arch. Int. Med 91; 758; 1953.
6. Donner.: "Neurofibromatosis" Arch. Surg. 64: 813-827; 1952.
7. Kleitsch.: "Neurofibromatosis in Digestive Tract". J. A. M. A.: 147; 1434; 1951.
8. Uhlman.: "Von Recklinghausen's disease". Ann. Int. Med. 14:225; 1940.
9. Hosoi, K.: "Multiple Neurofibromatosis". Arch. Surg. 22: 258; 1931.