Caso Clínico

ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN Y EMBARAZO*

Drs. *Gregorio Evans M., Ronald Poulsen R., Cristián Mardones S.*

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Regional Dr. Leonardo Guzmán, Universidad de Antofagasta

RESUMEN

La enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis) es una condición autosómica dominante la cual ha tenido variables expresiones clínicas, con manifestaciones que van de lesiones cutáneas moderadas a complicaciones ortopédicas severas y alteraciones funcionales.

El 50% de los casos de Neurofibromatosis son esporádicos, ya que no se encuentran lesiones en ninguno de los progenitores. Estos casos esporádicos se deben a mutaciones de novo, la mayoría de las cuales se producen en los gametos paternos.

La incidencia de neurofibromatosis tipo 1 asociada al embarazo es de uno cada 4.000 nacimientos (1). Las pacientes con neurofibromatosis tienen un incremento en el riesgo de complicaciones perinatales (2, 3, 4). Se presenta el caso de una paciente con neurofibromatosis atendida en nuestro Servicio, se comenta la fisiopatología, resultados perinatales y manejo.

PALABRAS CLAVES: *Neurofibromatosis tipo I y embarazo*

SUMMARY

The Von Recklinghausen disease (neurofibromatosis) it's autosomic dominant condition which has had variable clinical expressions, with manifestations that it from moderate cutaneous lesions to severe orthopedic complications and functional alterations.

50% of the cases of neurofibromatosis they are sporadic, since they are not lesions in none of the progenitors. These sporadic cases are due to novo mutations, most of which take place in the paternal gametes. The incidence of neurofibromatosis type 1 association to the pregnancy is of each 4.000 births. The neurofibromatosis has an increment in the risk of perinatal complications. We present the case of a patient with Neurofibromatosis assisted in our Service, We commented the fisiopatology, and perinatal results.

KEY WORDS: *Neurofibromatosis type 1, pregnancy*

INTRODUCCION

La neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen) es una condición autosómica dominante la cual ha tenido variables expresiones clínicas, con manifestaciones que van de lesiones cutáneas moderadas a complicaciones ortopédicas severas y alteraciones funcionales (4). Se trata de

una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, que afecta a unos 3 millones de individuos en todo el mundo. El gen NF1, localizado en el cromosoma 17q11 en 1987 y aislado en 1990, es un gen supresor de tumores, el que se haya alterado.

Los pacientes con neurofibromatosis tienen característicamente neurofibromas múltiples, cutáneos o plexiformes (tumores benignos formados

*Trabajo recibido en marzo de 2002 y aceptado para publicación por el Comité Editor en mayo de 2002.

por células de Schwann y fibroblastos), manchas café con leche (crecimiento anómalo de melanocitos) y nódulos de Lisch (hamartomas de iris), así como una elevada incidencia de neurofibrosarcomas malignos (derivados de neurofibromas benignos), feocromocitomas (derivados de médula suprarrenal) y gliomas ópticos (derivados de células gliales), además de anomalías óseas, retraso mental y dificultades para el aprendizaje.

La gran variedad de células y órganos implicados en Neurofibromatosis sugiere que el gen NF1 puede desempeñar un papel relevante en la regulación del crecimiento y desarrollo. El 50% de los casos de neurofibromatosis son esporádicos, ya que no se encuentran lesiones en ninguno de los progenitores. Estos casos esporádicos se deben a mutaciones de novo, la mayoría de las cuales se producen en los gametos paternos.

Desde que se identificó el gen NF1 se ha realizado una búsqueda intensa de mutaciones en los pacientes con Neurofibromatosis. Hasta el momento, sólo el 10% de las mutaciones responsables han sido identificadas. La proteína de NF1, la neurofibromina, tiene homología con proteínas que regulan negativamente la actividad de GTPasas, como RAS p21.

El papel de la neurofibromina en el cáncer se ha puesto de manifiesto por la presencia de mutaciones en tumores no relacionados con neurofibromatosis. En algunos casos de melanomas, neuroblastomas, en un neurofibrosarcoma, las mutaciones en el gen NF1 presentan un patrón de homocigocidad, lo cual sugiere que NF1 es un gen supresor de tumores. La detección de mutaciones en el gen NF1 en tumores distintos a los de la Neurofibromatosis muestra similitud con el gen RB1 y mutaciones en otras neoplasias, como en el carcinoma de células pequeñas de pulmón.

La incidencia de neurofibromatosis tipo 1 asociada al embarazo es de cada 4.000 nacimientos (1). Se caracteriza, aunque no es órgano específica, por lesiones arteriales tales como proliferación de la íntima y agregación nodular de las células con engrosamiento de las células musculares, así como de la fragmentación y pérdida de las fibras elásticas (1).

Característicamente los neurofibromas cutáneos y las manchas café con leche aumentan su tamaño durante el embarazo (1), y es posible que por un mecanismo similar las lesiones vasculares aumenten su tamaño (1).

Las pacientes con neurofibromatosis tienen un incremento en el riesgo de complicaciones perinatales (2, 3, 4). Existe una publicación nacional que

discute tal complicación (8-9). Con la finalidad de revisar la literatura de esta rara condición durante el embarazo, y basándonos en una paciente con dicha enfermedad atendida en el policlínico de Alto Riesgo del Hospital Clínico regional de Antofagasta, realizamos este trabajo.

CASO CLINICO

Paciente RAA mujer de 29 años, multipara de 1, cesárea anterior con antecedentes de neurofibromatosis, diagnosticada a los 17 años de edad por estudio histológico de lesiones fibromatosas del dorso de la espalda (Figuras 1, 2 y 3) que se embaraza con FUR confiable. Inicia sus controles en Policlínico de alto riesgo obstétrico al cursar 7 semanas de embarazo, durante estos controles no presentan alzas tensionales y un incremento de 10 kilos de peso. Cursa con infección del tracto urinario completando tratamiento antibiótico no manifestando ninguna otra molestia ni complicaciones. Llega a embarazo de término realizándose parto vaginal a

Figura 1. Se observan cicatrices de neurofibromas cutáneos extirpados.

Figura 2. Se pueden observar las clásicas manchas "café con leche" en la espalda.

las 42 semanas con producto recién nacido de sexo masculino de 4.480 g y Apgar 9-9. Es dada de alta al cuarto día postparto sin complicaciones y con recién nacido sano.

DISCUSION

Aunque la neurofibromatosis es una de las enfermedades genéticas más frecuentes, su diagnóstico es hecho en raras ocasiones (8). Se encuentra asociada con formas secundarias de hipertensión, y con tumores de origen neuroendocrino (5, 6).

Si bien la incidencia de fetos muertos y de embarazo de pretérmino fue de 50 y 28,5% respectivamente según algunos autores (6) la mayoría de las publicaciones son caso reportados que involucran no más de 11 pacientes cada uno (4). Los estudios no muestran un aumento de la incidencia de preeclampsia, parto de pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión inducida por el embarazo, aborto espontáneo o mortalidad perinatal (4). Nuestra paciente evoluciona con un

Figura 3. Lesiones cutáneas que comprometan abdomen y muslo.

embarazo en forma normal, y presenta una infección urinaria en el transcurso de su embarazo.

Un 60% reportaron crecimiento de nuevo neurofibromas durante el embarazo y 55% notan crecimiento de los neurofibromas existentes (4). No observamos cambios ni aumento de estas manchas (Figuras 2 y 3) en nuestra paciente. Esta progresión durante el embarazo puede ser causada por una variedad de factores angioactivos (factores de crecimiento placentario y de crecimiento, factor de necrosis tumoral, interleukina 8, etc.) (1).

La anestesia epidural es frecuentemente considerada como una contraindicación debido a que los neurofibromas pudieran comprometer las raíces nerviosas o la médula espinal (7). Se considera que la anestesia epidural debe ser usada en aquellas circunstancias en que los neurofibromas han sido descartados en forma clínica, TAC o resonancia nuclear magnética (7). Se utilizó anestesia raquídea sin complicaciones.

La neurofibromatosis constituye una rara asociación con el embarazo, en general no evoluciona

con resultado perinatal adverso, y las complicaciones que puede experimentar la madre son más bien cosméticos, con crecimiento de los neurofibromas ya existentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Hagymasy L, Toth M, Szucs N, Rigo J Jr: Neurofibromatosis type 1 with pregnancy-associated renovascular hypertension and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 272-74.
 2. Segal D, Holcberg G, Sapir O, Sheiner E, Mazor M, Katz M: Neurofibromatosis in pregnancy. Maternal and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84(1): 59-61.
 3. Lam J, Henríquez R, Cruzat C: Pheochromocytoma and von Recklinghausen neurofibromatosis: post-partum crisis and renal artery thrombosis. *Rev Med Chil* 1998; 126(11): 1367-71.
 4. Dugoff L, Sujansky E: Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996; 66(1): 7-10.
 5. Szucs N, Racz K, Varga I, Huttli K, Perner F, Glaz E: Endocrinologic complications of neurofibromatosis type 1. *Orv Hetil* 1996; 137(31): 1683-7.
 6. Hadi HA: Clinical significance of neurofibromatosis in pregnancy 1. *Am J Perinatol* 1995; 12(6): 459-6.
 7. Dounas M, Mercier FJ, Lhuissier C, Benhamou D: Epidural analgesia for labour in a parturient with neurofibromatosis. *Can J Anesth* 1995; 42(5 Pt 1): 420-2.
 8. González RG, Dezerega VP, Perucca EP, Elgueta RN: Enfermedad de Von Recklinghausen's (neurofibromatosis) y embarazo. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1995; 60(3): 205-10.
 9. González GR, Dezerega VP, Perucca EP y cols: Ampliación de la experiencia en neurofibromatosis Tipo I. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1997; 62(5): 320-25.
-