Casos Clínicos

NEUROFIBROMATOSIS TIPO I DIAGNOSTICADA EN EL EMBARAZO

René Rivera Z. ^{1, 2}, Fresia Caba B. ^{3,a}, Jorge Delgado D. ¹, Angélica Larraín H. ^{4,a}

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Félix Bulnes C. ² Consultorio Esperanza de Maipú.

³ CEMERA, Universidad de Chile. ⁴ Universidad de Santiago de Chile.

^a Matrona

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de neurofibromatosis tipo I diagnosticada a las 28 semanas de embarazo con evolución materna y fetal satisfactoria.

PALABRAS CLAVES: **Neurofibromatosis tipo I y embarazo**

SUMMARY

A clinical case of neurofibromatosis type I is presented with diagnosis at 28 weeks of pregnancy with satisfactory maternal fetal evolution.

KEY WORDS: **Neurofibromatosis type I and pregnancy**

INTRODUCCIÓN

Neurofibromatosis (NF) es una enfermedad genética que afecta múltiples tejidos con diferentes formas clínicas de presentación. Inicialmente descrita por el patólogo alemán Friedrich Daniel Von Recklinghausen en 1882 (1), posteriormente Brickner en 1906 (2) la describió con el nombre de Fibroma Molluscum Gravidarum, mencionando la exacerbación de las lesiones cutáneas en el embarazo y su regresión en el postparto.

Presenta dos formas clínicas:

1. NF tipo I con alteración genética en el cromosoma 17 manifestada por manchas hiperpigmentadas (café con leche), neurofibromas cutáneos, pecas inguinales y/o axilares, nódulos de Lisch (hamartomas del iris) y lesiones óseas (3). Se presenta con una frecuencia en la población general de 1/2.000 - 3.000.

2. NF tipo II alteración genética presente en el cromosoma 22, se manifiesta por neuromas acústicos bilaterales (Schwannomas), meningiomas,

astrocitomas y ependimomas espinales (3)

Ambos tipos de NF se heredan en forma autosómica dominante. En el 50% de los casos corresponde a nuevas mutaciones sin historia familiar (3). Es posible la transformación maligna de estas lesiones en ambos tipos de NF, así como un aumento de frecuencias de otras neoplasias, como tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, algunos tipos de leucemias (1).

La combinación de embarazo y NF ha sido reportada con frecuencias de 1/2.500 a 1/18.500 partos (2). Respecto de posibles complicaciones en el embarazo como restricción de crecimiento intrauterino, síndrome hipertensivo del embarazo, preeclampsia, síndrome de Hellp (hemólisis, elevación enzimas hepáticas, trombocitopenia), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, rotura prematura de membranas, parto prematuro, aborto, feto muerto en útero, la literatura ha sido controversial (4-7). Se presenta el caso clínico de una paciente embarazada con NF diagnosticada a las 28 semanas de embarazo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años, primigesta, ingresa a control prenatal en el consultorio Esperanza de Maipú a las 17 semanas de embarazo. Dentro de sus antecedentes destaca una escoliosis lumbar severa operada a los 9 y 10 años de edad. Refiere el antecedente en su madre y dos hermanos de lesiones cutáneas compatibles con NF. En su examen clínico de ingreso destaca estatura 1,47 m, estrabismo divergente ojo izquierdo, lesiones hiperpigmentadas café con leche, pecas axilares, nódulos cutáneos generalizados, escoliosis de columna lumbar y cicatriz quirúrgica en columna lumbar (Figuras 1, 2, 3, 4).

Figura 1. Manchas café con leche.

Figura 2. Nódulos cutáneos.

Figura 3. Pecas (efélides) en axila.

Figura 4. Manchas café con leche. Cicatriz operatoria. Escoliosis

Se plantea el diagnóstico de NF a las 28 semanas de embarazo, siendo derivada a Policlínico de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital San Borja Arriarán, confirmando el diagnóstico y manteniéndose con controles periódicos. Sus exámenes clínicos y de laboratorio en consultorio fueron normales. El 7 de septiembre de 2004 se efectúa fórceps por sufrimiento fetal del expulsivo, obteniéndose un recién nacido femenino de 38 semanas, 2.670 g, pequeño para la edad gestacional, Apgar 8-9. El examen físico del recién nacido fue informado como normal. Madre e hija fueron dadas de alta el 9 de septiembre de 2004.

DISCUSIÓN

La NF tipo I se presenta con una frecuencia en la población general de 1/2.000 a 1/3.000 habitantes y la asociación con embarazo en 1/2.500 a 1/18.500 partos (2). Se hereda en forma autosómica dominante, con un 50% de probabilidad que los hijos la presenten, independientemente del sexo. De los pacientes con la enfermedad, el 50% no presenta antecedentes familiares para la enfermedad, explicándose por el alto porcentaje de nuevas mutaciones del gen. El gen de la NF tipo I llamado neurofibromina, pertenece a la familia de genes supresores de tumores localizado en la región pericentromérica del brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2). Contiene 350 kilobases de ADN, cuyo ARN mensajero de 11 a 13 kilobases codifica una proteína de 2.818 aminoácidos con una masa molecular de 327 Kda (8). Presenta una región central de 360 aminoácidos, que corresponde a un dominio relacionado con GAP (proteína activante de GTPasa), desempeñando de esta manera una función inhibitoria de la vía de activación RAS.

Normalmente la proteína RAS presenta actividad GTPasa intrínseca, aumentada por varios tipos de proteínas GAP (entre ellas neurofibromina normal), de esta manera, RAS, una vez activado por factores de crecimiento a nivel de membrana celular, incorpora GTP, activándose la señal de proliferación celular vía quinasas específicas y factores nucleares de transcripción. El proceso es regulado por la actividad GTPasa intrínseca de RAS y por las proteínas GAP mencionadas, de este modo, GTP es degradado a GDP inhibiéndose la señal de proliferación (9, 10) (Figura 5).

Diversas mutaciones en el gen NF tipo-I impedirían el proceso de regulación (inhibitorio) de RAS, manteniendo las vías de proliferación celular activadas. Las mutaciones presentadas en éste

Figura 5. Esquema efecto de mutación gen neurofibromina.

gen ocurren con una frecuencia cien veces mayor que la frecuencia de mutación promedio en otros genes. Corresponden en su mayoría a deleciones e inserciones de variado tamaño, afectando con menos frecuencia al gen entero (11, 12). Cabe mencionar que estas mutaciones se concentran en las células de la cresta neural, con la consiguiente expresión en los diferentes tipos celulares que de ella derivan (melanocitos, células de Schwann, neuronas, entre las principales) (1).

Los criterios diagnósticos de la NF tipo I fueron entregados en la conferencia de consenso del National Institute of Health en Bethesda 1988 (13), diagnosticándose cuando al menos 2 de los siguientes criterios están presentes:

1. Pariente de primer grado afectado
2. Al menos 6 manchas café con leche mayores de 1,5 cm después de la pubertad o de 0,5 cm en pacientes prepúberes
3. Pigmentación difusa o en efélides (pecas) en región axilar o inguinal
4. Al menos 2 neurofibromas de cualquier tipo o 1 neurofibroma plexiforme
5. Glioma del nervio óptico
6. 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas de Iris)
7. Lesión ósea característica: Pseudoartrosis (especialmente de tibia), displasia de esfenoides, adelgazamiento de la corteza de huesos largos

Las lesiones mencionadas pueden aparecer progresivamente en el tiempo, de modo que a partir de la adolescencia el cuadro clínico ya se completaría (14). Otras manifestaciones encontradas corresponden a talla baja, macrocefalia, hidrocefalia, epilepsia, hipertensión arterial, estenosis de arteria renal, feocromocitoma (15). En su génesis participaría el desarrollo de neurofibromas que causan compresión de los diferentes parén-

quimas. Habitualmente los tumores son benignos siendo la transformación maligna de éstos un evento poco frecuente. Los principales tumores descritos corresponden a neoplasias del sistema nervioso central (glioma óptico, astrocitoma, meduloblastoma, meningioma), sarcoma de tejidos blandos (neurofibrosarcoma, rhabdomyosarcoma), leucemias (linfoide aguda, mieloide crónica), linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) (16).

En la literatura chilena se han mencionado diferentes casos de neurofibromatosis tipo I y embarazo. González y cols (17, 18) describen 4 casos, destacando 1 óbito fetal, 2 casos de sufrimiento fetal agudo, 2 casos con restricción de crecimiento intrauterino o PEG. Todas las pacientes fueron sometidas a operación cesárea en alguno de sus embarazos. No se presentaron casos de preeclampsia. Evans y cols (19) presentan un caso clínico con evolución materna sin complicaciones, obteniéndose un recién nacido sano por parto vaginal. Lam y cols (20) comunican un caso de feocromocitoma diagnosticado en una paciente con NF que presentó crisis hipertensiva en el embarazo y puerperio, realizándose resección tumoral con buen control de cifras tensionales.

Walter y cols (21) presentan una revisión de la literatura, describiendo una frecuencia de feocromocitoma de 1% entre pacientes embarazadas con NF tipo I, alcanzando una mortalidad fetal en este grupo de 56% y una mortalidad materna de 25 a 58%.

Algunos autores describen casos de eclampsia que complican embarazos con NF (22, 23). En el primero de éstos (22), con muerte fetal y materna secundaria a hemorragia cerebral masiva. Green y cols. (23), mencionan lesiones de pared arterial que incluyen proliferación de la íntima, agregación nodular de células musculares lisas y fragmentación o pérdida de fibras elásticas. Tales cambios se extienden a vasos útero-placentarios pudiendo participar, en algunos casos, en la génesis de preeclampsia-eclampsia. Hagymasy y cols (6) reportan 1 caso de una paciente de 34 semanas con NF que evolucionó con hipertensión renovascular y síndrome Hellp, con aparentemente buen resultado neonatal, siendo tratada satisfactoriamente con angioplastia transluminal percutánea en el puerperio.

Rupturas vasculares espontáneas han sido descritas por Tidwell y cols (24) en una embarazada de 34 semanas que evolucionó con ruptura de arteria braquial derecha, explicándose de acuerdo a los autores por alteración de la integridad de la pared vascular, atribuible a la proliferación de

células fusadas (originadas de células de Schwann o de células musculares lisas) y al efecto compresivo sobre la pared vascular producido por un neurofibroma. Brady y cols (25) mencionan la ruptura de arteria subclavia derecha con hemotórax masivo y muerte materna.

Complicaciones anestésicas también se han descrito. Esler y cols (26) comunican el caso de una paciente con NF que desarrolló un hematoma epidural posterior a la anestesia regional aplicada durante el trabajo de parto. Estas pacientes tienen entre 8 a 13% de riesgo de desarrollar un tumor maligno de la vaina nerviosa en nervios periféricos (27, 28, 29). Posma y cols (27) describen el caso de una paciente que evoluciona durante su embarazo con un schwannoma maligno del mediastino superior, resultando en la muerte de la paciente. Estos tumores de la vaina neuronal habitualmente derivan de un neurofibroma plexiforme, habiéndose encontrado además de la alteración del gen 17q11.2, una alteración en la expresión de P53, otra proteína supresora de tumores.

En muchos casos, como el de la paciente descrita, la evolución materna y fetal es satisfactoria (5, 11, 19). Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con NF tipo I cuya evolución en el embarazo y puerperio, así como el pronóstico fetal pueden verse comprometidos por el desarrollo de las complicaciones descritas. Según algunos autores (25, 30) las pacientes embarazadas con NF tipo I corresponden a un grupo de alto riesgo, recomendando un estudio previo al embarazo, con diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial, descartar feocromocitoma, control oftalmológico, evaluar cerebro y médula espinal con estudio de imágenes (TAC, RMN), así como lesiones vasculares, además de consejo genético. Durante el embarazo la paciente debería ser evaluada para diagnosticar precozmente complicaciones como síndrome hipertensivo del embarazo, crecimiento tumoral, desarrollo de lesiones vasculares, así como posibles complicaciones fetales como restricción del crecimiento intrauterino, entre otras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riccardi VM. Von Recklinghausen Neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981; 305(27):1617-1626.
2. Isikoglu M, Has R, Korkmaz D, Bebek N. Plexiform neurofibroma during and after pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267: 41-42.
3. Huson SM. What level of care for the neurofibromatosis? *The Lancet* 1999; 353:1114-1116.

4. Weissman A, Jakobi P, Zaidise I, Drugan A. Neurofibromatosis and Pregnancy: An Update. *J Reproductive Medicine* 1993; 38(11): 890-896.
5. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis Type 1 and Pregnancy. *Am J Medical Genetics* 1996; 66: 7-10.
6. Hagymásy L, Tóth M, Szücs N, Rigó J. Neurofibromatosis type 1 with pregnancy-associated renovascular hypertension and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 272-274.
7. Segal D, Holcberg G, Sapir O, Sheiner E, Mazor M, Katz M. Neurofibromatosis in pregnancy: maternal and perinatal outcome. *European J Obstet Gynec Reprod Biology* 1999; 84: 59-61.
8. Ars E, Kruyer H, Gaona A, Serra E, Lázaro C, Estivill X. Prenatal Diagnosis of Sporadic Neurofibromatosis Type 1 (NF1) by RNA and DNA Analysis of a Splicing Mutation. *Prenat Diagn* 1999; 19: 739-742.
9. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, y cols. Type 1 Neurofibromatosis Gene: Identification of a Large Transcript Disrupted in Three NF 1 Patients. *Science* 1990; 249: 181-186.
10. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996; 33: 2-17.
11. Orphanet. Base de dones sur les maladies rares et les médicaments orphelins. Pinson S. Neurofibromatosis tipo I o enfermedad de Von Recklinghausen. Hallado en: www.orpha.net/data/patho/ES/es-NF1.html. Acceso 14 de Octubre de 2004.
12. De Raedt T, Brems H, Lopez-Correa C, Vermeesch JR, Marynen P, Legius E. Genomic organization and evolution of the NF1 microdeletion region. *Genomics* 2004; 84: 346-360.
13. National Institutes of Health. Neurofibromatosis. Conference Statement. Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-578.
14. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodríguez D y cols. Guidelines for the management of neurofibromatosis 1: Recommandations de prise en charge de la neurofibromatose 1. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 567-575.
15. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis- a descriptive analysis of the disorder in 1728 patients. *Am J Med Genet* 1997; 70: 138-143.
16. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 993-999.
17. González R, Dezerega V, Perucca E, Elgueta R. Enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis) y embarazo: a propósito de un caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995; 60(3): 205-210.
18. González R, Dezerega V, Long Ch, Perucca E. Ampliación de la experiencia en neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen) y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62(5): 320-325.
19. Evans G, Poulsen R, Mardones C. Enfermedad de Von Recklinghausen y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(2): 153-156.
20. Lam J, Henríquez R, Cruzat C. Feocromocitoma y neurofibromatosis de Von Recklinghausen: crisis postparto y trombosis de arteria renal. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 1367-1371.
21. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urology* 1999; 162: 1582-1586.
22. Agarwal U, Dahiya P, Sangwan K. Recent onset neurofibromatosis complicating eclampsia with maternal death: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 241-242.
23. Green JF, Fitzwater JE, Burgess J. Arterial lesions associated with neurofibromatosis. *Am J Clin Pathol* 1974; 62: 481-487.
24. Tidwell C, Copas P. Brachial artery rupture complicating a pregnancy with neurofibromatosis: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 832-834.
25. Brady D, Bolan JC. Neurofibromatosis and spontaneous hemothorax in pregnancy: Two case reports. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 35s-38s.
26. Esler MD, Durbridge J, Kirby S. Epidural haematoma after dural puncture in a parturient with neurofibromatosis. *Br J Anaesth* 2001; 87(6): 932-934.
27. Posma E, Aalbers R, Kurniawan YS, Van Essen AJ, Peeters PMJ, Van Loon AJ. Neurofibromatosis type I and pregnancy: a fatal attraction? Development of malignant schwannoma during pregnancy in a patient with neurofibromatosis type I. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 530-532.
28. Ginsburg DS, Hernandez E, Johnson JWC. Sarcoma complicating Von Recklinghausen disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 385-387.
29. Frahm S, Mautner VF, Brems H, Legius E, Debiec-Rychter M, Friedrich RE y cols. Genetic and phenotypic characterization of tumor cells derived from malignant peripheral nerve sheath tumors of neurofibromatosis type 1 patients. *Neurobiology of Disease* 2004; 16: 85-91.
30. Blum K, Kambich MP. Maternal genetic disease and pregnancy. *Clinics in Perinatology* 1997; 24(2): 451-456.