La transformación sarcomatosa en la enfermedad de von Recklinghausen

Dres. Mario de Pena, Luis A. Carriquiry, Nicolás Davidenko, Alfredo Peyroulou, Carlos Gómez Fossatti y Julio César Priario

Presentación de 2 observaciones clínicas de neurofibrosarcomas en pacientes portadores de la Enfermedad de von Recklinghausen (o neurofibromatosis múltiple). Corresponden a un neurofibrosarcoma de mediastino y un neurofibrosarcoma del nervio crural derecho.

A propósito de estas observaciones los autores efectúan una revisión bibliográfica sobre la transformación sarcomatosa en la enfermedad de von Recklinghausen.

Palabras clave (Key words, Most clés) MEDLARS: Neurofibromatosis / Complications.

La neurofibromatosis múltiple o enfermedad de von Recklinghausen es una displasia congénita neuro-espinal-ectodérmica, que se manifiesta fundamentalmente por la presencia de manchas cutáneas "café con leche" y de nódulos cutáneos y subcutáneos de naturaleza neurofibromatosa, asociados a afectación variable del esqueleto, del sistema nervioso y del sistema endócrino.

Descrita por primera vez por Smith en 1849, debe su nombre al detallado estudio que de ella realizara von Recklinghausen en 1882.

Desde entonces, ha sido caracterizada como la más frecuente de las facomatosis —como tiende a designarse a este tipo de enfermedades displásicas— con incidencia cada 2.500-3.000 nacimientos y con transmisión hereditaria dominante y no ligada al sexo, aunque no son excepcionales los casos espontáneos originados en mutaciones genéticas.

El diagnóstico, puramente clínico, se basa en la presencia de los dos elementos fundamentales ya mencionados. Las manchas "café con leche" se encuentran en general desde el nacimiento o los primeros años, bastando, según Crowe, la presencia de más de 6 manchas mayores de 1.5 mm. de diámetro, para permitir el diagnóstico de la enfermedad aún en ausencia de otros estigmas y de historia familiar. Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos, histológicamente típicos y en nada diferentes a los

Clinica Quirúrgica "B" (Prof. J. C. Pradines). Hospital de Clínicas "Dr. M. Quintela". Facultad de Medicina. Montevideo. Uruguay.

de presentación aislada, aparecen en general durante la pubertad y aumentan francamente de número con el correr de los años.

A ellos se agregan con gran frecuencia:

- retardo mental de grado variable
- síntomas neurológicos centrales o periféricos
- escoliosis severas
- alteraciones endócrinas variables

Pero la asociación que gravita en forma más decisiva en el pronóstico de la enfermedad es la aparición de neurofibrosarcomas o sarcomas neurogénicos, de alto potencial de malignidad.

A propósito de dos observaciones —que creemos las primeras presentadas en nuestro país— analizaremos las principales características de esta modalidad evolutiva.

Observación Nº 1

M.S.G., 23 a., fem., proc. del Interior. H. de C. Nº 327.552

Enf. de Recklinghausen desde el nacimiento, con antecedentes familiares profusos (madre y cuatro hermanas).

Ingresa por tumoración de cara anterior de tórax, a nivel de la mitad superior del esternón, aparecida hace 3 años, pero con crecimiento brusco en los últimos meses, cuando se asocia a dolor local.

Al examen: múltiples manchas "café con leche"; tumoraciones cutáneas blandas e indoloras, sesiles y pediculadas predominando en el dorso; gran tumoración de región esternocostal, mediana y lateral izquierda, firme, fija, de 15 por 10 cm., recubierta por piel libre y sana.

Los estudios de laboratorio —hemograma, azoemia, examen de orina, glicemia, est. de crisis— son normales.

La radiografía de tórax evidencia una tumefacción opaca que destruye la superficie anterior del hemimanubrio esternal izquierdo y la extremidad anterior de la segunda costilla izquierda, con franca prolongación al mediastino anterior en el perfil y una discreta reacción pleural izquierda.

La biopsia incisional revela que se trata de una proliferación fusocelular con abundante polimorfismo y

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay, el 26 de abril de 1978.

Médico Auxiliar, Asistente y Profesor Adjunto, Asistente de Clínica Quirúrgica, Profesor Adjunto de Semiología Quirúrgica y Profesor Agregado de Clínica Quirúrgica.

Dirección: Rafael Pastoriza 1451, Ap. 502 (Dr. L. A. Carriquiry).

gigantismo nuclear, con numerosas mitosis, que impresionan como un neurofibrosarcoma.

En Sala, la paciente instala puntada de lado izquierdo y polipnea, con hallazgo al examen de un franco síndrome en menos.

Vista radioscópicamente, existe opacidad casi total del hemitórax izquierdo, con desviación del mediastino hacia la derecha.

El 20/1/72 se realiza toracotomía anterior izquierda en la que se comprueba un derrame pleural izquierdo serofibrinoso, con múltiples nódulos pleurales y un enorme tumor solidarizado al plano esterno costal que llega desde el manubrio hasta el diafragma y se proyecta en el mediastino desplazando el corazón hacia la derecha y el pulmón izquierdo hacia atrás. La resección es considerada imposible y se efectúa sólo nueva biopsia y drenaje pleural.

En el postoperatorio, mejora algo la disnea, pero continúa el rápido crecimiento de la tumoración, que lleva a la constitución de un síndrome mediastinal-edema de cara y miembros sup., Claude Bernard Horner izq. y dos meses después al deceso de la paciente.

Observación Nº 2

R.H.M., 41 a., masc. H. de C. Nº 366.580.

Enf. de Recklinghausen desde los 10 años, con múltiples antecedentes familiares. Moderado retardo mental

Desde hace 15 años, nota pequeña tumefacción de 3 x 4 cm. en raíz de muslo derecho. En 1974, al notar crecimiento, consulta y es biopsiada: neurofibroma.

A partir de ese momento nota crecimiento acelerado hasta alcanzar dimensiones de 10 x 6 cm., sin dolor ni impotencia funcional del miembro.

Al examen, se aprecian los estigmas característicos de la neurofibromatosis, pero se destaca sobre todo la presencia de una tumoración de las dimensiones ya mencionadas, ovoidea, de superficie lisa y regular, consistencia firme, no pulsátil ni dolorosa, en raíz del miembro inferior derecho. La piel que la recubre es sana. No existe sintomatología vascular ni neurológica en el miembro.

Los exámenes de laboratorio y la radiografía de tórax son normales.

La punción citológica de la tumoración revela la presencia de células atípicas de la serie conjuntiva.

La arteriografía del miembro inferior derecho evidencia franco desplazamiento del eje arterial hacia la izquierda, con presencia de algunos neovasos arteriales y franca avascularidad central.

Con el diagnóstico probable de neurofibrosarcoma, se decide la intervención quirúrgica que se realiza el 19/1/75. En ella se comprueba una tumoración de la logia de psoas que incluye al nervio crural y se prolonga a lo largo de él por encima de la arcada crural, independiente de los vasos femorales. Se realiza una amplia exéresis local, incluyendo el nervio crural y sus ramas y la piel subyacente con la cicatriz de la biopsia agregándose transposición del sartorio para cubrir los vasos femorales y plastia inguinal por descenso del oblicuo menor al Cooper.

El estudio de la pieza de resección evidencia una tumoración parcialmente encapsulada formada por una proliferación de células fusiformes de núcleos ovoideos y extremidades afiladas, que se disponen en fascicu-

los englobando filetes nerviosos en algunas zonas con la típica disposición en empalizada, constituyendo un neurofibrosarcoma.

El paciente evoluciona bien, retrocediendo con fisioterapia la parálisis cuadrípital inicial y logrando deambulación muy aceptable.

En noviembre de 1976, es reintervenido por pequeño nódulo en zona de intervención que correspondía a un ganglio hiperplásico.

En el último control —marzo 1978— tanto el examen clínico como la radiografía de tórax son normales.

COMENTARIO

En su descripción original, von Recklinghausen hizo notar la existencia de un tumor yeunyal que "demostraba degeneración interna" sugiriendo así la posibilidad de que los neurofibromas pudieran sufrir transformación sarcomatosa.

En los años siguientes, varios autores destacaron la frecuencia de sarcomas no bien identificados nosológicamente en portadores de neurofibromatosis múltiples: sarcomas fusocelulares, fibrosarcomas poco diferenciados, etc.

En las últimas décadas, no cabe duda que la mayor parte de estos tumores corresponden a auténticos neurofibrosarcomas, en nada distinguibles de los que aparecen en forma aislada: tumores densamente celulares, con células ovoideas y fusiformes, de origen schwanniano, con pleomorfismo variable y en general asociados a fibras colágenas, con frecuente disposición en grupos, nidos, cuerdas o espirales, y hallazgo de núcleos en empalizada.

Dos puntos permanecen aún sujetos a discusión: la real incidencia de los neurofibrosarcomas en los portadores de la enfermedad de Recklinghausen y su histogénesis.

Con respecto al primero, no cabe duda que no se trata de tumores frecuentes: Preston y col. sólo encuentran diez neurofibrosarcomas asociados a enf. de Recklinghausen en 23.000 tumores malignos de la estadística del Hospital Hines entre 1931 y 1951. Los mismos autores calculan una incidencia del 16 % en los portadores de la enfermedad, muy cercana a la de Stout del 20 % y a la de Hosoi del 13 %. Pero no faltan quienes como Crowe y D'Agostino, encuentran exageradas esas cifras y las reducen a apenas un 3-5 %, estimando que muchos casos de enf. de Recklinghausen sin complicaciones no llegan a la literatura. Con todo, recientemente Brasfield y Das Gupta, a través del seguimiento durante 20 años de una serie personal de 110 pacientes, encuentran una incidencia de transformación sarcomatosa del 29 %, de los cuales la mayoría en pacientes mayores de 30 años. Los mismos autores destacan que de los 18 pacientes seguidos hasta después de los 50 años, 9 —50 %— desarrollaron neurofibrosarcomas, por lo que estiman que el riesgo de transformación se hace muy alto si el paciente sobrevive la quinta década.

En lo referente a la histogénesis tumoral, se admite que muy frecuentemente el sarcoma se origina en la transformación de un neuro-

fibroma previo: la historia de nuestras dos observaciones hace muy plausible esta eventualidad, sobre todo en la segunda. Pero no excepcionalmente el tumor se origina en un nervio no afectado y aún en estructuras somáticas distintas.

La localización puede ser muy variable. En general parecen primar en las extremidades. Los ya citados Brasfield y Das Gupta, en otra serie de 232 neurofibrosarcomas no asociados a Recklinghausen, encuentran un 30 % en la extremidad superior y un 38 % en la inferior. La situación crural de nuestra observación N° 2 no es excepcional: en esa misma serie existen 5 casos similares relacionados con el nervio crural y sus ramas, y tanto Preston, como D'Agostino y Lerner han descrito casos similares. La localización esterno-costal y mediastinal anterior en cambio es muy poco frecuente, pues estos tumores predominan fundamentalmente en el mediastino posterior. En su revisión de los tumores neurogénicos del mediastino anterior, Valdoni sólo encuentra en la literatura cuatro malignos: dos de Kent y Blades, uno de Hochberg y otro de Tebow pero ninguno de ellos se asociaba a enf. de Recklinghausen.

El diagnóstico clínico de la transformación sarcomatosa en un paciente portador de neurofibromatosis múltiple no es difícil. El rápido crecimiento de una tumoración hasta el momento estacionaria o la aparición y desarrollo de una nueva tumoración, deben hacer pensar en la posibilidad de un sarcoma neurogénico. Las características previas de la enf. de Recklinghausen son totalmente irrelevantes para el diagnóstico. D'Agostino ha enfatizado la importancia del dolor local y en nuestra observación N° 1 fue un hecho destacado. A él se asocian, con frecuencia variable, los síntomas de neurona motora periférica en el sitio afectado: así, la aparición de un Claude Bernard Horner puede ser el signo revelador de un neurofibrosarcoma mediastinal posterior.

Importa, por lo tanto, en todo portador de enf. de Recklinghausen y en especial luego de los 20 años, el control periódico, clínico y radiológico, no debiéndose dudar en plantear la biopsia quirúrgica ante toda tumoración sospechosa.

El tratamiento será quirúrgico: los resultados obtenidos hasta la fecha con la radioterapia y la quimioterapia en este tipo de tumores distan de ser alentadores. El tratamiento de elección en el momento actual será la exéresis local amplia, incluyendo la totalidad de los tejidos de la región invadidos por el tumor, con un margen de seguridad aceptable, como se pudo realizar en nuestra Observación N° 2. Las grandes amputaciones se reservarán como indicación de necesidad cuando la resección local sea imposible. Pero debe tenerse presente la importancia de la amplitud de la exéresis para evitar recidivas locales que se ven globalmente en un 20 % de los casos reseçados. Das Gupta y Brasfield encuentran 40 recidivas locales en 55 exéresis limitadas al tumor, mientras que sólo 10 en 48 casos de resección extendida.

En términos generales, sin embargo, el pronóstico de estos pacientes es malo. Vieta y Pack, analizando en general los neurofibrosarcomas, estiman que sólo un 30-40 % sobreviven a los 5 años siendo frecuentes las recidivas locales y sobre todo las metástasis a distancia, fundamentalmente pulmonares. La asociación a la enfermedad de Recklinghausen acentúa ese mal pronóstico pues le añade dos riesgos adicionales:

- la posibilidad de aparición de nuevos sarcomas neurogénicos, como sucedió en tres casos de Brasfield y Das Gupta.
- la mayor frecuencia de tumores no neurogénicos, sobre todo carcinomas de mama y tiroides y melanomas, que se encuentran en un 14.5 %, porcentaje sensiblemente superior al de la población en general, en los 110 casos de la estadística citada.

RESUME

La transformation sarcomateuse dans la maladie de von Recklinghausen

Présentation de 2 observations cliniques de neurofibrosarcome de médiastine et un neurofibrosarcome du nerf crural droit.

A propos de ces observations les auteurs font une révision bibliographique de la transformation sarcomateuse dans la maladie de von Recklinghausen.

SUMMARY

Sarcomatose transformation in von Recklinghausen's disease

The authors describe 2 clinical observations of neurofibrosarcomas in patients suffering from von Recklinghausen's disease (or multiple neurofibromatosis): 1 mediastinal fibrosarcoma and 1 neurofibrosarcoma of right femoral nerve.

There is a bibliographic review of sarcomatose transformation in von Recklinghausen's disease.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BRASFIELD RD, DAS GUPTA TK. Von Recklinghausen's disease: a clinicopathological study. *Ann Surg*, 175: 86, 1972.
2. CROWE FW, SCHULL WJ, NEEL JV. A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield. Charles C. Thomas, 1956 (cit. en 1).
3. D'AGOSTINO AN, SOULE EH, MILLER RH. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer*, 16: 1015, 1963.
4. D'AGOSTINO AN, SOULE EH, MILLER RH. Primary malignant neoplasms of nerves (malignant neurilemmomas in patients without manifestation of multiple neurofibromatosis). *Cancer*, 16: 1003, 1963.
5. DAS GUPTA TK, BRASFIELD RD. Solitary malignant schwannomas. *Ann Surg*, 171: 419, 1970.

6. HOCHBERG LA, GRIFFIN EH, BICUNAS A. Neurofibrosarcoma of the anterior mediastinum. *J Thorac Surg*, 20: 315, 1950.
7. HOSOI K. Multiple neurofibromatosis with special reference to malignant transformation. *Arch Surg*, 22: 258, 1931.
8. KENT EM, BLADES B, VALLE A, GRAHAM EA. Intrathoracic neurogenic tumors. *J Thorac Surg*, 13: 116, 1944.
9. LEE CW, SHULMAN K, MORECKI R, COOK WA. Malignant degeneration of thoracic neurofibromata. *New York St J Med*, 75: 347, 1975.
10. LERNER SA. Neurofibromatosis with sarcoma. *J Kansas Med Soc*, 15: 194, 1973.
11. PRESTON FW, WALSH WS, CLARKE TH. Cutaneous neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Arch Surg*, 64: 813, 1952.
12. STOUT AP. Malignant tumors of the peripheral nerves. *Am J Cancer*, 25: 1, 1935.
13. TEBOW LE, BROWN RB. Neurogenic tumors of anterior and middle mediastinum, report of 2 cases. *Am Surg*, 19: 494, 1953.
14. VALDONI P. I tumori neurogenici del mediastino anteriore. *Rev Méd Suisse Rom*, 76: 632, 1956.
15. VIETA JO, PACK GT. The malignant tumors of peripheral nerves. *Am J Surg*, 82: 416, 1951.
16. VON RECKLINGHAUSEN F. Über die multiplen fibrome der haut und ihre beziehung zu den multiplen neuomen. Berlin. Hirschwald, 1882.

DISCUSION

DR. VALLS.—He escuchado con mucha atención este trabajo. Hace 3 años operé a una enferma de 25 años que tenía una enfermedad de von Recklinghausen y estaba siendo tratada por ginecólogo por metrorragias. Además presentaba un tumor de la raíz del muslo de crecimiento lento. La ví y era un tumor que ocupaba la logia ganglionar, que había crecido en forma amplia. Pensé que era un tumor sarcomatoso, le hice la extirpación del tumor con vaciamiento inguino-iliaco. La anatomía-patológica demostró que se trataba de un neuro-fibrosarcoma y evolucionó perfectamente bien. Lleva 3 años y está sin signos de actividad oncológica actual.

DR. CARRIQUIRY.—El caso del Dr. Valls es muy similar al nuestro que lleva casi 3 años con una sobrevida excelente.