

## CASOS CLÍNICOS

# Neurofibromatosis tipo 2, entidad a tener presente durante la práctica clínica

Luis Mena<sup>1</sup>, María Jesús Hernández<sup>1</sup>, Ligia Aranibar<sup>2</sup>

### RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 2 es un trastorno poco frecuente, que pertenece al grupo de las neurofibromatosis, que se caracterizan por la mayor propensión al desarrollo de tumores. Se presenta con múltiples tumores no malignos del sistema nervioso, incluidos schwannomas, meningiomas, ependimomas y gliomas, siendo los schwannomas vestibulares bilaterales una característica clásica. La mayoría de los casos se diagnostican en la adultez, sin embargo, las características clínicas habitualmente están presentes durante muchos años antes del diagnóstico. Es importante un alto índice de sospecha y un adecuado examen cutáneo y neurológico, ya que es crítico para hacer un diagnóstico correcto y precoz, y así, realizar un tratamiento interdisciplinario adecuado, evitando posibles complicaciones como son la pérdida auditiva y el uso de ayudas técnicas.

**Palabras claves:** Neurofibromatosis tipo 2; síndrome neurocutáneo; schwannoma; meningioma

### SUMMARY

Neurofibromatosis type 2 is a rare disorder, belonging to the group of neurofibromatosis, which are characterized by the propensity for tumor development. The usual presentation are multiple non-malignant tumors of the nervous system, including schwannomas, meningiomas, ependymomas, and gliomas, with bilateral vestibular schwannomas being a classic feature. Most cases are diagnosed in adulthood; however, the clinical features are usually present for many years before diagnosis. A high index of suspicion and an adequate skin and neurological examination are important, since it is critical to make a correct and early diagnosis, so an appropriate interdisciplinary treatment can be performed, avoiding possible complications such as hearing loss and use of technical aids.

**Key words:** no vienen

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 22 de junio de 2020, aceptado el 17 de agosto de 2020.

Correspondencia: Luis Mena Vergara  
Email: lmenav@gmail.com

Las neurofibromatosis son un grupo de síndromes neurocutáneos de predisposición tumoral familiar caracterizados por el desarrollo de lesiones distintivas neoplásicas que afectan predominantemente al sistema nervioso central y periférico. Este término se usa frecuentemente para describir tres síndromes: neurofibromatosis tipo 1 (NF1), neurofibromatosis tipo 2 (NF2) y schwannomatosis.<sup>1</sup>

La NF2 muestra predilección por el desarrollo de lesiones intracraneales y espinales, siendo característicos los schwannomas vestibulares.<sup>2</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 16 años con antecedentes de hospitalización al año de vida por macrocefalia y retraso del desarrollo psicomotor de 2 meses de evolución secundario a meningioma, el cual fue extirpado parcialmente y re-operado a los 13 años.

Fue derivado a dermatología a los 9 años por presentar múltiples nódulos subcutáneos en tronco y extremidades. Se realizó extirpación y estudio histopatológico de las lesiones, las cuales fueron compatibles con



**Figura 1**

**A y B.** Schwannomas nodulares en brazo y pie derecho.

**C.** Mancha café con leche (flecha blanca) y schwannoma nodular en dorso (flecha negra).

**D.** Neuroma en labio inferior.

**E.** Schwannoma plexiforme cuero cabelludo.

schwannomas. Por sospecha de neurofibromatosis se solicita evaluación por neurología y se realiza resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral la cual muestra múltiples meningiomas parietales y schwannomas vestibulares bilaterales, confirmándose NF2.

Hasta la fecha, ha evolucionado con múltiples tumores cutáneos (>10), destacándose schwannomas nodulares en tronco y extremidades y una mancha café con leche en dorso (Figuras 1A, 1B y 1C). Además, presenta un neuroma en labio inferior (Figura 1D) y un schwannoma plexiforme en cuero cabelludo (Figura 1E). En evaluación del VIII par por otorrinolaringología presentando función auditiva conservada, planteándose como alternativa terapéutica iniciar tratamiento sistémico para reducción de la carga tumoral.

## DISCUSIÓN

La NF2 es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen NF2 que sintetiza una proteína denominada merlina la cual tiene actividad supresora tumoral. Se caracteriza por múltiples tumores no malignos del sistema nervioso, incluidos

schwannomas, meningiomas,ependimomas y gliomas, siendo los schwannomas vestibulares bilaterales una característica clásica.<sup>3</sup>

El trastorno ocurre en 1/25.000 nacidos vivos con una amplia variabilidad fenotípica y penetración de casi el 100% a los 60 años.<sup>2</sup> Generalmente se diagnostica a la edad de 20-30 años, pero las características clínicas habitualmente están presentes durante muchos años antes del diagnóstico; aproximadamente el 10% de los pacientes las presentan antes de los 10 años y 18% antes de los 15 años.<sup>3</sup>

Los schwannomas vestibulares son el sello distintivo de NF2 y se presentan en el 95% de los casos.<sup>3</sup> Los schwannomas no vestibulares de los nervios craneales, espinales y periféricos también son comunes. Estos schwannomas son histológicamente benignos, y no parece haber un mayor riesgo de malignización como existe en NF1.<sup>4</sup> Los schwannomas intradérmicos y los ependimomas espinales parecen ser exclusivos de NF2 y ayudan a distinguir la afección de la schwannomatosis.<sup>3,4</sup>

Clásicamente la NF2 se diagnostica tardíamente en la edad adulta con pérdida de la audición por un schwannoma vestibular2, la que frecuentemente es

unilateral y puede asociarse a tinnitus, mareos y alteraciones del equilibrio.<sup>5</sup> Los niños, a diferencia de los adultos, presentan con mayor frecuencia trastornos visuales (cataratas, hamartomas), tumores cutáneos, mononeuropatía (paresia facial, caída del pie), tumores sintomáticos de la médula espinal o tumores intracraneales no vestibulares.<sup>2</sup> Es de especial importancia un alto índice de sospecha y un adecuado examen cutáneo y neurológico, ya que el examen clínico es crítico para hacer un diagnóstico correcto y precoz.

Están descritos tres tipos de tumores cutáneos en NF2: placas de NF2, schwannomas nodulares y neurofibromas. Las placas dérmicas planas de NF2 son schwannomas cutáneos que aparecen como lesiones hiperpigmentadas ligeramente elevadas y bien definidas, a menudo con hipertriosis, generalmente <2 cm de diámetro.<sup>2,3</sup> Los schwannomas nodulares están bien definidos, usualmente son esféricos y se presentan por vía subcutánea alrededor de los nervios periféricos.<sup>3</sup> Estos tumores están presentes en el 43-48% de los pacientes y con frecuencia son sensibles a la presión.<sup>2</sup> Los neurofibromas, aunque se asocian clásicamente con NF1, pueden ocurrir en NF2, pero no comprenden la carga tumoral principal. Una carga alta de tumores cutáneos (>10) se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad en general.<sup>1,3</sup>

Las manchas café con leche son más frecuentes que en la población general y están presentes en 50% de los niños con NF2, pero son menos numerosas, no están asociadas a efélides<sup>1,6</sup> y se desarrollan temprano en la infancia. Se estima que el 68% de los individuos tienen características cutáneas particulares de NF2, y estas constituyen los primeros síntomas o signos reconocibles en hasta el 25% de los casos.<sup>6</sup>

Los criterios específicos para el diagnóstico de NF2 se han modificado con el tiempo, siendo los estudios de imagen (RNM y/o tomografía computada) una herramienta clave en el diagnóstico de lesiones tumorales. Hasta la fecha, los criterios de Manchester (1992) (Tabla 1) son los más ampliamente utilizados.<sup>1</sup>

Las pruebas genéticas son un aspecto importante en este síndrome debido a que permiten un diagnóstico temprano, mejorando la evolución clínica, definiendo eventual fenotipo y permite orientar el estudio familiar, no obstante, no están incluidos en los criterios diagnósticos actuales.<sup>2</sup>

**Tabla 1**

Criterios Diagnósticos de Manchester (1992) para NF2

1. Schwannomas Bilaterales del VII par craneal diagnosticados con Resonancia magnética (RM) o Tomografía computada (TC). No se requiere biopsia.
2. Familiar de primer grado con NF2 y:
  - a) Schwanoma Unilateral del VII par craneal detectado antes de los 30 años
  - b) O dos de los siguientes:
    - Meningioma
    - Glioma
    - Schwanoma
    - Catarata cortical juvenil
3. Schwanoma Unilateral del VII par craneal diagnosticado por TC o RNM detectado antes de los 30 años y dos de los siguientes:
  - a) Meningioma
  - b) Glioma
  - c) Schwanoma
  - d) Catarata cortical juvenil
4. Meningiomas múltiples (>2) y:
  - a) Schwanoma unilateral del VII par craneal
  - b) 2 de los siguientes:
    - Glioma
    - Schwanoma
    - Catarata cortical Juvenil

*\* Solo se requiere uno de los 4 criterios para hacer el diagnóstico*

Para el tratamiento se requiere un manejo interdisciplinario y seguimiento periódico a largo plazo. Deben ser tratados en centros terciarios por un equipo de especialistas con experiencia en las múltiples complicaciones asociadas.<sup>3</sup> Los schwannomas causan morbilidad significativa, incluyendo la pérdida auditiva completa, compresión del tronco encefálico y disfunción de nervios craneales.<sup>2</sup> Debido a que la mayoría de los pacientes sufren pérdida auditiva neurosensorial bilateral importante, la preservación auditiva es uno de los principales ejes del tratamiento.<sup>7</sup>

Se han utilizado diversas estrategias, que incluyen “esperar y escanear” (evaluaciones radiológicas y audiológicas periódicas), tratamiento quirúrgico con descompresión del meato auditivo interno con extirpación parcial o total de los tumores, terapia basada en radiación y quimioterapia.<sup>8</sup>

Se ha documentado la mejora de la audición y la reducción del tumor en un 30%-60% de los pacientes con NF2 con schwannomas vestibulares tratados con bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado

inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial), con dosis de 5 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas.<sup>9,10</sup> Otros estudios han mostrado que agentes como lapatinib (inhibidor de factor de crecimiento epidérmico) o rapamicina podrían ser de utilidad al detener o enlentecer la progresión tumoral.<sup>3</sup>

La progresión de la enfermedad es variable, la mayoría de los pacientes pierden la audición y muchos eventualmente necesitarán asistencia en silla de ruedas. La edad temprana al inicio de los síntomas y la presencia de meningiomas intracraneales en el momento del diagnóstico, se asocian con un mayor riesgo de mortalidad temprana.<sup>1</sup> Se dispone de datos limitados sobre la longevidad en NF2, sin embargo, se ha estimado un 38% de supervivencia a los 20 años desde el diagnóstico<sup>3</sup>, la cual probablemente se ha extendido debido a los avances en el tratamiento y el reconocimiento temprano de esta patología.

## CONCLUSIÓN

La NF2 es un trastorno poco frecuente asociado a complicaciones multisistémicas, predominante en el sistema nervioso central. La presentación en la infancia se asocia con una enfermedad más grave y un aumento de morbilidad y mortalidad. El diagnóstico puede retrasarse debido a un conocimiento limitado de esta condición. Un examen cuidadoso de la piel puede descubrir signos clínicos útiles para el diagnóstico NF2 en niños, sin embargo, se necesita un alto índice de sospecha y un seguimiento clínico cercano para establecer el diagnóstico. Cuando se confirma la NF2, se recomienda una vigilancia periódica y la participación de equipos especializados con experiencia en NF2 para optimizar la atención y el tratamiento de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, Santagata S. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol.* 2020;139(4):643-665. doi:10.1007/s00401-019-02029-5
2. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2. *The Lancet.* 2009;373(9679):1974-1986. doi:10.1016/S0140-6736(09)60259-2
3. Arden-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2: Presentation, Major Complications, and Management, With a Focus on the Pediatric Age Group. *J Child Neurol.* 2017;32(1):9-22. doi:10.1177/0883073816666736
4. Plotkin S, Wick A. Neurofibromatosis and Schwannomatosis. *Semin Neurol.* 2018;38(01):073-085. doi:10.1055/s-0038-1627471
5. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Piku A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): Clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet.* 1994;52(4):450-461. doi:10.1002/ajmg.1320520411
6. Mautner VF, Lindenau M, Gottschalk J. Skin Abnormalities in Neurofibromatosis 2. :5.
7. Halliday D, Parry A, Evans DG. Neurofibromatosis type 2 and related disorders: Current Opinion in Oncology. 2019;31(6):562-567. doi:10.1097/CCO.0000000000000579
8. Jia H, El Sayed MME, Smail M, et al. Neurofibromatosis type 2: Hearing preservation and rehabilitation. *Neurochirurgie.* 2018;64(5):348-354. doi:10.1016/j.neuchi.2018.09.003
9. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG, et al. Hearing Improvement after Bevacizumab in Patients with Neurofibromatosis Type 2. *N Engl J Med.* 2009;361(4):358-367. doi:10.1056/NEJMoa0902579
10. Mautner V-F, Nguyen R, Kutta H, et al. Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro-Oncology.* 2010;12(1):14-18. doi:10.1093/neuonc/nop010