



## CASO CLÍNICO

### Modelo atómico de Thomson

#### Thomson's atomic model

*Autores:* Hurtado Fuentes A, García Guerra JA, Gutiérrez González N, Sánchez Villar C, Núñez Ares A, Sánchez Simón-Talero R

*Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete*

#### Resumen:

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinhausen es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por una mayor predisposición a desarrollar neoplasias en comparación con la población general. La asociación con neoplasias de pulmón primarias es poco frecuente (2-5%). Es importante realizar un diagnóstico diferencial con los neurofibromas intratorácicos. Presentamos el caso de un paciente con neurofibromatosis tipo 1 en el que se hallaron dos neurofibromas intratorácicos de forma casual.

**Palabras clave:** neurofibromatosis tipo 1; neurofibromas; cáncer pulmón.

#### Resume:

Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinhausen disease is a hereditary autosomal dominant disease, characterized by a greater predisposition to develop neoplasms compared to the general population. The association with primary lung neoplasms is rare (2-5%). It is important to perform a differential diagnosis with intrathoracic neurofibromas. We present the case of a patient with neurofibromatosis type 1 in which two intrathoracic neurofibromas were found incidentally.

**Keywords:** neurofibromatosis type 1; neurofibroma; lung cancer.

### Introducción:

La neurofibromatosis tipo 1 es un trastorno genético de herencia autosómica dominante, en el que existe una alteración del desarrollo del ectodermo, que da lugar a las malformaciones hamartomatosas y crecimientos neoplásicos que definen la enfermedad. Puede existir afectación pulmonar, donde nos podemos encontrar, además de lesiones quísticas, bullas y áreas de enfisema, neoplasias de origen pulmonar o neurofibromas intratorácicos. Presentamos el caso de un varón de 66 años diagnosticado de neurofibromatosis tipo 1 en la infancia en el que se hallaron 2 neurofibromas intratorácicos de forma casual.

### Observación clínica:

Varón de 66 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con hernia de hiato y diagnosticado de neurofibromatosis tipo 1 en la infancia. Nunca ha sido fumador, cumple criterios de bronquitis crónica y presenta disnea grado 1 de la mMRC. Aporta informes antiguos en los que se refleja la presencia de un nódulo pulmonar en campo superior izquierdo, del que no se disponen imágenes. Entre los antecedentes familiares destaca una hermana (fallecida) y un hermano con tumoración medular y el padre con lesiones cutáneas compatibles con neurofibromas.

Tras la realización de una colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal y con la sospecha de una neoformación en colon descendente (se tomaron biopsias, con resultado de colitis crónica inespecífica), se solicitó una TC tóraco-abdomino-pélvica (Figura 1) en la que se apreciaba una tumoración sólida, hipodensa y de morfología ovalada que ocupaba una extensión de 4x3 cm en la región del *sulcus* mediastínico-pulmonar apical derecho y otra masa pulmonar sólida heterogénea ovalada de bordes lisos de 5x4 cm en región central del hemitórax izquierdo, por lo que el paciente fue derivado a consulta de Neumología para ampliar estudio.

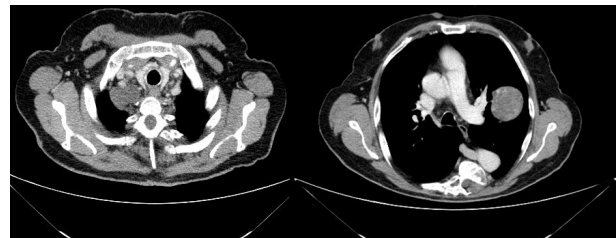


Figura 1. TC tóraco-abdomino-pélvica

El paciente refería encontrarse bien, sin clínica respiratoria. Negaba dolor torácico, pérdida de peso o astenia en los últimos meses-años. A la exploración física destacaba una talla baja con marcada cifoescoliosis, múltiples lesiones cutáneas de predominio en cara y tronco compatibles con neurofibromas (Figura 2) y manchas café con

leche en miembro inferior izquierdo y flanco derecho, constantes vitales normales, saturación basal de O<sub>2</sub> del 96% y auscultación cardiopulmonar con ligeros crepitantes en base derecha. La analítica mostró un CEA de 3.9 (0-3.4) y enolasa 20.9 (0.05-17), autoinmunidad negativa y resto de parámetros analíticos dentro de los límites de la normalidad. En la radiografía de tórax (Figura 3) se evidenciaba una marcada deformidad de la caja torácica, debida a la cifoescoliosis, además de la presencia de la masa del hemitórax izquierdo descrita previamente en la TC.



Figura 2. Neurofibromas

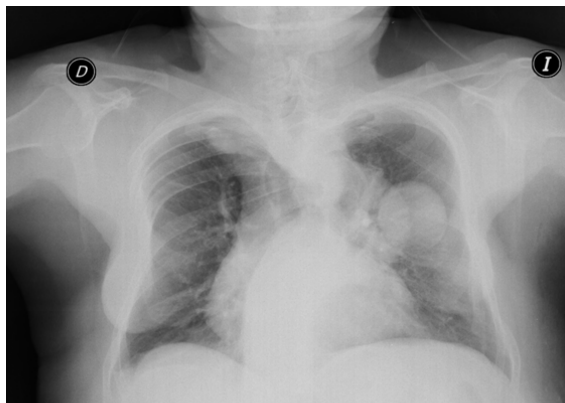


Figura 3. Radiografía de tórax

La broncoscopia no mostró lesiones endobronquiales y se realizó una biopsia transbronquial guiada por fluoroscopia a través del segmento 3 del lóbulo superior izquierdo (LSI), con resultado compatible con neurofibroma. En la PET-TC se visualizaba la lesión nodular en el LSI de 5.6x4.2 cm con SUV<sub>máx.</sub> de 1.6, además de diversas lesiones subcutáneas, todas ellas compatibles con neurofibromas. La lesión localizada en el *sulcus* mediastínico-pulmonar apical derecho presentaba un SUV<sub>máx.</sub> de 2.7, sugiriendo malignidad. Se presentó en el comité de tumores multidisciplinar de nuestro centro y se consensuó la realización de una RMN cérico-torácica (Figura 4), en la que se apreciaba la tumoración central del hemitórax izquierdo y otra paravertebral derecha en la zona del opérculo cervicotorácico que se extendía desde el agujero de conjunción C7-T1 derecho hacia el ápex. Ambas presentaban la misma señal, mismo nítido contorno externo y realce tenue y homogéneo al contraste, siendo compatibles con neurofibromas.

Se volvió a presentar nuevamente en el comité de tumores. Se decidió seguimiento tanto clínico como radiológico y, en el caso de que apareciera clínica y/o el paciente quisiera operarse ante el riesgo de malignidad, derivar a Neurocirugía y Cirugía Torácica para una eventual intervención conjunta. Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento en consultas externas de Neumología tras 18 meses desde el diagnóstico, asintomático,

co, con estabilidad de los neurofibromas intratorácicos y sin aparición de nuevas lesiones en los controles radiológicos.

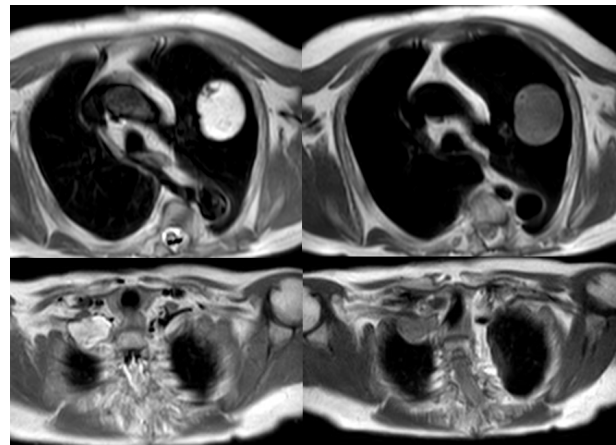


Figura 4. RMN cérico-torácica

## Discusión:

La neurofibromatosis tipo I o enfermedad de Von Recklinhausen es un trastorno genético con una herencia autosómica dominante en un 50% de los casos, mientras que en el 50% restante se produce por mutaciones de *novo*. El gen afectado es el NF1, que se encuentra en el cromosoma 17 y da lugar a una proteína supresora de tumores (neurofibromina 1). Con una penetrancia completa y una expresividad variable, las manifestaciones clínicas que definen esta enfermedad son muy diversas. Suelen aparecer en la infancia y destacan las manchas de café con leche, hamartomas en el iris y neurofibromas.

Esta enfermedad predispone al desarrollo de neoplasias<sup>1</sup>, con un riesgo hasta 4 veces mayor en comparación con la población general. Los tumores más frecuentes son los neurofibromas periféricos, de predominio en cara y tronco, que se clasifican en cutáneos (superficiales, se mueven con la piel, no malignizan); plexiformes (superficiales o profundos, asocian crecimiento excesivo de la piel y riesgo de malignización del 5-10%); y nodulares o intratorácicos (masas gomosas firmes, subcutáneas o profundas, no invaden tejidos circundantes, con un riesgo de malignización del 8-13% a tumores malignos de la vaina del nervio periférico).

Aunque los neurofibromas intratorácicos son poco frecuentes (5%), en nuestro caso nos encontramos con la presencia de dos lesiones de este tipo en un mismo paciente. Este tipo de tumores tienen cierto riesgo de malignización (5-13%)<sup>2</sup>, que aumenta con la edad, donde la presencia de dolor es el síntoma más característico, y pueden crecer hasta el punto de comprimir estructuras circundantes.

En el caso de nuestro paciente, una vez la lesión del hemitórax izquierdo fue diagnosticada mediante histología como neurofibroma intratorácico y tras la realización de la PET-TC, nos encontramos con una captación superior de la lesión del lado derecho respecto a la confirmada histológicamente. Debido a la avanzada edad de nuestro paciente se recomendaba un diagnóstico histológico de la misma, ya que, como previamente se ha explicado, existía la posibilidad de que se tratase de una maligniza-

ción de un neurofibroma e, incluso, de un cáncer de pulmón primario, cuya asociación con la neurofibromatosis se sitúa en el 2-5%<sup>3</sup>. Hasta el momento se han publicado alrededor de una veintena de casos, la mayoría en pacientes japoneses<sup>4</sup>. El tipo histológico más frecuente que se ha descrito es el adenocarcinoma. Otros tipos son el carcinoma de células grandes, carcinoma microcítico, epidermoide o carcinosarcoma.

Debido a la localización de la lesión en el *sulcus*, como por la marcada cifoescoliosis, el abordaje mediante pruebas invasivas para la toma de muestras histológicas era complicado. Tras presentar el caso en el comité de tumores se decidió realizar una RMN y se confirmó el diagnóstico de neurofibroma debido al similar comportamiento radiológico presentado por parte de ambas lesiones y apoyado en la estabilidad clínico-radiológica.

La probabilidad de desarrollar tumores benignos o malignos está relacionada con las mutaciones en el gen NF1. En el estudio molecular de nuestro paciente se detectó una mutación heterocigótica en el gen NF1 asociada a la neurofibromatosis tipo 1, una condición que favorece el desarrollo de tumores benignos como los neurofibromas, pero no hay suficiente evidencia para relacionarlo con la presencia de tumores malignos. En la mayoría de los tumores malignos que se han observado en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, el segundo alelo del gen NF1 está mutado o ha sido eliminado, lo que causa una pérdida de heterocigosidad.

Otras neoplasias que nos podemos encontrar son gliomas ópticos, astrocitomas, tumores malignos de la vaina del nervio periférico, tumores del estroma gastrointestinal o feocromocitomas.

Aunque en nuestro paciente no se encontraron otro tipo de lesiones parenquimatosas, la afectación pulmonar en la neurofibromatosis tipo 1 se ha descrito hasta en el 20% de los casos<sup>3</sup>. Las manifestaciones pulmonares no neoplásicas más frecuentes son la presencia de bullas y áreas de enfisema. Ueda *et al.*<sup>5</sup> describieron los hallazgos encontrados en 88 pacientes con neurofibromatosis tipo 1 a los que se les realizó una TC torácica: el 15% presentaba bullas, mientras que el 18% enfisema, con una localización predominante de ambas lesiones en campos superiores. El hallazgo más frecuente fue la presencia de nódulos subcutáneos (51%) y cutáneos (39%). Un aspecto controvertido fue la ausencia de afectación intersticial, un dato presente en estudios previos<sup>6</sup> y que a comienzos de la 2ª mitad del siglo XX fue una de las principales manifestaciones pulmonares descritas en estos pacientes.

La utilización de pruebas como la radiografía de tórax simple nos puede ayudar a detectar estas complicaciones. Ryu *et al.*<sup>7</sup> describieron alteraciones en el 44.9% de las radiografías de tórax realizadas a pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (70 de los 156 pacientes), don-

de el 14.1% se correspondían a nódulos subcutáneos o cutáneos. Estas lesiones de tejidos blandos que se encuentran en la pared torácica anterior y/o posterior pueden verse proyectadas en imágenes radiológicas y confundirse fácilmente con lesiones intraparenquimatosas, lo que daría un diagnóstico erróneo<sup>8</sup>. Por ello es importante correlacionar con la clínica y comparar con estudios previos los hallazgos radiológicos de nueva aparición.

Las complicaciones pulmonares de la neurofibromatosis tipo 1 deben investigarse a fondo debido al impacto significativo que pueden tener en la evolución del paciente, particularmente en casos de tumores malignos. Estos pacientes requieren un examen regular para detectar cualquier síntoma que advierta afectación de la función respiratoria y la realización de las pruebas complementarias apropiadas, como la radiografía de tórax, tomografía axial computarizada o pruebas de función respiratoria, con la participación de un equipo multidisciplinar altamente experimentado en esta condición.

### Bibliografía:

1. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *BR J Cancer*. 2013 Jan; 108(1): 193-8.
2. Nadia A, Rachida Z, Ataoua Khaoula A, Mouna S, Ghali I, Jamal Eddine B. Type I Neurofibromatosis Complicated by Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Turk Thorac J* 2014; 15: 168-71.
3. Cıtlı R, Ciralık H, Karşlıgil A, Oltulu P, Yenıbertiz D, Sayar H, Gürbüz E. Carcinosarcoma of the lung associated with neurofibromatosis type 1: a case report. *Turk Patoloji Derg*. 2012;28(1):90-4.
4. Oikonomou A, Mikroulis D, Mintzopoulou P, *et al.* Lung cancer associated with neurofibromatosis type I. *Case Rep Radiol* 2013; 2013: 869793.
5. Ueda K, Honda O, Satoh Y, Kawai M, Gyobu T, Kanazawa T, *et al.* Computed tomography (CT) findings in 88 neurofibromatosis 1 (NF1) patients: prevalence rates and correlations of thoracic findings. *Eur J Radiol*. 2015; 84: 1191-5.
6. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, *et al.* Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J* 2007; 29: 210-4.
7. Ryu JH, Parambil JG, McGrann PS, Aughenbaugh GL. Lack of evidence for an association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2381-6.
8. Sahasrabudhe TR. Missing clues for a radiologist. *BMJ Case Reports* 2013.