

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
SECCION BIBLIOTECA

P. 160/97  
original

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
GRUPO DE PATOLOGÍA**

**SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS ASOCIADOS  
CON NEUROFIBROMATOSIS  
I.N.C. 1977- 1996**

**MERCEDES OLAYA CONTRERAS  
RESIDENTE DE PATOLOGÍA**

**-PROTOCOLO-**

**Director: Dr. Alfredo García  
Docente Grupo de Patología  
Universidad Javeriana**

**Codirectora: Dra. Maritza Rey  
Médica Epidemióloga  
Estudios Epidemiológicos I.N.C.**

**Asesor : Dr. Carlos F. García  
Médico Patólogo  
Fundación SantaFe de Bogotá**

**Santa Fé de Bogotá, mayo de 1997**

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	02
MARCO TEÓRICO.....	03
JUSTIFICACIÓN.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
DISEÑO METODOLÓGICO.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	34
ANEXOS.....	37

## INTRODUCCIÓN

La Neurofibromatosis (Enfermedad de von Recklinghausen) se asocia con diversas neoplasias, principalmente tumores benignos y malignos del Sistema Nervioso Central y Periférico.

En el presente estudio, se identifican los pacientes con Neurofibromatosis, tanto tipo I como II, que acudieron al I.N.C. entre 1977 y 1996, de los cuales no se posee actualmente estudios; se revisan sus historias clínicas identificándose las características clínicas de la enfermedad y los que desarrollaron tumores benignos y malignos. Se organiza la información correspondiente a estas neoplasias y se estudian los sarcomas de tejidos blandos, reclasificándolos mediante el análisis con Hematoxilina y Eosina, graduándolos de I a III según las mitosis, necrosis, hiper celularidad y grado de diferenciación y realizándoles un panel de inmunohistoquímica para determinar el inmunofenotipo.

Los datos obtenidos permiten conocer la frecuencia y comportamiento de la Neurofibromatosis y de este importante grupo de tumores dentro del contexto de la misma en nuestro medio aportando información que beneficia a los pacientes en seguimiento por esta entidad.

## MARCO TEÓRICO

La *NEUROFIBROMATOSIS*, también llamada *Enfermedad de von Recklinghausen*, es una entidad considerada durante años única, de la cual se sabe hoy que está constituida por dos trastornos genética y clínicamente diferentes (1). El primero de ellos, denominado *Neurofibromatosis tipo I* o forma periférica y el segundo, *Neurofibromatosis tipo II* o forma central

Las *NEUROFIBROMATOSIS* están catalogadas entre los Síndromes Neurocutáneos o Facomatosis. Dentro de estos síndromes, se hallan también la Esclerosis Tuberosa y la Hemangioblastomatosis Cerebeloretiniana ( Síndrome de Von Hippel-Lindau ) (2).

### NEUROFIBROMATOSIS TIPO I

Es un trastorno genético autosómico dominante frecuente, ocurrido en uno de cada 3.000 nacidos vivos ( 2). Tiene alta penetrancia (100 de 100) en los pacientes que

tienen un contexto familiar, que son un 50%; el resto se deben a mutaciones nuevas que afectan el mismo gen (3); la tasa estimada de mutación es de  $10^{-4}$  por gameto, por generación.

La Neurofibromatosis tiene su gen, el "Gen de la Neurofibromatosis tipo I", codificado en el cromosoma 17, el cual es un gen supresor de tumores, ubicado en la región pericentromérica; es uno de los genes humanos más grandes conocidos hasta hoy (1). En este gen se codifica la proteína conocida como Neurofibromina, de localización en el sistema microtubular y de distribución sistémica. Su función no está aún bien definida pero se cree que se relaciona con el control del crecimiento celular (1).

#### **Criterios diagnósticos para Neurofibromatosis tipo I:**

Se requieren dos o más de los siguientes parámetros:

- Seis o más "manchas café con leche" mayores de 5mm de diámetro mayor en individuos prepúberes y mayores de 15mm de diámetro mayor en individuos postpúberes.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo histológico o un neurofibroma plexiforme.
- Pigmentación o peca en regiones axilar o inguinal.
- Glioma óptico.

- Dos o más nódulos de Lisch (Hamartomas del iris).
- Lesión ósea específica como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de un hueso largo con o sin pseudoartrosis.
- Un familiar en primer grado (padres, hermanos o hijos) con Neurofibromatosis tipo I diagnosticada por los criterios expuestos.

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA

**Manchas "café con leche":** Generalmente, la Neurofibromatosis tipo I es diagnosticada en los primeros años de la vida con la aparición de "manchas café con leche" desde el nacimiento o los primeros meses o años de vida; éstas se presentan en el 99% de los pacientes con Neurofibromatosis tipo I. En la primera década de la vida continúan aumentando en tamaño y número. Miden de 1 ó 2 mm hasta más de 15cm; se distribuyen por todo el cuerpo aunque son más escasas en la cara. Excepto por el efecto cosmético, no producen síntoma alguno.

Las pecas hiperpigmentadas ubicadas principalmente en la axila y otras regiones intertriginosas (ingle, región inframamaria y pliegues formados en personas obesas), suelen ser de 2 á 3 mm de diámetro. Estas pecas característicamente se desarrollan más tardíamente que las manchas "café con leche".

Hay otras lesiones de hiperpigmentación que ocurren circundando los bordes de un Neurofibroma plexiforme subyacente; estos parches son oscuros e irregulares (4).

No hay hallazgos histológicos o de Microscopía Electrónica que sean distintivos de estas lesiones hiperpigmentadas. Lo que se halla en el Microscopio de luz, es un aumento de la melanización de la capa basal de la epidermis. Los melanosomas pueden ser de tamaño normal o ser macromelanosomas (aunque estos pueden verse en pacientes sanos o en entidades no asociadas con Neurofibromatosis). El número de melanocitos por unidad de área está aumentado en la mancha café con leche en relación con la epidermis adyacente (6).

**Neurofibromas:** Casi siempre involucran la piel pero pueden aparecer en nervios periféricos de localizaciones profundas, en raíces nerviosas, en nervios viscerales o en vasos sanguíneos inervados por el Sistema Nervioso Autónomo (4). En raras ocasiones se limitan a un área del cuerpo (Neurofibromatosis Segmentaria) (1). Ocasionalmente se pueden presentar con síntomas del órgano implicado, como el tracto gastrointestinal, apéndice, laringe, vasos sanguíneos o corazón (1).

Los Neurofibromas son la clave del diagnóstico de la enfermedad; hacen su aparición en la infancia o en la adolescencia, usualmente después de las manchas "café con leche", aunque también se han visto desde el nacimiento o en ocasiones se descubren en la vida adulta (1).

Los Neurofibromas usualmente tienen crecimiento lento que puede verse incrementado en la adolescencia, las gestaciones, o cuando ha ocurrido una transformación maligna (1,4).

Clínicamente suelen ser no culares o discretamente difusos, integrándose con los tejidos vecinos; pueden ser sésiles o pedunculados. Algunos tienen compromiso estético o funcional y llegan a ocasionar "elefantiasis neuromatosa", la cual ocurre cuando un Neurofibroma Plexiforme compromete una extremidad y ésta se agranda (hipertrofia ocasionada probablemente por el aumento del riego sanguíneo de la extremidad) y se acompaña de piel redundante e hiperpigmentada (1,4).

**Nódulos de Lisch:** Son hamartomas hiperpigmentados del iris que se presentan en 94% de los pacientes con Neurofibromatosis tipo I. Se incrementan en número con la edad, pero son asintomáticos. No se ven en pacientes normales, ni en pacientes con Neurofibromatosis tipo II o en Neurofibromatosis segmentaria (4,1).

**Macrocefalia:** Puede ser absoluta (sobre el percentil 97), o relativa (cabeza anormalmente grande con relación al peso). El percentil tiende a ser mayor con el paso de los años (4). Cuando es más temprana, puede estar asociada con Hidrocefalia o tumores cerebrales. Al parecer, la macrocefalia no se relaciona con alteraciones intelectuales, convulsiones o cambios electroencefalográficos.

**Tumores del Sistema Nervioso Central:** Constituyen la mayor morbilidad en esta enfermedad. Pueden ser Glioma del Nervio óptico, Astrocitomas, Meningiomas y Neurofibromas. El Neuroma acústico bilateral, clave del diagnóstico de Neurofibromatosis tipo II, virtualmente está ausente en la tipo I (1), aunque algunos autores piensan que se puede hallar unilateral en esta entidad (4).

Los tumores espinales suelen ser meningiomas. Los Neurofibromas que involucran la Médula Espinal se derivan de Ganglios Autónomos, raíces nerviosas o troncos nerviosos proximales y presentan diseminación centripeta.

Estos tumores del sistema Nervioso Central y la aparición de tumores malignos de otros sitios, pueden verse en un 45% de los pacientes (7), siendo hasta dos veces mayor en mujeres (7). Además de los tumores del sistema Nervioso Central que constituyen el 45%, hay aparición de tumores de glándula mamaria y estómago con mayor incidencia de la esperada (7). Puede haber asociación de tumores de Sistema Nervioso Central con Neoplasias de otras partes del cuerpo o Tumores Múltiples del Sistema Nervioso Central: Segundos Tumores Primarios asociados con Facomatosis (12). En pacientes pediátricos principalmente, hasta un 27% desarrolla su primera neoplasia como manifestación de un trastorno inherente (14). También puede ser un Segundo Tumor Primario en asociación con radioterapia previa (5).

Los pacientes con Neurofibromatosis, tienen como tumor asociado, el **Tumor Maligno de la Vaina de Nervio Periférico**. Este tumor ha recibido otras denominaciones como

Sarcoma Neurogénico, Fibrosarcoma perineural, Neurofibrosarcoma, Neurilemoma maligno o *Schwannoma Maligno*, este último nombre, el más difundido, ha sido reemplazado después de conocer que la lesión presenta células de Schwann, fibroblastos perineurales y fibroblastos comunes; también se vió que era un término incorrecto ya que rara vez un Neurilemoma (Schwannoma benigno) se maligniza. Por lo tanto el término *Tumor Maligno de la vaina de Nervio Periférico (MPNST)*, es preferible para aplicar a los tumores originados en un nervio, en un neurofibroma o que muestran diferenciación hacia la vaina de nervio periférico.

Su asociación con la Enfermedad de von Recklinghausen es sólo uno de los cuatro tipos clínicos siendo los otros, a) un tumor de aparición esporádica, b) neoplasia que sigue a la exposición a radiación ionizante y c) los de asociación con tumores originados en la cresta neural (ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma y tumor carcinoide) (13).

El tumor maligno de la vaina de nervio periférico característicamente es de la vida adulta y se presenta aproximadamente de 8 á 11 años más temprano en los pacientes con Neurofibromatosis, en comparación con la población general (36 vs. 44 años en algunos estudios y 29 vs. 40 años en otros) (5,1,13), aunque ocasionalmente se diagnostica en niños (14). Su incidencia en los pacientes afectados por la Enfermedad de von Recklinghausen, varía entre 2 y 5% (5,8), en comparación con población control, donde se presenta en sólo un 0.0001% (5). Es un tumor de mal pronóstico ( con sobrevida a 5 años menor del 20% ) (1) y esto se relaciona con el gran tamaño de la masa, el número elevado de mitosis (20 o más mitosis por 10 campos de alto poder), algunos tipos histológicos

especiales, el grado histológico y el tipo de cirugía instaurado (amputación o resección local) (5,16). Sin embargo, el tumor no tiene un pronóstico distinto para los pacientes con Neurofibromatosis (según algunos autores) y los de la población general; tampoco según el Nervio del cual se origina, la edad, el sexo, el sitio de aparición, los síntomas de presentación, la necrosis macroscópica, la presencia de elementos heterólogos (vistos en el 12% de los tumores), el pleomorfismo, la invasión vascular o neural o el uso de Quimio o radioterapia (5). Algunos autores creen que sí tiene un peor pronóstico en los pacientes con Neurofibromatosis, lo cual se vio en el único estudio hecho en el I.N.C. (11), entre 1935 y 1970.

Los pacientes con Neurofibromatosis que tienen mayor riesgo de desarrollar una transformación maligna, son los que han padecido la enfermedad durante mucho tiempo (usualmente más de 10 años) y en ocasiones, se presenta en forma múltiple (20). Su localización predominantemente es en muslos y brazos (1,15), a diferencia de los neurofibromas, que predominan en cabeza y cuello. Los principales sitios donde se presentan metástasis son, en orden de frecuencia, el pulmón, hueso, pleura y retroperitoneo. Ocasionalmente, hay compromiso de los Ganglios linfáticos regionales (1). Se han descrito Angiosarcomas apareciendo en Tumores malignos de la vaina de nervio periférico, aunque es una complicación rara (10 casos documentados en la literatura) (8).

Hay otros tumores de tejidos blandos, malignos, asociados con Neurofibromatosis hallados en series mundiales previas (10), observando la presencia de liposarcomas,

rabdomiosarcomas y otros no clasificados, probablemente de origen neural (sin estudio de inmunohistoquímica) (10).

Otro tipo de tumores malignos tiene una presentación más frecuente de la esperada para la edad, como el Tumor de Wilms y Leucemia, dentro del contexto de Neurofibromatosis (4,1,14).

El **Feocromocitoma** aparece como una complicación menor del 1% e histológicamente es indistinguible de los no asociados con esta entidad.

Las alteraciones esqueléticas se presentan también frecuentemente, la **Pseudoartrosis** de la Neurofibromatosis constituye cerca del 50% de las pseudoartrosis congénitas (4); entre el 0.5 y 1% de los pacientes con Neurofibromatosis la padecer. Los hombres son más frecuentemente afectados; los huesos más implicados son la tibia y el radio. En ocasiones, la severidad del cuadro requiere amputación. Al parecer, los hijos de madres que tienen Neurofibromatosis, sufren este defecto más frecuentemente (4).

**Cifoscoliosis:** Ocurre en el 2% de los pacientes con Neurofibromatosis. La lesión típicamente involucra las vértebras cervicales bajas y torácicas altas, las cuales adquieren un ángulo anterior y forma de "ese", una escoliosis rotatoria. El cuadro aparece generalmente en la adolescencia y sin tratamiento, lleva a compromiso cardiorrespiratorio y neurológico; se asocia con Neurofibromas paravertebrales y no se sabe cómo estos conducen a la deformidad de la columna vertebral (4).

También se ven en la Neurofibromatosis tipo I, vértebras festoneadas no asociadas con escoliosis (4), inclinación congénita de los huesos largos, malformaciones unilaterales de la órbita y lesiones quísticas osteolíticas. Estas anormalidades esqueléticas ocurren en cerca del 40% de los pacientes (1).

Hay además alteraciones de la **talla**, la cual usualmente se halla bajo el percentil 25. El **intelecto** se afecta en 40% de los pacientes (4). Retardo mental franco se ve en 2 á 5%, pero la mayoría de los pacientes presentan "discapacidad para el aprendizaje", "hiperactividad" y "problemas para el desarrollo escolar". No se conoce claramente la causa de estos problemas, pero se podrían asociar con **heterotopias gliales** (4). Entre un 30 y 40% de los pacientes tienen alteraciones del lenguaje con voz nasal, consonantes imprecisas, alteración en la entonación (monotonía), temblor, bajo tono, ronquera y otros (4). Los pacientes con Neurofibromatosis tienen **cefalalgia** con exagerada frecuencia, la cual predomina en la región frontal y el vértex, ocurre en todas las edades y es referida como de moderada intensidad. Generalmente cede ante el reposo, analgésicos comunes o antihistamínicos, pero es importante porque puede ser signo de tumores cerebrales o feocromocitoma (4).

Se puede presentar, principalmente en adultos, **Enfermedad Cerebral Vascular**, la cual se atribuye a compromiso directo del árbol arterial cerebral. La **Hipertensión** es concomitante en un 1% y ante ella, se debe descartar compromiso de la arteria Renal o Feocromocitoma. También se ha visto que los pacientes que padecen Neurofibromatosis,

secretan excesiva cantidad de Adrenalina, probablemente a causa de Neurofibromas múltiples, especialmente cervicales; por presentarse usualmente desde la infancia, se ha pensado que es más que una coincidencia. Se sugiere que todos pacientes con diagnóstico de Neurofibromatosis, requieran mediciones periódicas de la presión arterial desde la niñez.

Cerca de 10% de los pacientes tiene **estreñimiento** y se ha atribuido a displasia o desorganización de la capa muscular y del Plexo de Auerbach colónico. También frecuentemente acusan **prurito**, el cual puede presentarse sobre un neurofibroma. Ocasionalmente, puede ser el síntoma predominante. Algunos investigadores han sugerido que la cantidad de mastocitos vistos usualmente en los neurofibromas y la buena respuesta clínica ante antihistamínicos, involucran a la Histamina en la etiología del prurito en estos pacientes (4).

Un 3% de los pacientes, padece **convulsiones** motoras focales y generalizadas y un 14% tiene electrocardiogramas anormales sintomáticos, no epileptógenos; un 12% más, tiene electroencefalogramas en el borde de los parámetros normales (4).

Algunos **defectos cardíacos congénitos**, particularmente la estenosis pulmonar, han sido reportados como especialmente frecuentes, lo cual no está plenamente documentado. Algunos han relacionado igualmente, trastornos pulmonares (1).

En un probable desorden hipotalámico se han pretendido englobar **alteraciones endocrinas** como hiperparatiroidismo, carcinoma medular del tiroides o pubertad precoz. Pero no se ha descartado que estos desórdenes se presenten como coincidencia y no tengan un factor en común dentro del contexto de la Neurofibromatosis.

Se presenta **ginecomastia** en hombres jóvenes con Neurofibromatosis, pero histológicamente no tiene la apariencia característica de la misma, por esto se le ha llamado "pseudoginecomastia". En cambio, el estroma suele verse hialinizado y en él se observan fibroblastos y pequeñas fibras nerviosas (1).

También se ha visto que los pacientes afectados tienen disminución de la tasa de supervivencia después de los 40 años (1).

## **HISTOPATOLOGÍA**

**Neurofibromas localizados:** Son el tipo más comúnmente hallado en la Neurofibromatosis. Se localizan en la dermis y tejido celular subcutáneo más frecuentemente, pero pueden verse en localizaciones profundas, donde el cambio maligno es más común. Son más grandes que los Neurofibromas solitarios, aunque histológicamente son indistinguibles, variando en el espectro de altamente celulares a predominantemente mixoides.

**Neurofibromas Plexiformes:** Este tipo de Neurofibroma es característico de la enfermedad. Aparecen tempranamente en la infancia. Macroscópicamente son grandes y abarcan segmentos neurales, causando distorsión en el contorno, por lo que se le ha llamado apariencia de "bolsa de gusanos". Una lesión pequeña con esta forma no debe ser considerada como criterio para establecer el diagnóstico. Microscópicamente es una masa tortuosa que se extiende por las ramas nerviosas. Inicialmente se observa aumento de la matriz endoneural, lo cual se muestra como separación de los pequeños haces nerviosos. Posteriormente predominan las células de Schwann aisladas mezcladas con bandas de colágeno. Algunas veces se observa diseminación de las células a los tejidos blandos circundantes. La Microscopía Electrónica ha mostrado que la lesión es hamartomatosa por hallarse constituida por células de Schwann, fibroblastos y axones.

**Neurofibroma Difuso:** Se presenta en niños y adultos jóvenes como una placa en cabeza o cuello principalmente, menos del 10% de los afectados padecen Neurofibromatosis. Microscópicamente este neurofibroma ubicado en el tejido celular subcutáneo se disemina a través de los tejidos conjuntivo y adiposo, sin destruir las estructuras normales inmersas. Su matriz es característicamente uniforme con delicadas fibras colágenas. Las células de Schwann son menos alargadas de las vistas en otros neurofibromas y sus contornos son redondeados. Dentro de las sábanas de tumor, se observan estructuras similares a corpúsculos de Meissner. En el contexto de la Neurofibromatosis, presentan más que en otras condiciones, elementos mesenquimales como tejido adiposo o grandes vasos sanguíneos. El cambio maligno es excepcional (1).

**Tumor Maligno de la Vaina de Nervio Periférico (MPNST):** Constituye un 10% de todos los sarcomas de tejidos blandos en series extranjeras. El dato en nuestro medio, hace referencia a 5.1% (11). En el examen macroscópico, frecuentemente se observa que la masa es grande (mayor de 5 cm), con áreas de hemorragia y necrosis. Microscópicamente se pueden reconocer características de las células de Schwann, las cuales tienen contornos muy irregulares, con citoplasmas escasos, inaparentes. El núcleo es ondulado, encorvado o en forma de coma. Las células están dispuestas en fascículos de tamaño irregular que varían de muy celulares a marcadamente hipocelulares y mixoides. En algunos campos, la disposición es plexiforme, fibras con patrón estoriforme, o muestran diferenciación tectoide primitiva. Rara vez hay empalizadas, las cuales suelen ser focales. Otros hallazgos histológicos son compartidos con muchos tumores, como bandas hialinas, proliferación subendotelial con herniación de la luz, diseminación perineural e intraneural. Este es el sarcoma que mayor frecuencia de elementos heterólogos presenta, entre ellos, cartílago, hueso, músculo estriado y en raras ocasiones, glándulas secretoras de moco y diferenciación escamosa (1,13,21). En otros, se han visto características de tejido neuroepitelial primitivo (rosetas o cordones de células redondas y azules), principalmente en niños (1). También puede verse pigmentación, aunque la arquitectura y las características histológicas son las del MPNST usual (13).

**Inmunohistoquímica:** El espectro es altamente variable por la diversidad celular que compone el tumor.

*Filamentos intermedios* : La **Proteína Glial Ácida Fibrilar** es expresada por pequeñas poblaciones celulares normales del nervio periférico y en el 25 á 50% de los Neurofibromas y Neurilemomas. No se ha demostrado aún reactividad en tumores malignos de la vaina de nervio periférico (MPNST). La **Vimentina** usualmente es focalmente positiva en todos los tumores. La **Citoqueratina** ha sido considerada siempre negativa hasta algunos estudios recientes con anticuerpos monoclonales que no han sido aceptados como expresión verdadera (13).

*Marcadores Neurales* : Incluyen el **Receptor del Factor de crecimiento neural** (NGFR), la cual aunque presente en estructuras normales del nervio, no se ha hallado positiva en MPNST (13). La **Proteína S-100**, que es positiva en un 50 á 90%, es reactiva focalmente y limitada a una parte de la población celular. Tiene una especificidad reducida ya que 6 de cada 21 leiomiomas son reactivos, lo cual es bastante llamativo porque es esta una de las neoplasias más contempladas al hacer el diagnóstico diferencial. Se han encontrado diferencias entre las subunidades alfa y beta de ésta, siendo la alfa predominante sobre la beta, en los elementos neoplásicos del tumor (al contrario de los elementos normales). Ha habido necesidad de conocer anticuerpos más específicos de diferenciación neural dada la inespecificidad de la Proteína S100. Se habla ahora de la **Proteína básica Mielínica**, la cual es reactiva en un 40% (1,13). Otros como la **Enolasa** neuroespecífica, no se han encontrado reactivos en MPNST.

*Moléculas de adhesión celular* : El **Leu 7** es frecuentemente encontrado en neoplasias neuroendocrinas y neuroectodérmicas por ser constituyente de gránulos neurosecretorios (13). Se ha visto positivo en 50% de los MPNST (1). Es también poco específico ya que

reacciona en leiomioma, sarcoma sinovial, liposarcoma mixoide y fibromatosis, tumores que son incluidos en el diagnóstico diferencial de los MPNST (13). Los tumores fibrohistiocíticos son negativos.

*Proteínas de Matriz* : Se ha encontrado positividad de algunos MPNST ante antisuero tipo **colágeno IV**, los tumores fibrohistiocíticos son negativos y algunos tumores de músculo liso y los sarcomas epitelioides sinoviales, son reactivos. La importancia puede estar en la diferenciación con Melanoma maligno, ya que éste último no tiene membrana basal ni es reactivo ante el Colágeno IV (13).

*Marcadores asociados con músculo* : Usualmente aparte de la **Desmina**, otros marcadores miogénicos como la **Actina muscular lisa** y la **Actina músculo-específica**, son detectados sólo en tumores que hacen diferenciación miogénica. Se ha hallado reactividad ocasional en MPNST ante la Actina músculo-específica (13), aunque no para Titin, Miosina, Míoglobina, Creatinin-cinasa MM y Proteína de la banda Z.

*Marcadores epiteliales* : Hay usual ausencia de inmunorreactividad para la Citoqueratina. En cambio hay focal reactividad granular de membrana para el Antígeno epitelial de membrana (**EMA**), lo cual se ha presentado en aproximadamente 5 de 12 MPNST (13). El **Leu M1**, **Antígeno Carcinoembrionario** y la **Fosfatasa Alcalina Placentaria** , han sido detectados en tumores neurales benignos, pero no en MPNST.

**Marcadores Vasculares :** El Factor VIII ha mostrado positividad en neoplasias malignas de tejidos blandos como el Histiocitoma fibroso, leiomioma y MPNST. Igual resultado se ha obtenido con el **CD34**. El CD31 (Glicoproteína de adhesión celular asociada a plaquetas), ha demostrado hasta el momento especificidad para neoplasias endoteliales (13).

*Marcadores asociados con Melanoma :* El MPNST ha sido ocasionalmente positivo ante el **HMB45**, utilizado en reciente estudios (13), no así con otros anticuerpos relacionados como HMB50.

*Antígenos linfoides :* La reactividad del antígeno común leucocitario (**ACL**), en una neoplasia anaplásica o epiteliode, excluye el diagnóstico de MPNST (13).

Marcadores como el **Ki67** , marcador de proliferación celular, suele ser de utilidad como factor pronóstico en estos tumores.

El panel de inmunohistoquímica debe ser practicado ya que ningún anticuerpo sólo es diagnóstico y debe incluir marcadores que además de confirmar un origen neural, ayuden a descartar otra histogénesis (1,5).

**Microscopía Electrónica:** En la vaina neral se identifican células de Schwann, las cuales tienen origen neuroectodérmico, están en estrecha relación con el axón y son las principales en el endoneurio ,de ellas se originan los Schwannomas (Neurilemoma);

células perineurales, las cuales se disponen en láminas concéntricas que forman el perineurio, éstas son elongadas, delgadas, bipolares. No se ha podido establecer si su origen es la cresta neural o si son mesenquimales; de ellas se originan los Neurofibromas. El epineurio está compuesto por fibroblastos, que son de origen mesodérmico, y fibras colágenas. Los Tumores Malignos de la Vaina de Nervio Periférico usualmente son poco diferenciados ante la Microscopía Electrónica; en los mejor diferenciados, se pueden reconocer tanto células de Schwann, como células perineurales, así como células intermedias entre éstas y fibroblastos. Por estos hallazgos, se sabe que estos sarcomas se inician en más de un tipo de célula de la vaina de Nervio Periférico, lo cual ha contribuido a aceptar el nuevo nombre que se les ha dado (16). La microscopía electrónica es básica para diferenciar un MPNST pigmentado de melanoma metastásico o sarcoma de células claras, junto con ayuda del Colágeno IV y la Proteína Básica Mielínica, los cuales están en favor del MPNST (13).

**Diagnóstico Diferencial:**

- Fibrosarcoma
- Sarcoma Sinovial
- Leiomiósarcoma

Aunque el estudio histológico muestra que el Fibrosarcoma y el Sarcoma Sinovial tienen un patrón de fascículos más uniforme y células similares a fibroblastos, y carecen de diferenciación neural, la inmunohistoquímica presenta utilidad a pesar de las limitaciones expuestas. En cuanto al Leiomiósarcoma, éste muestra citoplasma amplio, eosinófilo, núcleo característico y vacuolas perinucleares; la histoquímica ( Tricrómico de Masson y PAS) puede ser de utilidad.

La diferenciación también debe hacerse con procesos benignos como Neurofibroma, para lo cual, existen los criterios ya descritos, básicamente las mitosis. Sin embargo, estos criterios no deben ser aplicados a Neurilemomas, ya que en ellos ocurre excepcionalmente la degeneración maligna (19), pero pueden tener alta tasa mitótica (1,18).

### **Tipos histológicos especiales de Tumor Maligno de la Vaina de Nervio Periférico:**

- **Con diferenciación rabiomioblástica (Tumor Triton Maligno):** Este tumor muestra diferenciación neural y de músculo estriado; dentro de su categoría se incluyen el hamartoma neuromuscular (Tumor Tritón Benigno), Meduloblastoma con Rabdomiósarcoma, Rabdomiósarcoma con Células Ganglionares (Ectomesenquimoma) y Tumor Maligno de la Vaina de Nervio Periférico con Rabdomiósarcoma. El término Tumor Tritón Maligno, se refiere a éste último.

Es un tumor raro que tiende a ocurrir en jóvenes y más frecuentemente dentro del contexto de la Neurofibromatosis tipo I. Se ubica en cabeza, cuello y extremidades; los síntomas que lo acompañan se relacionan con su crecimiento; tiene mal pronóstico, con una tasa de supervivencia de 12% a cinco años (1,9). La característica histológica es la presencia de Rabdomióblastos dentro del tumor, los cuales pueden ser positivos ante Desmina, Actina y Míoglobina. Dentro del diagnóstico diferencial se debe considerar Timoma, Mesotelioma, Sarcoma Sinovial Bifásico y tumor de Células Germinales (9).

- **Tumor Maligno de la Vaina de Nervio Periférico con glándulas:** También se presentan en pacientes con Neurofibromatosis tipo I, jóvenes y en relación con grandes troncos nerviosos. Microscópicamente tienen patrón fusocelular usual con músculo, cartílago y osteoide, además de escasas glándulas bien diferenciadas, algunas secretoras de mucina, que aparecen abruptamente en los campos examinados (1).

En estos tumores la diferenciación del Sarcoma Sinovial es esencial, para lo cual la inmunohistoquímica es útil. EMA y Citoqueratina pueden ser positivas en el área epitelioide en ambas neoplasias, así como en el componente fusocelular del Sarcoma Sinovial ; la reactividad para S100 en el área fusocelular del MPNST, usualmente está ausente en el sarcoma sinovial.

La presencia de este componente glandular no tiene incidencia sobre el pronóstico.

- **Tumor Maligno de la vaina de Nervio Periférico Epitelioide:** Es inusual, constituye el 5% de estos tumores, suele presentarse en pacientes entre 20 y 50 años (media de 36 años), predomina en el sexo masculino, en los grandes nervios y más frecuentemente fuera del contexto de la Neurofibromatosis que asociada con ella. Histológicamente puede ser confundido con melanoma o carcinoma. Se observan células epitelioides dispuestas en cordones cortos con un vago patrón nodular. El nucléolo es prominente (melanoma-like). Están dentro del espectro de celular a mixoide, según el grado de mucina que haya entre los cordones. Este patrón alterna con áreas fusiformes usuales y su nombre se reserva para los tumores en los que predomina el componente epitelioide. Algunos, raramente, tienen predominio de célula clara, rabdoide o redonda pleomórfica.

Por todo esto, conocer el origen del tumor sobre un nervio, es de vital importancia. El 80% de estas neoplasias es positivo fuerte y difusamente ante la Proteína S-100. El comportamiento de los tumores de este tipo hasta ahora descritos, es muy maligno (1). La forma superficial se desarrolla en dermis o tejido celular subcutáneo y suele ser uninodular y originarse en un nervio o neurofibroma (1).

**Tratamiento:** Hay unanimidad en cuanto a que debe ser principalmente quirúrgico, lo cual va a influir directamente en el pronóstico (4,15). Ocasionalmente se recurre a Radioterapia, principalmente cuando los bordes de sección son reportados positivos (15).

## **NEUROFIBROMATOSIS TIPO II**

También llamada *Neurofibromatosis Acústica Bilateral*. Es una enfermedad más rara que la Neurofibromatosis tipo I, con una incidencia de un paciente en 50.000 personas. También es un trastorno genético con alta penetrancia (95%). El gene afectado se localiza en el cromosoma 22, codifica una proteína llamada "Merlina", la cual se cree que interviene en la unión de la membrana celular a la matriz intercelular (1).

Clásicamente se inicia en la adolescencia o en adultos jóvenes con tinitus o pérdida auditiva por la presencia de los Neuromas acústicos bilaterales. Puede haber escasas manchas café con leche y asociación con otros tumores del Sistema Nervioso, como neurilemomas de otros Nervios Craneanos, meningiomas o Ependimomas (12,1).

Algunos han reportado hamartomas que involucran la neuroglía, la meninge, vasos sanguíneos y células de Schwann, así como la asociación con siringomielia (12).

### **Criterios Diagnósticos para Neurofibromatosis tipo II:**

Se diagnostica si hay:

- Masas bilaterales del octavo par vistas con adecuada técnica iconológica o si tiene

- Pariente de primer grado con Neurofibromatosis tipo II y:

1. Masa unilateral del octavo par craneano o
2. Dos de las siguientes lesiones: Neurofibroma

Meningioma

Glioma

Neurilemoma

Opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil (1)

## JUSTIFICACIÓN

Los tumores mesenquimales malignos y en especial el Tumor Maligno de La Vaina de Nervio Periférico, tienen una importante asociación con la Enfermedad de Von Recklinghausen ( Neurofibromatosis I y II ). En nuestra Institución desconocemos la frecuencia de Neurofibromatosis y así mismo su asociación con los diversos tumores con los cuales se la describe.

En el presente estudio se identifican pacientes con esta enfermedad en un lapso de 20 años y se estudian las características de su enfermedad ; se detecta el grupo que desarrolló neoplasias malignas, las cuales se registran Los sarcomas de tejidos blandos identificados, se recuperan y se realiza estudio histológico en busca de parámetros actualmente identificados como de importancia para el pronóstico y por medio de inmunohistoquímica se evalúan y clasifican para poder conocer así su frecuencia y comportamiento en nuestro medio y relacionarlos con el pronóstico de los pacientes afectados con cada tumor y cada una de sus variantes.

Se conocer así, los pacientes con cada tipo de Neurofibromatosis, la frecuencia de tumores malignos y benignos, la frecuencia de sarcomas de tejidos blandos discriminados y la relación del pronóstico con los parámetros histológicos.

## **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar la Neurofibromatosis I y II, con especial énfasis en los Sarcomas de tejidos blandos asociados, ocurridos en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre 1977 y 1996.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer el número de pacientes con Neurofibromatosis tipo I y II, atendidos en el I.N.C. en el lapso descrito.
- Conocer la frecuencia de tumores malignos ocurridos en este grupo de pacientes y clasificarlos por sexo, grupo etáreo y tipo de Neurofibromatosis.

- Identificar el porcentaje de sarcomas de tejidos blandos dentro del grupo afectado y clasificarlos desde el punto de vista histopatológico, mediante el uso de microscopía de luz, utilizando Hematoxilina y Eosina e Inmunohistoquímica.
- Analizar las variantes histológicas de los Tumores Malignos de la Vaina de Nervio Periférico.
- Conocer el comportamiento clínico de los Tumores Malignos de la Vaina de Nervio Periférico en el I.N.C. y su posible asociación con las características histológicas y de inmunohistoquímica.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

**Tipo de estudio :** Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo, identificando los pacientes con Neurofibromatosis atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología y que desarrollaron tumores mesenquimales malignos (sarcomas) de tejidos blandos en el período comprendido entre enero de 1977 y diciembre de 1996, los cuales serán estudiados con Hematoxilina y Eosina y se les realizará estudio con un panel de inmunohistoquímica para determinar el inmunofenotipo y asociar los hallazgos con el pronóstico.

**Criterios de inclusión :** Ingresarán al estudio los pacientes atendidos en el I.N.C. , que tengan diagnóstico clínico de Neurofibromatosis tipo I y tipo II y que hayan desarrollado sarcomas de tejidos blandos en el período descrito. Se espera una población aproximada de 15 á 20 casos. En lo posible se recuperarán todos los

bloques de parafina correspondientes a los tumores en estudio, pero en caso de no hallarse, los datos de la historia clínica serán analizados.

**Criterios de exclusión :** No serán admitidos en el estudio los casos de los cuales no sea posible obtener la historia clínica.

**Recolección de datos :** La localización de los pacientes se iniciará con la revisión de los libros del Archivo de Patología en busca de los diagnósticos de tumores benignos y malignos de origen en el nervio periférico o diferenciación neural (Neurofibroma, Neurilemoma y Tumores Malignos de la Vaina de Nervio Periférico). Posteriormente se revisarán las Historias Clínicas correspondientes, para ver cuál de estos tumores apareció en el contexto de Neurofibromatosis. Identificados los pacientes con esta entidad, se analizarán las características clínicas tales como la edad del paciente al momento del diagnóstico de Enfermedad de von Recklinghausen y la edad al diagnóstico del sarcoma, el sexo, los criterios diagnósticos de Neurofibromatosis los tipos histológicos de Neurofibromas que desarrolló y sus localizaciones, y las demás características clínicas propias de esta enfermedad, el tratamiento inicial recibido para tumores mesenquimales malignos, la supervivencia, así como si tuvieron estudio genético y si desarrollaron otros tumores benignos o malignos. Estos datos se recolectarán en un formulario diseñado para tal fin (ver anexo).

**Procedimiento :** De estos tumores a estudiar, los Sarcomas de Tejidos Blandos identificados en asociación con Enfermedad de Von Recklinghausen, se recuperarán las láminas histológicas de cada tumor y los bloques de parafina, para analizarlos con Microscopía de luz buscando la cantidad de mitosis, la celularidad, la necrosis, el pleomorfismo, los elementos heterólogos, la presencia de invasión vascular o neural, el grado histológico y las variantes histológicas especiales como la epitelioides, rhabdomioblástica y glandular. Además se realizarán estudios de inmunohistoquímica: Proteína S-100, Leu 7, Desmina, Citoqueratina, Ki-67, Proteína Glial ácido Fibrilar y Actina muscular específica, para identificar su histogénesis. Los resultados serán incluidos en el mismo formato (ver anexo).

**Plan de análisis :** Con base en los hallazgos de la morfología ante la Hematoxilina y Eosina y la inmunohistoquímica, se clasificarán los sarcomas según su grado histológico de malignidad, sus características microscópicas específicas, su variante histológica y su inmunofenotipo y se analizarán correlacionando estos resultados con los datos clínicos obtenidos ; serán puestos en una base de datos para identificar las variables asociadas con el pronóstico de supervivencia : número de mitosis, variantes histológicas, grado histológico, tamaño de la masa, tratamiento inicial instaurado, necrosis, localización, síntomas, presencia de elementos heterólogos, pleomorfismo, invasión vascular o neural y el uso de radio o quimioterapia .

**Variables :** *Edad al momento del diagnóstico de Neurofibromatosis :* es la edad en años cumplidos que tenía el paciente cuando se le hizo el diagnóstico de Neurofibromatosis.

*Edad al momento del diagnóstico del sarcoma de tejidos blandos :* es la edad en años cumplidos que tenía el paciente cuando se le hizo el diagnóstico histológico de Sarcoma de tejidos blandos.

*Sexo :* si es paciente masculino o femenino.

*Tipo de Neurofibromatosis :* Si clínicamente cumple los criterios de inclusión para el grupo de Neurofibromatosis tipo I ó II.

*Tamaño de la masa :* es el diámetro mayor expresado en centímetros, alcanzado por la masa, medido en imágenes diagnósticas (si no tuvo resección completa), o en patología (si la tuvo).

*Tratamiento inicial instaurado :* se refiere a si el paciente recibió como primera opción cirugía, quimio o radioterapia.

*Grado histológico :* es el grado de malignidad del tumor evaluado en microscopía de luz, y puede ser I, II ó III.

*Número de mitosis :* es el número de mitosis contadas en 10 campos de alto poder, en la zona escogida donde mayor presencia de éstas haya.

*Variantes histológicas :* se refiere a los tipos especiales de apariencia microscópica (glandular, epitelial o rabiomioblástica).

*Presencia de elementos heterólogos :* se refiere al hallazgo microscópico de elementos tales como hueso, cartílago, músculo, glándulas secretoras de moco o diferenciación escamosa dentro del tumor.

*Necrosis* : es la presencia de tejido muerto dentro del tumor.

*Invasión vascular o neural* : es la presencia de tumor viable dentro de las luces vasculares o en las fibras nerviosas.

*Tipo de sarcoma* : es la histogénesis del sarcoma interpretado con base en la microscopía de luz y de la inmunohistoquímica (Leiomiosarcoma, rhabdomiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, sarcoma sinovial, tumor maligno de la vaina de nervio periférico (MPNST), Melanoma maligno).

*Sobrevida* : es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor mesenquimal maligno y la fecha de muerte (si murió) o el último control.

*Estado del paciente* : es la situación actual del paciente, si está vivo en control, perdido, muerto por su enfermedad maligna o muerto por otra causa.

*Tiempo entre el diagnóstico de Neurofibromatosis y el diagnóstico de sarcoma* : es el lapso en años cumplidos, comprendido entre la realización de estos diagnósticos

## BIBLIOGRAFÍA

1. Enzinger F. y Weiss Sh. *Soft Tissue Tumors*. Mosby, editors. Tercera Edición. St. Louis, Missouri, 1995: 852p
2. Wilson J., Braunwald E. et al. *Principios de Medicina Interna*. Interamericana. Mc Graw-Hill. Décima Segunda edición. México, 1991: 2383p
3. Cotran R., Kumar V. y Robbins S. *Patología Estructural y Funcional*. Interamericana. Mc Graw-Hill. Quinta Edición. Madrid, 1994:144
4. Riccardi Vincent. *Von Recklinghausen neurofibromatosis*. The New England Journal of Medicine, 1981; 305: 1617-1626
5. Hruban R., Shiu M., Senei R., et al. *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors of the Buttock and lower extremity*. Cancer, 1990; 66: 1253-1265
6. Farmer E., Hood A. *Pathology of the Skin*. Appleton and Lange. Primera Edición. Connecticut, 1990: 494

7. Asger S., Mulvhhll J. and Nielsen A. *Long-term follow-up of von Recklinghausen Neurofibromatosis*. The New England Journal of Medicine, 1986; 314: 1010-1015
8. Brown R., Tornos C. and Evans H. *Angiosarcoma arising from Malignant Schwannoma in patient with Neurofibromatosis*. Cancer, 1992; 70: 1141- 1144
9. Wong S., Path MRCP, Teh M et al. *Malignant Glandular Triton Tumor*. Cancer, 1991; 67: 1076-1083
10. D'Agostino A., Soule E and Miller. *Sarcomas of the Peripheral Nerves and Somatic Soft Tissues associated with multiple Neurofibromatosis (von Recklinghausen Disease)*. Cancer, 1963; 16:1015- 1027
11. Gutiérrez R., Valbuena J. Y Santamaría A. *Neurofibrosarcoma. Estudio de 17 casos del I.N.C. y Revisión de la literatura*. Investigación Médica I.N.C. 1975 ; 1 : 11-34
12. Schoenberg B. *Multiple Primary Neoplasms and the Nervous System*. Cancer, 1977; 40: 1961-1967
13. Swanson P., Scheithauer B. and Wick M. *Immunohistochemistry of Nerve Sheath Tumors*. Annual Pathology, 1995 ; 30 :1-82
14. Meadows A., D'Angio G., Miké V., et al. *Patterns of Second Malignant Neoplasms in children*. Cancer, 1977; 40: 1903-1911
15. Nambisar R., Rao U. and Karakousis C. *Malignant soft tissue Tumors of Nerve Sheath origin*. Journal of Surgical Oncology, 1984; 25: 268-272

- 16.** Erlandson R. and Woodruff J. *Peripheral Nerve Sheath Tumors : An Electron Microscopic Study of 43 cases.* Cancer, 1982 ; 49 : 273-287
- 17.** Heffner D. and Gnepp D. *Sinonasal fibrosarcomas, Malignant schwannomas and "Triton" Tumors.* Cancer, 1992; 70: 1089-1101
- 18.** White W., Shiu M., Rosenblum M., et al. *Cellular Schwannoma.* Cancer, 1990; 66: 1266-1275
- 19.** Woodruff J., Selig A., Crowley K. et al. *Schwannoma (Neurilemoma) with Malignant Transformation.* Am J Surg Pathol, 1994; 18 (9): 882-985
- 20.** Schoenberg B. *Multiple Primary Malignant Neoplasms.* R.R. Cancer Research, 1977; 58 : 26
- 21.** Ducatman, B. and Scheithauer A. *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors with Divergent Differentiation.* Cancer, 1984; 54: 1049-1057

## ANEXO

### Hoja de Recolección de Datos

01. Historia Clínica \_\_\_\_\_ 02. Sexo F M 03. Edad al dx del tumor maligno \_\_\_\_\_
04. Edad al dx Neurofibromatosis \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ 05. Tamaño de la masa \_\_\_\_\_ R P
06. Tipo Histológico de neurofibroma 1. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Qx \_\_\_\_\_  
 2. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Qx \_\_\_\_\_  
 3. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Qx \_\_\_\_\_
07. Neurofibromatosis tipo I **Criterios:** Manchas café con leche \_\_\_\_\_ Neurofibroma \_\_\_\_\_ Peca axiloinguinal \_\_\_\_\_  
 Glioma óptico \_\_\_\_\_ Nódulos de Lisch \_\_\_\_\_ Lesión ósea \_\_\_\_\_ Familiar \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 tipo II **Criterios:** Masa bilateral del VIII par \_\_\_\_\_ o Familiar \_\_\_\_\_ Masa unilateral VIII par \_\_\_\_\_  
 Neurofibroma \_\_\_\_\_ Meningioma \_\_\_\_\_ Glioma \_\_\_\_\_ Neurilemoma \_\_\_\_\_ Opacidad Lenticular \_\_\_\_\_  
 Otros \_\_\_\_\_
08. Estudio genético : Sí No Resultado \_\_\_\_\_
09. Otros tumores desarrollados: \_\_\_\_\_ Qx \_\_\_\_\_
10. Localización: \_\_\_\_\_
11. Sarcoma de Tejidos blandos: \_\_\_\_\_ Qx \_\_\_\_\_
12. Localización: \_\_\_\_\_ 13. Síntomas \_\_\_\_\_
14. Tratamiento inicial Quimioterapia \_\_\_\_\_ Radioterapia \_\_\_\_\_ Cirugía \_\_\_\_\_
15. Histología: Mitosis por 10FHP \_\_\_\_\_ Celularidad \_\_\_\_\_  
 Necrosis \_\_\_\_\_ Pleomorfismo \_\_\_\_\_  
 Elementos heterólogos \_\_\_\_\_ Invasión vasculonerviosa \_\_\_\_\_  
 Grado \_\_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_  
 Variante de diferenciación rabiomioblástica \_\_\_\_\_ glandular \_\_\_\_\_ epiteliode \_\_\_\_\_
16. Inmunohistoquímica: S-100 \_\_\_\_\_ Leu7 \_\_\_\_\_ AML \_\_\_\_\_ Cit \_\_\_\_\_ Desmina \_\_\_\_\_ Ki67 \_\_\_\_\_ PGAF \_\_\_\_\_
17. Fecha dx sarcoma \_\_\_\_\_ Fecha último control \_\_\_\_\_ Fecha de muerte \_\_\_\_\_ Por Tumor \_\_\_\_\_ Otra \_\_\_\_\_
18. Teléfono \_\_\_\_\_

Instituto Nacional de Cancerología



INC002937