https://doi.org/10.22516/25007440.1114

Lesiones intestinales atípicas en una paciente con neurofibromatosis tipo 1: reporte de caso

Atypical Intestinal Lesions in a Patient with Neurofibromatosis Type 1: A Case Report

Fabian Eduardo Puentes-Manosalva,[1] Rubén Darío Londoño-López,[2*] Andrés Sánchez-Gil,[1] Lázaro Antonio Arango-Molano.[3]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Puentes-Manosalva FE, Londoño-López RD, Sánchez-Gil A, Arango-Molano LA. Lesiones intestinales atípicas en una paciente con neurofibromatosis tipo 1: reporte de caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2024;39(4):459-464. https://doi.org/10.22516/25007440.1114

[1] Especialista en Cirugía General, subespecialista en Gastroenterología Clínico-Quirúrgica. Docente del programa de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.
[2] Especialista en Cirugía General, *fellow* de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.
[3] Especialista en Cirugía General, subespecialista en Gastroenterología Clínico-Quirúrgica. Jefe del programa de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

Correspondencia: Rubén Darío Londoño-López.
rudamed78@yahoo.es

Fecha recibido: 24/07/2023
Fecha aceptado: 29/11/2023

Resumen
La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno neurocutáneo que puede manifestarse en forma de múltiples tumores o lesiones plexiformes en el tracto gastrointestinal y a nivel extraintestinal. El compromiso gastrointestinal representa el 10%-25% de todos los pacientes. Los neurofibromas son el tipo más común de lesiones que se localizan principalmente en el intestino delgado. Cuando se presentan múltiples tumores en el intestino delgado, comúnmente son tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Se presenta el caso clínico de una mujer de 55 años de edad con antecedente de NF1, con neurofibromas y manchas ¨café con leche¨ en todo su cuerpo. Fue atendida de forma ambulatoria en la unidad de endoscopia de Unión de Cirujanos S. A. S. en Manizales, Colombia, en el Servicio de Gastroenterología Clínico Quirúrgica de la Universidad de Caldas, donde se le realizó una ileocolonoscopia, la cual fue indicada por tamizaje positivo de sangre oculta en heces. La paciente negó la presencia de dolor abdominal, hematoquecia, rectorragia o melenas. La ileocolonoscopia evidenció lesiones de aspecto nodular entre 3 y 5 mm en el íleon distal, se realizó una resección endoscópica de una de ellas y se envió a estudio histopatológico.

Palabras clave
Neurofibromatosis, neurofibroma, tumor del estroma gastrointestinal, lesiones intestinales atípicas.

Abstract
Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a neurocutaneous disorder that can manifest as multiple tumors or plexiform lesions in the gastrointestinal tract and extraintestinal sites. Gastrointestinal involvement occurs in 10%–25% of patients, with neurofibromas being the most common lesions, typically located in the small intestine. When multiple tumors are found in the small intestine, they are often gastrointestinal stromal tumors (GISTs). This case report presents a 55-year-old woman with a history of NF1, characterized by neurofibromas and café-au-lait spots across her body. She was evaluated as an outpatient in the endoscopy unit at Unión de Cirujanos S. A. S. in Manizales, Colombia, within the Gastroenterology Surgical Clinic Service at Universidad de Caldas. The patient underwent ileocolonoscopy after a positive fecal occult blood test. She denied abdominal pain, hematochezia, rectal bleeding, or melena. Ileocolonoscopy revealed nodular lesions ranging from 3 to 5 mm in the distal ileum. Endoscopic resection was performed on one lesion, which was sent for histopathological examination.

Keywords
Neurofibromatosis, neurofibroma, gastrointestinal stromal tumor, atypical intestinal lesions.

CC BY NC ND

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es un trastorno neurocutáneo que puede manifestarse en forma de múltiples tumores o lesiones plexiformes en el tracto gastrointestinal y a nivel extraintestinal. Se trata de un trastorno autosómico dominante, cuya prevalencia es de 1 en 3000 personas. La mitad de los pacientes presentan antecedentes familiares y la mitad de los casos aparecen en forma espontánea. La afectación del sistema gastrointestinal representa el 10%-25% de todos los pacientes. El tracto intestinal superior es el más afectado y los neurofibromas son el tipo más común de lesiones que se localizan principalmente en el intestino delgado. Cuando se presentan múltiples tumores en el intestino delgado, en especial en el yeyuno, son por lo regular tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a la NF1. También se pueden presentar otras lesiones gastrointestinales en pacientes con NF1 que deben considerarse como diagnósticos diferenciales. En muchas ocasiones, las lesiones abdominales de la NF1 suelen ser asintomáticas y, por ende, subestimadas en la práctica clínica[1,2].

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 55 años de edad, con antecedente de NF1, con neurofibromas y manchas "café con leche" en todo su cuerpo (**Figuras 1** y **2**), con confirmación diagnóstica clínica en consulta de genética. Fue atendida de forma ambulatoria en la unidad de endoscopia de Unión de Cirujanos S. A. S. en Manizales, Colombia, Servicio de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas, donde se le realizó una ileocolonoscopia, la cual fue indicada por tamizaje de sangre oculta en heces positivo. La paciente negó la presencia de dolor abdominal, hematoquecia, rectorragia o melenas.

La ileocolonoscopia evidenció lesiones de aspecto nodular de entre 3 y 5 mm en el íleon distal (**Figuras 3** y **4**), por lo que se realizó la resección endoscópica de una de ellas (**Figura 4**) y se envió a estudio histopatológico. El resto de segmentos examinados (ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoides y recto) no presentaron lesiones inflamatorias ni tumorales evidentes. Las haustras y la movilidad se encontraron conservadas. En el canal anal se evidenciaron hemorroides internas sin dilatación ni otras alteraciones.

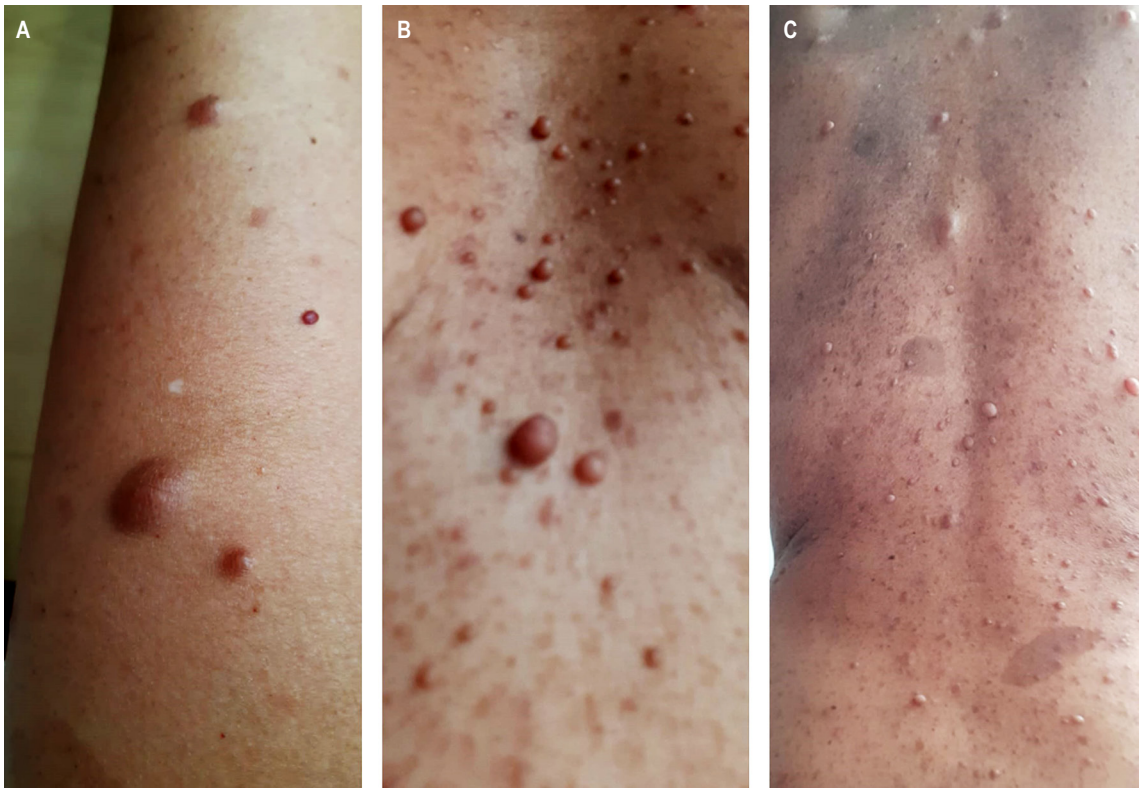


Figura 1. Manchas "café con leche" y neurofibromas en la piel de la paciente con neurofibromatosis tipo 1. **A.** Miembro superior. **B.** Abdomen. **C.** Región dorsal. Imágenes cortesía del Dr. Fabián Eduardo Puentes-Manosalva, Unión de Cirujanos S. A. S., Servicio de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.



Figura 2. Manchas "café con leche" en la región glútea de la paciente con neurofibromatosis tipo 1. Imagen cortesía del Dr. Fabián Eduardo Puentes-Manosalva, Unión de Cirujanos S. A. S., Servicio de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.



Figura 3. Lesión nodular atípica en el íleon distal de la paciente con neurofibromatosis tipo 1. Imagen cortesía del Dr. Fabián Eduardo Puentes-Manosalva, Unión de Cirujanos S. A. S., Servicio de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

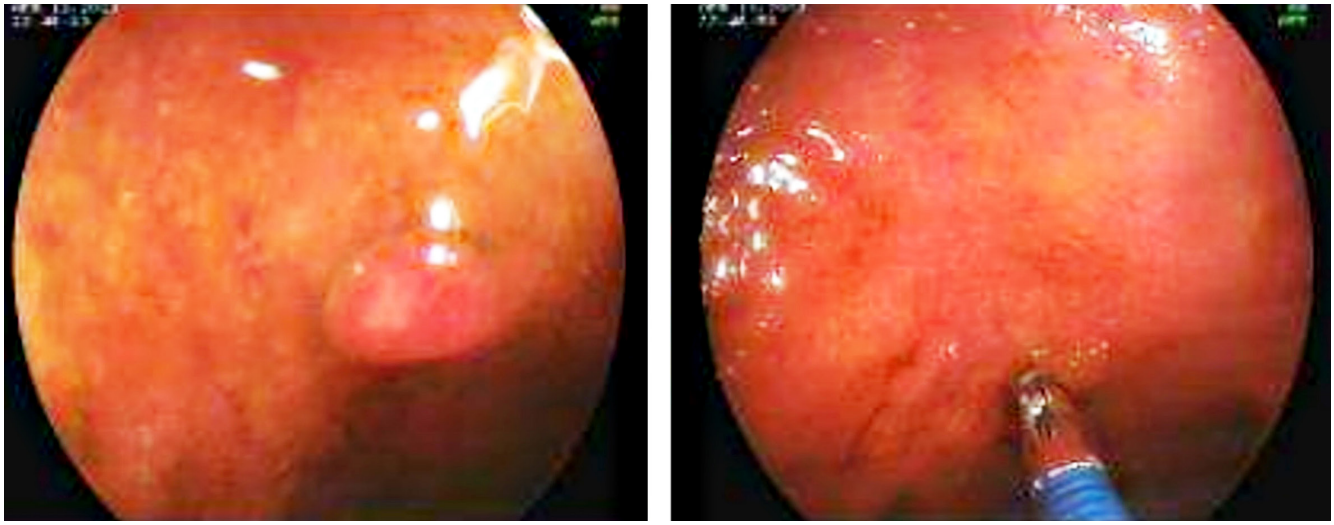


Figura 4. Lesión nodular atípica en el íleon distal de la paciente con neurofibromatosis tipo 1 y resección de la misma. Imágenes cortesía del Dr. Fabián Eduardo Puentes-Manosalva, Unión de Cirujanos S. A. S., Servicio de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

El reporte histopatológico de la lesión en el íleon mediante inmunohistoquímica evidenció proliferación celular, con positividad para CD68 y focalmente para vimentina, con negatividad para CKAE1/AE3, CD34 y citomegalovirus. El perfil inmunofenotípico correspondió a una proliferación celular histiocítica reactiva. Se adicionó un estudio con marcadores de S100 que mostraron positividad ocasional en histiocitos y SOX-10 que resultó negativo. Se diagnosticó inflamación aguda y proliferación fibroblástica e histiocítica reactiva, y fue negativo para neoplasia.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis se clasifica en tres tipos: tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen, que constituye el 90%-95% de los casos; tipo 2 (NF2), que representa menos del

10%, y tipo 3 (NF3) o schwannomatosis[3]. La NF1 es una enfermedad genética, autosómica dominante, con una prevalencia de 1 en 3000 personas, que obedece a una alteración del gen supresor tumoral *NF1* (ubicado en el cromosoma 17q11.2), que ocasiona una reducción de la proteína neurofibromina a nivel intracelular, lo que conlleva una activación descontrolada del gen *RAS* y de las vías de proliferación celular, así como una inhibición de las vías apoptóticas[3-5].

El diagnóstico de la NF1 se fundamenta en la clínica, y son más frecuentes las expresiones neurocutáneas. Para su diagnóstico, se tienen en cuenta dos o más de los siguientes criterios (**Tabla 1**): seis o más manchas de color "café con leche" de más de 5 mm en niños o de más de 15 mm en adultos, dos o más neurofibromas cutáneos o subcutáneos o un neurofibroma plexiforme, efélides axilares o inguinales (signo de Crowe), glioma del nervio óptico, dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch), lesiones óseas atípicas (displasia del esfenoides, adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis) y antecedente familiar de primer grado de NF1[3,4].

Tabla 1. Criterios para diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1*

Seis o más manchas de color "café con leche" de más de 5 mm en niños o de más de 15 mm en adultos
Dos o más neurofibromas cutáneos o subcutáneos o un neurofibroma plexiforme
Efélides axilares o inguinales (signo de Crowe)
Glioma del nervio óptico
Dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch)
Lesiones óseas atípicas (displasia del esfenoides, adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis)
Antecedente familiar de primer grado de neurofibromatosis tipo 1

*Se requieren dos o más de los criterios. Adaptada de: Gamarra ER, et al. Horiz Med (Lima). 2020;20(4):e1412[3]; Selfa-Muñoz A, et al. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2012;104(2):99-100[4].

La coexistencia de múltiples tumores de diferentes tipos es frecuente en la NF1 debido a la variable penetrancia del gen autosómico. De este modo, los pacientes pueden presentar uno o más tumores en forma sincrónica o metacrónica[2,3]. Las lesiones del tracto gastrointestinal no son infrecuentes en la NF1 y se informan en el 10% al 25% de todos los casos, y de ellos solo el 5% son sintomáticos[2,3]. Estas manifestaciones se presentan, por lo regular, entre los 30 y 40 años de edad, se pueden localizar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque el intestino delgado es el lugar más frecuente (70%), sobre todo en el yeyuno[2,3]. Los sitios de ubicación más frecuentes de los neurofibromas a nivel gastrointestinal son el yeyuno, seguido del estómago, el íleon, el duodeno y el colon[4]. Estas lesiones se originan en el plexo de Meissner en la submucosa, en el plexo de Auerbach en la muscular propia o incluso en la serosa. Por lo regular, evolucionan de forma asintomática, pero también, según su ubicación y la extensión del compromiso de la mucosa, pueden manifestarse clínicamente con dolor abdominal, diarrea, hemorragia digestiva alta o baja, masa palpable, anemia microcítica, obstrucción intestinal (por intususcepción o vólvulo secundario), perforación e incluso ictericia obstructiva[2-5].

Las neoplasias del tracto gastrointestinal en pacientes con NF1 son más frecuentes que en la población general y ocurren en tres formas principales: hiperplasia de los plexos nerviosos submucoso y mientérico y ganglioneuromatosis de la mucosa, que conduce a trastornos de la motilidad intestinal; GIST con diversos grados de diferenciación neural o del músculo liso, y tumor neuroendocrino productor de somatostatina (somatostatinoma ampular), distintivo en la región periampular del duodeno, que contiene cuerpos de psamoma y puede estar asociado con feocromocitoma[2].

Las lesiones gastrointestinales asociadas a NF1 que se presentan con mayor frecuencia son: neoplasias benignas, entre ellas, neurofibromas (52%), leiomiomas (17%), ganglioneurofibromas (5,8%), los tumores neuroendocrinos y los GIST (6,5%). En la NF1, los GIST son ligeramente más frecuentes en mujeres y suelen presentarse en edades más tempranas, aunque también pueden aparecer de forma tardía; usualmente son múltiples y de predominio en el intestino delgado, a diferencia de la población general sin NF1, en los que aparecen más frecuentemente en el estómago[5,6]. También se pueden presentar neoplasias malignas, de las cuales el 20% son adenocarcinomas. En el caso de los tumores benignos, como los neurofibromas, estos se pueden malignizar en 5% a 15% de los casos[3], especialmente en mayores de 40 años. Debido a esto, en pacientes con tumores sintomáticos, la cirugía es el tratamiento de elección. Por su parte, en los pacientes asintomáticos, se puede optar por realizar seguimiento clínico[4]. A pesar de ser raro, el adenocarcinoma del tracto gastrointestinal se ha descrito a nivel gástrico, esofágico, duodenal, biliar, pancreático y de colon. No obstante, la asociación genética entre el adenocarcinoma y la NF1 sigue sin estar clara[5]. Las lesiones gastrointestinales en la NF1 pueden ser visualizadas en estudios endoscópicos como la esofagogastroduodenoscopia, la colonoscopia, la enteroscopia o la videocápsula, y también mediante estudios imagenológicos como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN)[5-7]. El riesgo de recurrencia y mortalidad específica por cáncer parece ser muy similar entre pacientes con NF1 y sin NF1 después de la resección quirúrgica de los GIST[8].

La incidencia de GIST en pacientes con NF1 es de alrededor del 6%-7%; sin embargo, la presencia concomitante de múltiples GIST es infrecuente[9,10]. Los GIST son los tumores no neurológicos más comunes en pacientes con NF1. Su incidencia es 45 veces mayor en pacientes con NF1 que en la población general. Cuando se presenta un GIST asociado a NF1, las mutaciones de los genes *KIT* y *PDGFRA* están frecuentemente ausentes y el imatinib es ineficaz, por lo que la resección quirúrgica es el tratamiento de primera línea. El pronóstico es mejor para GIST asociado a NF1 que el de forma esporádica. La cirugía laparoscópica es tan efectiva como la cirugía abierta; sin embargo, el dolor relacionado con el procedimiento es menor, la recuperación es más rápida y la duración de la estadía en el hospital es más corta. En cuanto a la tasa de recurrencia en pacientes con NF1, es similar a la de pacientes con GIST esporádico[10]. Aunque los neurofibromas pueden localizarse en el tracto gastrointestinal, también pueden hallarse a nivel extraintestinal. Se han documentado en la literatura neurofibromas aislados en pacientes sin NF1, en sitios como el colon y el mesenterio[11,12].

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para la neurofibromatosis. El abordaje consiste en realizar acompañamiento clínico o intervención quirúrgica para resección de las lesiones neurofibromatosas, sobre todo cuando hay compromiso funcional o riesgo de malignización[13]. Los neurofibromas gastrointestinales generalmente son resistentes a quimioterapia y radioterapia, por lo que se están estudiando opciones farmacológicas viables para aquellos que no sean susceptibles de resección dada su cercanía con estructuras corporales vitales, tales como talidomida, pirfenidona, imatinib y tipifarnib[14].

Unas lesiones tumorales gastrointestinales que macroscópicamente y radiológicamente pueden ser difíciles de distinguir de los neurofibromas son los lipomas, los cuales representan el 5% de todos los tumores gastrointestinales y el 10% de los tumores gastrointestinales benignos. Estos generalmente se encuentran justo debajo de la mucosa y suelen ser asintomáticos; sin embargo, pueden llegar a provocar obstrucción, intususcepción o hemorragia. Los lipomas pueden llegar a presentarse concomitantemente con los neurofibromas gastrointestinales y son un diagnóstico diferencial importante a tener en cuenta[15,16]. En el caso clínico revisado en este artículo, se evidencian lesiones intestinales atípicas a nivel del íleon distal en una paciente de 55 años de edad con NF1.

CONCLUSIÓN

La NF1 o enfermedad de Von Recklinghausen es un trastorno neurocutáneo que puede manifestarse en forma de múltiples tumores o lesiones plexiformes en el tracto gastrointestinal y a nivel extraintestinal. Las lesiones del tracto gastrointestinal no son infrecuentes en la NF1 y se informan en el 10% al 25% de todos los casos, y de ellos solo el 5% son sintomáticos. Estas manifestaciones se presentan, por lo regular, entre los 30 y 40 años, se pueden localizar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque el intestino delgado es el lugar más frecuente. En el caso de los tumores benignos, como los neurofibromas, estos se pueden malignizar en 5% a 15% de los casos, especialmente en mayores de 40 años. Se debe sospechar GIST en pacientes con NF1 que presenten síntomas gastrointestinales.

La NF1 se debe sospechar en pacientes con múltiples GIST ubicados fuera del estómago, y los lipomas gastrointestinales se deben considerar como un diagnóstico diferencial a tener en cuenta. Es fundamental una completa historia clínica y un cuidadoso examen físico. Los estudios endoscópicos como la esofagogastroduodenoscopia, la colonoscopia, la enteroscopia o la videocápsula endoscópica, y los estudios imagenológicos como la TAC o la RMN son de suma utilidad en la NF1, según el tipo de lesión gastrointestinal en estudio y su ubicación. Se puede realizar acompañamiento clínico o efectuar una intervención quirúrgica de las lesiones neurofibromatosas, sobre todo cuando hay compromiso funcional o riesgo de malignización. La resección endoscópica o la laparoscopia pueden resultar útiles tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

En el caso publicado en este artículo, se muestra un tipo de lesiones intestinales atípicas en el íleon distal en una paciente con NF1, cuyo estudio detallado histopatológico y por inmunohistoquímica demostró inflamación aguda y proliferación fibroblástica e histiocítica reactiva, que resultó negativo para neoplasia. Este hallazgo nos parece relevante porque constituye un nuevo diagnóstico diferencial a tener en cuenta en las lesiones gastrointestinales en pacientes con NF1.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para el presente artículo.

REFERENCIAS

1. Kijima T, Ishida S, Kishi T, Yamaguchi M. Bowel intussusception and adhesive intestinal obstruction in neurofibromatosis type 1. J Gen Fam Med. 2022;23(5):354-355. https://doi.org/10.1002/jgf2.547

2. Garrouche N, Ben Abdallah A, Arifa N, Hasni I, Ben Cheikh Y, Ben Farhat W, et al. Spectrum of gastrointestinal lesions of neurofibromatosis type 1: a pictorial review. Insights Imaging. 2018;9(5):661-671. https://doi.org/10.1007/s13244-018-0648-8
3. Gamarra ER, Ruiz PD. Gastrointestinal hemorrhage due to neurofibromatosis type 1: a case report. Horiz Med (Lima). 2020;20(4):e1412.
4. Selfa-Muñoz A, Ruiz-Escolano E, Martínez-Tirado P, López-Segura Rdel P, Sáez-Zafra A, Salmerón-Escobar FJ. Hemorragia digestiva secundaria a neurofibromatosis intestinal. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2012;104(2):99-100. https://doi.org/10.4321/S1130-01082012000200012
5. Zulfiqar M, Lin M, Ratkowski K, Gagnon MH, Menias C, Siegel CL. Imaging Features of Neurofibromatosis Type 1 in the Abdomen and Pelvis. AJR Am J Roentgenol. 2021;216(1):241-251. https://doi.org/10.2214/AJR.19.22283
6. Méndez D, Oricchio M, Pontet Y, Otero M, Muñiz F, Cubas S, et al. Manifestaciones gastrointestinales en neurofibromatosis tipo 1. Reporte de un caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2020;50(4):474-478. https://doi.org/10.52787/GKNO4993
7. Pontone S, Cicerone C, Magliocca FM, Pironi D, Sorrenti S, Filippini A, et al. Intestinal neurofibromatosis found on surveillance colonoscopy. Tech Coloproctol. 2017;21(2):171-174. https://doi.org/10.1007/s10151-017-1588-x
8. Dare AJ, Gupta AA, Thipphavong S, Miettinen M, Gladdy RA. Abdominal neoplastic manifestations of neurofibromatosis type 1. Neurooncol Adv. 2020;2(Suppl 1):i124-i133. https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa032
9. Mishra A, Gyawali S, Kharel S, Mishra A, Pathak N, Subedi N, et al. Multiple jejunal gastrointestinal stromal tumors and Neurofibromatosis type 1: A rare association. Int J Surg Case Rep. 2021;85:106178. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106178
10. Yao MQ, Jiang YP, Yi BH, Yang Y, Sun DZ, Fan JX. Neurofibromatosis type 1 with multiple gastrointestinal stromal tumors: A case report. World J Clin Cases. 2023;11(10):2336-2342. https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i10.2336
11. Flores Delgado EA, Flores Miranda E. Neurofibroma del mesenterio en un paciente sin enfermedad de Von Recklinghausen. Rev Cubana Cir. 2016;55(4):325-333.
12. Ahn S, Chung CS, Kim KM. Neurofibroma of the Colon: A Diagnostic Mimicker of Gastrointestinal Stromal Tumor. Case Rep Gastroenterol 2016;10(3):674-678. https://doi.org/10.1159/000452202
13. Ríos C, Mora GA. Neurofibromatosis tipo 1 - Enfermedad de Von Recklinghausen. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2014;71(610):249-252.
14. Gómez MA, Lúquez AJ. Neurofibromatosis tipo 1 y sangrado de intestino delgado. Rev Fac Med. 2017;65(4):683-685. https://doi.org/10.15446/revfacmed.v65n4.59619
15. Guldfeldt P, Zardari R. Small Bowel Obstruction Due to Gastrointestinal Neurofibromas and Lipomas. J Med Cases. 2014;5(1):1-3. https://doi.org/10.4021/jmc1579w
16. Arango Molano LA, Díaz CP, Londoño M, Ortiz Restrepo P, Cano Méndez LM. Lipomatosis intestinal: reporte de dos casos. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(2):212-5. https://doi.org/10.22516/25007440.288