

Karla Chérrez MD¹.

Daniela Guerrón DRA²

1. Posgradista de Imagenología, Universidad San Francisco de Quito - Ecuador

2. Especialista en Imagenología con subespecialidad en neurodiagnóstico, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1, Quito - Ecuador.

Financiamiento: El presente trabajo se declara autofinanciado por los autores

Conflicto de intereses: Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés.

Consideraciones éticas: En el presente reporte de caso se contó con el consentimiento informado del paciente. Su elaboración y todos los detalles inherentes se basaron en la Declaración de Helsinki.

Correspondencia

Karla Chérrez kecherrez@estud.usfq.edu.ec
0983871544

Recibido: Marzo - 2024

Aceptado: Mayo - 2024

Forma de citar este artículo:

Chérrez, K., & Guerrón, D. (2024). Desmintiendo la neurofibromatosis Tipo 2. Diagnóstico por neuroimagen del síndrome MISME en adultos a propósito de un reporte de casos interesantes. REFLEXIONES. Revista científica Del Hospital Eugenio Espejo, 21(2). <https://doi.org/10.16921/reflexiones.v21i2.114>

Rev Med Reflexiones 2024; 21: 36 - 40.

DESMINTIENDO LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2. DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN DEL SÍNDROME MISME EN ADULTOS A PROPÓSITO DE REPORTES DE CASOS INTERESANTES

Reporte de Caso

RESUMEN

Contexto: La schwannomatosis relacionada con NF2 o Síndrome MISME y la neurofibromatosis no son sinónimos puesto que los neurofibromas cutáneos y afectación periférica propia de la NF1 excepcionalmente forma parte no significativa del espectro MISME por lo que es necesario distinguir los hallazgos neuroradiológicos asociados y esperados del síndrome MISME a fin de disminuir los diagnósticos errados y tardíos con resultados perjudiciales para los pacientes portadores de estas mutaciones. **Presentación de casos:** Se presenta dos casos de pacientes con diagnóstico basal de NF1 con y sin asociación familiar que exhiben deterioro neurológico, visual y/o auditivo insidioso progresivo y que en la exploración neuroradiológica expresan tumores de varias estirpes a nivel del sistema nervioso central y medular condicionando criterios mayores de síndrome MISME de diagnóstico tardío. **Conclusión:** Altos porcentajes de tumores schwannomatosos vestibulares y otros asociados a NF2 son parte de los hallazgos como criterios mayores y menores del síndrome MISME que deben ser reconocidos y previstos a fin de solicitar los estudios de neuroimagen CT y MR contrastados correspondientes ante la probabilidad de SW relacionada con NF2 y evitar el deterioro neurológico causado por lesiones expansivas de crecimiento lento no diagnosticadas.

PALABRAS CLAVES: Reporte de casos, síndrome MISME, neurofibromatosis Tipo 2, schwannomatosis, neuroimagen.

Debunking neurofibromatosis Type 2. Neuroimaging of adult diagnosis of MISME syndrome based on interest case reports.

ABSTRACT

Context: Schwannomatosis related to NF2 or MISME Syndrome and neurofibromatosis are not synonymous since cutaneous neurofibromas and peripheral involvement of NF1 exceptionally form a non-significant part of the MISME spectrum, so it is necessary to distinguish the associated and expected neuroradiological findings in order to reduce erroneous and late diagnoses with harmful results for patients carrying these mutations. **Case presentation:** Two cases are presented of patients with a baseline diagnosis of NF1 with and without family association who exhibit progressive insidious neurological, visual and/or auditory deterioration and in the neuroradiological examination express tumors of different strains in the central and spinal nervous system, conditioning major criteria for MISME syndrome of late diagnosis. **Conclusion:** High percentages of vestibular schwannomatous tumors and others associated with NF2 are part of the findings as major and minor criteria of MISME syndrome, they must be recognized and anticipated in order to request the corresponding contrasted CT and MR neuroimaging studies if there is a probability of SW related to avoid neurological deterioration caused by undiagnosed slow-growing expansive lesions.

KEY WORDS: Case reports, MISME syndrome, neurofibromatosis Type 2, neuroimaging.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de schwannomatosis múltiple hereditaria asociada a meningiomas y ependimomas (MISME) o schwannomatosis completa relacionada con neurofibromatosis tipo 2 (SWC relacionada con NF2) es una rara facomatosis autosómica dominante que ocurre en 1/50.000 individuos, en su mayoría secundaria a una mutación patogénica del gen supresor de swannomina del cromosoma 22q12, aunque en casos de aparición tardía en población adulta se consideran mutaciones espontáneas ¹. Esta patología se caracteriza por la predisposición a desarrollar tumores comúnmente del sistema nervioso central como schwannomas vestibulares bilaterales, meningiomas múltiples de localización intracraneal y/o espinal, ependimomas intraespinales- intramedulares e incluso manifestaciones oftalmológicas principalmente opacidades lenticulares, hamartomas retinianos y membranas epiretinales; por lo que el termino neurofibromatosis se destina a la condición de neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) secundaria a una mutación del gen supresor de neurofibromina del cromosoma 17q11, el cual desencadena la formación de tumores generalmente del sistema nervioso periférico como neurofibromas cutáneos y nódulos de Lisch. ²

Las pacientes citadas en nuestro reporte se presentan como casos interesantes puesto que su diagnóstico inicial fue NF1 por presentar clínica compatible: manchas café con leche (número ≤ 6) y una exhibía neurofibromas cutáneos, sin embargo su deterioro neurológico progresivo y sintomatología auditiva de larga data obligó a realizar pruebas de neuroimagen a partir de las cuales se demostraron criterios diagnósticos clínico-radiológicos **Tabla 1**, ³ que confirman síndrome MISME de diagnóstico tardío.

Tabla 1. Criterios diagnósticos neuroradiológicos modificados de MISME.

CRITERIOS SW RELACIONADA CON NF2	Manchester revisados NF2 2022 ²	Grupo de Consenso Internacional sobre Criterios Diagnósticos de Neurofibromas I-NF-DC 2022 ³
CRITERIO ÚNICO	Schwannomas vestibulares bilaterales.	Schwannomas vestibulares bilaterales.
CITERIOS ADICIONALES*	<p>FAMILIAR DE PRIMER GRADO CON NF2 +</p> <ul style="list-style-type: none"> -Schwannoma vestibular unilateral. y/o -2 tumores asociados a NF2** <p>SCHWANNOMA VESTIBULAR UNILATERAL +</p> <ul style="list-style-type: none"> -2 tumores asociados a NF2** <p>MENINGIOMAS MÚLTIPLES +</p> <ul style="list-style-type: none"> -Schwannoma vestibular unilateral. y/o -2 tumores asociados a NF2** 	<p>MAYORES:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Schwannoma vestibular unilateral + 1 SW dérmico. -Familiar de primer grado distinto de hermano con diagnóstico de SW-NF2. -2 o más meningiomas. <p>MEÑORES:</p> <p>Puede contar > 1 de un tipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -2 ependimomas = 2 criterios menores -2 schwannomas NV = 2 criterios menores -2 meningiomas = 1 criterio mayor <p>Puede contar SOLO 1 tipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cataratas juveniles. -Cataratas corticales. -Hamartoma retiniano. -Membrana epiretiniana (< 40a). -1 solo meningioma.

Fuente: elaboración propia a partir de (Manchester revisados 20222 y Grupo de Consenso Internacional sobre Criterios Diagnósticos de Neurofibromatosis I-NF-DC 20223).

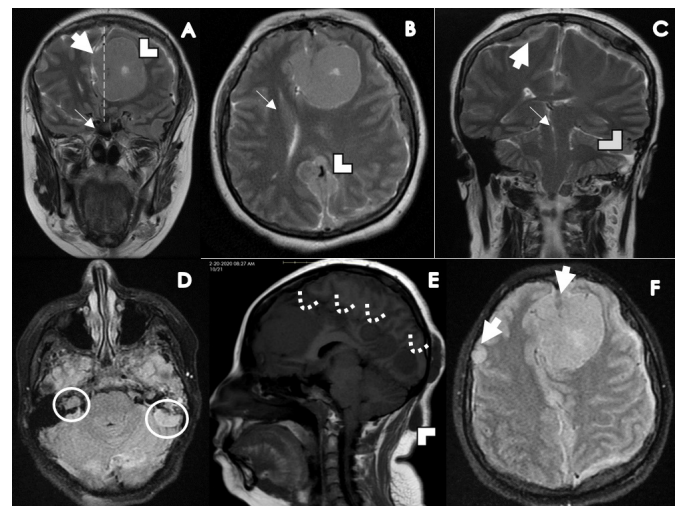
*I-NF-DC 2022 (2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 2 menores).

Tumores asociados a NF2 (meningioma, ependimoma, schwannoma NV o cataratas juveniles).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Caso 1. Paciente femenina de 47 años con diagnóstico basal de NF1 sin antecedentes familiares relacionados y quirúrgicos de facoemulsificación derecha, presenta cuadro de 8 meses de evolución de inicio insidioso y curso progresivo de convulsiones, hemiparesia y pérdida de la conciencia recurrente asociada a hipoacusia y alteración del campo visual bilateral de mayor tiempo de evolución. Se realiza RM no contrastada donde se evidencian múltiples lesiones nodulares de bordes bien delimitados extra-axiales en regiones frontoparietales, supratentoriales, interhemisféricas, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR, la de mayor tamaño localizada en la hoz cerebral anterior es heterogénea con edema perilesional y gran efecto de masa sobre estructuras adyacentes, demuestra otras imágenes con características de schwannomas vestibulares bilaterales y además neurofibromas en el espesor del tejido adiposo cervical (Figura 1).

Figura 1.

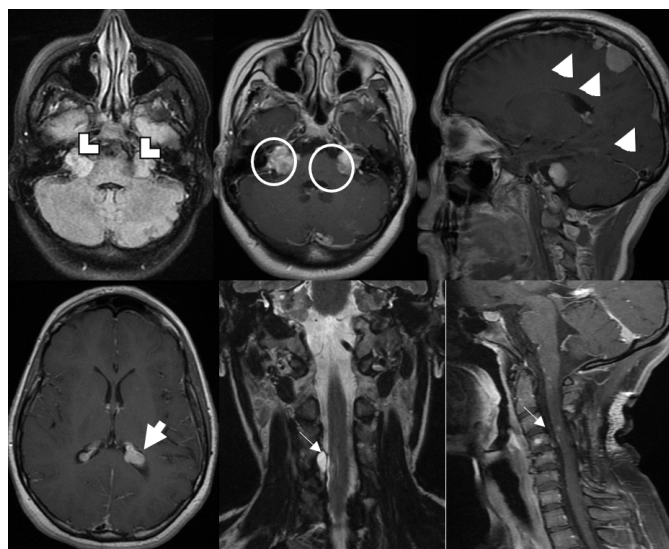


A. Secuencia T2 coronal lesión expansiva heterogénea de la hoz cerebral anterior y para sagital izquierda que condiciona herniación subfalquina derecha y compresión del quiasma óptico. **B.** Secuencia T2 axial, desplazamiento y colapso parcial de asta frontal sin signos de hidrocefalia. **C.** Secuencia T2 coronal, múltiples meningiomas frontoparietales y herniación uncal izquierda asocia ocupación de celdillas mastoideas ipsilateral **D.** Secuencia FLAIR axial, schwannomas vestibulares bilateral de predominio izquierdo con efecto de masa cereboloso. **E.** Secuencia T1 sagital meningiomas supratentoriales en el trayecto la hoz cerebral posterior **F.** secuencia FLAIR axial meningioma extraaxial frontal derecho y de la hoz cerebral anterior que demuestran leve edema perilesional.

Caso 2. Paciente femenina de 22 años con antecedentes personales de NF1 y familiares (madre) con NF2, presenta cuadro de larga data de hipoacusia bilateral, tinnitus y demuestra en los últimos 3 meses marcada cefalea occipital con diagnostico oftalmológico de catarata juvenil subcapsular posterior sin resolución. Se realiza RM simple y contrastada con extensión cervical donde se evidencian schwannomatosis bilateral de los nervios acústicos asociada a múltiples lesiones nodulares de bordes bien delimitados extra-axiales en la hoz cerebral posterior, interhemisferica supratentorial, parasagital derecha y yuxtacortical parietal ipsilateral con ligero edema perilesional y desvío de la convexidad y además

un meningioma intraventricular dependiente del plexo coroideo izquierdo sin hidrocefalia. (Figura 2).

Figura 2



A-B. Secuencias FLAIR y T1+C axiales, lesiones heterogéneas expansivas extraaxiales en los ángulos pontocerebelosos bilateral con ávida captación no homogénea compatible con schwannomatosis. **C** Secuencia T1+C sagital, meningiomas parietales derechos y de la hoz cerebral **D.** Secuencia T1+C axial meningioma del plexo coroideo izquierdo. **E-F.** Secuencia T2 coronal, quiste no tumoral en el neuroforamen derecho de C4 – C5 adyacente lesión espinal. **F.** Secuencia T1+C sagital lesión expansiva espinal con captación no homogénea parcheada del medio de contraste en relación probable conependimoma intramedular.

DISCUSIÓN

El síndrome MISME o schwannomatosis relacionada con NF2 ocurre debido a una mutación del gen supresor NF2 en el cromosoma 22q12, esta mutación resulta en el desarrollo de múltiples neoplasias

benignas de crecimiento lento como schwannomas vestibulares (SV) bilaterales considerados el sello distintivo en hasta el 95% de los pacientes.⁴ Otras manifestaciones comunes como los meningiomas craneales y espinales se observan en aproximadamente 50 a 60% pacientes que además pueden desarrollar hasta en un 90% tumores malignos de bajo grado como endimomas medulares.^{4,5} Las complicaciones oftalmológicas son ampliamente parte del espectro en un promedio de 47% siendo las opacidades lenticulares o cataratas subcapsulares posteriores las que más denotan.

Dentro de la sintomatología de debut la principal manifestación es la otorrinolaringológica, siendo la más frecuente la hipoacusia unilateral en un 75% seguida de la bilateral reportada solo en un 20% de los pacientes; la hipoacusia suele ser de curso progresivo y estar acompañada de tinnitus o trastornos del equilibrio, asimismo las convulsiones son reportadas en el 24% de síndromes MISME. Asimismo, se pueden hallar manifestaciones cutáneas en menor cuantía que la NF1 se presentan en un 70% de los pacientes siendo este el hallazgo que más erra el diagnóstico.⁶

En los casos presentados en esta serie se hallaron tantos los patognomónicos de schwannomas vestibulares bilaterales asociados a varios de los criterios mayores y menores que data la literatura y además con clínica manifiesta tanto de curso progresivo como de deterioro incipiente por las ocupaciones tumorales no diagnosticadas del sistema nervioso central y medular. Ambas además con antecedentes personales de trastornos oftalmológicos relevantes y una de ellas con filiación maternal de la enfermedad, en todo caso las dos pacientes fueron que fueron presurosamente diagnosticadas de NF1, retardando la atención oportuna y seguimiento anual, basado en la clínica. Nuestras pacientes tenían en conjunto un cotejo del 95% de hallazgos consistentes con SW relacionada con NF2 de diagnóstico tardío con severa clínica neurológica sin requerimiento de diagnóstico por biopsia dados los contundentes hallazgos por imagen.

CONCLUSIONES

Resuelta vital indicar que tanto los criterios Manchester revisados de 2022 y los del Grupo Consenso I-NF-DC 20223 deben ser ampliamente conocidos y utilizados por médicos clínicos y neuroradiólogos para establecer un diagnóstico oportuno de síndrome MISME que reduzca la oportunidad de deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Gareth et al. E, editor. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing [Internet]. *Genetics in Medicine*; 2018 Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41436-018-0384-y>
2. Plotkin S et al, editor. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation [Internet]. Vol. 24. *Genetics in Medicine*; 2022. Disponible en: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(22\)00773-0/](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(22)00773-0/)
3. Tandazo S, editor. Neurofibromatosis Tipo 1. Caso clínico [Internet]. Vol. 2. *The Ecuador Journal of Medicine FECIM*; 2020. Disponible en: www.revistafecim.org
4. Blackham KA, Montagnese J, Kieffer SA, Brace JR., editor. Intracranial neoplasms. In: *CT and MRI of the Whole Body*. Vol. 6. Elsevier; 2017.
5. Grover P, editor. Case 9: Bilateral vestibular schwannomas: the challenge of neurofibromatosis type 2. *Challenging concepts in neurosurgery: Cases with expert commentary*. Oxford University Press; 2015.
6. Alshoabi SA. Neurofibromatosis Type-2 presenting with vision impairment [Internet]. 2a ed. Vol. 39. *Pakistan Journal of Medical Sciences*; 2023. 611–615 p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10025740/>