

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v67i1.8557>

Sirolimus tópico como tratamiento de neurofibroma plexiforme sintomático en un paciente pediátrico

Topical sirolimus as a treatment for symptomatic plexiform neurofibroma in a pediatric patient.

Silvia Angélica Carmona-Cruz, Sheila Collado-Marmolejos, Marimar Sáez-de-Ocariz, Luz Orozco-Covarrubias

Resumen

ANTECEDENTES: La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en la neurofibromina -*NF1*-. Las mutaciones en -*NF1*- son determinantes en la aparición de tumores, como los neurofibromas plexiformes.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 12 años de edad con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 con un neurofibroma plexiforme en la región preauricular asociado con dolor moderado a severo. Se obtuvo disminución del tamaño y remisión completa del dolor con sirolimus tópico.

CONCLUSIONES: El tratamiento de los neurofibromas plexiformes es la resección quirúrgica; sin embargo, ésta no siempre es posible. El sirolimus es un inhibidor de la vía mTOR que ha demostrado eficacia en el manejo del dolor asociado con neurofibromas plexiformes y en menor medida en la reducción del tamaño. Este caso apoya la administración de sirolimus tópico como una opción terapéutica paliativa en pacientes con neurofibromas plexiformes irresecables.

PALABRAS CLAVE: Neurofibromatosis tipo 1; neurofibroma plexiforme; sirolimus.

Abstract

BACKGROUND: Neurofibromatosis type 1 (*NF1*) is an autosomal dominant disease caused by mutations in neurofibromin -*NF1*- which are decisive in the development of tumors such as plexiform neurofibromas.

CLINICAL CASE: A 12-year-old male patient was diagnosed with neurofibromatosis type 1 with a plexiform neurofibroma in the preauricular region associated with moderate to severe pain. A decrease in size and complete remission of pain was obtained with topical sirolimus.

CONCLUSIONS: The treatment of plexiform neurofibromas is surgical resection; however, this is not always possible. Sirolimus is a mTOR pathway inhibitor that has shown efficacy in managing pain associated with plexiform neurofibromas and, to a lesser extent, in reducing their size. This case supports the use of topical sirolimus as a palliative therapeutic option in patients with unresectable plexiform neurofibromas.

KEYWORDS: Neurofibromatosis type 1; Plexiform neurofibroma; Sirolimus.

Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Luz Orozco Covarrubias
draorozcoml@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Carmona-Cruz SA, Collado-Marmolejos S, Sáez-de-Ocariz M, Orozco-Covarrubias L. Sirolimus tópico como tratamiento de neurofibroma plexiforme sintomático en un paciente pediátrico. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (1): 86-89.

ANTECEDENTES

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una genodermatosis de herencia autosómica dominante causada por mutaciones en la neurofibromina -NF1- que actúa como un gen supresor tumoral. Su incidencia es de 1 en 2500 a 5000 recién nacidos vivos, sin predominio de sexo. La neurofibromina -NF1- regula de forma negativa la vía de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) que actúa en el catabolismo y anabolismo celular, el control de la angiogénesis y la proliferación celular. Las mutaciones en la neurofibromina son determinantes de que la neurofibromatosis tipo 1 sea un síndrome con alta predisposición a desarrollar tumores, como los neurofibromas plexiformes, los cuales son causa de alteraciones variables que afectan la calidad de vida del paciente y la de su familia.¹⁻⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 12 años de edad con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (antecedente heredofamiliar, glioma óptico bilateral, más de 6 manchas café con leche, signo de Crowe, nódulos de Lisch y neurofibroma plexiforme).

El paciente tenía una dermatosis localizada a la cabeza, de la que afectaba la región preauricular, caracterizada por una neoformación subcutánea de 7 x 5 cm, de forma ovalada, protuberante, mal delimitada, de consistencia blanda como "bolsa de gusanos", sin cambios en la piel que la recubría (**Figura 1**). Evolución crónica, asociada con dolor moderado a severo.

Se inició tratamiento con sirolimus en crema al 20%, dos veces al día durante un año, con lo que se evidenció disminución discreta del tamaño (6 x 4.5 cm), con remisión completa del dolor. **Figura 2**

DISCUSIÓN

Los neurofibromas plexiformes son tumores benignos de la vaina del nervio periférico que afectan a aproximadamente un 33% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Pueden ser lesiones solitarias, asintomáticas o múltiples y de gran tamaño que causan deformidades, alteraciones funcionales, dolor o alteraciones vitales de acuerdo con el órgano afectado. Aunque es raro el comportamiento de los neurofibromas plexiformes, puede ser agresivo al transformarse en un tumor de la vaina nerviosa periférica maligno con potencial metastásico.^{1,2}

El tratamiento definitivo de los neurofibromas plexiformes es la resección quirúrgica; sin embargo, el patrón infiltrante y poco definido de crecimiento, su alta irrigación, la vecindad o la invasión a estructuras vitales de estos tumores dificulta o impide su resección.^{2,4} Otras modalidades terapéuticas, como láser, electrocirugía, radiofrecuencia, etc. ofrecen alivio sintomático a los pacientes con neurofibromas plexiformes irresecables; sin embargo, no están libres de efectos adversos. Con la radiofrecuencia, por ejemplo, se ha mostrado cierta mejoría; sin embargo, el uso de radiación puede favorecer la aparición de tumores de la vaina nerviosa periférica malignos.¹

Los medicamentos disponibles para tratar los neurofibromas plexiformes irresecables incluyen: pirfenidona que, al inhibir a los fibroblastos, inhibe la progresión de la enfermedad; imatinib, que reduce el volumen tumoral; sin embargo, los efectos adversos limitan su prescripción en pacientes pediátricos; interferones pegilados y más recientemente cabozantinib y selumetinib que, además de la reducción tumoral, disminuyen los niveles de dolor, pero entre otras limitantes para su administración está el costo.^{1,5,6}



Figura 1. A. Neoformación subcutánea mal delimitada sin cambios en la piel (antes del tratamiento). B. Aproximación de diámetro horizontal. C. Aproximación de diámetro vertical.



Figura 2. A. Neoformación subcutánea mal delimitada sin cambios en la piel (después del tratamiento). B. Aproximación de diámetro horizontal. C. Aproximación de diámetro vertical.

El sirolimus es un inhibidor de la vía mTOR, su administración oral en pacientes con neurofibromas plexiformes progresivos retrasa el tiempo de progresión (15.4 vs 11.9 meses), pero no en los no progresivos.^{2,3} En neurofibromas plexiformes infiltrantes se ha informado estancamiento del tamaño y alivio del dolor en niños. La vía mTOR se expresa y se encarga de fosforilar las fibras A-mielizadas en el nervio periférico; se hipotetiza que la inhibición de esta vía por el sirolimus resulta en la regulación de los nociceptores aferentes aliviando el dolor.⁴ Se ha referido mejoría del dominio escolar y

emocional en pacientes pediátricos tratados con sirolimus y tipifarnib, lo cual requiere investigación adicional, ya que la vía RAS está implicada en la neurogénesis del hipocampo y la regulación de emociones.^{1,2,7}

El sirolimus ha demostrado ser un medicamento seguro en población pediátrica y adulta. Sin embargo, su administración sistémica requiere vigilancia sérica de concentraciones terapéuticas y de perfil de lípidos; las punciones frecuentes representan una desventaja para su administración en niños.

La administración tópica del sirolimus tiene menos efectos adversos por la poca o nula absorción sistémica.^{1,8} Los resultados de la administración de sirolimus tópico en diversas afecciones dermatológicas, como esclerosis tuberosa, dermatosis inflamatorias y malformaciones vasculares, han sido variables.^{9,10} La publicación del caso de un paciente de 14 años con un neurofibroma plexiforme profundo irresecable en la mano tratado con sirolimus tópico en el que hubo reducción del tamaño, del dolor y mejoría funcional de la mano afectada después de 18 meses de administración¹⁰ nos motivó a administrarlo en nuestro paciente.

Otros factores que influyeron en nuestra decisión de la administración tópica del sirolimus en este caso, además de poder proporcionarle el medicamento, fue que el paciente no podía acudir con la frecuencia necesaria para la vigilancia adecuada de concentraciones terapéuticas y perfil de lípidos por ser foráneo. La reducción en el tamaño (25%) del neurofibroma plexiforme en nuestro paciente no fue del todo significativa; sin embargo, la remisión del dolor fue completa. Al considerar que el dolor era la afección más importante en nuestro paciente, el resultado fue más que satisfactorio.

CONCLUSIONES

El sirolimus tópico es una opción terapéutica paliativa y segura contra los neurofibromas plexiformes sintomáticos subcutáneos en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 cuya resección quirúrgica no sea posible.

REFERENCIAS

1. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84 (6): 1667-76. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.105.
2. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas: A neurofibromatosis clinical trials consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2015; 17 (4): 596-603. doi: 10.1093/neuonc/nou235.
3. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, et al. Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: An NF clinical trials consortium phase II study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (6): 982-6. <https://doi.org/10.1002/pbc.24873>.
4. Hua C, Zehou O, Ducassou S, Minard-Colin V, et al. Sirolimus improves pain in NF1 patients with severe plexiform neurofibromas. *Pediatrics* 2014; 133 (6): e1792-7. doi: 10.1542/peds.2013-1224.
5. Jakacki RI, Dombi E, Potter DM, Goldman S, et al. Phase I trial of pegylated interferon-alpha-2b in young patients with plexiform neurofibromas. *Neurology* 2011; 76: 265-72. doi: 10.1212/WNL.0b013e318207b031.
6. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382 (15): 1430-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735.
7. Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, Wolters P, et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2014; 16: 707-18. doi: 10.1093/neuonc/nou004.
8. Malhotra N, Levy J, Fiorillo L. Topical sirolimus as an effective treatment for a deep neurofibroma in a patient with neurofibromatosis type I. *Pediatr Dermatol* 2019; 36 (3): 360-1. doi: 10.1111/pde.13782.
9. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: A double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs RD* 2012; 12 (3): 121-6. doi: 10.2165/11634580-000000000-00000.
10. Leducq S, Giraudeau B, Tavernier E, Maruani A. Topical use of mammalian target of rapamycin inhibitors in dermatology: A systematic review with meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80 (3): 735-42. doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.070.