

Neurofibromatosis tipo 1 en Mali: a propósito de un caso de colaboración CIMIC

Lara-López P.¹, Martínez-Marín M.², Acero-Espina JA.³

Sanid. mil. 2023; 79 (2): 107-110, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Un niño de cuatro años atendido en el Centro de Salud «Santa Clara» de Koulikoro en Mali, por el personal del Cuerpo Militar de Sanidad de la European Union Training Mission Mali XIX, por presentar tumoración facial que condiciona proptosis ocular izquierda, provocando asimetría a nivel ocular izquierdo. En la exploración se observan manchas ligeramente marrones, efélide axilar y nódulos de Lisch en ambos ojos. Se sospecha de neurofibromatosis tipo I y se decide trasladar a territorio nacional, cumpliendo con los procedimientos de cooperación cívico-militar, imprescindibles en las nuevas formas de conflicto asimétrico, donde dicha relación es una herramienta fundamental para poder coordinar todas las operaciones en zona de operaciones. En el Hospital Universitario Miguel Servet, asociado al Hospital General de la Defensa de Zaragoza, se confirma el diagnóstico de neurofibroma plexiforme del trigémino izquierdo mediante estudio genético y pruebas complementarias de imagen. Se decide tratamiento con selumetinib.

PALABRAS CLAVE: Neurofibromatosis, Neurofibroma plexiforme, Selumetinib, CIMIC, Cuerpo Militar de Sanidad.

Type 1 Neurofibromatosis in Mali: a case report complying with CIMIC.

SUMMARY

A 4-year-old boy who was treated at the Santa Clara Health Center in Koulikoro by the medical team of the European Union Training Mission Mali XIX for a facial tumor that developed left ocular proptosis, causing a significant facial asymmetry at the level of the left eye. Medical examination revealed light brown stains, axillary ephelid and Lisch nodules in both eyes. Because of the suspicion of neurofibromatosis type 1 and following civil-military cooperation procedures, he is transferred to Spain. Civil-military cooperation is essential in the new forms of conflict, where these relationships are a fundamental tool in the coordination of all operations in the area. At the Miguel Servet University Hospital, in association with the General Defense Hospital of Zaragoza, the earlier diagnosis is confirmed (left trigeminal plexiform neurofibroma) with a genetic study and complementary imaging tests. It is decided to start treatment with selumetinib.

KEY WORDS: Neurofibromatosis, Plexiform neurofibroma, Selumetinib, CIMIC, Spanish Medical Corps.

INTRODUCCION

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad multisistémica con una incidencia aproximada de uno por cada tres mil individuos. Aunque presenta características clínicas comunes, existe una gran variabilidad entre individuos y requiere un abordaje multidisciplinar para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano, evitando así la aparición de complicaciones¹.

En abril del 2013, desde el Mando de Operaciones, se ordena el despliegue de las Fuerzas Armadas en la misión European Union Training Mission Mali (EUTM-Mali), debido a que desde principios del 2012 el país se encuentra en una situación

de inestabilidad política y humanitaria a causa de rebeliones de grupos terroristas.

Desde esa fecha y hasta nuestros días, el Cuerpo Militar de Sanidad (CMS) ha tenido cometidos fundamentales en el desarrollo de la misión, entre los que se encuentra, además del asesoramiento sanitario al mando o la asistencia de bajas, la ayuda humanitaria a la población local, lo cual está comprendido dentro de la función de cooperación cívico-militar (CIMIC) de la misión².

El Oficial CIMIC desplegado en la misión se encarga de la coordinación de proyectos junto a las autoridades civiles de la zona, como puede ser la construcción de infraestructuras o la distribución de ayuda humanitaria³, dentro de la cual el personal del CMS, participa en la asistencia médica a población cercana, con la colaboración de las hermanas franciscanas del Centro de Salud materno-infantil «Santa Clara», tratando principalmente a menores de edad y gestantes.

Entre los países del Sahel, Mali es uno de los más pobres, incluso del mundo ocupando el puesto 184/189 en el Índice de Desarrollo Humano (2018), con una inestabilidad política que persiste en el país desde 2012⁴, por lo que, en términos de salud y asistencia sanitaria, su población se encuentra en una situación muy vulnerable. El sistema sanitario maliense cuenta con escasa financiación por parte de las autoridades, es muy precario en recursos materiales y personales, siendo la población infantil y las gestantes los grupos de población con mayor tasa de morbilidad⁵.

1. Teniente médico. Regimiento de Apoyo e Intervención en Emergencias. Unidad Militar de Emergencias, Torrejón de Ardoz, Madrid, España.

2. Capitán médico. Servicio de Cardiología. Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España.

3. Teniente de artillería. Brigada «Galicia» VII, Pontevedra, España.

Dirección para correspondencia: Patricia Lara López. Servicio de Sanidad del Regimiento de Apoyo e Intervención en Emergencias (RAIEM). Base Aérea de Torrejón. Carretera de Barcelona km 22. 28850 Torrejón de Ardoz, Madrid, España. Correo electrónico: parl01@mde.es.

Recibido: 02 de agosto de 2022.

Aceptado: 04 de febrero de 2023.

DOI: 10.4321/S1887-85712023000200008.

El objetivo de esta comunicación breve es presentar el caso clínico de un niño que es diagnosticado de NF1 por el personal del CMS de la misión EUTM-Mali XIX, para poner de manifiesto la importancia de las operaciones CIMIC y el papel fundamental de la Sanidad Militar en las mismas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

El caso que presentamos se trata de un paciente varón de 4 años, sin alergias conocidas, sin antecedentes personales de interés y con un desarrollo psicomotor normal que fue valorado en el Centro de Salud «Santa Clara» de Koulikoro en Mali, por personal médico de la misión EUTM-Mali XIX (figura 1), por presentar una tumoración facial que condicionaba una proptosis ocular izquierda, provocando una importante asimetría facial con crecimiento de partes blandas, principalmente a nivel ocular izquierdo.



Figura 1. Oficial médico y personal del Centro de Salud Santa Clara realizando la historia clínica del paciente acompañado por su padre.

Según refiere el padre del paciente, a los cuatro días de nacer sus progenitores percibieron que el niño no podía abrir completamente el ojo izquierdo, y que a partir del año se iba haciendo cada vez más notoria la tumefacción ocular, la cual ha ido aumentando progresivamente desde entonces. El niño no refiere dolor, ni picor y no presenta alteraciones visuales o auditivas, ni alteraciones de la marcha, aunque se aprecia un discreto retraso del lenguaje.

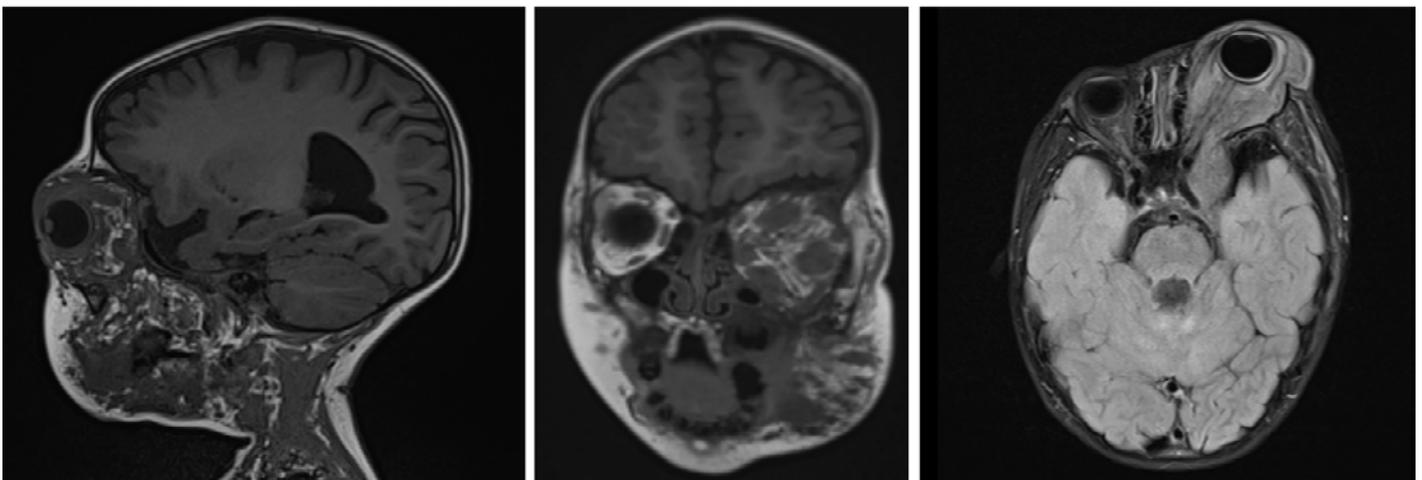
En la exploración física se observaban manchas «café con leche» mayores de 1 cm a nivel dorsolumbar derecho, glúteo izquierdo, codo derecho, parte interna del muslo derecho, parte interna de pierna derecha, y en mano izquierda. Y a nivel axilar izquierdo, presentaba una pequeña mancha compatible con efélide. Además, se observaban nódulos de Lisch en ambos ojos. A la palpación de partes blandas, en la región parotídea, se palpa una tumoración lobulada de consistencia duro-elástica y no adherida a planos profundos. Ante estos hallazgos, se indicó al padre que buscara alguna de estas alteraciones en el resto de miembros familiares, no presentándolos ninguno.

Ante sospecha de NF1, se decide trasladarlo a España para valoración y tratamiento, cumpliendo con los procedimientos CIMIC. Siendo aeroevacuado por la Unidad Médica de Aeroevacuación hasta la Base Aérea de Zaragoza y siendo posteriormente trasladado al Hospital Universitario «Miguel Servet» (HUMS) gracias al convenio entre el Ministerio de Defensa y la Comunidad Autónoma de Aragón, para la utilización conjunta de determinados recursos sanitarios.

En el HUMS se confirma el diagnóstico de NF1 mediante la realización de un estudio genético con variante probablemente patogénica en heterocigosis: c.3732delT p. (Thr1245Leufs*21) en el exón 28 del cromosoma 17 y mediante diagnóstico por imagen con resonancia magnética nuclear (RMN) craneal con contraste en donde se observa un neurofibroma plexiforme del trigémino izquierdo con afectación del seno cavernoso, órbita, espacio masticador y glándula parótida (figura 2).

El paciente no refería sintomatología asociada y el resto de exploración por aparatos fue normal. Además, se completaron estudios genéticos de otras posibles entidades neurocutáneas y un panel de serologías de anticuerpos para múltiples enfermedades con resultados normales.

Valorado el caso en sesión médico-quirúrgica se descartan las posibilidades quirúrgicas iniciales, por lo que se decide inicio de



tratamiento con selumetinib, con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y reevaluar posteriormente la opción quirúrgica.

En la actualidad, el paciente se encuentra en seguimiento clínico con buena tolerancia al fármaco y aunque impresiona clínicamente que el tumor puede estar remitiendo, se está a la espera de confirmación por RMN.

DISCUSIÓN

La NF1 o enfermedad de Von Recklinghausen, es una enfermedad progresiva multisistémica de herencia autosómica dominante con penetrancia completa, aunque al ser alta la tasa de mutación del gen NF1 son frecuentes los casos sin historia familiar asociada, correspondiendo a mutaciones de «novo». El gen de la NF1 se localiza en el cromosoma 17q11.2, el cual codifica la neurofibromina, una proteína que actúa en condiciones normales como supresor tumoral, regulando la proteína celular RAS que estimula el crecimiento y proliferación tumoral de células⁶.

Los criterios diagnósticos de la NF1 fueron establecidos por el National Institutes of Health - United States Department of Health and Human Services en 1988, donde se postuló que para diagnosticar la enfermedad se debían cumplir al menos dos de los siguientes criterios:

- Al menos 6 manchas «café con leche» de más de 5 mm de diámetro en prepúberes y superior a 15 mm. en los púberes.
- Presencia de efélides axilares e inguinales.
- Dos o más nódulos de Lisch.
- Al menos dos neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme.
- Presencia de glioma de vía óptica.
- Lesión ósea sugerente de NF1 (displasia de esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis).
- Un familiar de primer grado con NF1 definida⁷.

Estos criterios se han estado utilizando hasta que recientemente se publicaron los criterios revisados, los cuales pueden facilitar un diagnóstico temprano de NF1, especialmente en niños que no tienen antecedentes familiares de la enfermedad⁸ (tabla 1).

Criterios diagnósticos revisados de NF1

(A) Se diagnostica NF1 en un individuo sin historia familiar de NF1 si cumple dos o más de los siguientes criterios:

- al menos 6 manchas café con leche de más de 5mm de diámetro en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes.
- presencia de efélides axilares e inguinales
- glioma óptico
- dos o más nódulos de Lisch o dos o más anomalías coroideas.
- lesión ósea sugerente, como la displasia de esfenoides, la displasia o adelgazamiento de la cortical de la tibia o pseudoartrosis de huesos largos.
- variante patogénica heterocigota del gen NF1, con una variante de alelo del 50% en células aparentemente normales.

(B) Hijo de un padre que cumple los criterios especificados en A, se diagnostica de NF1 si él cumple al menos uno de los criterios A.

El neurofibroma plexiforme aparece en un 20-50 % de las personas con NF1 y puede causar múltiples complicaciones, incluyendo dolor, impotencia funcional, desfiguramiento o incluso puede malignizar. La mayoría se diagnostican en la edad pediátrica y crecen rápido durante este periodo, por lo que muchas veces, la resección quirúrgica completa de estos tumores no es viable. Por ello, se empezó a emplear en ensayos clínicos las terapias con tipifarnib, sirolimus, pifrenidone o interferón alfa

pegilado, las cuales tienen como diana la proteína RAS y las vías participantes en la patogénesis de los neurofibromas plexiformes. No obstante, en estos ensayos solo se observó un descenso del 20 % del volumen tumoral en el 5-14 % de los participantes⁹. Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó selumetinib, un fármaco oral que actúa como inhibidor de las proteínas quinasas 1 y 2 activadas por mitógenos (MEK1/2), la cual puede bloquear la proliferación y supervivencia de las células tumorales en las que la vía RAF MEK ERK se encuentra activada.

El primer ensayo clínico llevado a cabo con este fármaco fue publicado en 2016 en niños entre 3 a 18 años con NF1 y neurofibroma plexiforme inoperable¹⁰. A partir de los resultados de este estudio, se llevaron a cabo más ensayos clínicos evaluando el riesgo/beneficio del fármaco, hasta que en junio de 2020 la FDA (United States Food and Drug Administration), aprobó la utilización de este fármaco para el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de 2 años con NF1 y neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperables⁹. Entre los efectos adversos más frecuentes de este fármaco se encuentran los efectos gastrointestinales, náuseas, vómitos o diarrea, la elevación asintomática de la creatina fosfoquinasa, el eccema acneiforme y la paroniquia. Requiere ajuste de dosis con controles cardiológicos y oftalmológicos¹¹.

La función conjunta Cooperación Cívico-Militar (*Civil Military Cooperation - CIMIC*) comprende el conjunto de capacidades que se utilizan con el fin de alcanzar los objetivos de la operación mediante la cooperación y coordinación entre el mando de la Fuerza y el entorno civil del área donde son o van a ser empleadas fuerzas militares¹², siendo fundamentales para el correcto desarrollo de una misión y, en las que la Sanidad Militar toma un papel destacado de forma habitual.

En el marco de cualquier estrategia CIMIC, la Sanidad Militar se considera una herramienta fundamental de la diplomacia de defensa. En este sentido, se puede hablar del término «diplomacia médica», el cual hace referencia a la relación entre distintas instituciones sanitarias o políticas con el objetivo de conseguir propósitos como la resolución de problemas de salud y el asegurar el derecho a recibir asistencia sanitaria a la población más vulnerable en zonas de conflicto¹³.

Históricamente, España ha empleado a la Sanidad Militar como herramienta de diplomacia de defensa y estrategia CIMIC. Desde el siglo pasado, durante la guerra de Marruecos, se emplearía a oficiales médicos en puestos de la administración sanitaria dentro del Protectorado de Marruecos y ofreciendo asistencia sanitaria a la población, para facilitar las conversaciones y acuerdos entre las autoridades rifeñas y las españolas¹⁴. Otros ejemplos de empleo de la Sanidad Militar en el marco de la diplomacia de defensa, serían el despliegue entre los años 1966 y 1971 de la «Misión Sanitaria Española de Ayuda a Vietnam del Sur»¹⁵, la asistencia en el Hospital Militar Central «Gómez Ulla» entre 1986 y 1987 de pacientes iraníes con lesiones secundarias por ataques con gas mostaza procedentes de la guerra química librada entre Irak e Irán¹⁶, o la reciente atención de bajas en combate ucranianas en los hospitales militares de Zaragoza y Madrid.

Entre las relaciones diplomáticas sanitarias situadas en el marco actual, queremos destacar la que se desarrolla en el con-

texto de la «Iniciativa 5+5», la cual tiene como objetivo promover la cooperación en materias de seguridad y estabilización en el norte de África y el Sahel, siendo un acuerdo firmado por los países europeos: Francia, España, Malta, Italia y Portugal; por los países del Magreb: Mauritania, Túnez, Marruecos, Argelia y Libia. En virtud del «Acuerdo de Cooperación en el Ámbito de la Defensa entre el Reino de España y La República Islámica de Mauritania», la Sanidad Militar ha jugado un papel relevante en la atención de pacientes mauritanos en el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (HCDGU)¹⁷, el apoyo y asesoramiento a distancia del HCDGU al Hospital Militar de Nouakchott mediante Telemedicina, la formación del personal sanitario mauritano en hospitales militares españoles, la comisión de oficiales médicos españoles en el Hospital Militar de Nouakchott¹⁸, o en tareas de instrucción y adiestramiento sanitario a personal militar mauritano¹⁹.

Un elemento de especial interés es la atención a la población pediátrica, ya que está considerada uno de los grupos de población más vulnerables en áreas de conflicto, asociando una elevada tasa de morbimortalidad, a consecuencia de factores como malnutrición, enfermedades infectocontagiosas, agravamiento de los procesos crónicos y emergencias quirúrgicas que no pueden ser atendidas. De hecho, este tipo de patologías que no son propias del combate, pueden llegar a ser, en numerosas ocasiones, incluso más letales que aquellas provocadas por las armas. La asistencia sanitaria a la población pediátrica requerida en zonas de conflicto tiende a ser más eficaz cuando se desarrolla dentro de los programas CIMIC, ya que las Fuerzas Armadas habitualmente cuentan con infraestructuras, logística y elementos de seguridad que facilitan en gran medida la atención sanitaria a este tipo de pacientes y a sus familias²⁰.

Bajo nuestro punto de vista y, en consonancia con otros autores, consideramos que la asistencia sanitaria a la población infantil constituye un método CIMIC fundamental para obtener y afianzar la confianza de la población civil local en el personal militar desplegado, consiguiendo, de este modo, fomentar la cooperación entre la población civil y las fuerzas militares, favoreciendo el cumplimiento de la misión^{21, 22}.

CONCLUSIONES

Las relaciones CIMIC constituyen una parte fundamental para el correcto desarrollo de una misión internacional, siendo la diplomacia médica una parte muy importante de éstas. Tomando como ejemplo el caso clínico presentado, donde gracias a este tipo de cooperaciones, un niño ha aumentado su pronóstico de vida, pudiendo ser diagnosticado y tratado de una enfermedad que en su país de origen no hubiera tenido posibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez Marco, S. B., et al. (2019). Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience. *Neurología (Engl. Ed.)* S0213-4853(19)30077-5. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.05.003
- Navarro Castellón J., et al. (2017). Despliegue y capacidades sanitarias en la Operación EUTM-Mali (European Union Training Mission in Mali) desde octubre hasta diciembre del 2016. *Sanid Mil.* 73(3), pp. 178-183
- Tortosa-Garrigós, A. (2012). *Cooperación civil-militar y multilateralismo en las operaciones de paz*. Documento de Trabajo N.º 69/2012. Disponible en: <https://fundacionalternativas.org/wp-content/uploads/2022/07/23dc700c848ae4da7d265ed1afb2d063.pdf>
- Mali. República de Mali. (2002). Oficina de Información Diplomática del Ministerio de Asuntos Exteriores. Abril 2022. Disponible en: https://www.exteriores.gob.es/Documents/FichasPais/MALI_FICHA%20PAIS.pdf
- Pickett K. E., Wilkinson R.G. (2015). Income inequality and health: a causal review. *Soc Sci Med.* 128, pp. 316-26. DOI: 10.1016/j.socscimed.2014.12.031.
- Duat Rodríguez A., Martos Moreno, G. A., Martín Santo-Domingo, Y. et al. (2015). Características fenotípicas y genéticas de la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. *An Pediatr.* 83(3), pp. 173-182.
- Kehrer-Sawatzki H. y Cooper D. N. (2022). Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet.* 141(2), pp. 177-191. DOI: 10.1007/s00439-021-02410-z.
- Legius E., et al. (2021). Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 23(8), pp. 1506-1513. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5.
- Solares I., et al. (2021). Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open.* 6(4), p. 100223. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100223.
- Dombi E., et al. (2016). Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 375(26), pp. 2550-2560.
- Gross A. M. et al. (2020). Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas [published correction appears in *N Engl J Med.* 383(13), p. 1290]. *N Engl J Med.* 382(15), pp. 1430-1442. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735
- El nivel operacional. 5.6. Cooperación cívico-militar. Publicación Doctrinal Conjunta PDC-01(A). (2018). En: *Doctrina para el empleo de las Fuerzas Armadas*. Madrid, Ministerio de Defensa. Pp. 131-132.
- Urteaga-Todó, D. (2016). La Sanidad Militar como herramienta de la Diplomacia Médica. *Sanid. Mil.* 72(4), pp. 253-254.
- Martínez, F. J. (2012) Entre la diplomacia médica y la política sanitaria: médicos militares en el protectorado español en Marruecos (1906-1927). *Revista de Historia Militar.* N.º extr. 2, pp. 203-241.
- Rodríguez, J.L. (2013). *Salvando vidas en el Delta del Mekong: la primera misión en el exterior de la Sanidad Militar española (Vietnam del Sur 1966-1971)*. Madrid: Ministerio de Defensa, Secretaría General Técnica .
- Requena, L., et al. (1988). Chemical warfare: cutaneous lesions from mustard gas. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 19(3), pp. 529-536.
- Navarro Suay, R., et al. (2016). La Sanidad Militar como instrumento de diplomacia médica: estudio retrospectivo de las evacuaciones de pacientes mauritanos al Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (2005-2015). *Sanid Mil.* 72(4), pp. 288-293.
- García Cañas R., et al. (2018). Traumatólogos militares españoles en Mauritania: otra forma de diplomacia de defensa. *Sanid. Mil.* 74(2), pp. 42-47.
- La Agrupación de Sanidad nº 1 adiestra en Mauritania. (2021). *Ejército de Tierra. Noticias.* Número: 202105. 19 de mayo de 2021. Disponible en: <https://ejercito.defensa.gob.es/unidades/Madrid/agrusan1/Noticias/2021/202105.html>
- Cole, W., Edwards, M. J., Burnett, M. W. (2015). Providing care to children in times of war. *Mil Med.* 180(6), pp. 609-611. DOI: 10.7205/MILMED-D-14-00350
- Burnett, M. W., et al. (2008). Pediatric care as part of the US Army medical mission in the global war on terrorism in Afghanistan and Iraq, December 2001 to December 2004. *Pediatrics.* 121(2), pp. 261-265. DOI: 10.1542/peds.2006-3666
- Edwards, M. J., et al. (2014). Pediatric inpatient humanitarian care in combat: Iraq and Afghanistan 2002 to 2012. *J Am Coll Surg.* 218(5), pp. 1018-1023. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.050