

NEUROFIBROMATOSIS

VERÓNICA ESTRELLA,^{(1)*} SUSANA HABERMACHER,⁽¹⁾ RAMÓN FERNÁNDEZ BUSSY⁽²⁾

1) Jefas de Trabajos Prácticos. Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

2) Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Provincial del Centenario.

Resumen

La neurofibromatosis fue descrita por von Recklinghausen en 1882. Es una genodermatosis autonómica dominante con alta penetrancia, expresividad variable y curso progresivo; se calcula que en el 50% de los casos se debe a mutaciones espontáneas (*de novo*). Tiene una incidencia de 1/3.000 recién nacidos. Clínicamente se manifiesta por el compromiso de los tejidos derivados del neuroectodermo y mesodermo. Muestra alteraciones oculares, neurológicas, de partes blandas, cutáneas, óseas, endocrinológicas y lesiones viscerales. En la actualidad se admiten 2 formas clínicas principales: la Neurofibromatosis Clásica o de tipo I, que representa el 85-90% de los casos, y la Neurofibromatosis tipo II (Neurofibromatosis del acústico bilateral) muy poco frecuente.

Palabras clave: Neurofibromatosis tipo I y tipo II; von Recklinghausen

NEUROFIBROMATOSIS

Summary

Neurofibromatosis was described by von Recklinghausen in 1882. It is a dominant autonomic genodermatosis with a high penetrance, variable clinical expression, and progressive course; it is estimated that 50% of the cases are due to spontaneous mutations (de novo). The incidence is 1/3,000 newborns. Clinical manifestations are due to involvement of tissues derived from neuroectoderm and mesoderm. It shows ocular symptoms, visceral lesions, neurological and endocrinological alterations. Soft tissues, skin and bones are also affected. At the present time 2 main clinical forms are admitted: the classic Neurofibromatosis type I, that represents 85-90% of the cases, and Neurofibromatosis type II (bilateral neurofibromatosis of the acoustic nerve), which is rare.

Key words: Neurofibromatosis type I and type II; von Recklinghausen

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo I (NFI) fue descrita en 1793 por von Tilesius. En el año 1882, el profesor de patología de la Universidad de Estraburgo, Friedrich Daniel von Recklinghausen, publicó un artículo en el

cual relacionaba los neurofibromas superficiales de la piel con los internos y proponía para la enfermedad el nombre de “facomatosis” del griego *fakos* (lunar o antojo, o marca de nacimiento).¹

La patología observada se caracterizaba precisa-

* Correo electrónico: veronicaestrella1@yahoo.com.ar

mente por numerosas marcas de nacimiento o manchas de color café con leche. La diferenciación entre Neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 (NFII) no se realizó hasta 1987, cuando Barrer, Seizinger y Rouleau identificaron los genes transmisores de cada enfermedad.

El término neurofibromatosis define un grupo de afecciones caracterizadas por el desarrollo de múltiples neurofibromas o schwannomas, con o sin múltiples manchas cutáneas color café con leche.

Los neurofibromas son tumores benignos que provienen de los pequeños o grandes nervios; están compuestos principalmente por células de Schwann y fibroblastos. Estos tumores contienen además células perineurales, endoteliales y un pequeño número de células neurales.

Riccardi y Eichner han sugerido que existen ocho o más formas de la enfermedad, pero la mayoría de los autores admiten la NFI, la neurofibromatosis segmentaria que ocurre en un área localizada del cuerpo y se encuentra dentro del grupo de la tipo I, y que dentro de la clasificación de Riccardi sería tipo V, y la NFII con compromiso bilateral del nervio acústico.²

La NFI, anteriormente denominada neurofibromatosis de von Recklinghausen, es el tipo más frecuente: representa el 90% de los casos. La NFII es diez veces menos frecuente (1/40.000).

GENÉTICA

La neurofibromatosis se transmite por un gen autonómico dominante de expresividad variable y penetrancia incompleta, aunque para algunos autores ésta sería de 100%, pero con muy distinta expresividad de unos pacientes a otros en su tiempo y gravedad (incluso dentro de la misma familia). La complejidad genética dispone el tipo de enfermedad.³

En la NF1 la tara o índice de mutación (alteración del material genético) por gameto y generación alcanza cifras de 1 por 10⁴, siendo esta entidad la condición que presenta la mayor tasa de mutación en la especie humana.

El gene de la NFI está localizado en el cromosoma 17, y el gene de la NFII se sitúa en el cromosoma 22.³

EPIDEMIOLOGÍA

La neurofibromatosis existe en todos los países, y no presenta ninguna predilección por sexos, grupo étnico ni localización geográfica.

CLÍNICA

Neurofibromatosis tipo I

La forma descrita por von Recklinghausen es la NFI o neurofibromatosis periférica. Se caracteriza por la presencia de manchas café con leche, neurofibromas en piel, cerebro, los nervios craneales o la médula, alteraciones del crecimiento óseo con escoliosis, y discapacidades de aprendizaje en el 50% de los casos.⁴

Esta forma se hereda de modo autosómico dominante, y en la mitad de los casos el gen defectuoso está en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2). El gene normal codifica la neurofibromina y fue identificado en 1993; es un supresor tumoral de tal forma que cuando se inactiva o se pierde se origina una proliferación celular incontrolada con un incremento de cuatro veces en el riesgo tumoral de estos pacientes.

La explicación actual de las manifestaciones clínicas es que la NFI heredada se basa en la mutación de uno de los dos cromosomas 17, y las manifestaciones tumorales se originan cuando el otro cromosoma 17 sufre asimismo la mutación o se pierde, con lo que la protección de la proteína neurofibromina no existe.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Máculas color café con leche: son la primera manifestación de la enfermedad; se observan en el 90% de los casos; se distribuyen en forma aleatoria en todo el cuerpo, y miden de 10 a 30 mm de diámetro. Aumentan en número y tamaño durante los primeros 10 años de la vida. Se observan en la gran mayoría de los afectados ya a la edad de 6 años.⁵

Pseudoefélides: manchas lenticulares, llamadas pecas (efelidoides, lentigines de los pliegues, signo de Crowe), de pequeño tamaño (1-2 mm), se localizan en los pliegues axilares, inguinales, submamaros. Raramente presentes en el nacimiento, aparecen después de la pubertad.

Neurofibromas múltiples: tumores benignos derivados de las vainas nerviosas periféricas, compuestos por células de Schwann, fibras nerviosas y vasculares, fibroblastos, mastocitos y matriz mixoide, en piel se presentan como colgajos cutáneos o nódulos en localizaciones más profundas.

Se localizan preferentemente en tronco y su tamaño varía de algunos milímetros a varios centímetros. Hay 4 tipos: cutáneos, subcutáneos, plexiformes nodulares y plexiformes difusos.⁶

Otras manifestaciones cutáneas son: prurito, hipopigmentaciones, hipotricosis, alopecia de cuero cabelludo, piel laxa y aterciopelada, xantogranuloma juvenil.

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Nódulos de Lisch: son hamartomas melanocíticos múltiples del iris, constituidos por células fusiformes que contienen melanina. Están presentes en 95% de los casos, por lo que se consideran marcadores diagnósticos de la enfermedad. Habitualmente aparecen después de los 2 años y se observan en el 95% a los 6 años.

Otras manifestaciones oculares son: gliomas del nervio óptico, neurofibromas plexiformes en párpado superior, cataratas, glaucoma, hamartomas de coroides y de retina, engrosamiento de los nervios corneanos.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Asimetría por hipertrofias localizadas (gigantismos parciales) de la cara o extremidades.

Dificultades de aprendizaje y deficiencia mental: 40% y 8% respectivamente.

Convulsiones en el 11% de los casos (en 15% hay alteraciones del EEG pero sin crisis epilépticas).

Estenosis del acueducto de Silvio en 6% de pacientes menores de 16 años.

MANIFESTACIONES ÓSEAS

Alteración del raquis: vértebras con “rebajamiento” (*scalloping*) en su parte posterior, lo que es prácticamente patognomónico de la NFI y aparece en 10% de los pacientes. Escoliosis, hipertelorismo y baja estatura.

Dislocación atlanto-axoidea en 12% de casos.

Quistes óseos y fracturas patológicas, incurvación de tibias, *pectus excavatum* que aparece en el 50% de los pacientes, y ocasionalmente es inverso: *pectus carinatum*.⁷

MANIFESTACIONES ENDÓCRINAS

Hipocrecimiento: en 16% de los afectados la estatura se sitúa en el percentilo 3 o por debajo del mismo.

Cronopatía puberal: la pubertad precoz central se da en 3-4% de casos, y su asociación con glioma del quiasma óptico es frecuente.

Hipertrofia del clítoris.⁸

TUMORES

Feocromocitoma: excepcional en niños, afecta al 1% de los pacientes adultos.

Tumores benignos: astrocitomas, meduloblasto-

mas, meningiomas, neuroblastomas.

Tumores malignos: carcinoma de colon, tumor de Wilms, fibrosarcoma, liposarcoma, carcinoma de tiroides, schwannoma maligno, melanoma, epitelomas.

Leucemia mielomonocítica juvenil: los niños con NFI tienen un riesgo 200-500 veces mayor.

La malignización de los tumores cutáneos es del 3 al 8%, siendo el más frecuente el schwannoma maligno o neurofibrosarcoma, siguiendo en frecuencia el fibrosarcoma, el fibrohistiocitoma maligno, el rabdomiosarcoma y el liposarcoma.⁹

OTRAS MANIFESTACIONES

Hipertensión por estenosis de la arteria renal o por feocromocitoma, o idiopática.

Estenosis pulmonar (más frecuente en niños que en niñas), coartación de aorta abdominal, aneurismas arteriales, oclusiones de arterias cerebrales. Arritmia cardíaca.

DIAGNÓSTICO (ver **Tabla I**)

Es importante el reconocimiento precoz de la enfermedad ya que la edad de comienzo se sitúa en el 80% de los casos antes de los 21 años.

También es imprescindible el examen de los familiares, ya que a menudo permite –teniendo en cuenta la expresividad de la afección– despistar los sujetos no reconocidos, así como afinar el consejo genético.

Examen físico

Los elementos a tener en cuenta son: habitualmente el diagnóstico es directo y se realiza sobre la base del examen clínico de la piel, revisión oftalmológica e historia familiar.

Diagnósticos diferenciales

Síndrome de Leopard, síndrome de McCune-Albright, síndrome de Noonan, neoplasia endócrina múltiple, nevus múltiples intradérmicos, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, entre otros.¹⁰

Neurofibromatosis tipo II

La NFII o neurofibromatosis acústica bilateral se caracteriza por neurofibromas en los pares craneales, en particular el VIII, causando pérdida súbita de la audición a fines de la adolescencia. El gen mutante responsable se halla ubicado en la posición 12.2 del brazo largo del cromosoma 22 (22q12.2). El gene normal codifica

la proteína merlina o schwannina. Se conocen 180 mutaciones diferentes; 90% de ellas producen una versión anormal y acortada de la merlina.

Las hormonas sexuales femeninas cumplirían alguna función ya que los primeros síntomas aparecen en la pubertad o el embarazo y clínicamente se comporta más agresivamente en las mujeres.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Varía de acuerdo a la extensión y a los órganos afectados. No existe tratamiento curativo.

Las manchas no suelen degenerar y su único problema es el estético.

El dolor suele responder a paracetamol más codeína, aunque en otros pacientes puede ser preciso asociar antidepresivos, neuroestimulación subcutánea o incluso la cordotomía.

Los neurofibromas en general son benignos, aunque pueden originar compromiso funcional: compresiones o dolor, en cuyo caso hay que valorar su extirpación.¹¹

Deben ser examinados una vez al año por un equipo multidisciplinario.

Se debe realizar estudio familiar, con valoración clínica, radiológica y ocular de hermanos y padres. Si hay otros casos familiares, brindar asesoramiento genético.

CONSEJO GENÉTICO

Se destaca la importancia del consejo genético, ya que se trata de una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia.¹²

El diagnóstico prenatal es posible si la mutación del progenitor está identificada.

No se conocen hijos recién nacidos vivos de dos progenitores con NFI. Probablemente la naturaleza los aborta por la gravedad de las alteraciones, incompatibles con la supervivencia prenatal.

Si se trata de una neomutación (padre y madre indemnes), la probabilidad de un segundo hijo afectado es del 1-2% (dada la posibilidad de un mosaico gonadal en uno de los progenitores).

El hijo de un padre con NFI tiene un riesgo del 50% de heredar la enfermedad. Si el niño alcanza la edad de 5 años sin desarrollar ninguna mancha café con leche, es casi seguro que no ha heredado la NFI, porque el gen es virtualmente 100% penetrante a esa edad.

AYUDA MUTUA

Las agrupaciones de familiares y pacientes con neurofibromatosis son innumerables y tienen entre sus objetivos el asesoramiento y la conformación de bases de datos de familias afectadas, que permita profundizar día a día el estudio de la enfermedad.

En 1999, la Sra. Gabriela Aiello, junto con un grupo de afectados de NFI y NFII se reunieron y formaron la Asociación Argentina de Neurofibromatosis. En el país hay, hasta el momento, 224 familias censadas.

CONCLUSIÓN

Debemos destacar el trabajo multidisciplinario en equipo para abordar esta enfermedad, por ello es importante su conocimiento.

Debe destacarse la importancia del consejo genético, ya que se trata de una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia.

(Recibido: octubre de 2007. Aceptado: enero de 2008)

Tabla I. CONFERENCIA DE CONSENSO DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD DE ESTADOS UNIDOS: DOS O MÁS DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS SUSTENTAN FIRMEMENTE EL DIAGNÓSTICO DE NFI:

- 1) Presencia de seis o más manchas café con leche con diámetro mayor a 5 mm en niños menores de 6 años, y mayor a 15 mm en adultos
- 2) Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o un neurofibroma plexiforme
- 3) Pseudoefélides axilares y/o inguinales
- 4) Lesión ósea distintiva, como displasia del esfenoides, o adelgazamiento de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis
- 5) Glioma óptico
- 6) Dos o más nódulos de Lisch
- 7) Un familiar de primer grado con diagnóstico de neurofibromatosis

REFERENCIAS

1. Allevato MA. *Neurofibromatosis*. Act Terap Dermatol 28: 420-5, 2005.
2. Pierini A. *Neurofibromatosis*. Arch Arg Dermatol 38: 1-2, 1988.
3. Demarchi L, Harris P, Retamar R, y col. *Neurofibromatosis segmentaria*. Dermatol Arg 3: 231-3, 1997.
4. Odebode TO, Afolayan EAO, Adigun IA, Daramola OOM. *Clinicopathological study of neurofibromatosis type 1: an experience in Nigeria*. Int J Dermatol 44: 116-20, 2005.
5. Enz PA, Carbia S, Wappner D, y col. *Neurofibromatosis elefantíásica: presentación de dos casos*. Arch Arg Dermatol 48: 275-2, 1998.
6. Cedaro YM, Deanna S, Juárez P, y col. *Síndromes neurocutáneos*. Rev Arg Dermatol 86: 150-62, 2005.
7. Mion S, Della Giovanna P, Cabrera NH, y col. *Neurofibromatosis: estudio casuístico. Aspectos particulares*. Arch Arg Dermatol 39: 243-55, 1989.
8. Viglioglia PA. *Neurofibromatosis*. Piel 11: 91-103, 1997.
9. Cabrera HN, Della Giovanna P. *Neurofibromatosis*. En: Genodermatosis con potencial maligno (Cabrera HN, Della Giovanna P, eds). Ediciones Médicas; Buenos Aires, 1994. Cap III, pp 87-90.
10. Suaya GF, Corpacci CH. *Neurofibromatosis de von Recklinghausen con neurofibroma plexiforme gigante*. Arch Arg Dermatol 38: 3-11, 1988.
11. Molinari L, Buonsante ME. *Neurofibromatosis tipo 1*. Dermatol Arg 13: 125-6, 2007.

¡Qué lindo, fíjense ustedes: el arte concebido como espacio de desagravio y de resistencia, la cultura como reservorio de esa dinámica que promueve el desarrollo de los pueblos, y que es la que permanece cuando de la faz de los países se borran los nombres de tantos políticos y generales y gerentes y economistas y sindicalistas y sólo quedan entonces, los versos de Dante o de Hernández o de Safo, las columnas del Partenón, las catedrales jesuíticas, las sonatas de Mozart, las páginas de El Quijote, las del Facundo. Demasiado tiempo hemos estado hablando del Producto Bruto Interno, olvidándonos del Producto Culto Interno, savia, fermento, semilla de un pueblo y fragua de su destino.

MARÍA ESTHER DE MIGUEL