

Enfermedad de Von Recklinghausen: Neurofibromatosis reporte de un caso clínico

Tamayo Coraza Javier, Fernández Martínez Sergio Carlos, Cantoran Mora Dulce Michelle, Hernández Camarillo Erika Alejandra, Ramírez Castillo Alejandro, Tadeo Castro Jose Abraham

Unidad de Medicina Familiar Número 22. IMSS Teziutlán Puebla.

Resumen

Las neurofibromatosis son un grupo de enfermedades genéticas multisistémicas, heredada de forma autosómica dominante con implicación patogénica de la piel, el sistema nervioso, ojos, huesos, el sistema endocrino, con un amplio espectro de hamartomas, tumores malignos y alteraciones congénitas. La enfermedad de Von Recklinghausen es la más frecuente de todas, hasta el 97% de todos los tipos de NF diagnosticadas. Descrita en 1882 por el anatomopatólogo Friedreich Von Recklinghausen, afecta a una de cada 3,000 personas. Se describen tres formas principales de las neurofibromatosis clínica y genéticamente distintas: neurofibromatosis tipos 1 y 2 (NF1 y NF2) y schwannomatosis. Se ha notificado su incidencia y prevalencia aproximadamente en 1/2,700 y en 1/4,600 respectivamente.

Abstract

The neurofibromatosis is a group of multisystemic genetic diseases, inherited in an autosomal dominant fashion with pathogenic involvement of the skin, the nervous system, the eyes, the bones, and the endocrine system, and with a wide spectrum of hamartomas, malignant tumors, and congenital abnormalities. Von Recklinghausen's disease is the most common of all, accounting for up to 97% of all types of NF diagnosed. Described in 1882 by the pathologist Friedreich von Recklinghausen, it affects one in 3,000 people. Three main clinical and genetically distinct forms of neurofibromatosis are described: neurofibromatosis types 1 and 2 (NF1 and NF2) and schwannomatosis. Its incidence and prevalence have been reported in approximately 1/2,700 and 1/4,600, respectively.

Palabras Clave: Neurofibromatosis; schwannomatosis; autosómica dominante; neurofibroma.

Keywords: Neurofibromatosis; schwannomatosis; autosomal dominant; neuro fibroma.

1. INTRODUCCIÓN

Las neurofibromatosis son un grupo de enfermedades genéticas multisistémicas, heredadas de forma autosómica dominante con implicación patogénica de la piel, el sistema nervioso, ojos, huesos, el sistema endocrino, con un amplio espectro de hamartomas, tumores malignos y alteraciones congénitas.

Se describen tres formas principales de las neurofibromatosis clínica y genéticamente distintas: neurofibromatosis tipos 1 y 2 (NF1 y NF2) y schwannomatosis.

2. NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una patología genética, progresiva y multi sistémica, descrita por primera vez en 1882 por Von Recklinghausen; patólogo alemán que designó el nombre de neurofibroma al reconocer que los tumores observados en la piel tenían su origen en el tejido fibroso que rodeada a los nervios. Esta patología es una mutación del gen NF1 ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2) que codifica la

proteína neurofibromina, la proliferación tumoral originada estaría relacionada con la inactivación del gen NF1 la cual tiene una función supresora de tumores [1].

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), conocida como enfermedad de Von Recklinghausen, es el tipo más común. Característicamente presenta múltiples máculas café y neurofibromas. Se llama NF1 segmentaria cuando las características clínicas se limitan a un área del cuerpo. Es un trastorno genético autosómico dominante con una incidencia de aproximadamente 1 en 2600 a 3000 individuos. Aproximadamente la mitad de los casos son familiares (hereditario). El resto es el resultado de mutaciones de novo (esporádicas). Las mutaciones de novo ocurren principalmente en cromosomas derivados del padre, y la probabilidad de NF1 de novo aumenta con la edad paterna avanzada. La incidencia de NF1 segmentaria se estima en 1 en 36,000 a 40,000. La NF1 se debe a mutaciones en el gen NF1, ubicado en el cromosoma 17q11.2 [2].

La neurofibromina, el producto proteico codificado por el gen, se expresa en muchos tejidos incluidos el cerebro, el riñón, el bazo y el timo. La neurofibromina es un importante regulador negativo de una vía clave de transducción de señales en las células, la vía Ras, que transmite señales mitogénicas al núcleo. La pérdida de neurofibromina conduce a niveles aumentados de Ras activado (unido a GTP), y por lo tanto aumenta la señalización mitogénica, entonces las mutaciones en el gen NF1 dan como resultado la pérdida de producción o la función reducida de la proteína (supresor tumoral), lo que causa un amplio espectro de hallazgos clínicos, incluidos los tumores asociados con NF1. La gravedad y las manifestaciones específicas del trastorno varían entre las personas afectadas dentro de la misma familia y de una familia a otra [3].

3. DATOS CLÍNICOS

En 1987, el Instituto Nacional de la Salud americano estableció los actuales criterios de diagnóstico que siguen siendo fundamentalmente clínicos y que podemos ver en la tabla 1. Son útiles en un 94% a la edad de 6 años, o desde otra valoración, si a los 5 años no cumple estos criterios, podemos asegurar que no va a desarrollar la enfermedad con un 95% de seguridad. Sin embargo, en los niños de 2-4 años estos criterios bajan su porcentaje de utilidad de forma considerable y últimamente se está dando una importante relevancia a otra serie de manifestaciones clínicas, sobre todo en la primera infancia: macrocefalia, estatura corta, imágenes brillantes en la resonancia magnética nuclear cerebral, facies peculiar con implantación auricular baja o displasia vertebral. De todas formas, veamos las características clínicas, tanto en la piel como en otros órganos, que aparecen en estos pacientes, estén o no incluidos en los criterios diagnósticos [4].

Tabla 1. Criterios de diagnóstico

1	Presencia de 6 o más manchas «café con leche» mayores de 5 mm en la prepubertad o mayores de 15 mm si son pacientes pospuberales
2	Presencia de 2 o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
3	Pecas/efélides en la axila (o ingle)
4	Glioma de la vía óptica
5	Observar con lámpara de hendidura 2 o más nódulos Lisch (hamartomas del iris)
6	Existencia de displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos, con o sin pseudoartrosis
7	Un pariente de primer grado afectado (padres, hermanos, hijos)

Criterios diagnósticos de la neurofibramatosis tipo 1 (1987 INS) (diagnóstico si se cumplen 2 o más)

Las manchas café (figura 1 y 2) constituyen la característica más frecuente de aparición, hasta en un 99% de los pacientes, así como la más temprana, ya que se observa en ocasiones desde el nacimiento o en la infancia temprana aumentando en número y tamaño con la edad. Son un criterio diagnóstico si se aprecian 6 o más de más de 5 mm en el individuo prepuberal o 15 mm si ha desarrollado ya la pubertad. Las formas clínicas son muy variadas, con manchas que van desde el marrón claro al oscuro, de color homogéneo, borde suave y redondeado, afectando sobre todo al tronco y las extremidades ya que son raras en la cara, el cuero cabelludo, las palmas y las plantas [5].



Figura 1. Manchas café con leche



Figura 2. Machas café con leche

Aunque son un dato casi constante, no son patognomónicas de la NF ya que se aprecian en otras enfermedades como la esclerosis tuberosa, el síndrome de McCune Albright, etc. La duda radica en caso de un paciente, por ejemplo, recién nacido, con 3 o 4 manchas «café con leche» ya que la familia, a veces con otros casos ya de NF, querrá saber si va a desarrollar la enfermedad; a día de hoy sólo se podrán dar «impresiones» clínicas que se pueden apoyar en datos como macrocefalia, hipertelorismo, datos de resonancia magnética nuclear (RMN), etc. Algún estudio cifra en un 59% las posibilidades de desarrollar una NF-1 si en un recién nacido vemos más de 6 manchas «café con leche» [6].

4. NEUROFIBROMAS

Son los tumores observados con mayor frecuencia, aunque son de aparición más tardía, cerca de la pubertad y también aumentan en número y tamaño con la edad (figura 3). Se ven en el 80% de los pacientes en la tercera década de la vida y pueden ser de dos tipos: los más numerosos o dérmicos de consistencia blanda, sésiles o pediculados, invaginables en ocasiones, más o menos pruriginosos, de tamaño muy variable, que suele aumentar en los embarazos, asociados a otros más profundos sin apenas relieve que siguen trayectos nerviosos [7].



Figura 3. Neurofibroma

En ocasiones (15%) aparece un neurofibroma muy característico de la NF-1, el llamado neurofibroma plexiforme, a veces de varios kilogramos de peso, que puede comprimir estructuras vecinas si asienta en el brazo, el cuello, etc. y que presenta una mayor tasa de malignización que el resto de neurofibromas, por lo que debe considerarse su extirpación profiláctica si es posible [7].

5. MANIFESTACIONES ÓSEAS

Se descubren alteraciones óseas en un 30% de los casos siendo el espectro clínico muy amplio, desde una macrocefalia precoz, una estatura corta, hasta una patología ósea tipo escoliosis (10-20%) leve o más intensa con posible displasia vertebral acompañante que afecta incluso a niños. También se producen pseudoartrosis congénitas de tibia y radio, displasias o agenesias del esfenoides, prognatismo mandibular o erosiones óseas por tumores neurales [8].

6. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Constituye un aspecto importante de la enfermedad, ya que marcará el desarrollo social del individuo. Desde la primera infancia y sobre todo posteriormente aparecen en la RMN en T2 (no en la tomografía axial computarizada [TAC]), en el 60% de los pacientes, unas lesiones localizadas en los ganglios basales y el cerebelo

que se han definido como «objetos brillantes no identificados» y que pueden corresponder a pequeños astrocitomas, con una correlación clínica muy discutida, ya que existen opiniones que los asocian a retraso mental si son numerosos, pero otros dudan de su trascendencia clínica. Lo que sí es evidente es que en la NF-1 hay un mayor porcentaje de individuos con dificultad en el aprendizaje, con niveles intelectuales pobres respecto a la población normal (un 40% tiene dificultad en el razonamiento, en la pronunciación, y un 10% son retrasados mentales, frente al 2% de la población normal). La epilepsia no es frecuente, salvo existencia de tumores gliales, y otro dato que sí observamos es la hidrocefalia a edad juvenil, generalmente de causa obstructiva y que obliga a descartar procesos neoformativos; esta hidrocefalia puede influir en el desarrollo de macrocefalia en estos individuos, sobre todo si es de aparición temprana [9].

7. TRATAMIENTO

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para la neurofibromatosis. Las conductas consisten en acompañamiento clínico o intervención quirúrgica para resección de las lesiones neurofibromatosas cuando éstas interfieren con la función y estética, o cuando existan posibilidades evidentes de malignización [10].

8. CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 27 años de edad, cuenta con los siguientes antecedentes personales no patológicos: tabaquismo positivo de 7 años de evolución a razón de 1 cigarro al mes, alcoholismo desde los 18 años cada fin de semana tequila dos a tres copas, drogas negados, tatuajes uno hace 3 años, heterosexual, antecedentes personales patológicos: alérgicos negados, quirúrgicos exegesis de lipoma en muslo derecho hace 8 años, traumatismos negados, transfusionales negados, , niega crónico degenerativos.

Padecimiento actual, refiere presencia de dolor abdominal de 3 meses de evolución de forma intermitente, con pujo al evacuar, a febril con pérdida de peso de 6 kg en 6 meses, con misma ingesta de alimentos, con evacuaciones melénicas de forma ocasional, así como diarrea continua, con machas café de nacimiento, con aumento de las mismas, familiares con mismas manchas.

Cuenta con ultrasonografía, de hígado y vías biliares, particular reporta hígado y vías biliares normales, con gastritis.

Biometría Hemática con Hemoglobina de 14.3 Hematocrito 42.5 leucocitos de 6.5 plaquetas de 235 mil, QS Glucosa 92, Creatinina de 0.7, ácido úrico 4.7, colesterol 174, triglicéridos 136, coproparasitoscopico con reporte de Entamoeba histolytica.

Exploración física IMC 21.7, activo, tranquilo, mucosa oral bien hidratada, buena coloración de tegumentos, cavidad oral normal, con presencia de múltiples manchas café con leche así como neurofibromas dispersos en todo el cuerpo, exploración en tórax sin datos de dificultad respiratoria, con múltiples manchas café con leche así como neurofibromas, ruidos cardiacos rítmicos de buen tono e intensidad, abdomen con peristalsis normo activa, no visceromegalias, sin datos de irritación peritoneal, extremidades simétricas íntegras, con presencia de manchas café con leche así como neurofibromas, con fuerza 5/5 en escala de Daniels figura 4, 5 y 6.



Figura 4. Neurofibroma



Figura 5. Manchas café con leche



Figura 6. Manchas café con leche

9. CONCLUSIÓN

La neurofibromatosis 1 o enfermedad de Von Recklinghausen es una enfermedad genética autosómica dominante, producida por una alteración en el crecimiento de los tejidos derivados neuroectodermo por una mutación en el cromosoma 17. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y estudios genéticos. No existe tratamiento específico. La neurofibromatosis tiene un aspecto psicológico muy importante a tener en cuenta en el difícil manejo de los pacientes con neurofibromatosis debido a la funcionalidad y aspecto estético. Es necesario llevar a cabo un seguimiento regular para determinar la evolución de la enfermedad y prevenir las posibles complicaciones tales como ceguera por glioma del nervio óptico, así como posibles malignizaciones de la lesión, como una transformación sarcomatosa. La ayuda del consejo genético, el aislamiento del gen involucrado y los últimos avances de la genética molecular nos permiten esperar mejor pronóstico y tratamiento.

10. REFERENCIAS

- [1] Sabrina D. Neurofibromatosis Tipo 1 : Diagnóstico , Manejo Neonatal Y Pediátrico. Rev del Hosp Matern Infant Ramón Sardá. 2010;29(3):155-9.
- [2] Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. Neurology 2001; 56:1433.
- [3] S, Ortiz, Marra, S Pérez, Picón, MA, González, VA, & Wohlmuth, Sibyla. (2020). Neurofibromatosis: caso clínico presentación poco habitual. Oportunidad diagnostica familiar.. *Revista argentina de dermatología*, 101(3), 10-11. Recuperado en 24 de agosto de 2022, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2020000300010&lng=es&tlng=es.
- [4] Hager C, Cohen P, Tschen J. Segmental neurofibromatosis: case report and review. *J Am Acad dermatol* 1997; 37: 864-869
- [5] Tonsgard, J.H. Clinical Manifestations and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*, volume 13, 2-7, 2006.
- [6] The Committee of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993) ed. 10 *Neurol Med Chir* 40 (Supply) -106, 2000.
- [7] Andrade E, Lopes C, de Souza E, Stuchi B, Sanches E, Santana E, Fischer I. Von Recklinghausen's Disease - Diagnosis from Oral Lesion. *Int. J. Odontostomat.*,4(2):179-183, 2010.
- [8] Fox C, Tomajian S, Kaye A, Russo S, Volpi J, Kaye A. Perioperative Management of Neurofibromatosis Type 1. *The Ochsner Journal* 12:111-121, 2012.
- [9] Pérez S, Varela C, Del Villar M. Neurofibroma plexiforme de punta nasal. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello (Chile)*2009; 69: 255- 258
- [10] Negreiros M, Loureiro F, Montagner H, Muñante J, de Moraes M. Neurofibromatosis tipo I con manifestaciones en el periodonto y lengua: presentación de un caso. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2008;30,3 (mayo-junio):185-190

Correo de autor de correspondencia: jav2398@hotmail.es