

Enfermedad de von Recklinghausen. Una visión actual de las neurofibromatosis

The von Recklinghausen disease. Up to date of neurofibromatosis

Felipe Vargas Martínez,* Roberto Arenas**

*Residente de Dermatología; **Dermatólogo adscrito

Resumen

La neurofibromatosis es una genodermatosis con expresión clínica variable. Existe un amplio conocimiento de la patogénesis de la neurofibromatosis tipo 1, no así de las otras formas clínicas. El diagnóstico diferencial de estos síndromes, en especial en casos poco expresivos o atípicos, es amplio. La enfermedad puede conllevar alta incapacidad y, aunque se intenta una terapia específica, todavía el tratamiento es esencialmente sintomático.

Palabras clave: NEUROFIBROMATOSIS, ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN, GENODERMATOSIS

Abstract

Neurofibromatoses are gene disorders with variable clinical expressions. There is an important knowledge in pathogenesis of neurofibromatosis type 1 but not so about the other related syndromes. Differential diagnosis is wide, especially in atypical or oligosymptomatic conditions. Morbidity can be high, because treatments are purely symptomatic, although nowadays there are attempts to get a specific therapy.

Keywords: NEUROFIBROMATOSIS, VON RECKLINGHAUSEN DISEASE, GENE DISORDERS

En la actualidad se definen dentro de las neurofibromatosis (NF) los siguientes síndromes:¹ NF tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen), NF tipo 2, NF tipo 1 segmentaria o “en mosaico”, manchas “café con leche” familiares y schwannomatosis.

Neurofibromatosis tipo 1 (NFI)

Datos históricos

La enfermedad de von Recklinghausen no fue la dermatosis que padeció Joseph Merrick, “el hombre elefante” (en algunas publicaciones aparece como “John”), sino el síndrome de Proteus (figura 1 y fotografía 1).²

Correspondencia:

Departamento de Dermatología del Hospital General “Manuel Gea González”, SSA
Calzada de Tlalpan 4800, México, D.F., 14080.
Correo electrónico: drfelac@yahoo.com,
rarenas98@hotmail.com

Se atribuye a von Tilesius una descripción de neurofibromatosis en 1793,³ pero, según datos de Ewing, el primero en describir lo que ahora conocemos como neurofibromatosis tipo 1 fue el médico, morfofisiólogo y botánico suizo Rudolph Albert von Kölliker en 1860, quien además hizo importantes contribuciones en histología de la musculatura y del sistema nervioso, y demostró la naturaleza celular de los espermatozoides, además de que fue amigo y anfitrión de Ramón y Cajal.

Más adelante, Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910), médico y patólogo alemán, originario de Gütersloh, Westphalia,⁴ elaboró la descripción clásica e incluyó fotografías.⁵ Cabe destacar que este médico también fue quien estudió y denominó “hemocromatosis” al trastorno que en 1865 describiera el francés Trousseau, quien le llamó “diabetes bronceada”, término también utilizado para referirse a esa entidad.⁶

Un dato histórico poco conocido de von Recklinghausen fue que tuvo un hijo médico quien contribuyó a la medicina con sus estudios en fisiopatología de la tensión arterial y



Figura 1. El hombre elefante (cortesía de H. Vázquez).



Fotografía 1. Neurofibroma plexiforme (cortesía de A. Herrero).

métodos de su medición.^{7,8,9} En 1923, Van der Hoeve incluyó la neurofibromatosis entre las facomatososis, al lado de esclerosis tuberosa, angiomas retinocerebelosa de von Hippel-Lindau, síndrome de Sturge-Weber y otras más. Durante el siglo XX destacó el papel fundamental del doctor Riccardi, experto mundial muchos años médico encargado de la Fundación Texana para la Neurofibromatosis, y

que aportó muchos avances en el conocimiento de esta enfermedad.¹⁰

Sobre la neurofibromatosis segmentaria, los pioneros en describir las formas localizadas fueron Gammel, en 1931, y Crowe, quien acuñó el término “neurofibromatosis sectorial”. Después, Miller y Sparks en 1977, utilizaron la denominación “neurofibromatosis segmentaria”.³

Epidemiología

Los tipos NF1 y 2 se presentan en todos los grupos raciales. La NF1 ocurre en 1 de cada 3 000 nacimientos, y NF2, en 1 de cada 40 000. La mortalidad de NF2 es más alta que de NF1.^{1,11,12,13,14}

Genética

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante con 100% de penetrancia y expresividad variable. También se ha informado ausencia de herencia dominante en determinadas familias con NF1, explicable por la falta de diagnóstico en un familiar determinado, por no ser hijo biológico de los padres atribuidos social o familiarmente al sujeto índice, o por mutaciones *de novo*.

Asimismo, se han descrito múltiples mutaciones del gen NF1, aunque no se ha encontrado una clara correlación genofenotípica. Es importante aclarar que no hay homocigosidad del gen en individuos vivos (mutación letal). La tasa de mutación es alta y se aproxima a $2.4 - 10 \times 10^{-5}$ gametos por generación.^{1,13,14} Se ha encontrado una proporción aumentada de mutaciones somáticas en el ADN mitocondrial de los neurofibromas, lo cual podría justificar parte de la patogénesis de los tumores.¹⁵

Se ha encontrado que la expresividad de esta enfermedad es más grave si se hereda por vía materna. El gen responsable de la NF1 está en q17 y tiene 350 000 pares de bases (59 exones). La proteína codificada se llama “neurofibromina” (compuesta por 2 800 aminoácidos).

Además, la NF1 se asocia a otras enfermedades con patrón mendeliano de herencia, como la atrofia muscular espinal.¹⁶

Biología molecular y patogénesis

La neurofibromina que se encuentra normalmente en las neuronas, oligodendrocitos y en las células de Schwann es un regulador negativo de RAS, gen participante en la diferenciación y proliferación celular. Las mutaciones del gen NF1 provocan la disminución de los niveles intracelulares de la neurofibromina, con la consecuencia de tumorigénesis

aumentada por la liberación de la acción del protooncogen RAS.

TIPOS DE FIBROMINA (ISOFORMAS)

En función de cuatro tipos de procesamiento postranscripcional (*splicing*) tenemos cuatro tipos definidos de neurofibromina de I-IV, con secuencias aminoácidas, topografía y funciones específicas. La neurofibromina también participa en la memoria a corto y largo plazos, así como en procesos de plasticidad neuronal, como lo demuestran modelos de NF1 tanto murinos como en *Drosophila*.^{1,17}

FENÓMENO DE “FARNESILACIÓN”

Para que actúe la proteína integral de membrana RAS, debe ocurrir su “farnesilación”, que se define como la adquisición de un carbono-15 isoprenoide en un residuo de cisteína de la región carboxiterminal. Tal fenómeno se promueve por la enzima farnesiltransferasa, sobre la cual hay estudios que demuestran su potencial utilidad inhibitoria en el tratamiento del modelo murino de NF1.¹

Cuadro clínico

Con el propósito de uniformar estudios básicos y clínicos orientadores para el diagnóstico, en 1987 se diseñaron los criterios del consenso del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (*National Institute Hygiene*) (tabla 1). Para diagnosticar NF1 se debe contar con al menos dos de los siete establecidos.

MANCHAS CAFÉ CON LECHE (CAFÉ AU LAIT)

Representan acumulaciones de melanocitos y son la manifestación inicial más frecuente. Estas manchas pueden ser congénitas, y su extensión y cantidad no se relacionan con



Fotografía 2. Manchas café con leche y neurofibromas.

la gravedad de la NF1 ni predicen la localización de los neurofibromas (fotografía 2).

Las manchas menores de 5 mm de diámetro se denominan “pecas”, y se localizan sobre todo en axilas e ingles. Si se encuentran en región submamaria constituyen el “signo de Crowe”, muy orientador del diagnóstico de NF1.^{1,12,13,14,18,19,20,21}

NEUROFIBROMAS

Son tumoraciones benignas derivadas de la vaina nerviosa, conformadas por células de Schwann, mastocitos, fibroblastos y células perineurales. Su consistencia es de suave a firme, y el color es uniforme en diversas tonalidades de pigmentación, del rosado al café. Se localizan en piel, tejidos subcutáneos (se confunden con ganglios linfáticos), vísceras y sistema nervioso central (fotografías 2 a 5), y suelen aparecer en la pubertad.

Los neurofibromas plexiformes son más grandes, pueden estar asociados a hipertrichosis y tener consistencia de “lombrices en su interior”, determinada por los trayectos nerviosos (fotografía 1). En la histología son similares a neurofibromas. Este tipo suele tener graves implicaciones estructurales y funcionales según su localización, por ejemplo, en genitales.²⁰ Su crecimiento es caprichoso, y en su interior se pueden gestar tumores malignos de la vaina nerviosa, muchas veces no detectados hasta que hay manifestaciones de sus metástasis, por lo que se recomienda un umbral bajo para biopsia ante crecimiento, cambios clínicos y dolor.^{1,12,13,14,18,19,20,21} En el estudio histológico están conformados por células ahusadas con núcleos ondulados y fibrosis; también se encuentran mastocitos, fibroblastos, células perineurales y mucina (fotografías 6 a 8).

Algunos neurofibromas pueden mostrar una extensa diferenciación perineural por medio de inmunomarcación

Tabla 1

Criterios diagnósticos de NF1

Seis o más manchas café con leche: mayores de 5 mm en prepúberes y mayores de 15 mm en pospúberes
Dos o más neurofibromas o al menos un neurofibroma plexiforme
Pecas en región axilar y/o inguinal
Glioma del N. II
Dos o más nódulos de Lisch
Lesiones óseas distintivas: displasia de esfenoides, adelgazamiento de la cortical de diversos huesos c/s pseudoartrosis
Un familiar de primer grado afectado



Fotografía 3. Neurofibromatosis, lesiones diseminadas.



Fotografía 4. Neurofibromatosis y queratosis seborreicas en anciana.

con EMA (antígeno de membrana epitelial) y GLUT-1 (proteína transportadora de la glucosa).²²

TUMORES DE LA VÍA ÓPTICA

De los pacientes con NFI, 15% desarrolla tumores de la vía óptica, de los cuales sólo la mitad presenta síntomas. La relación mujer/hombre es de 2:1, y se cree que hay factores hormonales en su génesis. El periodo de mayor riesgo es durante los primeros seis años de vida, por lo que es fundamental una exploración neurológica completa, siempre referir toda NFI a evaluación neuro-oftalmológica y tener un alto nivel de sospecha ante datos de pubertad precoz, pues no es infrecuente encontrar un tumor en el quiasma.^{1,13,23,24}

NÓDULOS DE LYSCH

Son hamartomas de melanocitos, circunscritos y elevados. Se consideran patognomónicos de la enfermedad. El principal diagnóstico diferencial es el nevo plano del iris. La prevalencia se incrementa con la edad: 30% niños y 90% adultos jóvenes. No tienen implicación en la visión.^{1,12,13,14,18,19,20,21}

LESIONES ÓSEAS

Hay dos alteraciones características:

1. Displasia del ala del esfenoides. Genera malformación en pared/piso de la órbita y puede pasar clínicamente inadvertida o provocar exoftalmos o endoftalmos.
2. Displasia de huesos largos. La tibia es el sitio de afectación más común, lo que da lugar a problemas ortopédicos o traumáticos.^{1,12,13,14,18,19,20,21}



Fotografía 5. Neurofibromas en muñeca.

Estudios paraclínicos (NFI)

No debemos olvidar que el diagnóstico es clínico y la confirmación por métodos de laboratorio o gabinete es secundaria (estudios genéticos). Estos estudios se llevan a cabo en función de los datos clínicos.

Asimismo, no se justifican la tomografía ni la resonancia magnética sin clínica.¹ En la evaluación neurooftalmológica se verifica la necesidad de electro-oculografía, pues puede encontrarse nistagmo espontáneo u otras anomalías hasta en un tercio de los pacientes.^{13,25} Destacan por su utilidad en el estudio paraclínico neurológico los potenciales evocados multimodales y la resonancia magnética.²⁶

Complicaciones

ESCOLIOSIS

Esta es la manifestación esquelética más frecuente de NFI (10 a 30%). Existen dos variedades: distrófica y no distrófica (la primera se presenta a edades más tempranas y es más grave, la segunda es más común en la adolescencia).²⁷

OTRAS ALTERACIONES ÓSEAS

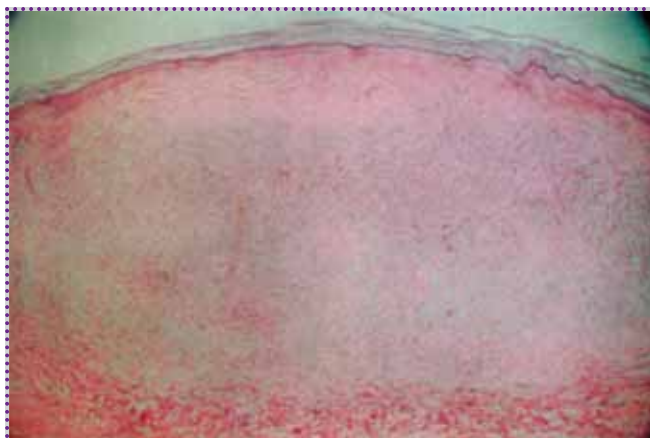
Los pacientes con NFI pueden tener crecimientos óseos localizados, en cuyo caso suelen ser en zonas libres de neurofibromas.¹ La densidad mineral ósea en NFI puede estar muy reducida en cadera, cuello femoral y espina lumbar.²⁸ Dentro de las deformidades distróficas visibles en radiografía en pacientes con NFI destacan los cambios de la estructura costal, rotación vertebral, acunamiento vertebral, aumento de la distancia interpeduncular y aumento del foramen intervertebral.^{29,30}

CÁNCER

Se reconoce claramente a la NFI y NF2 como enfermedades hereditarias causantes de tumores cerebrales, categoría que comparten con enfermedades como esclerosis tuberosa, von Hippel-Lindau, síndrome de Cowden, Li-Fraumeni, Turcot y enfermedad de Gorlin.³¹

En la NFI destacan los tumores malignos de la vaina nerviosa periférica, cuya incidencia se correlaciona con la presencia de neurofibromas plexiformes. Otro tumor es el feocromocitoma, que ocurre hasta en 1.4% de los pacientes con edad promedio de 41 años, y casi todos con una localización adrenal (60% desarrolla síntomas catecolaminérgicos asociados).^{32,33}

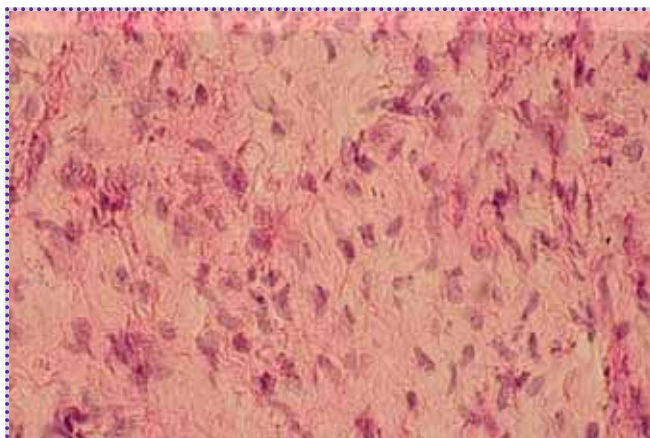
En la NFI existe además un mayor riesgo de leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leuce-



Fotografía 6. Neurofibroma, vista panorámica (HE 50x).



Fotografía 7. Detalle de células ahusadas (HE 200x).



Fotografía 8. Células ahusadas con núcleos ondulados (HE 400x).

mia aguda mieloide, rabdomiosarcoma, ampuloma, tumor gastrointestinal del estroma (GIST), somatostatina (pocas veces asociado a síndrome paraneoplásico) y xantogranuloma juvenil.^{1,13,34,35}

VASCULOPATÍA

Se ha demostrado vasculopatía en prácticamente cualquier territorio arterial, tal vez secundaria a disfunción endotelial y/o defectos de embriogénesis. Destaca la estenosis de arterias renales con hipertensión renovascular asociada, que de hecho es la manifestación clínica más común de vasculopatía en neurofibromatosis. Otras asociaciones se presentan con la hipertensión “esencial”, con mayor riesgo de evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico, así como con la existencia de claudicación.^{1,12,13,14,18,19,20,21}

La hipertensión arterial en la neurofibromatosis causada por feocromocitoma es muy rara, con una incidencia de menos de 1% en menores de 10 años y adultos jóvenes.³⁶ Se han reportado casos de muerte súbita por oclusión coronaria secundaria a vasculopatía con hiperplasia en túnica media e íntima en niños con NFI.^{18,37}

Por otro lado, se ha encontrado asociación de NFI con hipertensión pulmonar severa sin otra causa que explique esta última, por lo que algunos autores sugieren incluir a esta enfermedad como causa de hipertensión pulmonar.³⁰ La glomeruloesclerosis focal y segmentaria aislada se ha reportado en el contexto de NFI, así como el riñón en herradura.^{38,39}

ÁREAS DE HIPERINTENSIDAD DE SEÑAL

“OBJETOS BRILLANTES NO IDENTIFICADOS”

La resonancia magnética (RM) cerebral de pacientes con NFI reporta áreas de hiper-intensidad de señal (ponderadas en T2) denominadas “objetos brillantes no identificados” o UBO (*unidentified bright objects*). Estos cambios imagenológicos tienen una prevalencia de 60% en niños, tienden a involucionar y son asintomáticos; su prevalencia en adultos es baja y su papel patogénico, desconocido. Los sitios más frecuentes son cápsula interna, ganglios basales, corteza, hemisferios cerebelares, tracto óptico y tronco encefálico. Se consideran causas potenciales la vacuolización de mielina y un aumento en el contenido local de agua. Algunos estudios sugieren que los niños con UBO tienen menor desempeño intelectual en comparación con controles. La importancia radica también en no confundirlos con neoformaciones.^{1,39,40}

INTELIGENCIA Y CALIDAD DE VIDA

Los pacientes con NF tienen un coeficiente intelectual promedio de 10 puntos por debajo de la media poblacional, y se reporta mayor prevalencia de déficit de atención, expresión oral deficiente, problemas para controlar los impulsos y problemas académicos y/o laborales.¹

En un estudio mediante cuestionario sobre la calidad de vida de pacientes pediátricos con NFI se encontró una significativa reducción de las habilidades motoras, cognitivas y emocionales. Tales parámetros se atenuaron en pacientes con mejores relaciones familiares.⁴¹ Otro factor que afecta la calidad de vida es la escolaridad de los padres, así como el tipo y gravedad de las complicaciones asociadas, como neurofibroma plexiforme en cara y tumores de la vía óptica.⁴²

Tratamiento de la NFI

El abordaje debe ser multidisciplinario: consejo genético, dermatología, oftalmología, traumatología y ortopedia, neurología y oncología. En lo posible, se debe referir al enfermo a una fundación especializada. En el tratamiento de las manchas “café con leche” es posible ofrecer láser rubí, erbio-yttrium-aluminio o de cobre-vapor, con resultados variables y reservado a manos expertas.

En cuanto a los neurofibromas cutáneos, se recomienda retirarlos quirúrgicamente si comprometen la funcionalidad y/o la cosmesis, aunque hay que tener sentido común, pues no es posible quitarlos en gran cantidad. Los neurofibromas profundos se deben resear cuando comprometen una estructura vital o el sistema nervioso (central o periférico).

Para el prurito se ofrecen antihistamínicos o inhibidores de la degranulación de mastocitos, como ketotifeno. Destaca dentro del manejo de la NFI el pirfenidone como inhibidor de farnesiltransferasa, actualmente en fase experimental.^{43,44} Otras opciones son el peg-IFN α 2b, metotrexate más vincristina y, en casos de tumores malignos, radioterapia, vincristina y cisplatino.¹

Asimismo, se debe ofrecer terapia psicológica y psiquiátrica con los padres, pues éstos pueden pasar por diversas etapas y sentimientos, como ira, culpa, vergüenza y miedo.^{12,45}

Anestesia en NFI

Es posible que la inducción o la conducción anestésicas se compliquen debido a los neurofibromas en la vía aérea y/o en médula espinal. Las pacientes parturientas o programadas para cesárea representan un problema especial, pues muchos neurofibromas crecen durante el embarazo. La anes-

tesia neuroaxial conlleva el riesgo de sangrado, hematoma o incremento de la presión intracraneana.⁴⁶

Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

Datos históricos

Por evidencia arqueológica se sabe de la existencia de tumores del nervio acústico desde hace 2 500 años, aunque fue hasta 1810 cuando se reconoció su relación con sordera progresiva y muerte.⁴⁷ Wishart, en 1922, fue quien reportó por primera vez un “neuroma acústico bilateral”, entidad que después recibió el nombre de enfermedad de von Recklinghausen central. El mayor avance fue por Cushing y Dandy, quienes redujeron la mortalidad desde 80 a 4% con base en técnicas quirúrgicas. También se considera pionero en el estudio de los schwannomas vestibulares a William F. House, pues en 1960 combinó técnicas neuroquirúrgicas con quirúrgicas otológicas para el abordaje translaberíntico y de fosa media para resección de los tumores.⁴⁸

Clasificación

La neurofibromatosis 2 se subdivide clásicamente en tres tipos: Wishart, fenotipo más severo y asociación de schwannomas vestibulares con tumores espinales, que suele aparecer en la segunda y tercera décadas de la vida; Gardner, menos severo y con baja frecuencia de asociación con tumores intracraneales; y el tercer tipo, aún en discusión, la NF2 segmentaria (debida a mosaicismo somático).⁴⁸

Genética y patología

Es autosómica dominante, y se caracteriza por la existencia de schwannomas vestibulares bilaterales, o en otras localizaciones como ganglios de la raíz dorsal, nervios craneales o nervios periféricos. Es posible el desarrollo de meningiomas en encéfalo, médula espinal o vaina del nervio óptico. Otros tumores en este síndrome son los ependimomas y gliomas. Dentro de los hallazgos oftálmicos destacan las cataratas subcapsulares posteriores, presentes desde el nacimiento.^{1,11,12,13}

En el tabla 2 se presentan los criterios diagnósticos de Manchester para NF2.^{1,11,48}

Cuadro clínico

Puede disminuir la audición, presentarse tinitus o alterarse el equilibrio, así como haber datos neuro-oftalmológicos o sólo neurológicos. Entre más temprano sea el inicio, más ominoso será el pronóstico, aunque 60% de los pacientes debutan en la adultez.

Respecto de las alteraciones cutáneas, las manchas café con leche son frecuentes, pero rara vez son más de seis; las “pecas” en pliegues no forman parte del espectro de NF2. La lesión característica de NF2 en piel es el schwannoma. A veces se encuentran neurofibromas (indistinguibles de los existentes en NF1).^{12,13,18,19,39,48}

Patogénesis

Se asocia a mutaciones en el cromosoma 22, donde se encuentra el gen de una proteína relacionada con la membrana llamada merlina o schwannomina, cuya función presuntiva es regular negativamente un gen supresor tumoral. En NF2, a diferencia de NF1, no se ha caracterizado con detalle la secuencia de eventos moleculares, pero se sabe que la merlina participa en la señalización de las Rho geranilgeraniltransferasas (GTPasas), pues se ha demostrado expresión incrementada de RhoB GTPasa en schwannomas vestibulares y su respuesta terapéutica específica a inhibidores de la farnesiltransferasa.^{1,11,48}

Abordaje diagnóstico

Se justifica el examen clínico e imagenológico para personas con un familiar de primer grado afectado, para los menores de 30 años con un schwannoma unilateral del nervio acústico y para todo paciente con múltiples tumores de sistema nervioso central o periférico, u otros estigmas asociados a NF2.

Todos los descendientes de un enfermo con NF2 deben someterse a evaluación oftalmológica anual desde el nacimiento, y a una neurológica anual desde los 7 años de edad. También se recomiendan audiogramas semestrales e imagen de resonancia magnética anual a partir de los 7 años en estos grupos de riesgo. El consejo genético detecta la altera-

Tabla 2

Criterios diagnósticos de NF2 (será NF2 si se cuenta con al menos una de las siguientes características)

Schwannoma vestibular bilateral

Familiar de primer grado afectado más schwannoma vestibular unilateral o cualquiera de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma o catarata subcapsular posterior

Schwannoma vestibular unilateral y al menos dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibromaa, catarata subcapsular posterior

Dos o más meningiomas múltiples, más schwannoma vestibular unilateral, más al menos dos de los siguientes: schwannoma, glioma, neurofibroma, catarata subcapsular posterior

ción característica en 75% de los casos, por lo que su negatividad no excluye el seguimiento clínico e imagenológico comentado. El gran punto de este abordaje intensivo consiste en intervenir terapéuticamente lo más pronto posible y así preservar la función auditiva, visión y/o función neurológica afectada.^{11,12,13,49}

Tratamiento

Es básicamente neuroquirúrgico, con radioterapia, neurootología y medicina de rehabilitación. Opciones futuras pueden constituir, al igual que en NFI, los inhibidores de la farnesiltransferasa.^{11,12,48} En su tratamiento clásicamente se han descrito técnicas de abordaje suboccipital, translaberínico y de fosa media, y en la etapa moderna están las diversas modalidades de radiocirugía estereotáxica.^{13,47}

Otros tipos de neurofibromatosis

NF tipo I segmentaria
(clasificación V de Riccardi, tabla 3)⁹⁰

Alrededor de 60% de los pacientes es de sexo femenino. La edad de inicio en la tabla varía desde el nacimiento hasta los 83 años, con una edad media de 28.³ La relación de afección mujer/hombre es de 2:1, y presenta una incidencia en dos picos: 20 a 30 años y 50 años. Afecta sólo un segmento corporal y se debe a mutaciones somáticas con presencia de mosaicismo. Se caracteriza por manchas café con leche, pecas y neurofibromas, y se manifiesta sobre todo en dermatomas torácicos o cervicales. Por causa desconocida es más común del lado derecho que del izquierdo,

aunque se han informado casos de NFI segmentaria bilateral.

Asimismo, es posible que entren en el rubro de NFI segmentaria pacientes con trastornos aparentemente aislados, como pseudoartrosis de la tibia, displasia del esfenoides o tumores del sistema nervioso central que se comporten en forma similar a la NFI clásica.^{10,24}

El consejo genético es muy importante, como en el resto de las neurofibromatosis. Si los pacientes presentan mosaicismo gonadal pueden tener descendencia con NFI clásica. Los enfermos con este tipo de NF tienen menor riesgo de desarrollar tumores malignos de la vaina periférica, pero aún así se recomienda el seguimiento.⁹

En la tabla 4 se presenta la clasificación de la NF segmentaria, revisada por Roth (1987).¹⁰

NF asociada a síndrome de Noonan

Se reconoce que hay pacientes que cumplen criterios para NFI y síndrome de Noonan: hipertelorismo, ptosis, fisuras palpebrales laterales, implantación baja de orejas, cuello “alado”, deformidades pectorales, estatura corta y estenosis de la válvula cardíaca pulmonar. Sorprendentemente, estos enfermos sólo tienen mutación de NFI, pero no las alteraciones genéticas que caracterizan a este síndrome.⁹ Hay expertos que le llaman NF tipo IX.²⁴

Manchas café con leche familiares

Esta NF constituye, aun dentro de las neurofibromatosis, un diagnóstico de exclusión (tabla 5). Se trata de personas con múltiples manchas café con leche que alcanzan la adultez

Tabla 3

Clasificación de las neurofibromatosis

Categoría	Descripción	Características
NF I	La clásica de Von Recklinghausen	Autosómica dominante, manchas café con leche, nódulos de Lysch, múltiples neurofibroma
NF II	Acústica	Autosómica dominante, pocas manchas café con leche, ausencia de nódulos de Lysch, 90% de neuromas del acústico, bilaterales
NF III	Mixta	Tumores del sistema nervioso central y periférico, manchas café con leche y neurofibromas
NF IV	Variante	Manchas café con leche y neurofibromas difusos, sin deformidades
NF V	Segmentaria	Limitación de manchas café con leche y/o neurofibromas en un segmento unilateral. No familiar
NF VI	Manchas café con leche	Componente macular del síndrome
NF VII	Inicio tardío	Inicio después de los 20 años de edad
NF VIII	No especificado	Neurofibromatosis definida, mas no característica de otras categorías

Tabla 4

Clasificación de la NF segmentaria

Subtipo	Características
1	La forma clásica de Riccardi: unilateral, cutánea no hereditaria. Segmentaria verdadera
2	Segmentaria con compromiso visceral profundo
3	Segmentaria con casos familiares
4	Segmentaria cutánea bilateral

sin presentar ninguna otra alteración clínica o de laboratorio sugerente de NF. Cuando las manchas son en pliegues hay que tener especial cuidado por la asociación con otro tipo de neurofibromatosis.⁹

Schwannomatosis

Este tipo de NF surge a partir de pacientes que desarrollan schwannomas múltiples pero sin otras manifestaciones de NF2. Carece particularmente de schwannomas del acústico y suele comenzar en la segunda y tercera décadas de la vida con compromiso en nervios periféricos o raíces nerviosas (médula). El tratamiento es básicamente quirúrgico, y el pronóstico en general, favorable. Se han documentado patrones de herencia autosómica dominante.⁹

En la tabla 6 se exponen otras formas de clasificar las NF (en términos de facomatosis).

Tabla 5

Diagnóstico diferencial de las manchas café con leche

Síndrome de Bloom
Ataxia-telangiectasia
Anemia de Fanconi
Síndrome de Russell-Silver
Síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba
Esclerosis tuberosa
Síndrome de Maffucci
Síndrome de Jaffe-Campanacci
Síndrome de neuroma mucoso múltiple

Bibliografía

1. Listernick R, Charrow J. "The neurofibromatoses". En Wolff K, Goldsmith L, Katz SI *et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7ª. ed. Nueva York. McGraw-Hill. 2008; 1331-1339.
2. Howell M, Ford P. *The illustrated true history of the Elephant Man*. Nueva York. Penguin. 1984.
3. Saettone-León A. "Neurofibromatosis segmentaria, reporte de un caso". *Dermatol Peru* 2006; 16(1): 249-253.
4. Bonah C. "Realpolitik": Friedrich von Recklinghausen's Pathology for the Kaiserreich". En Prüll, CR (ed.), *Traditions of Pathology in Western Europe. Theories, Institutions and their Cultural Setting*. (Neuere Medizin- und Wissenschaftsgeschichte, Quellen und Studien, 6.) Centaurus Verlag, Herbolzheim 2003, 77-104.
5. Cabré L. "Enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis múltiple) con insuficiencia respiratoria aguda. Caso problema No. 4". *REMI* 2004; 4(1).
6. Trousseau A. "Clinique Med. de l'Hotel de Paris", (pub.) II; 1865: 663-698.
7. Von Recklinghausen F. "Ueber Blutdruckmessung beim Menschen. (Blood Pressure Measurement of humans)". *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1901; 46: 78.
8. Von Recklinghausen F. "Unblutige Blutdruckmessung. (Blood Pressure Measurement)". *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1906; 55: 375.
9. Von Recklinghausen F. "Was wir durch die Pulsdruckkurve und durch die Pulsdruckamplitude über den großen Kreislauf erfahre". *Arch Exp Pathol* 1906; 56: 1.
10. Aegerter E, Kirpatrick JA. *Enfermedades ortopédicas*. La Habana. Científico-Técnica. 1985; 177.
11. Neff A, Welling B. "Current concepts in the evaluation and treatment of neurofibromatosis type II". *Otolaryngol Clin N Am* 2005; 38: 671-684.
12. Evans D, Sainio M, Baser M. "Neurofibromatosis type 2". *J Med Genet* 2000; 37: 897-904.
13. Ferner R. "Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: A twenty first century perspective". *Lancet Neurol* 2007; 6: 340-351.
14. Terzi Y, Oguzkan S, Anlar B, Aysun S, Ayter S. "Neurofibromatosis: Novel and recurrent mutations in Turkish patients". *Pediatr Neurol* 2007; 37: 421-425.

Tabla 6

Clasificación de NF como parte de facomatosis

Neurofibromatosis tipo I
Neurofibromatosis tipo II
Angiomatosis retino-cerebelosa
Esclerosis tuberosa
Angiomatosis encéfalo-trigeminal
Ataxia telangiectasia

15. Kurtz A, Lueth M, Kluwe L. "Somatic mitochondrial DNA mutations in neurofibromatosis type 1-associated tumors". *Mol Cancer Res* 2004; 2(8): 433-441.
16. Coutinho dos Santos L, Scola R, Munhoz da Rocha L, Bruck I. "Neurofibromatosis 1 associated with spinal muscular atrophy". *Ped Neurol* 2009; (40): 117-119.
17. Shun H, Hannan F, Hui-Fu G. "Distinct functional domains of neurofibromatosis type 1 regulate immediate versus long-term memory formation". *J Neurosci* 2007; 27(25): 6852-6857.
18. Salazar J, Mazzi E. "Neurofibromatosis. A propósito de un caso". *Rev Soc Bol Ped* 1994; 33(3): 104-107.
19. Quigg M, Rust R, Miller J. "Clinical findings of the phakomatoses: Neurofibromatosis". *Neurology* 2006; 66(3): 23-24.
20. Barros R, Cavalcanti A, Favorito L. "Plexiforme neurofibroma with compromising of the penile function". *Urology* 2008; 71(3): 9-10.
21. Mumoli N, Cei M, Bartolomei C, Pirillo V. "A patient with loss of vision in the right eye and neurofibromatosis type 1". *CMAJ* 2009; 180(2): 203-206.
22. Padilla-Longoria R, Toussaint-Caire S, Ortiz-Hidalgo C. "Expresión difusa de EMA y Glut-1 en tres casos de neurofibromas. Evidencia inmunohistoquímica de diferenciación perineural extensa". *Rev Esp Patología* 2005; 38(2): 83-86.
23. Wilnie S, Collier J, Kennedy C. "Presentation of childhood CNS tumours: A systematic review and meta-analysis". *Lancet Oncol* 2007; 8: 685-695.
24. Esquerajosa B, Hodelín R, Salgueiro V, Heredia M, Cruz K. "Neurofibromatosis tipo 1 con pubertad precoz. Presentación de un caso". *Rev Cubana Pediatr* 1998; 70(2): 117-121.
25. Gómez G, De Diego J. "Alteraciones electro-oculográficas en pacientes con neurofibromatosis". *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 313-316.
26. Ammendola A, Ciccone G, Ammendola E. "Utility of multimodal evoked potentials study in neurofibromatosis type 1 of childhood". *Pediatr Neurol* 2006; 34: 276-280.
27. Gonzalez G, Russi ME, Lodeiros A. "Bilateral segmental neurofibromatosis: A case report and review". *Pediatr Neurol* 2007; 36: 51-53.
28. Stevenson D, Moyer-Milieu J, Murray M. "Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1". *J Pediatr* 2007; 150: 83-88.
29. Crawford A, Herrera-Soto J. "Scoliosis associated with neurofibromatosis orthop". *Clin N Am* 2007; 38: 553-562.
30. Engel P, Baughman R. "Pulmonary hypertension in neurofibromatosis". *Am J Cardiol* 2007; 99: 1177-1178.
31. Farrell C, Plotkin S. "Genetic causes of brain tumors: Neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes". *Neurol Clin* 2007; 25: 925-946.
32. Lew J, Jacome F, Solórzano C. "Neurofibromatosis-associated pheochromocytoma". *J Am Coll Surg* 2006; 202(3): 550-551.
33. Walther MM, Herring J, Enquist E et al. "Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas". *J Urol* 1999; 162: 1582-1586.
34. Somoano B, Tsao H. "Genodermatoses with cutaneous tumors and internal malignancies". *Dermatol Clin* 2008; 26: 69-87.
35. Hammermüller E, Felice M, Elmeaudy P. "Asociación de neurofibromatosis tipo 1 y leucemia aguda en niños". *Arch Argent Pediatr* 2002; 100(2): 156.
36. Herrera R, Miotti J, Fuentes C. "Feocromocitoma asociado a neurofibromatosis de von Recklinghausen". *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67(5): 475-477.
37. Kanter R, Graham M, Fairbrother D. "Sudden cardiac death in young children with neurofibromatosis type 1". *J Pediatr* 2006; 149: 718-720.
38. Gersh M, Talor Z. "Focal segmental glomerular sclerosis in a patient with neurofibromatosis type 1". *Am J Kidney Dis* 2007; 47(1): 17-19.
39. Ram K, Kumar R, Panigrahi I, Gupta V. "Neurofibromatosis type 1 with intracranial hemorrhage and horseshoe kidney". *Pediatr Neurol* 2008; 39: 295-297.
40. Mimouni-Bloch A, Kornreich L, Kaadan K, Steinberg T, Shuper A. "Lesions of the corpus callosum in children with neurofibromatosis 1". *Pediatr Neurol* 2008; 38: 406-410.
41. Graf A, Markus M, Landolt A. "Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1". *J Pediatr* 2006; 149: 348-353.
42. Oostenbrick R, Spong K, Moll H. "Parental reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants". *J Pediatr* 2007; 151: 182-186.
43. Babovic-Vuksanovic D, Widemann B, Dombi E et al. "Phase I trial of pirfenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas". *Pediatr Neurol* 2007; 36: 293-300.
44. Vuksanovic B, Ballman K, Michels V et al. "Phase II trial of pirfenidone in adults with neurofibromatosis type 1". *Neurology* 2006; 67: 1860-1862.
45. Colley A, O'Reilly A. "Los aspectos emocionales de las neurofibromatosis". En: Folleto No. 7 de la Asociación Española de Neurofibromatosis (traducción de un folleto de la Asociación Británica de Neurofibromatosis), p. 3-13.
46. Kapur S, Kumar S, Eagland K. "Anesthetic management of a parturient with neurofibromatosis 1 and Charcot-Marie-Tooth disease". *J Clin Anest* 2007; 19: 405-407.
47. Rosenblatt P, Abram S. "Stereotactic radiation techniques in the treatment of acoustic schwannomas otolaryngol". *Clin N Am* 2007; 40: 571-588.
48. Tobar Bonilla N, Parra Pinto M. "Neurofibromatosis tipo 2". *Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* 2004; 32(3): 88-91.
49. Bosch M, Bolthausen E. "Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2". *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1068-1077.
50. Vidarte G, Anadela L, Ruiz E. "Neurofibromatosis segmentaria verdadera". *Dermatol Per* 2000; 10(2): 77-81.