

Neurofibromatosis Tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen): reporte de 2 casos

Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen's Disease): Report of 2 cases

*Julio César Salas Alanís, **Rafael de la Garza Ramos, ***Rodrigo Cepeda Valdés.

* Profesor del Servicio de Dermatología Hospital Universitario José E González UANL, y de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, ITESM.

** Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, ITESM.

*** DEBRA México AC.

Fecha de aceptación: abril 2011.

RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1, anteriormente conocida como enfermedad de von Recklinghausen, es una genodermatosis caracterizada por manchas color café con leche y neurofibromas. La fisiopatología involucra una mutación en el gen NF1, el cual codifica para una proteína que en parte tiene la función de supresor de tumores. El tratamiento es limitado, sobre todo cuando la enfermedad es diseminada. Se presentan 2 casos de madre e hija, ambas con manchas café con leche y neurofibromas. Se discuten brevemente las generalidades de la enfermedad y se hace énfasis en la función conocida de la NF1 y su papel en la patogenia de la neurofibromatosis tipo 1.

PALABRAS CLAVE: neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de von Recklinghausen, genodermatosis, manchas café con leche, neurofibromas, NF1.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1, previously known as von Recklinghausen's Disease, belongs to the family of genodermatoses, and is characterized by *café-au-lait* macules and neurofibromas. The pathophysiology involves a mutation in the NF1 gene, which codifies for a protein that has a known function as a tumor suppressor gene. The treatment for this disease is limited, especially when it is disseminated. Two cases, a mother and daughter, are presented, both with *café-au-lait* macules and neurofibromas. Key features of the disease are discussed, with emphasis on the known function of NF1 and its role in the development of neurofibromatosis type 1.

KEYWORDS: Neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen's Disease, genodermatosis, *café-au-lait* macules, neurofibromas, NF1.

Introducción

Las neurofibromatosis son un grupo heterogéneo de genodermatoses, cuyas manifestaciones clínicas involucran principalmente la piel, el sistema nervioso, o ambos. Existen siete tipos: 1) clásica o von Recklinghausen, 2) central, 3) mixta, 4) variante, 5) segmentaria, 6) con manchas sin neurofibromas, y 7) de Inicio tardío. De éstos la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), antes conocida como enfermedad de von Recklinghausen, representa 85% de los casos.¹ Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1882 por el alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen, y se caracteriza típicamente por manchas de color café con leche, tumores neurofibromatosos, esfílides en inglés y axilas, y hamartomas en el iris (nódulos de Lisch).

Caso clínico

Paciente 1: femenino, de 55 años de edad, casada y originaria de Zacatecas, México. Antecedentes de importancia: madre finada por carcinoma de colon, y padre finado por infarto agudo al miocardio. Resto de antecedentes heredofamiliares y/o personales negativos.

Inicia padecimiento al nacer, con la presencia de manchas de color café con leche, distribuidas en algunas partes del cuerpo. Con la edad aparecieron más manchas y tumores en la piel, algunos dolorosos. Niega alteraciones en ojo. Su motivo de consulta fue la presencia de una pequeña tumoración en el dedo índice derecho sumamente doloroso al tacto. Durante el interrogatorio, la paciente mencionó que tiene una hija con el mismo padecimiento.

CORRESPONDENCIA

Julio César Salas-Alanís ■ drjuliosalas@gmail.com
Otomí 206, Colonia Azteca Guadalupe, NL México, CP 67150

A la exploración se encuentran más de 10 manchas *café au lait* de más de 15 mm de diámetro, en tronco y extremidades, y arriba de 60 tumores cutáneos, algunos pediculados y otros sésiles en abdomen, espalda y extremidades (fotografías a y b).

Paciente 2: femenino, de 12 años, quién inició el padecimiento al nacer, con signos y síntomas muy semejantes a los de su madre (caso clínico 1). A la exploración presenta dermatosis generalizada, simétrica y polimorfa, constituida por incontables y múltiples manchas *café au lait* de varios centímetros de diámetro, de límites precisos, algunas de forma ovalada y/o en forma de hoja. Estas manchas se localizan primordialmente en tórax, abdomen y extremidades, pero respetan palmas y plantas. Además, se observan tumoraciones pedunculadas, algunas nodulares, que desaparecen a la presión, localizadas en casi todo el cuerpo. Cabe mencionar la presencia de una gran tumoración que involucra la región centrofacial izquierda –misma que ha sido sometida a dos cirugías previas– que muestra aumento franco de labios, región malar y área nasal (fotografías c y d). Resto de la exploración normal. El caso de la madre es *de novo*, debido a la ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad, y el de la hija es de patrón dominante (figura 1).

¿Cuál es el diagnóstico presuntivo en ambos casos?

¿Cuál es el diagnóstico diferencial?

¿Cuál es la fisiopatología de esta enfermedad?

¿Cuál es el comportamiento a seguir?

¿Cuál es el tratamiento a seguir?

¿Qué tipo de tumor reconoce usted en la biopsia que se le realizó?

Discusión

¿Cuál es el diagnóstico presuntivo?

El principal diagnóstico presuntivo es neurofibromatosis tipo 1, que se obtiene siguiendo los criterios diagnósticos establecidos por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (*NHI; National Health Institutes*). Los criterios para diagnosticar neurofibromatosis tipo 1 son presentar dos o más de los siguientes: 1) seis o más manchas color café con leche, con diámetro mayor a 5 mm en prepúberes, o mayor a 15 mm en pospúberes; 2) dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme; 3) efélides en región axilar o inguinal; 4) tumor del nervio óptico; 5) dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch); 6) una alteración ósea, como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la corteza de huesos largos, con pseudoartrosis o sin ella.

Con base en estas guías, tenemos ambas pacientes cumplen con los criterios 1 y 2.

La NF1 es una enfermedad de un solo gen, debida a mutaciones en el gen NF1. La enfermedad se transmite de manera autosómica dominante en 50% de los casos, y en 50% ocurre por mutaciones *de novo*. Es importante

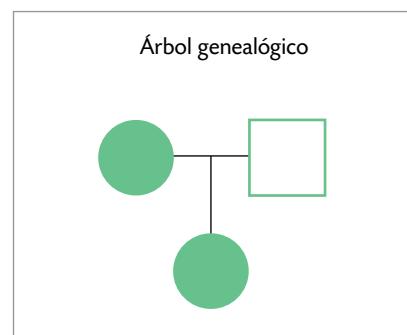


Figura 1. Madre e hijas; propositus.

mencionar que, en esta familia, la transmisión de madre a hija probablemente sigue el patrón autosómico dominante. La enfermedad puede acompañarse de otras complicaciones, como problemas de aprendizaje, neurofibromas plexiformes, gliomas del nervio óptico y sistema nervioso central, tumores malignos de la vaina nerviosa, escoliosis, displasia de tibia, y vasculopatía, lo cual nos habla de una enfermedad sistémica. La penetración alcanza 100% para los 20 años de edad, aunque la expresividad de la enfermedad es muy variable, incluso para miembros de la misma familia.²⁻³

¿Cuál es el diagnóstico diferencial?

El diagnóstico diferencial es neurofibromatosis tipo 2, forma familiar de manchas café con leche, síndrome LEOPARD (Lentígines, anormalidades en el EKG, hiperotelorismo ocular, estenosis pulmonar, genitales anormales, retraso de crecimiento, y sordera neurosensorial), síndrome de McCune-Albright (Displasia fibrosa poliotópica, manchas café con leche, pubertad precoz, y endocrinopatías), Esclerosis Tuberosa (Múltiples hamartomas, retraso en crecimiento, crisis convulsivas), NEM tipo 2 (Feocromocitomas, carcinoma medular tiroideo, hiperplasia paratiroides, neuromas mucocutáneos), síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (Lipomas subcutáneos múltiples, macrocefalia, hemangiomas), y síndrome de Bloom (manchas café con leche, corta estatura, micrognatia, hipogonadismo).⁴

¿Cuál es la fisiopatología de esta enfermedad?

El gen que codifica la neurofibromina 1 se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q), en la localización 11.2. Comprende los pares bases desde 29,421,944 hasta 29,704,694, y consiste de 2818 aminoácidos.² La neurofibromina 1 es una molécula de 327 kD que se expresa en varios tipos celulares, pero principalmente en neuronas, células gliales, células de Schwann y melanocitos. Los neurofibromas se desarrollan a partir de la vaina nerviosa y están formados por células de Schwann, fibroblastos, células del perineurio y mastocitos.

La neurofibromina 1 pertenece a la familia de GAPasas (GTPase-activating proteins) y tiene la función de inactivar la GTP-ras al convertirla en GDP-ras y, por lo tanto, servir como reguladora de señales para la proliferación y diferenciación celular. Se ha encontrado que la NF1 regula positivamente los niveles de cAMP (monofosfato de adenosina cíclico), el cual también es un regulador de la proliferación y la diferenciación celular. La pérdida de función de esta proteína anula la regulación y da lugar a la proliferación celular incontrolada. Esto ha permitido

que se desarrolle la teoría de la función de la NF1 como un gen supresor de tumores.

Tanto las células de Schwann en los neurofibromas como los melanocitos en las manchas café con leche presentan mutaciones en el gen NF1, aunque en los melanocitos esto ocurre inicialmente solo en un alelo. Lo anterior podría sugerir otros mecanismos para la proliferación de los melanocitos.⁵⁻⁶

Hasta ahora se han identificado más de 500 mutaciones distintas del gen NF1, y la mayoría son únicas para cada familia. Este gen tiene una de las tasas más altas de mutaciones espontáneas en todo el genoma humano: alrededor de 1 en 10 000. Éstas incluyen: mutaciones stop, sustituciones de aminoácidos, delecciones (de par de bases, exones, o todo el gen), inserciones, cambios intrónicos que afectan el acoplamiento “splicing”, y reacomodos cromosómicos. La neurofibromatosis tipo 1 ocurre también en forma de mosaico, lo cual explica el tipo por segmentos de las neurofibromatosis.

No se sabe con certeza en qué momento se desarrollan las mutaciones adquiridas, pero es crucial para el desarrollo de las manifestaciones clínicas. La inactivación del gen NF1 en etapas de cresta neural y en etapa de células de Schwann maduras no produce tumores; para que se produzcan, la mutación del gen NF1 debería ocurrir en algún punto intermedio.

En la actualidad solamente se han encontrado dos correlaciones de tipo genotipo-fenotipo. La primera es la delección completa del gen NF1. Ésta causa la aparición de gran cantidad de neurofibromas desde temprana edad, así como anormalidades cognitivas, sobre-crecimiento somático, manos y pies grandes, y dismorfia facial.³ La segunda es una delección de 3 par de bases en el exón 17, que causa alteraciones pigmentarias típicas de la NF1, pero sin el desarrollo de tumores.

La amplia variabilidad de expresión de la neurofibromatosis sugiere una gran importancia de eventos aleatorios a la hora de determinar un fenotipo. Esto se ha evidenciado con la observación de mutaciones de “segundo golpe” y la pérdida de heterozigocidad para un locus determinado.³

En cuanto a las manifestaciones no tumorales de la neurofibromatosis, no se le ha encontrado una explicación, lo cual constituye una gran oportunidad para la investigación.

¿Cuál es el comportamiento a seguir?

Por lo general, el diagnóstico es sencillo si se siguen las guías. Una vez realizado el diagnóstico, es importante llevar a cabo una historia clínica detallada, buscando datos

que sugieran NF1. A saber: examen físico, con atención especial a la piel, al sistema músculo-esquelético, cardiovascular y neurológico; evaluación oftalmológica y del desarrollo, en el caso de los niños. No hay que olvidar la historia clínica detallada, ni el examen físico y oftalmológico de los padres para determinar si la enfermedad fue heredada o adquirida *de novo*. Actualmente no existe un consenso en cuanto al uso de la resonancia magnética para evaluar a los pacientes con neurofibromatosis. Como seguimiento, se recomienda un examen físico anual por parte de un médico familiarizado con el paciente y la enfermedad; un examen oftalmológico, sobre todo en la infancia; una evaluación del crecimiento y el desarrollo en niños y, finalmente, que un especialista evalúe si el paciente presenta alguna otra complicación.⁴

¿Cuál es el tratamiento a seguir?

Los pacientes con NF1 que tengan manifestaciones oculares, en los sistemas nervioso central y periférico, óseo, y cardiovascular deben ser referidos con un especialista. Los neurofibromas cutáneos o subcutáneos que sean desfigurantes o que estén en sitios incómodos pueden ser removidos por cirugía; si son pequeños, se pueden remover con láser o electrocautero. Es importante saber que la desfiguración causada por la NF1 suele ser la queja principal de los pacientes.

Los pacientes que se presentan con tumores plexiformes deben ser evaluados con resonancia magnética. El tratamiento quirúrgico es, con frecuencia, insatisfactorio, porque los tumores están íntimamente relacionados con los nervios y tienden a recurrir.¹⁵

El que un paciente se presente con dolor, déficit neurológico, o crecimiento de un neurofibroma plexiforme preexistente amerita evaluación inmediata, porque podría tratarse de un tumor maligno de vaina nerviosa. Aun cuando la resonancia magnética puede ser útil para diferenciar un tumor benigno de uno maligno, el diagnóstico definitivo es por medio de la histopatología.¹⁵

En caso de encontrarse un glioma en nervio óptico, al realizar una resonancia magnética nuclear, es importante saber que la mayoría son asintomáticos y no requieren tratamiento.¹⁶ La evolución de cada paciente determinará la conducta a seguir. Sin embargo, es fundamental la vigilancia de los tumores cutáneos ante la posibilidad de una malignidad, entre otras posibilidades.

REFERENCIAS

- Wolf A, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7^a ed, Nueva York, McGraw Hill Professional, 2004:1413-1414.
- Upadhyaya M, Ruggieri M, Maynard J, Osborn M, Hartog C, et al. "Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay". *Hum Genet* 1998 May; 102(5): 591-597.
- Boyd KP, Korf BR, Theos A. "Neurofibromatosis type 1". *J Am Acad Dermatol* 2009 July; 61(1):1-16.
- Friedman JM, Pagon R, Bird TD, Dolan CR, Stephens K. "Neurofibromatosis1". GeneReviews [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-1998 Oct, Last Update: June 2, 2009 PUBMED.
- Daston MM, Scoble H, Nordlund M, Sturbaum AK, Nissen LM, Ratner N. "The protein product of the neurofibromatoses type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes". *Neuron* 1992; 8: 415-428.
- Diwakar G, Zhang D, Jiang S, Hornyak TJ. "Neurofibromin as a regulator of melanocyte development and differentiation". *J Cell Sci* 2008 Jan 15; 121(Pt 2): 167-177.
- Korf BR, Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3^a ed. Baltimore, Johns Hopkins Univ Pr, 1999: 142-161.
- Theos A, Korf BR. "Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1". *Ann Intern Med* 2006; 114: 842-849.
- Tong J, Hannan F, Zhu Y, Bernards A, Zhong Y. "Neurofibromin regulates G protein-stimulated adenylyl cyclase activity". *Nat Neurosci* 2002; 5: 95-96.
- Eisenbarth I, Assum G, Kaufmann D, Krone W. Evidence for the presence of the second allele of the neurofibromatosis type 1 gene in melanocytes derived from café au lait macules of NF1 patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 237: 138-141.
- Clementi M, Barbujani G, Turolla L, Tenconi R. "Neurofibromatosis-1: A maximum likelihood estimation of mutation rate". *Hum Genet* 84: 116; 1990.
- Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, Knudson RA, Lindor NM, Heese BA, et al. "Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature". *J Med Genet* 2006; 43: e8.
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. "Neurofibromatosis type 1 revisited". *Pediatrics* 2009; 123: 124-133.
- Gottfried ON, Viskochil DH, Fults DW, Couldwell WT. "Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications". *Neurosurgery* 2006; 58: 1-16.
- Valeyrie-Allanore L, Ismailli N, Bastuji-Garin S, Zeller J, Wechsler J, Revuz J, et al. "Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumors: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1". *Br J Dermatol* 2005; 153: 79-82.
- Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. "Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations". *Ann Neurol* 2007; 61: 189-198.