

La neurofibromatosis de von Recklinghausen

José Javier Gutiérrez de la Peña*
Luis Alberto Gutiérrez de la Peña**

RESUMEN

Repasamos las diversas manifestaciones en el sistema nervioso, piel, esqueleto, oídos, etc., de la neurofibromatosis de von Recklinghausen, consecuencia de la alteración de un gen del cromosoma 17.

Al tratarse de una genodermatosis de herencia autosómica dominante tiene gran interés el oportuno consejo genético.

SUMMARY

We revised several expressions in the nervous system, skin, skeleton, ears, etc. of the von Recklinghausen's neurofibromatosis, caused by alteration of a gene in the 17 chromosome.

About this genodermatosis as disease of autosomal dominant inheritance is of the interest the oportune genetic advice.

INTRODUCCION

En el presente estudio trataremos de la neurofibromatosis de von Recklinghausen (NF), entidad clínico-patológica de fácil diagnóstico dermatológico "de viso" por lo general, pero con grandes e importantes implicaciones en todos los órganos y sistemas de la economía humana, que serán repasados detenidamente para conocer la pauta de estudio a seguir ante uno de estos enfermos.

Para empezar debemos definir *facomatosis* como aquel grupo de enfermedades hereditarias complejas caracterizadas por deformidades en varias partes del cuerpo, especialmente en el ojo, piel y sistema nervioso central. Como quiera que la piel es fácilmente asequible a la observación médica, y en estos síndromes suele estar afectada de manera característica, su minucioso examen permite un correcto diagnóstico y a partir de ese momento dirigir todo el esfuerzo a investigar los demás órganos potencialmente implicados. Clásicamente en el grupo de las facomatosis se incluyen el *Síndrome de Sturge-Weber* (angiomatosis encéfalo-trigesimal), el *Síndrome de von Hippel-Lindau* (angiomatosis retino-cerebelosa), la *Esclerosis Tuberosa de Pringle-Bourneville*

y la *Neurofibromatosis de von Recklinghausen*. Todos ellos son procesos patológicos hamartomatosos o sea malformativos, con la presencia de células maduras que no involucionan, y por lo tanto de pronóstico desfavorable al ser progresivas y carecerse de remedios terapéuticos eficaces.

El *Síndrome de Sturge-Weber* se caracteriza por un angioma plano en la región facial innervada por el trigémino, que si comprende la zona de la rama oftálmica puede acompañarse de un angioma cerebromeningeo con presencia de crisis comiciales, retraso mental y glaucoma.

El *Síndrome de von Hippel-Lindau* comprende un angioma plano facial, angiomatosis retiniana que origina glaucoma, cataratas y en ocasiones desprendimientos de retina, junto con un síndrome cerebeloso y de hipertensión intracraneal.

La *Esclerosis Tuberosa de Pringle-Bourneville* asocia gliomas cerebrales que determinan epilepsia y debilidad mental, junto con fibroangiomas faciales denominados incorrectamente adenomas sebáceos, hipocromías cutáneas en "hojas de fresno", alteraciones proliferativas fibrosas de diverso tipo, conocidas las periungueales como tumores de Koenen, anomalía muy característica, junto con las manifestaciones viscerales renales, cardíacas y pulmonares,

siendo inconstante la presencia de facomas retinianos.

Por fin, y a grandes rasgos, la *NF* o *enf. de von Recklinghausen* se define como aquella genodermatosis constituida por máculas hiperpigmentadas pardas ("café con leche"), unido a pigmentación bronceada difusa de la piel, y tumores sesiles o pediculados subcutáneos cuya estructura histológica corresponde a neurofibromas. A veces se asocian retraso mental, malformaciones nerviosas, tumores del SNC, epilepsia, y muchas otras posibilidades de afectación interna que analizaremos ulteriormente.

El nexo de unión de todas ellas, aparte de su carácter generalmente hereditario, lo constituye algo inhabitual en la práctica médica diaria consistente en las manifestaciones casi patognomónicas, que hacen factible un diagnóstico rápido sólo con el examen externo, orientativo de las posibles implicaciones de los órganos internos que debemos investigar.

La NF goza actualmente de fama inmerecida de causar deformidades monstruosas ("hombres elefante"), no siempre cierto, y situarla en su justo lugar es nuestro objetivo.

Hemos tenido la oportunidad de observar y estudiar a varios enfermos portadores de NF, cuyas principales manifestaciones clínicas repasaremos junto con la revisión de la bibliografía disponible.

* Capitán Médico. — Servicio de Dermatología. — Hospital Militar. Palma de Mallorca.

** Licenciado en Medicina y Cirugía General.



Fig. 1. Detalle de la típica "mancha de café con leche" de la NF.

DEFINICION E HISTORIA

La NF se puede definir como una neurocristopatía hereditaria de transmisión autosómica dominante, con diferentes malformaciones congénitas y tumorales en la piel, el sistema nervioso y otros órganos y sistemas. Su identificación es posible mediante la observación de las máculas cutáneas hiperpigmentadas, y por la presencia de tumores dérmicos y neurales de diversas formas y tamaños.

Fue perfectamente descrita por von Recklinghausen en 1882, aunque R. W. Smith en 1849 había publicado una monografía sobre este tema, bajo el título de Neuroma Idiopático Múltiple.

Alexis Thomsen en 1900 aporta una completa estadística de casos. Los datos genéticos son analizados por Crowe y colaboradores en 1956 (9), y los aspectos neurológicos por Canale y cols. (3 y 4).

EPIDEMIOLOGIA

Su incidencia se estima en un caso de NF por cada tres mil nacidos vivos (13), o de acuerdo con Neel una frecuencia de la enfermedad de treinta a cuarenta casos por 100.000 habitantes, cifras que se pueden considerar muy importantes.

La mitad de estos casos de NF son de herencia autosómica dominante, con gran penetrancia y variable expresividad, con la presencia de familiares cercanos afectados, mientras que el otro cincuenta por ciento corresponde a mutaciones o presentaciones esporádicas, lo que supone una de las mutaciones más comunes de la humanidad (tan alto como 10^4 mutaciones por gameto y generación).



Fig. 2. Dorso de un paciente afecto de NF con características máculas hiperpigmentadas y neurofibromas.

Afecta a todas las razas, en proporción superior de varones sobre hembras.

ETIOPATOGENIA

La causa depende de un gen anormal que científicos norteamericanos han detectado durante el año 1987 en el cromosoma número 17 del cariotipo humano. La morfología y recuento de los cromosomas es normal (1).

Puede considerarse de base pato-

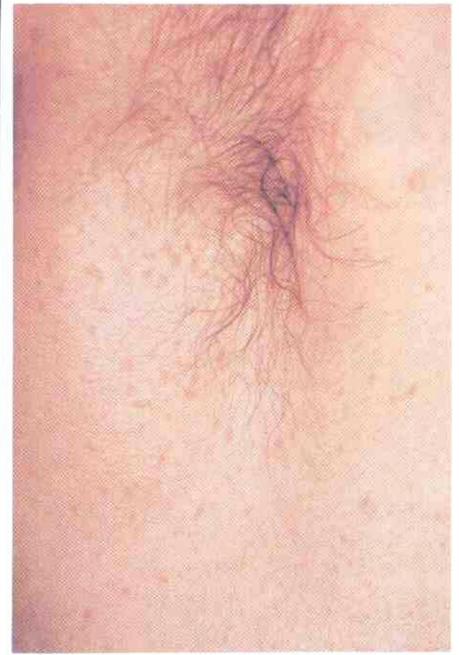


Fig. 3. Moteado pecoso axilar (signo de Crowe).

génica neurocristopática, por alteraciones celulares derivadas del desarrollo de la cresta neural, que originaría modificaciones en la multiplicación de los melanocitos, células de Schwann y fibroblastos procedentes de la misma, con las consecuentes máculas hiperpigmentadas, hamartomas y formaciones tumorales, aunque en realidad su mecanismo íntimo permanece ignorado, y se han postulado diversas hipótesis patogénicas.

La cresta neural es una estructura

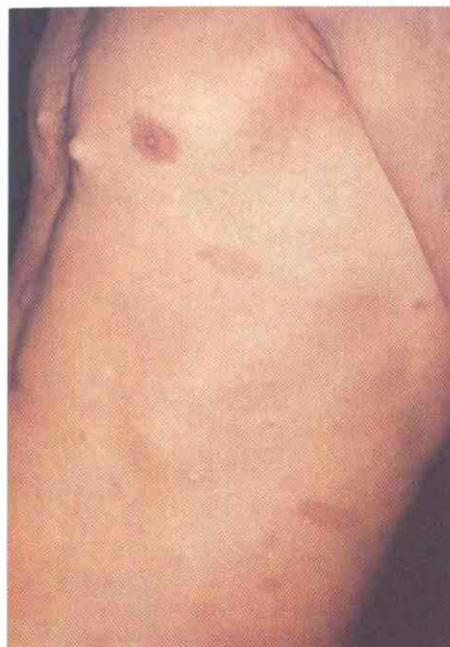


Fig. 4. Manchas "café con leche" y neurofibromas en tronco anterior y lateral izquierdo.

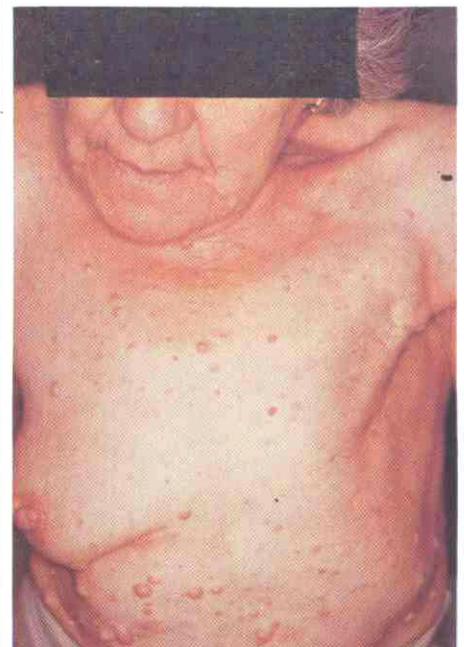


Fig. 5. Múltiples neurofibromas en un adulto. Afectación de pezón derecho y ausencia de mama izquierda.

embrionaria transitoria cuyas células emigran a varias partes del cuerpo para formar tejido neuronal, neural de sostén (glial o de células de Schwann), pigmentario, endocrino y otros. Dado este vasto conjunto de derivados de la cresta neural, no sorprende la inexistencia de un marcador bioquímico, inmunológico o celular que sirva para identificar su origen común. Por otra parte también puede haber factores extrínsecos a las células de la cresta neural, por interacciones celulares y de productos

de la sustancia fundamental (v. gr. glucosaminoglicanos), que en conjunto determinarían las lesiones de la NF en sus diversas posibilidades y manifestaciones típicas. Asimismo se ha especulado sobre la intervención del factor de crecimiento del sistema nervioso que influiría en la diferenciación de la cresta neural, y que por cantidades anormales o trastornos cualitativos del mismo, etc..., se originasen las desdiferenciaciones propias de esta enfermedad.

Según Riccardi (22 y 23), una alteración del sistema secretor del complejo de Golgi y retículo endoplasmático de estas células derivadas de la cresta neural, regulado por un gen particular y determinado ahora localizado en el cromosoma 17 sería

el principal trastorno primario, y la interacción de células de distinto origen embrionario, entre ellas los mastocitos, darían lugar a la variable expresión de la neurofibromatosis.

Hall postula un defecto central hipotalámico primario, que conduce a la NF por acciones hormonales. El hipotálamo influye sobre la pigmentación, el crecimiento y sobre las funciones neuronales, pero no se tienen en cuenta la importancia de los derivados de la cresta neural, y la explicación es incompleta y, por tanto insatisfactoria.

CLINICA

La existencia a partir de la infancia



Fig. 6. Detalle de neurofibromas hiperpigmentados de diferentes tamaños.



Fig. 7. Neurofibromas en la región dorsal que siguen la trayectoria de los nervios subyacentes. Se aprecian dos nevi nevocíticos en la parte superior y central de la imagen.



Fig. 8. Neurofibromas subcutáneos en la pierna, más fáciles de palpar que de ver.



Fig. 9. Neurofibromas subcutáneos en la región de flexión de antebrazos, que se aprecian como áreas levemente elevadas y blanquecinas. Mismo paciente de la Fig. anterior.

y de la adolescencia de múltiples máculas hiperpigmentadas color marrón claro o castaño, y de tumores cutáneos y subcutáneos que progresivamente aumentan en número y en tamaño permite el diagnóstico clínico, si bien existen variaciones individuales, incluso formas "frustras" con menor expresividad difíciles de diagnosticar, quizás descubiertas al investigar y explorar a los familiares de una persona afecta de la forma completa por la enfermedad de von Recklinghausen.

El origen del progreso de los tumores no cutáneos en la NF no se relaciona con el número, tamaño y distribución de los neurofibromas cutáneos y subcutáneos.

En la NF se ha establecido un perfil de gravedad en grados:

- Grado I (mínimo).
- Grado II (leve).
- Grado III (moderado).
- Grado IV (grave).

En el cuadro 1 figuran enumeradas y resumidas todas las posibles manifestaciones clínicas de la NF. Luego repasaremos con detalle todas las eventualidades clínicas.

1.º. *Máculas pigmentadas o "manchas café con leche"* (Figs. 1 y 2). Son máculas cutáneas hiperpigmentadas de marrón claro a oscuro, variables de tonalidad en el mismo paciente, bien caracterizadas mediante la expresión de color café con leche con que se las conoce. Afectan a cualquier localización cutánea, salvo la cara. Aparecen poco después del nacimiento en cualquier parte del tronco o de las extremidades, y su tamaño varía de un milímetro a muchos centímetros, aumentando en número y en tamaño durante los primeros veinte años de existencia. Son tan características que de acuerdo con Neel y cols. la presencia de más de seis manchas de diámetro superior a un centímetro y medio supondrá casi con toda seguridad el padecimiento de NF de von Recklinghausen. De sus doscientos veintitrés pacientes, más del setenta y ocho por ciento tenían un número superior a seis manchas "café con leche" grandes, y sólo un diez por ciento de la población normal exhibía una o más manchas de este tipo.

La pigmentación axilar macular semejante a pecas (Fig. 3), es casi patognomónica de este síndrome (10), aunque por lo general son de aparición más tardía que las restantes.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA NEUROFIBROMATOSIS:

1. MANIFESTACIONES DIAGNOSTICAS

- Máculas "café con leche".
- Neurofibromas cutáneos y subcutáneos.
- Nódulos de Lisch.

2. OTRAS MANIFESTACIONES

- Neurofibromas viscerales.
- Tumores del S.N.C. (gliomas nervio óptico, neuromas nervio acústico, neuromas nervio trigémino, astrocitoma, meningioma y neurilenoma)
- Alteraciones somáticas y esqueléticas (hipertrofia segmentaria, macrocefalia, talla baja, cifoescoliosis, pseudoartrosis, dedos supernumerarios, quistes óseos con fracturas patológicas y exoftalmos pulsátil).
- Tumores malignos (neurofibrosarcoma, schwannoma maligno, neuroblastoma, tumor del Wilms, rhabdomyosarcoma y leucemia).
- Prurito. Hiperpigmentación difusa cutánea bronceada.
- Epilepsia. Cefalea.
- Déficit intelectual (debilidad mental, dificultades de adaptación y retraso escolar, inadaptación laboral, hipo e hiperactividad, además de otros trastornos de la conducta y del comportamiento).
- Defectos lenguaje, y problemas psicosociales.
- Alteraciones digestivas (estreñimiento, tumores intestinales...).
- Trastornos endocrinos (pubertad precoz o retardada, feocromocitoma e hipertensión arterial, etc...).
- Malformaciones cerebrovasculares.

ENTIDADES POSIBLEMENTE RELACIONADAS

- Endocrinopatías (trastornos funcionales paratiroideos y otros).
- Malformaciones cardíacas congénitas. Situs inversus abdomen.
- Fibrosis pulmonar.
- Espina bífida.
- Glaucoma.
- Otras facomatosis.
- Otras neoplasias.

Cuadro 1.º

Coincidiendo con neurofibromas plexiformes puede coexistir hiperpigmentación superpuesta.

Estas máculas hiperpigmentadas de color "café con leche" se suponen debidas a trastornos de los melanocitos o células pigmentarias, que como veremos más adelante presentan melanomas aberrantes y, alteraciones de la síntesis de melanina.

2.º. *Neurofibromas cutáneos y subcutáneos*. Aparecen al final de la infancia y en la adolescencia, con aumento paulatino de su número y tamaño en algún caso hasta más de nueve mil.

Los neurofibromas cutáneos (Figs. 4 a 7) consisten en neoformaciones o hamartomas modulares de consistencia blanda, de un tamaño variable sesiles o pediculados, lobulados o cónicos, de color marrón o gris-violáceo, muchos de ellos centrados por

un comedón en su ápice. Se localizan en cualquier lugar, y en la mujer son frecuentes en la areola mamaria (85%).

Para su diagnóstico diferencial con los lipomas se puede recurrir al "signo del ojal vacío" de Crowe (9); al presionar las tumoraciones neurofibromatosas cutáneas se invaginan a través de una pequeña abertura en anillo de la piel, dando después la sensación de un escroto sin testículo.

Los neurofibromas subcutáneos (Figs. 8 y 9) pueden consistir en nódulos discretos; que como su nombre indica son más profundos que los anteriores, de consistencia firme y adheridos a un nervio (neurofibromas nodulares), o grandes masas subcutáneas péndulas de consistencia floja, que pueden alcanzar un tamaño enorme con horribles desfiguraciones o motivar hipertrofias seg-

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA NEUROFIBROMATOSIS:

Investigaciones Básicas

- Biopsia cutánea de neurofibroma y mácula cutánea.
- Análisis de sangre (VSG, hemograma, bioquímica elemental).
- Sistema de orina y excreción de ácido vanilmandélico y catecolaminas.
- Radiografía del tórax y esqueleto.
- Tránsito gastro-intestinal y enema opaco.
- Agudeza visual, campimetría y fondo de ojo.
- E.E.G.
- Valoración C.I.
- Audiometría.
- E.C.G.
- Control tensión arterial.

Investigaciones Complementarias

- TAC craneal (incluido órbita quiasma óptico y oído interno).
- RNM craneal.
- TAC columna vertebral.
- TAC corporal completo.
- Tomografía de la silla turca.
- Tomografía tórax y región cervical.
- Endoscopias digestivas.
- Ecografía abdominal.
- Arteriografía renal.
- Arteriografía cerebral.
- Mielografía.
- Valoración psiquiátrica.
- Determinaciones hormonales.
- Pruebas función respiratoria.
- Tonometría ocular.
- Ecografía cardiaca.
- Biopsia tumoraciones viscerales.

mentarias, y son los llamados neurofibromas plexiformes, paquidermatocele o elefantiasis neurofibromatosa, que dan la sensación de una bolsa llena de gusanos o cuerdas, origen de la mala prensa literario-filmica de esta enfermedad (hombre elefante).

Los neurofibromas son ubicuos, y aquéllos localizados en cabeza, cuello y tórax pueden ocasionar agrandamiento del hueso subyacente. También pueden aparecer tumores nerviosos más frecuentes en el radial y cubital, con dolor, pérdida de la sensibilidad, debilidad y atrofia muscular. Son excepcionales en las raíces raquídeas y del sistema nervioso autónomo que inervan vísceras y vasos sanguíneos.

Durante el embarazo todos los tejidos mesodérmicos se hipertrofian con rápido crecimiento de los neurofibromas, y las lesiones pigmentarias también se agrandan, quizá por influencias hormonales, fenómeno que ocurre con los cambios endocrinos de la pubertad y el empleo de anti-conceptivos hormonales. Puede deberse a estímulo por los esteroides sexuales o a la acumulación de glucosaminoglicanos intercelulares. En la Fig. 10 se aprecian neurofibromas pequeños en la región lumbosacra agrupados en placa hiperpigmentada, que tenían el aspecto de la piel de zapa o "chagrin" propia de la esclerosis tuberosa de Pringle-Bourneville, si bien se trataba de uno de nuestros enfermos de NF.

3.º *Nódulos de Lisch.* Facoma hace referencia a la afectación de la lente ocular, y en este tipo de facomatosis es posible la presencia de hamartomas del iris asintomáticos denominados nódulos de Lisch, y que se encuentran en el noventa y cuatro por ciento de los pacientes mayores de seis años; aumentan en número con la edad, constituyendo otro dato valioso para el diagnóstico.

4.º *Tumores del sistema nervioso.* Neurofibromas, dolorosos o no, de una raíz nerviosa raquídea o craneal pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad en la primera década de la vida; obligan a la intervención quirúrgica cuyo ulterior examen histopatológico, la evolución y la detenida revisión proporcionarán el diagnóstico definitivo. Este evento es el principal motivo de las mayores complicaciones y mortalidad de este proceso, siendo la incidencia de tumores encefálicos entre

un cinco y diez por ciento; es más rara la afectación del S.N. periférico. Se trata de neuromas del nervio acústico con sordera nerviosa, mareos, vértigo, cefaleas y marcha alterada, o del nervio trigémino con alteraciones de la sensibilidad y neuralgias en su territorio; otras veces encontramos tumores intraparenquimatosos de células neuróglícas o gliomas del nervio óptico con exoftalmos y ceguera del lado afecto. También es posible el compromiso del S.N.C. o del periférico por meningiomas (tumores desarrollados a partir de las vellosidades aracnoideas de la duramadre que puede originar erosión del cráneo, etc...), o por astrocitomas (tumores invasores que consisten en gliomas del astrocito, y que si afectan al nervio óptico son sugestivas de NF), o de neurilenomas (tumores encapsulados con presencia de abundantes células de Schwann productoras de colinesterasa inespecífica).

La NF cervical masiva puede presagiar afectación de la médula espinal cervical, lo que suele ocurrir al final de la infancia. Los neurofibromas medulares pueden dar pseudoesclerosis lateral amiotrófica (12).

5.º *Alteraciones óseas y esqueléticas.* Ocurren con una frecuencia del cuarenta por ciento (17), y a menudo entrañan complicaciones neurológicas. Es habitual hallar cifoescoliosis por disgenesia de los cuerpos vertebrales, que si es de gran anulación puede comprometer a la médula espinal y asimismo puede asociarse a neurofibromas paravertebrales.

Además es corriente la presencia de espina bífida, talla baja, macrocefalia u otras anomalías craneales que no implican necesariamente tumores encefálicos. Otras veces hay hidrocefalia, déficit intelectual o trastornos electroencefalográficos. O percibimos hipertrofias óseas subyacentes a neurofibromas plexiformes, quistes o fibromas óseos, fracturas patológicas o pseudoartrosis. Por la presión de los neurofibromas sobre los huesos pueden verse defectos erosivos.

En ocasiones se aprecian, meningoceles intratorácicos asintomáticos (1), que deben distinguirse de los tumores sintomáticos "en pesa de gimnasia", o existen anomalías de la pared posterior de la órbita con exoftalmos pulsátiles.

Nosotros describimos un caso con polidactilia podálica (Fig. 11), macrocefalia con cráneo ovoideo dolicocefalo y hundimiento craneal del frontal y región cigomática izquierda (Fig. 12). Otro de nuestros casos mostraba distrofias ungueales (Fig. 13).

6.º *Epilepsia.* Crisis generalizadas o focales se observan en un dos a cinco por ciento de los pacientes debida a heterotopias de elementos gliales o neurales, o a gliomas cerebrales (28). Ante epilepsia y retraso mental debe descartarse la NF; pueden ser previos a las manifestaciones específicas.

Otras veces (cinco por ciento) existen alteraciones del EEG o modificaciones electroencefalográficas asintomáticas las derivadas de los tumores intracraniales.

Cuadro 2



Fig. 10. Aspecto de "piel de zapa" en la región lumbosacra en un caso de NF típica.

7.º *Deficiencia intelectual.* Debilidad mental, generalmente por heterotopias de neuronas cerebrales, ocurre con escasa frecuencia, menor de un ocho por ciento, pero son habituales los problemas de adaptación escolar o laboral, defectos del lenguaje en especial de la pronunciación, que Glass y Riccardi atribuyen a trastornos neurológicos.

Problemas psicosociales por desfiguraciones y alteraciones estéticas, el temor a padecer tumoraciones malignas y a transmitir la enfermedad a sus descendientes les ocasiona ansiedad y cuadros depresivos, además recelo y desconfianza que sólo hace entorpecer el reconocimiento médico y revisiones periódicas.

8.º *Cefaleas y dolores inexplicables.* Ocurren con relativa frecuencia, son de tipo tensional, acontecen en forma esporádica e irregular, con poca respuesta al tratamiento y regresión espontánea. Existían antecedentes de la misma en alguno de nuestros pacientes.

9.º *Pubertad precoz o retardada.* En la NF puede presentarse pubertad



Fig. 13. Onicodistrofias en un caso de NF.



Fig. 11. Dedo supernumerario con quinto dedo doble en el pie izquierdo.

precoz a la edad de cinco años. Se debe a hamartomas de la parte tuberal del hipotálamo, y se trata de malformaciones compuestas de neuromas y células gliales anormalmente ubicadas. Pueden existir alteraciones de las gonadotropinas.

10.º *Otros trastornos endocrinos.* *Hipertensión.* El feocromocitoma es raro (16), y origina hipertensión arterial; ésta también puede estar presente por simple coincidencia o por neuromas que comprimen la arteria renal, por hiperplasia de la íntima o media de la misma, o por coexistir neurofibromas secretantes de norepinefrina.

Excepcionalmente se ha descrito carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo o acromegalia.

11.º *Tumores malignos.* El neurofibrosarcoma, el schwannoma maligno, el rhabdomyosarcoma, el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el astrocitoma maligno, la leucemia y otras neoplasias malignas son más frecuentes en los enfermos de NF que en la población en general. Cumplen las características propias de cada tipo peculiar de tumoración sin caracteres distintivos, donde la anatomía patológica y las exploraciones complementarias juegan gran papel para establecer el diagnóstico específico y definitivo. Seguramente estén favorecidas por labilidad de los genes cromosómicos, sin que se pueda implicar a trastornos de la inmunidad, como fácilmente se deduce de la ausencia de predisposición a las enfermedades infecciosas y demás anomalías inmunológicas.



Fig. 12. Dolicocefalia con hundimiento creaneal en área zigomática izqda. y caries con malposiciones dentarias.

12.º *Otros procesos asociados.* En la NF se ha referido la presencia de siringomielia, nódulos de células gliales anormales en el encéfalo y la médula, e hidrocefalia obstructiva por exceso de tejido glial.

Trastornos cerebrovasculares son posibles por afectación tumoral directa de las arterias cerebrales, con sintomatología neurológica focal.

Estos enfermos en ocasiones muestran hiperpigmentación bronceada difusa, y es frecuente el prurito que suele achacarse a la presencia de los neurofibromas cutáneos.

Por displasia y desorganización del plexo de Auerbach del colon y de su túnica muscular, se ha mencionado estreñimiento en un diez por ciento de los casos de NF.

Sin evidente relación de causalidad se han descrito situs inversus abdominal (13), malformaciones cardíacas congénitas (sobre todo estenosis pulmonar), fibrosis pulmonar, glaucoma y otros tipos de facomatosis.

Al enfermo hay que instruirle sobre los síntomas que requieren consulta urgente, vigilar el proceso y controlarles periódicamente para despistar toda esta serie de anomalías descritas u otras posibles, que pueden tener relación o ser independientes de la enfermedad de von Recklinghausen.

FORMAS PARTICULARES DE NF

a) *NF acústica.* Asocia neuronas bilaterales del nervio acústico, manchas "café con leche" con niveles séricos elevados del factor de creci-

miento del S.N., y presencia o no de neurofibromas cutáneos.

b) *NF segmentaria*. Neurofibromas limitados a un segmento corporal, con posibles neuromas intratorácicos o intraabdominales o ambos, generalmente en el segmento superior derecho o izquierdo incluyendo la extremidad ipsolateral.

Se supone debido a una mutación postzigótica durante la briogénesis, que afecta a una sola célula y subsiguientes divisiones en su área respectiva, lo que explica una distribución de los neurofibromas en disposición segmentaria y zoniforme. Otros creen que se trata de una displasia névica localizada en las células nerviosas.

c) *Síndrome de Watson*. Consiste en la triada de máculas hiperpigmentadas, déficit intelectual y estenosis pulmonar. No hay neurofibromas. Se transmite de forma autosómica dominante.

d) *Síndrome de Verner*. Asocia manchas "café con leche", disritmia temporal, inestabilidad emocional y otras manifestaciones clínicas, sin que sea segura su relación con la NF que nos ocupa.

e) *Otras facomatosis* pueden asociarse a la enf. de von Recklinghausen, pero sus conexiones permanecen desconocidas.

LABORATORIO E INVESTIGACIONES COMPLEMENTARIAS

No hay datos analíticos ni marcadores biológicos para el diagnóstico de la NF.

Según la edad y la sintomatología presente debe establecerse un protocolo de estudio realizado por centros especializados para así evitar complicaciones. En el cuadro 2 figura la pauta a seguir.

En fase experimental y de investigación están los niveles séricos del factor de crecimiento nervioso (Riopelle y Riccardi), el cultivo de fibroblastos de enfermos de NF y de sujetos sanos con sus diferentes respuestas al factor de crecimiento epidérmico o al homólogo del aminoácido 3-nitrotirosina, que aún son demasiado preliminares para fines diagnósticos, pero la reciente detección de un gen anómalo en el cromosoma 17 del cariotipo humano simplificará obviamente la cuestión del diagnóstico en casos de duda o difíciles.

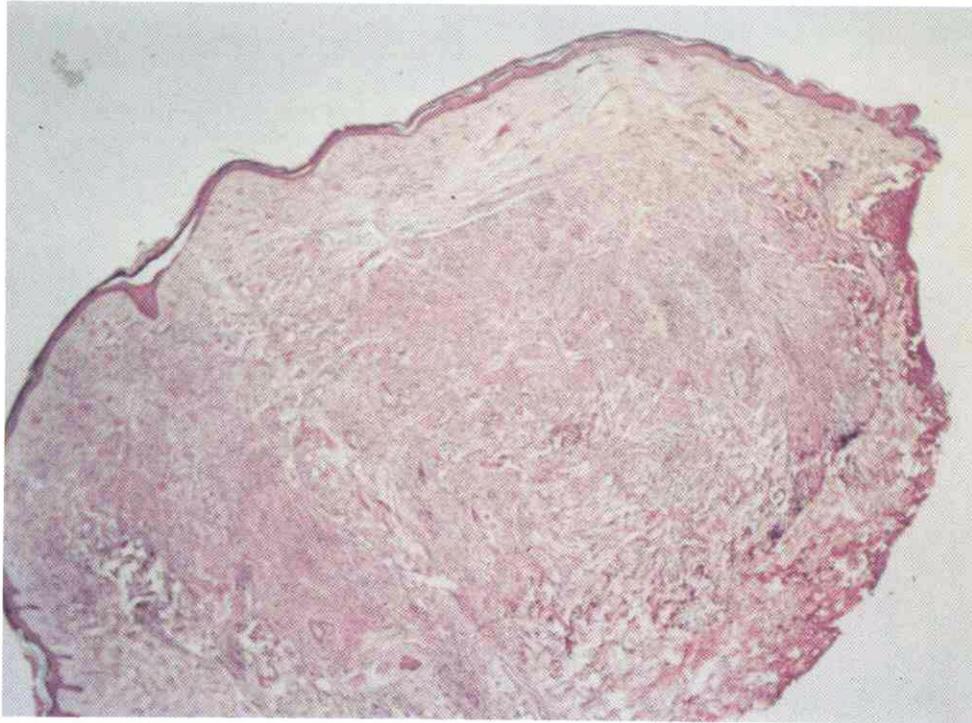


Fig. 14. Aspecto histológico panorámico de un neurofibroma.

ANATOMIA PATOLOGICA (Figs. 14 y 15)

Todos los neurofibromas ofrecen idéntico aspecto histológico característico formen parte de la NF o no. Se presentan por debajo de una epidermis adelgazada con una capa basal hiperpigmentada, como tumores bien

circunscritos pero sin estar encapsulados (21); en ocasiones pueden infiltrar la dermis próxima y el tejido celular subcutáneo (27). Están formados por haces de fibras ligeramente eosinófilas, delgadas y onduladas, dispuestos en cordones laxos que se extienden en todas las direcciones (19). Falta el soporte del colá-

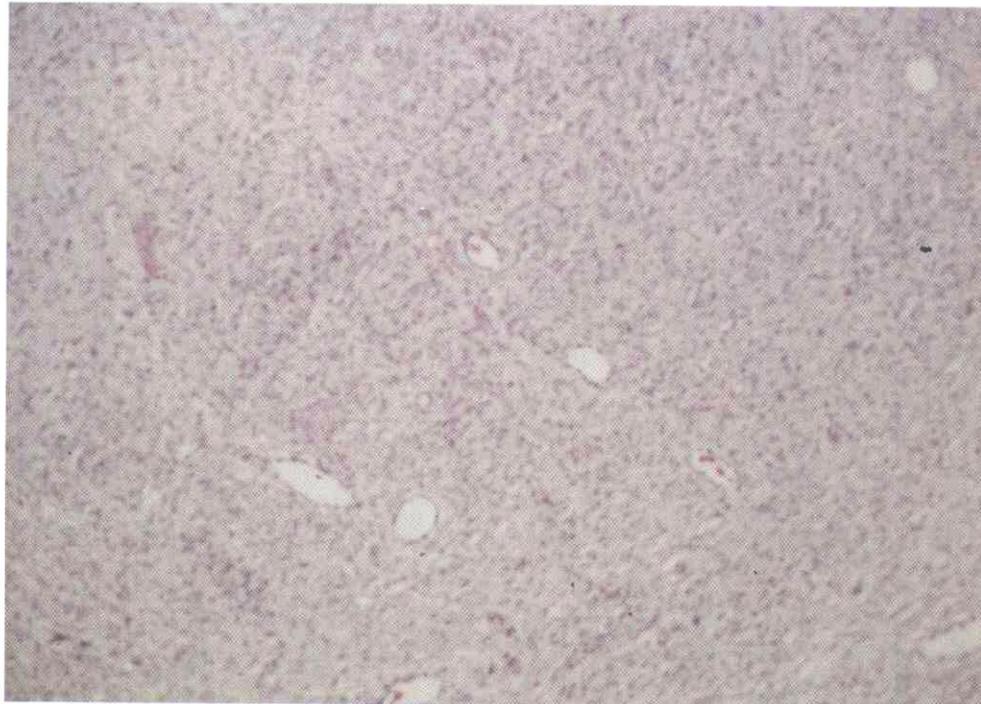


Fig. 15. Proliferación de células de Schwann, fibroblastos y fibrillas nerviosas formando haces y cordones que se disponen en diversas direcciones.

geno normal y de las fibras elásticas, lo que explica la abertura palpable de la piel.

Inmersos entre las fibras conjuntivas y nerviosas puede verse abundante cantidad de núcleos ovalados o fusiformes de tamaño bastante uniforme y sin atipias, mezcla de células de Schwann y de fibroblastos. A veces se disponen en hileras paralelas, pero al contrario que en el neurileno. Los cuerpos de Verocay son raros.

Con técnicas histoquímicas de colorante de Bodian o azul de metileno se demuestra la existencia de fibras nerviosas delgadas y largas por todo el tumor, con la técnica del nitrato de plata apreciamos las fibras reticulares como fibras onduladas, delgadas y laxas, y con la de Giemsa resalta la presencia de numerosos mastocitos.

Pueden encontrarse áreas de degeneración mucoide con núcleos en una substancia fundamental homogénea azul pálida, que se colorea metacromáticamente con el Giemsa (20).

Las lesiones pigmentadas maculares contienen por lo general un número normal de melanocitos, y la hiperpigmentación se debe a incremento de la síntesis de melanina, con presencia de mayor número de melanosomas con algunos de ellos gigantes en el interior de los melanocitos y queratinocitos circundantes (2).

Histogénesis. Por microscopía electrónica se establece que el componente celular de los neurofibromas es la célula de Schwann que tiene una membrana basal por fuera de su membrana plasmática, y contiene numerosos axones en el interior de su citoplasma. Entre ellas se aprecian fibras reticulares, o lo que es lo mismo fibras delgadas y jóvenes precursoras del colágeno, fabricadas por los fibroblastos endoneurales. El tumor es atravesado por haces nerviosos pequeños (26).

En las máculas café con leche se corrobora la presencia de melanosomas gigantes elipsoidales o esféricos, de mayor tamaño de lo normal. Recientemente Cicero y cols. realizan un estudio histoquímico y ultraestructural de la mácula cutánea hiperpigmentada (7), y en la epidermis aprecian pigmento melánico en la capa basal y en uno o dos estratos de queratinocitos por encima, con abundantes melanosomas localizados preferentemente alrededor del núcleo. Los macromelanosomas son incons-

tantes, y la melanina es de color café ocre. En la dermis se observa ricamente pigmentados por melanina a los histiocitos, por lo que son llamados melanófagos, y también cargados de un pigmento de naturaleza hemoderivada y lipofuscina. Al microscopio electrónico ven melanocitos normales, y queratinocitos con numerosos premelanosomas, lo que indica una alteración en la actividad del sistema pigmentario.

Los tumores nerviosos de otras localizaciones se componen de la misma forma, de mezclas de células de Schwann y fibroblastos, excepto los del nervio óptico que contienen astrocitos y fibroblastos. Ocasionalmente se observan ganglioneuromas típicos con células nerviosas bien diferenciadas.

En el neurofibroma estoriforme (6) se le ha descrito siempre en ausencia de NF.

DEGENERACION MALIGNA

Es rara, entre un dos y un cinco por ciento de tumores. En una serie de 678 pacientes se observó en veintidós casos (11), y sólo dos veces fueron transformación maligna de neurofibromas cutáneos. Ocurre más a menudo en los neuromas del S.N.C. o de los troncos nerviosos (25); un crecimiento extraordinariamente rápido puede ser orientativo.

Los caracteres histopatológicos son de fibrosarcomas más o menos anaplásicos, con núcleos atípicos y nucleolos prominentes, o de neurileno-mas malignos con núcleos en empalizada en el S.N. periférico. En el S.N.C. son más frecuentes los astrocitomas, glioblastomas, y los meningiomas malignos, con las características microscópicas respectivas.

Recientemente Clemente Valencia y cols. refieren un neurofibrosarcoma mediastínico con imágenes radiográficas de condensación a nivel del vértice pulmonar derecho desarrollado en mujer afecta de NF (8). Malignizaciones pueden preentarse en cualquier órgano afectado por la enfermedad, con predominio de los sarcomatosos sin rasgos diferenciales a los de otro origen. Una de nuestras enfermas había sufrido extirpación mamaria por neoplasia (Fig. 5).

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es fundamentalmente clínico y fácil ante la presencia de las típicas "manchas café con leche", neurofibromas y antecedentes familiares de NF. En la infancia se plantean problemas

antes de la aparición de los neurofibromas, y en los casos de neurofibromas acústicos bilaterales y otros schwannomas craneanos o raquídeos con pocas y dispersas lesiones cutáneas, pues éstos tienden a acompañarse de menor afectación dérmica.

En los niños con escasas manifestaciones típicas o con neuromas plexiiformes, debilidad muscular por compromiso nervioso y anomalías del hueso subyacente puede confundirse con otros síndromes o tumores. Son orientativos en ciertos casos la historia familiar, la demostración de quistes óseos, la presencia de neuromas acústicos o de gliomas ópticos, u otros del S.N.C. o periférico, debilidad mental, pubertad precoz, y la ulterior evolución que si desarrolla signos cutáneos facilita el diagnóstico. Ante un síndrome neurológico con hidrocefalia, retardo mental, sordera bilateral, etc., debe investigarse la existencia de neurofibromas y máculas pigmentadas cutáneas orientativas hacia el diagnóstico de NF.

La biopsia de un neurofibroma o de una mácula hiperpigmentada con presencia de melanosomas gigantes, si es que los hubiese, contribuyen positivamente al diagnóstico. Estos últimos faltan en el síndrome de Albright (2), y en las manchas café con leche que se encuentran ocasionalmente en las personas normales tampoco se hallan macromelanosomas (13 bis).

EVOLUCION Y PRONOSTICO

El curso de la enfermedad es imprevisible, y casos leves en un momento determinado pueden presentar tumores cerebrales o transformación maligna.

Una característica común de todos los enfermos con NF es su tendencia al progreso. Hay pocas o ninguna lesión al nacer y a partir de la niñez y adolescencia las lesiones cutáneas hiperpigmentadas y los tumores de cualquier localización, especialmente en la piel, crecen en tamaño y aumentan en número, y a los cincuenta años hay centenares de tumores sesiles o pedunculados, incluso afectando a manos y pies.

Ninguna de las manifestaciones clínicas repasadas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y sólo la degeneración maligna y la participación del S.N.C. hacen que el índice de mortalidad sea mayor que en la población normal. Se estima en un 5 a un 10 por ciento el porcentaje de manifestaciones asociadas con compromiso vital por tumores intracraniales o neoplasias malignas, si

bien suelen ocurrir en la etapa adulta.

Miller y Hall dicen que niños nacidos de madres afectas de NF tienen mayor gravedad que los niños engendrados por padres afectos o en pacientes de mutaciones espontáneas. Riccardi no está en absoluto de acuerdo.

CONSEJO GENETICO

Debe aconsejarse a los sujetos afectados de NF que no tengan hijos, al tratarse de una enfermedad genética autosómica dominante, con un riesgo de padecerlo los hijos del 50 por ciento; no obstante, parece que tienen la fertilidad disminuida, sobre todo los hombres. No es posible el diagnóstico prenatal una vez producida la fecundación de momento, y hay que esperar hasta el nacimiento y posterior evaluación. Para un pariente en primer grado de un paciente de NF, sin signos clínicos sospechosos de padecer la enfermedad, no existe mayor riesgo que en el resto de la población general.

De acuerdo con Hashimoto (14) de 182 casos de búsqueda de consejo genético en genodermatosis, el 8 por ciento corresponde a la enf. de von Recklinghausen, siendo más frecuente la inquietud ante casos de labio leporino y paladar hendido, nevo pigmentario y psoriasis que de la propia NF. En esta estadística la estimación del riesgo de recurrencia fue imposible en el 3 por ciento de las consultas genéticas, aproximada en el 54 por ciento y exacta en el 43 por ciento. La evaluación defectuosa era debida a insuficiencia de datos genéticos disponibles (frecuencia portadora, tasa de penetración, etc.). Se deduce que en la NF es muy importante el consejo genético para prevenir la enfermedad, si bien el posible implicado consulta durante la gestión y no antes.

TRATAMIENTO

Los neurofibromas cutáneos son imposibles de extirpar por su elevado número, y sólo debe hacerse con aquéllos que desfiguran u ocasionan problemas funcionales, o ante la sospecha fundada de malignización. En las demás localizaciones no cutáneas se extirparán si condicionan riesgo vital por comprimir estructuras próximas, por su naturaleza maligna. Por crecimiento progresivo se hace

necesaria la intervención quirúrgica sobre todo en los neuromas de localización en occipucio, retrofaringea, cervical, mediastínica y ubicaciones paraespinales.

La radioterapia es ineficaz.

Si hay neurofibromas plexiformes en la cabeza deben ser extirpados mediante técnicas de Cirugía Plástica y Reparadora, pero pueden quedar secuelas funcionales con parálisis persistente si se afecta a los nervios craneales. Por otra parte, los tumores intracraneales se extirparán cuando empiecen a dar síntomas de hipertensión intracraneal. Técnicas de isótopos radiactivos, TAC, RNM, y neuromonografía ayudarán a la correcta ubicación de los tumores en el S.N.C. para su ulterior extirpación por los neurocirujanos especializados.

Para las manifestaciones asociadas (cefalea, prurito, etc.) tan sólo contamos con el tratamiento sintomático como analgésicos, antihistamínicos, anticonvulsivantes, etc...; es imprescindible el apoyo psicológico, incluso atención psiquiátrica, pues debido a falsos conceptos vertidos en ocasiones en obras literarias, hacen sentir a estos enfermos infelices y apesadumbrados, requiriendo de nuestro continuo apoyo y consejo, y del tratamiento especializado de los trastornos auditivos, del lenguaje, de la visión, etc..., para conseguir su plena integración social. No son útiles los oligoelementos o vitaminas.

Los neurofibromas traumatizados o irritados constantemente deben ser excindidos en plan preventivo de malignidades, si bien la cirugía y fenómenos posteriores de cicatrización también podrían exponer a la ulterior aparición de neoplasias malignas, fenómeno poco probable.

Los pacientes de NF deben ser controlados cada 6 a 9 meses por equipos especializados, con especial atención a problemas nuevos, incipientes o en curso evolutivo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La NF es una entidad nosológica perfectamente delimitada dada su relativa frecuencia, donde las mayores incógnitas permanecen en los aspectos patogénicos, al haberse localizado recientemente el gen del cromosoma 17 que origina la enfermedad, con las consabidas repercusiones en el S.N., piel, esqueleto, etc.

Tiene notable importancia reconocer todos los órganos internos posiblemente implicados, llegar a un rápido diagnóstico precoz y facilitar el tratamiento oportuno cuando sea necesario para evitar complicaciones.

La malignización ensombrece el pronóstico de la enfermedad, y hay labilidad para desarrollar neoplasias atípicas.

Pasamos revista a las manifestaciones típicas de la enfermedad que hacen factible el diagnóstico, y como hechos distintivos en nuestros pacientes a los que pertenece la iconografía acompañante hemos apreciado caries graves con malposiciones dentarias, deformidades osteoesqueléticas con hundimiento craneal, dolicocefalia, talla baja con desproporción entre los diversos segmentos corporales, dedos supernumerarios, oncodistrofias, mayor presencia de nevi pigmentocelulares, disnea, antecedentes de convulsiones, cefaleas y otalgias intensas que cedieron espontáneamente, hiperpigmentación difusa e hipertricosis malar, C.I. bajo según la escala de Wais con dificultad para realizar la historia clínica al mostrarse tímidos y recelosos, junto con un enfermo de NF con piel como "de zapa" en la región lumbosacra, signo de la esclerosis tuberosa de Pringle-Bourneville, sin ostentar otros datos de esta última enfermedad, manteniéndose la incógnita sobre las posibles conexiones entre las diversas facomatosis, fenómeno nunca suficientemente comprendido o explicado.

Sólo uno de nuestros cuatro casos no tenía antecedentes familiares, y, por lo tanto, debido a posible mutación.

El estudio pormenorizado de los nuevos casos irá proporcionando aportaciones interesantes al tema presente, que a pesar de su frecuencia no cuenta con suficientes descripciones, quizás debido al relativo fácil diagnóstico de las formas características. Observamos que la mala prensa de que goza este proceso no siempre es cierta ni justa, y la afectación interna grave, malignización y deformidades monstruosas son la excepción, en contra de lo que cuenta la literatura de ficción. Así se angustia y hace temer por su vida a estos pacientes, pero es indiscutible la lenta progresión de los tumores con pronóstico vital a largo plazo superponible o mejor que el de las demás facomatosis, con algunos casos en las edades avanzadas con numerosísimos neurofibromas, a pesar de lo cual pueden desarrollar una actividad prácticamente normal. Un buen control evitará las posibles complicaciones y adversidades y son inexcusables las revisiones periódicas por personal médico especializado.

Un correcto consejo genético facilitará la prevención de los casos familiares, que como en otras enfermedades de herencia autosómica

dominante supone un riesgo del 50 por ciento del nacimiento de hijos afectados de NF.

Debe buscarse concienzudamente la afectación ocular (facomas) y de los diversos órganos internos, para lo que expusimos la pauta que debe seguirse, pues es de gran trascendencia conocer las manifestaciones de las distintas facomatosis en la primera infancia y pubertad, donde se dificulta el diagnóstico temprano por la escasez de síntomas y signos

(máculas hiperpigmentadas en la NF, hipocromías en hoja de Fresno en la esclerosis tuberosa, etc.), pero cuyo examen y reconocimiento detallado puede resultar demostrativo para no tener que esperar la ulterior evolución que hará evidente y sencillo el diagnóstico definitivo.

La evaluación del enfermo obliga a medir el coeficiente o cociente intelectual, test psicológicos, E.E.G., examen otológico y audiografía. Es imprescindible el examen oftalmológico con lámpara de hendidura. Entre la exploración radiológica interesa especialmente el cráneo, agujeros ópticos y la columna vertebral; puede ser necesario practicar tomografías craneales y examinar los conductos auditivos internos, el área de las órbitas y

el quiasma óptico. Actualmente la tomografía axial computarizada (TAC), y la resonancia nuclear magnética (RNM), esta última en vías de expansión y con grandes perspectivas futuras, nos facilitan grandemente el estudio de estos enfermos, si bien no son asequibles a todos los Centros Médicos.

Puede interesar conocer los niveles de epinefrina y norepinefrina en la orina de 24 horas, para así detectar actividad sintetizadora de los tumores neurales.

Otros estudios dependen de los intereses particulares de cada caso, y deben tender a situar la enfermedad en su justo lugar mitigando las inquietudes excesivas y la carga psico-social que la NF conlleva.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ADAMS, R.D.: En *Dermatología en Medicina General*. Fitzpatrick y cols. 1239-1241. Panamericana. Buenos Aires. 1980.
- 2.—BENEDICT, P.H., SZABO, G., FITZPATRICK, T.B., and SINESI, S.J.: "Melanotic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis". *J.A.M.A.* 205. 618. 1968.
- 3.—CANALE D. et al.: "Neurologic manifestations of von Recklinghausen's disease of the nervous system". *Confin Neurol* 24. 359-403. 1964.
- 4.—CANALE, D. y BEHIN, J.: "Von Recklinghausen's neurofibromatosis in Handbook of Clinical Neurology". 132-162. North-Holland. Amsterdam. 1972.
- 5.—CARVELARO, A., VIGNALE, R., PEREIRA, P., y MACEDO, N.: "Neurofibromas múltiples de distribución zoniforme". *Med. Cut. Ibero-Latino-Americana*. Vol. XII. 413-416. 1984.
- 6.—CHOUVET, B., BRECHARD, J.L., HERMINER, C., FAURE, M. y THIVOLET, J.: "El neurofibroma estoriforme". *Arch. Anat. Cytol. Path.* 2. n.º 30. 1982.
- 7.—CICERO, R., GUARNERI, B., PANIZZA, E., y ZAPPALA, C.: "Estudio histoquímico y ultraestructural de la mácula café con leche en la enf. de von Recklinghausen". *Gior. Itsl. Derm.* 115. 199-212. 1982.
- 8.—CLEMENTE VALENCIANO, A.M., VALERÓN MARTEL, M.C., HENRÍQUEZ GÓMEZ-MANZANILLA, C., BAEZ MANERO, O., y HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, B.: "Neurofibromatosis con degeneración sarcomatosa". *Actas Dermosifiliográficas*. n.º 76. 34-35. 1985.
- 9.—CROWE, F.W. et al.: "A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis". Springfield Ill. Thomas. 1956.
- 10.—CROWE, F.W.: "Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis". *Ann. Intern. Med.* 61. 1145-1194. 1931.
- 11.—D'AGOSTINO, A.N., SOULE, E.H., and MILLER, R.H.: "Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease)". *Cancer*. 16. 1015. 1963.
- 12.—FARRERAS, P. y ROZMAN, C.: "Medicina Interna". Tomo II. 139-140. 8.ª Ed. Editorial Marín. S.A. 1974.
- 13.—FONSECA CAPDEVILA, E. y SOTO MELO, J.: "Tiempos Médicos". N.º 285. 33-42. 1985.
- 13 bis.—JOHNSON, B.L. and CHARNECO, D.R.: "Café au lait spots in neurofibromatosis and in normal individuals". *Arch. Derm.* 102. 442. 1970.
- 14.—HASHIMOTO y cols.: "Consejo Genético para las enfermedades cutáneas". *Dermatológica*. 167 (4). 197-203. 1983.
- 15.—HASLAM, R.H.A., y SHULMAN, K.: "Neurofibromatosis". En *Birth Defects Compendium* (2.ª Ed.). 760-769. 1979.
- 16.—HEALEY, F.H., and MEKELATOS, C.J.: "Pheochromocytoma and neurofibromatosis". *New Eng. J. Med.* n.º 258. 540. 1958.
- 17.—HUNT, J.C., y PUGH, D.G.: "Skeletal lesions in neurofibromatosis". *Radiology* 76. 1-7. 1961.
- 18.—KNIGHT, W.A., MURPHY, W.K., and GOTTIELS, J.A.: "Neurofibromatosis associated with malignant neurofibromas". *Arch. Dermat.* n.º 107. 747. 1973.
- 19.—LEVER, W.F., y SCHAUMBURG-LEVER, G.: "Histopatología de la piel" (5.ª Ed.). 559-562. Ed. Interamericana. 1979.
- 20.—NÜRNBERGER, F., and KORTING, G.W.: "Zum Vorkommen saurer Mucopolysaccharide in Neurofibromen und Neurofibrosarkomen". *Arch. klin. exp. Derm.* 235. 97. 1969.
- 21.—REED, R.J., FINE, R.M. and MELTZER, H.D.: "Palisaded encapsulated neuromas of the skin". *Arch. Derm.* N.º 106. 865. 1972.
- 22.—RICCARDI, V.M.: "Neurofibromatosis de von Recklinghausen". Biblioteca Médica Lasa. Vol. I.º, n.º5. 1982.
- 23.—RICCARDI, V.M.: "Von Recklinghausen Neurofibromatosis". *N. Engl. J. Med.* 305. 1617-1627. 1981.
- 24.—ROOK, A.: "Genetic in Dermatology". En *Textbook of Dermatology* I. Rook, A., Wilkinson, D.S., and Ebling F.J.C. 97-139. Third Ed. Blackwell Oxford. 1979.
- 25.—UNDEUTSCH, W.: "Zum Problem der malignen Entartung der neurofibromatosis Recklinghausen". *Derm. Wschr.* 136. 1145. 1957.
- 26.—WAGGENER, J.D.: "Ultrastructure of benign peripheral nerve sheath tumors". *Cancer* n.º 19. 699. 1966.
- 27.—WINKELMANN, R.K., and JOHNSON, L.A.: "Cholinesterase in neurofibromas". *Arch. Derm.* (Chicago). 85. 106-114. Jan. 1962.
- 28.—YAKOVLEV, P.I., GUTHRIE, R.H.: "Congenital Ectodermoses (neurocutaneous syndromes) in epileptic patients". *Arch. Neurol. Psychiat.* 26. 1142-1143. 1964.