

Original

Neurofibromatosis tipo 1 (von Recklinghausen). A propósito de una casuística pediátrica

R. PALENCIA, R. NIETO, P. BAHILLO, M^a BLANCO, M^a ESCORIAL

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid

RESUMEN

Objetivos. Analizar la clínica y radiología de pacientes pediátricos afectados de NF 1.

Pacientes y métodos. Se estudian 33 pacientes diagnosticados de NF1 según los criterios del NIH.

Resultados. Existe predominio - no significativo- de las mujeres. 28 pacientes (85%) presentan antecedentes familiares. Las manchas color café con leche son de presentación constante, asociadas a efélides en el 48,5% . El 36,4% presentaban fibromas, que eran plexiformes en el 15,5%; la escoliosis se observó en el 33,3% y el 3% mostraban pseudoartrosis y una hemihipertrofia facial. El 9% tenía retraso psicomotor, el 30% cefalea, el 9% crisis convulsivas, el 6% hiperactividad y el 3% temblor. La presencia de tumores se evidenció en el 12% y de UBOs en el 45% de los casos estudiados con RM.

Conclusiones. La NF1 afecta a todos los órganos y, por su carácter evolutivo, obliga a efectuar controles periódicos. Las manchas de color café con leche son una manifestación constante, por lo que su presencia en un lactante debe alertar al pediatra para la búsqueda de otras manifestaciones de la enfermedad. La radiología mostró tumores intracraneales en el 12% de los pacientes y los UBOs se evidenciaron en el 45% de los que fueron estudiados con RM encefálica.

Palabras clave. Neurofibromatosis 1; Enfermedad de Recklinghausen; Manchas café con leche; Fibromas.

ABSTRACT

Objectives. To examine clinical and radiological manifestations in a group of pediatric patients suffering from NF1.

Patients and methods. Thirty-three patients with a diagnosis of NF1 according to NIH criteria underwent clinical and radiological assessments.

Results. In this group, female patients predominate over male patients (difference non-significant). Twenty-eight patients (85%) had a positive family history - 71% in the maternal line, 39% in the paternal line and 7% in both. Café-au-lait spots were present in every case (100%), associated with ephelides in 48.5% of the patients. Fibromas were present in 36.4% of the cases, being plexiform in 15.5%; scoliosis was observed in 33.3%, and 3% of the cases showed pseudoarthrosis and facial hemihypertrophy. Nine percent of patients had a psychomotor retardation, 30% headache, 9% seizures, 6% hyperactivity and 3% tremor. Brain neuroradiology allowed to detect the presence of tumors in 12% of the cases and UBOs (high signal intensity foci) in 45% of the cases studied with this technique; 2 patients had an arachnoidal cyst and 1 showed hydrocephaly.

Conclusions. NF1 can affect all the organs and, due to its evolutive nature and the possibility of development of new manifestations, periodical assessments are mandatory. Café-au-lait spots are a constant manifestation with an early onset; that is why, their presence in an infant should alert

Correspondencia: R. Palencia. Colón 8-4º A. 47005 Valladolid. palenciar@usuarios.retecal.es

Recibido: Agosto 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

TABLA I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NF1⁽⁴⁾

Dos o más de las siguientes manifestaciones:	
-	Seis o más manchas café con leche de 5 mm de diámetro antes de la pubertad y de 15 mm después.
-	Pecas en regiones axilares o inguinales.
-	Glioma óptico.
-	Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme.
-	Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas de iris).
-	Lesión ósea (displasia esfenoidal, adelgazamiento de la corteza de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella).
-	Un pariente de primer grado con neurofibromatosis.

the pediatrician to search for other more relevant signs. Neuro-radiology showed intracranial tumors in 12% of our patients and UBOs were observed in 45% of those examined by brain RM.

Key words. Neurofibromatosis 1; Recklinghausen's disease; Café-au-lait spots; Fibromas.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es el más frecuente de los síndromes neurocutáneos y se presenta en 1/3.000 nacimientos⁽¹⁾. Se transmite con herencia autosómica dominante, con expresividad y penetrancia variables; el 50% de los casos son esporádicos y sin historia familiar⁽²⁾ y se ha descrito en casi todos los grupos étnicos⁽³⁾.

Aportamos nuestra casuística, analizando sus manifestaciones y discutiendo los hallazgos con otros publicados en la literatura.

PACIENTES Y MÉTODOS

La muestra está formada por 33 pacientes diagnosticados de NF1 según los criterios del NIH⁽⁴⁾ (Tabla I).

RESULTADOS

Los hallazgos más destacados se recogen en la tabla II. En la distribución por sexo existe un predominio, si bien no

TABLA II. PRINCIPALES HALLAZGOS EN NUESTROS PACIENTES

	Nº pacientes	%
Sexo		
Varones	13	39,3
Mujeres	20	60,6
Antecedentes familiares		
Positivos	28	84,8
Negativos	5	15,2
Manchas café con leche		
Número:		
> 20	19	57,5
10-20	2	6
6-10	10	30,3
Tamaño:		
> 15 mm	27	81,8
< 15 mm	6	18,8
Efelides		
Presentes	16	48,5
Ausentes	17	51,5
Fibromas		
Presentes	12	36,4
Ausentes	21	63,6
Otros hallazgos		
Escoliosis	11	33,3
Macrocefalia	17	51,5
Neurofibroma plexiforme	5	15,5
Hipocrecimiento	5	15,5
Pseudoartrosis	1	3
Hipertrofia parcial	26	
Neurorradiología		
TC craneal	12	36,3
RM	20	60,6
Tumor	4	12,1
Quiste aracnoideo	2	6
Focos de hiperseñal (UBOs)	9/20	45

significativo, de las mujeres (20 casos, 61%) frente a los varones (13 casos, 39%). En 28 pacientes (85%) se recogen antecedentes de la enfermedad en los progenitores: en 20 (71%) por parte materna, en 11 (39%) por la paterna y en 2 casos (7%) en ambas ramas.

Las manchas color café con leche se observan en el 100% de los casos y existe constancia de su presencia al nacimiento en 23 (69,7%). En 16 pacientes (48,5%) se asociaban efélides y el 58% presentan más de 20 manchas, de tamaño variable.

Los fibromas se evidenciaron en el 36,4% y los neurofibromas plexiformes en el 15,5%. El 51,5% de los pacientes

TABLA III. ALGUNOS TRASTORNOS GENÉTICOS, ADEMÁS DE LA NF 1, QUE MUESTRAN MANCHAS CAFÉ CON LECHE

Trastorno	Herencia	Locus/gen/proteína	Clínica
S. MacCune Albright	Esporádica. Rara A.D.	20q13.2/GNAS1	Fibromas óseos múltiples, pubertad precoz, trastornos endocrinológicos
Esclerosis tuberosa	A.D.	9q34/TSC1/hamartina 16p13.3/TSC2/tuberina	Manifestaciones cutáneas, neurológicas, viscerales
Anemia de Fanconi	A.R.	16q24/FANCA 9q22.3/FANCC 3p26-p22/FANCD 6p22-21/FANCE 11p15/FANCF 9p13/FANCG	Anemia aplásica, retraso mental, riesgo de tumores, malformaciones
S. de Bloom	A.R.	15q26.1	Talla baja de inicio prenatal, hipoplasia malar, telangiectasias faciales, riesgo de tumores
Ataxia telangiectasia	A.R.	11q22.3/ATM	Telangiectasias conjuntivales auriculares, ataxia, inmunodeficiencia, riesgo de tumores
Lentiginosis (S. Leopard)	A.D.	¿?	Lentigos múltiples, estenosis pulmonar, hipertelorismo, hipoacusia neurosensorial
S. Silver-Russell	Esporádico. Rara vez A.D.	¿7; 17q25?	Talla baja de inicio prenatal, asimetría corporal, clinodactilia 5º dedo, cara triangular
S. Bannayan-Riley-Ruvalcaba	A.D.	10q23.3/PTEN	Peso alto al nacer, macrocefalia, poliposis de colon, hemangiomas subcutáneos
Neoplasias endocrinológicas múltiples tipo 2b	A.D.	10q11.2/RET	Neuromas mucosos, carcinoma tiroideo, feocromocitoma, adenoma paratiroideo

presentaban macrocefalia, el 33,3% escoliosis y la pseudoartrosis y una hemihipertrofia facial se encontraron en el 3%. Tres pacientes (9%) mostraron retraso psicomotor y 10 (30%) cefalea. Otras manifestaciones fueron crisis convulsivas (9%), hiperactividad (6%), y temblor (3%).

La neurorradiología encefálica permitió detectar la presencia de tumores en el 12% y de UBOs (focos de hiperseñal) en el 45% de los casos estudiados con esta técnica; 2 pacientes asociaban quiste aracnoideo y uno presentaba hidrocefalia.

DISCUSIÓN

La NF1 es un trastorno de herencia autosómica dominante, cuyo gen se localiza en 17q11.2⁽⁵⁻⁸⁾, con 300 kb y al menos 60 exones y codifica una secuencia de una proteína, la neurofibromina, de 250 kb que se relaciona con GTP-*asas* activantes de proteínas (GAP)^(9, 10). Se piensa⁽¹¹⁾ que el gen de la NF1 es un supresor tumoral que controla la proliferación, diferenciación e interacción celular.

Se refiere⁽²⁾ que el 50% de los casos son esporádicos, en relación con nuevas mutaciones y, por ello, sin antecedentes familiares. En nuestra serie predominan los casos familiares, que alcanzan el 85%, y destaca la transmisión por vía materna. Sólo el 15% son esporádicos.

Las manchas café con leche suelen ser el primer signo de la enfermedad, con evidencia ya al nacimiento (lo que se ha constatado en , al menos, el 69,7% de nuestros pacientes); su presencia es constante⁽¹²⁾, como se confirma en nuestra casuística, en la que aparecen en el 100% de los enfermos. El tamaño es variable, pero la mayoría tienen entre 1 y 3 cm, con forma oval, de color uniforme, de bordes nítidos y bien definidos. Con presentación aislada las manchas de color café con leche son frecuentes en la población general, pero si son múltiples pueden relacionarse, además de con NF1, con otras diversas enfermedades (Tabla III).

Los neurofibromas cutáneos no se manifiestan habitualmente hasta la preadolescencia. Están presentes en el 20% de los pacientes a los 10 años y en más del 90% en los adultos. En nuestra casuística se recogen en el 36,4%, lo que, teniendo en cuenta que se trata de una serie pediátrica, es



Figura 1. Neurofibromas en la espalda de paciente con NF1.

un porcentaje que supera los promedios de la literatura (Fig. 1). Cuando los neurofibromas afectan a la zona inervada por una rama o por un plexo se denominan neurofibromas plexiformes, los cuales aparecen en el 15,5% de nuestros pacientes; son de naturaleza benigna aunque pueden originar un compromiso funcional y estético; los palpebrales pueden asociarse a gliomas del nervio óptico y estenosis del acueducto de Silvio⁽¹³⁾ y en el 2-3% de los casos se malignizan –aunque esta evolución es excepcional en las edades tempranas de la vida– y para detectar esta evolución es útil el uso de PET con ¹⁸fluorodeoxiglucosa⁽¹⁴⁾. A veces se localizan junto al canal raquídeo (neurofibromas paraespinales) y pueden originar compresiones medulares⁽¹⁵⁾ y dilatación del agujero de conjunción (Fig. 2).

Los tumores encefálicos (Fig. 3) se presentan en el 5-10% de los pacientes –en nuestra serie aparecen en el 12%–, en



Figura 2. Neurofibromas de raíces vertebrales.

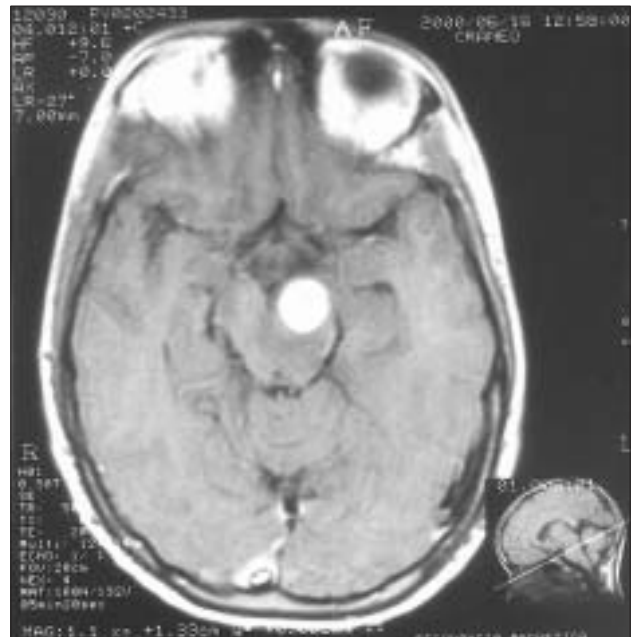


Figura 3. Tumor en tronco del encéfalo.

especial durante la primera década de vida, con localización muy diversa⁽¹⁶⁾. Suelen ser astrocitomas pilocíticos de naturaleza benigna, si bien se han descrito otros como meduloblastomas⁽¹⁷⁾, meningiomas⁽¹⁸⁾ –su presencia en un niño obliga a descartar NF1–. A veces los tumores intracraneales son múltiples⁽¹⁹⁾.



Figura 4. Escoliosis con cicatrices de intervenciones quirúrgicas en paciente con NF1.

Los gliomas ópticos son los tumores más frecuentes del SNC y están presentes en el 15-20% de los casos^(13,20,21) con aparición en pacientes jóvenes⁽²²⁾. Los más frecuentes son los gliomas del nervio óptico, pero también pueden afectar al quiasma y al hipotálamo; en ocasiones son un hallazgo en el control rutinario de un pacientes con NF1, pero pueden manifestarse con disminución de la agudeza visual, nistagmus, escotomas, proptosis, estrabismo, atrofia óptica, cefalea, etc. La mayoría son astrocitomas piolocíticos benignos⁽²³⁾ y sólo una mínima parte tienen malignidad, por lo que no deben tratarse de forma rutinaria todos ellos⁽²⁴⁾.

Se ha descrito la aparición de tumores de otras localizaciones: tumor de Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma, rabdomioma testicular, leucemias, etc.^(16, 25), aunque no los hemos encontrado en nuestros pacientes.



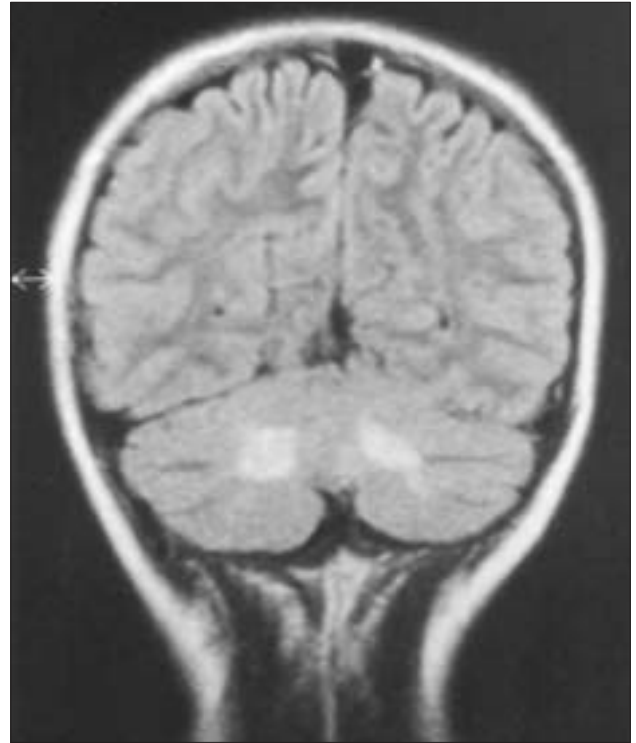
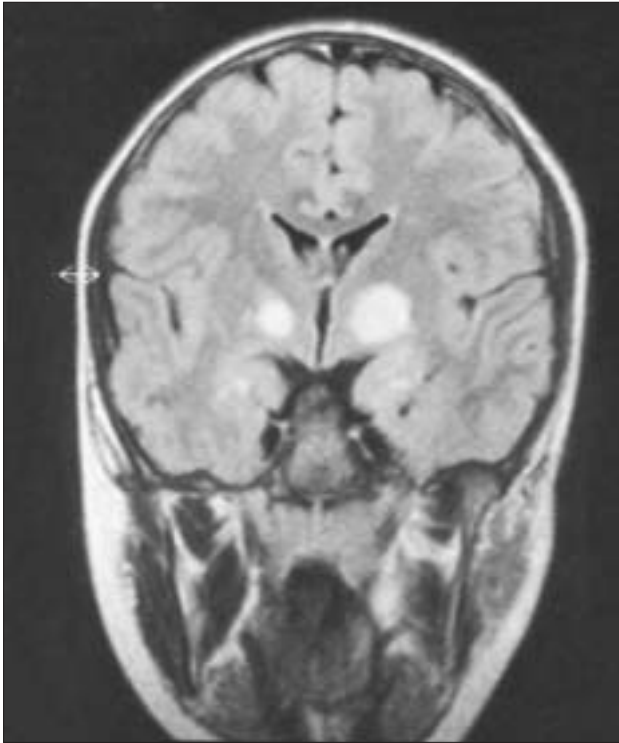
Figura 5. Hipertrofia local en NF1.

Los hamartomas de iris (nódulos de Lisch) son difíciles de constatar en los primeros años y son asintomáticos; dado que no se ven en personas sanas, se consideran patognomónicos de NF1. No los hemos buscado sistemáticamente en nuestros pacientes.

Entre las alteraciones esqueléticas destaca la cifoescoliosis, cuyo origen se relaciona con una degeneración de los cuerpos vertebrales. Aparece en porcentajes diversos, desde el 6%⁽²⁶⁾, 10%⁽²⁷⁾ hasta el 20%. Encontramos una mayor presencia de este hallazgo, ya que aparece en un tercio de nuestros pacientes (Fig. 4).

En un 3% de los casos observamos pseudoartrosis de tibia, porcentaje similar al de hemihipertrofia local o gigantismo parcial (Fig. 5). No hemos encontrado casos con ausencia congénita del ala del esfenoides que origina un exoftalmos pulsátil (el no pulsátil debe hacer pensar en un glioma óptico)⁽²⁸⁾.

Se describen, asimismo, en los pacientes con NF1 trastornos del aprendizaje y del comportamiento (6% de nuestros casos), crisis convulsivas (6%). La cefalea no puede considerarse una manifestación específica de la NF1, pero sí se



Figuras 6 y 7. Focos de hiperseñal (UBO).

destaca su presencia en estos enfermos y se encuentra en el 30% de nuestros pacientes. Otras posibles manifestaciones⁽²⁹⁾ son parálisis facial, trastornos endocrinológicos, hipertensión arterial (en relación con factores diversos: estenosis de la arteria renal, feocromocitoma, coartación de aorta)⁽³⁰⁻³²⁾, estreñimiento, alteraciones vasculares, que obligan a un seguimiento cercano del paciente, realizando controles periódicos para detectar precozmente cualquiera de estas complicaciones.

Los estudios con RM muestran, junto a posibles lesiones tumorales o displasia, la presencia de focos brillantes denominados UBO (*Unidentified Bright Objects*) (Figs. 6 y 7), en especial en hemisferios, *globus pallidus* y cerebelo; disminuyen con el paso del tiempo⁽³³⁾. No hemos encontrado casos con estenosis de acueducto, que para algunos autores^(26,34,35) se evidencia en el 6% de los menores de 16 años.

Una muy completa actualización sobre el tema la puede encontrar el lector interesado en monografías específicas, algunas⁽³⁶⁾ publicadas en nuestro país.

CONCLUSIONES

En nuestra serie se observa un predominio, si bien no significativo, del sexo femenino, con transmisión más frecuente por la rama materna.

La NF1 puede afectar a todos los órganos y por su carácter evolutivo, con posibilidad de aparición de nuevas manifestaciones, obliga a efectuar controles periódicos.

Las manchas de color café con leche, son una manifestación constante y de aparición muy precoz, por lo que su presencia en un lactante debe alertar al pediatra para la búsqueda de otras manifestaciones más trascendentes.

La neurorradiología mostró tumores intracraneales en el 12% de los pacientes y los UBOs se evidenciaron en el 45% de los que fueron estudiados con RM encefálica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627.

2. Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses? *Lancet* 1999;**353**:1114-1116.
3. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type I. *Am J Med Genet* 1999;**89**:1-6.
4. Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988; **45**:575-578.
5. Cawthon RM, Weiss R, Xu G, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990;**62**:193-201.
6. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF-1). *J Med Genet* 1996;**33**:1-17.
7. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990;**62**:187-192.
8. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type I neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF I patients. *Science* 1990;**249**:181-186.
9. Xu GO, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type I gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;**62**:599-608.
10. Gutmann DH, Collins FS. Recent progress toward understanding the molecular biology of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Ann Neurol* 1992;**31**:555-556.
11. The I, Murthy AE, Hanningan GE, Jakobi LB, Menon AG, Gusella JF, et al. Neurofibromatosis type I gene mutations in neuroblastoma. *Nat Cienc* 1993;**3**:62-66.
12. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis 1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989;**143**:717-719.
13. Pascual Castroviejo I, Martínez Bermejo A, López Martín V, Roche C, Pascual Pascual SI. Optic gliomas in neurofibromatosis type I (NF1). Presentation of 31 cases. *Neurología* 1994;**9**:173-177.
14. Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ, Hughes RAC, Smith MA, Cronin BF, et al. Evaluation of 18fluorodeoxyglucose emission tomography (18FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumors arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;**68**:353-357.
15. Carod Artal FJ, Melo M, Tavares da Silva R, Rizzo I, Vázquez C, Brenner C. Neurofibromatosis tipo I manifestada como mielopatía cervical progresiva. Primer caso descrito en los indios kaxinawa. *Rev Neurol* 2000;**31**:307-310.
16. Pascual Castroviejo I, López Martín V, Tendero A, Martínez Bermejo A, López Terradas JM, Roche MC, et al. Epidemiología y experiencia personal de los trastornos neuroectodérmicos. En: Pascual Castroviejo I, ed. Trastornos neuroectodérmicos. Barcelona: Prous; 1989. p. 1-71.
17. Robles Cascallar P, Contra Gómez T, Martín Ramos N, Scaglione Ríos C, Madero López L. Asociación de neurofibromatosis tipo I y meduloblastoma. *An Esp Pediatr* 1992;**37**:57-58.
18. Deen HG, Scheithauer BW, Ebersold MJ. Clinical and pathological study of meningiomas in the first two decades of life. *J Neurosurg* 1982;**56**:317-325.
19. Pou Serradell A, Balaguer Martínez E, Pascual Calvet J. Neurofibromatosis y tumores múltiples intracraneales e intrarraquídeos. *Rev Esp Neurol* 1987;**2**:93-98.
20. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Sterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type I. *J Pediatr* 1989;**114**: 788-792.
21. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 1994;**125**:63-66.
22. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *An Neurol* 1997;**41**:143-149.
23. Borit A, Richardson P jr. The biological and clinical behaviour of pilocytic astrocytomas of the optic pathways. *Brain* 1982;**105**: 161-187.
24. Pascual Castroviejo I. Neurofibromatosis tipo I (NF I): peculiaridades y complicaciones. *Rev Neurol* 1996;**24**:1051-1055.
25. Trouillas P, Robert JM. Maladie de Recklinghausen et phacomatoses: des dysplasies néoplasiantes frappant le système APUD. *Nouv Press Méd* 1974; **3**(37):2399-2402.
26. Pascual Castroviejo I. Complications of neurofibromatosis type 1 in a series of 197 children. In: Fukuyama Y, Suzuki Y, Kamoshita S, Casaer P, eds. Fetal and Perinatal Neurology. Basel: Karger; 1992. p. 162-173.
27. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1992;**17**:244-248.
28. Delgado A, Martínez A, Santolaya JM^a. Neurofibromatosis. Enfermedad de von Recklinghausen. En: Delgado A, ed. Pediatría Clínica. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1997; **8**(4):154-169.
29. Palencia R, Martín M^aD. Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen). Estudio de una casuística. *Bol Pediatr* 1988; **29**:249-254.
30. Abarca Costalago M, Bello Nicolau I, Morales Cerdán JM, Gutiérrez Millet V. Fibrodisplasia de la arteria renal como causa de hipertensión en la neurofibromatosis de von Recklinghausen. *Med Clin* 1987;**89**(10):438-439.
31. Argente J, Aparicio JM, Gallego N, Gutiérrez C, Escribano G. Enfermedad de von Recklinghausen e hipertensión arterial por estenosis de la arteria renal. *Rev Esp Pediatr* 1984; **40**:55-58.
32. Castañón García-Alix M, Berga Fauria C, Ninot Sagrañes S, Mortera Pérez C. Neurofibromatosis como causa de hipertensión arterial en niños. *An Esp Pediatr* 1992;**37**:228-232.
33. Sevvick RJ, Barkovich AJ, Edwards MS, Koch T, Berg B, Lempert T. Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings. *Am J Roentgenol* 1992;**159**:171-175.
34. Fernández Jaén A, Calleja Pérez B, Pascual Castroviejo I, Baquero F, de Ceano M. La estenosis del acueducto de Silvio en la neurofibromatosis tipo I. A propósito de 12 casos. *Rev Neurol* 1996; **24**:1130.
35. Spadaro A, Ambrosio D, Moraci A, Albanese V. Non tumoral aqueductal stenosis in children affected by von Recklinghausen's disease. *Surg Neurol* 1986;**26**:487-495.
36. Pascual Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid: Fundación Once; 2001.