

## Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen). Estudio de una casuística

R. PALENCIA y M.<sup>a</sup> D. MARTÍN

**RESUMEN:** Se aportan los hallazgos en un grupo de 23 pacientes afectos de neurofibromatosis tipo I (enfermedad de von Recklinghausen), de los que 18 (78,26 %) tenían antecedentes familiares del mismo proceso. Junto a las manchas café con leche (100 %) destaca la presencia de tumoraciones de localización diversa: cerebrales (4,34 %), glioma óptico (4,34 %), tumoraciones plexidormes (8,68 %), neurofibromas de párpados (13,04 %). Otras manifestaciones incluyen: macrocefalia (30,43 %), retraso mental (26,08 %), hipotrofia póntero-estatural (21,7 % y 17,39 %, respectivamente), escoliosis (17,39 %), parálisis facial (8,69 %), hemihipertrofia facial 68,69 %), así como otras en menores porcentajes: pseudoartrosis de tibia, convulsiones, jaqueca. Se confirma el carácter sistémico del proceso, que puede comprometer a cualquiera de los tejidos del organismo, lo que justifica la necesidad de controlar regularmente a estos pacientes para descubrir precozmente cualquier posible manifestación oculta. **PALABRAS CLAVE:** NEUROFIBROMATOSIS TIPO I. ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN. FACOMATOSIS.

**NEUROFIBROMATOSIS (VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE). STUDY OF A CASUISTIC (SUMMARY).** The findings from a group of 23 patients with neurofibromatosis type I (Von Recklinghausen's disease) are reported. Eighteen cases (78,26 %) had a positive family history. Besides the «café-au-lait» spots (100 %), the authors emphasize the presence of tumors: brain tumors (3,34 %), optic glyoma (4,34 %), plexiform neuroma (8,68 %) and neurofibroma (13,04 %). Other clinical symptoms were: macrocephaly (30,43 %), mental retardation (26,08 %), weight and growth retardation (21,70 % and 17,39 %, respectively), scoliosis (17,39 %), facial palsy (8,69 %), facial hemihypertrophy (8,69 %) and some others in lower percentage: tibia pseudoarthrosis, convulsions and migraine. The systemic character of this disease is proved. It can affect to any tissue of organism, that justify the need of a close follow-up of these patients in order to precociously discover any possible hide manifestation. **KEY WORDS:** NEUROFIBROMATOSIS TYPE I. VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE. PHAKOMATOSES.

### INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen es la facomatosis más corriente en la práctica, presentándose en alrededor de 1/3.000 indivi-

duos; se transmite con carácter autosómico dominante (1), siendo su expresividad muy variada. Aportamos nuestra experiencia al respecto describiendo los hallazgos en nuestros pacientes y relacionándolos con los referidos en la literatura, confir-

mando que se trata de una afectación multisistémica en la que todos los órganos pueden estar comprometidos.

#### CASUÍSTICA

Está constituida por 23 pacientes de ambos sexos (13 mujeres —56,5 %— y 10 varones —43,5 %—) que presentaban manchas de color café leche, junto a otros hechos, siguiendo los criterios diagnósticos

admitidos (Tabla I) (2, 3) y cuyas principales manifestaciones se recogen en la Tabla II. En 18 pacientes (78,26 %) existían antecedentes de familiares afectos de neurofibromatosis. La edad de consulta osciló entre los 4m y los 13a 2m, siendo el motivo de la misma: manifestaciones cutáneas en 16 (69,56 %), cefalea en 1 (4,34 %), hipotrofia póntero-estatural en 2 (8,68 %), parálisis facial otros 2 y retraso psicointelectivo asimismo en 2.

TABLA I. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA NEUROFIBROMATOSIS

*Criterios de Crowe* (2): más de seis manchas café con leche de 1,5 cm.

*Criterios de Conference Statement* (3). Tener dos o más de las siguientes manifestaciones:

1. Seis o más manchas de color café con leche de más de 5 mm. de diámetro en los sujetos prepúberales o de más de 15 mm. en los postpúberales.
2. Dos o más neurofibromas de algún tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. «Pecas» en regiones axilar o inguinal.
4. Glioma óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas de iris).
6. Lesiones óseas como displasia esfenoidal o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis.
7. Un pariente en primer grado con neurofibromatosis, con los anteriores criterios.

TABLA II. MANIFESTACIONES CLINICAS EN NUESTROS PACIENTES

	N.º	%
<i>Manchas</i>		
— Café con leche	23	100
— Depigmentadas	2	8,69
<i>Tumorações</i>		
— Cerebrales	1	4,34
— Gliomas ópticos	1	4,34
— Plexiformes	2	8,68
— Neurofibromas párpados	3	13,04
— Molluscum pendulum	1	4,34
<i>Otras manifestaciones</i>		
— Macrocefalia	7	30,43
— Retraso mental	6	26,08
— Peso < P <sub>3</sub>	5	21,74
— Talla < P <sub>3</sub>	4	17,39
— Escoliosis	4	17,39
— Parálisis facial	2	8,69
— Hemihipertrofia facial	2	8,69
— Pseudoartrosis de tibia	1	4,34
— Convulsiones	1	4,34
— Jaqueca	1	4,34

## COMENTARIOS

La neurofibromatosis es una enfermedad de curso progresivo, siendo su expresividad clínica muy variada, en la que junto a manifestaciones básicas para el diagnóstico existen otras cuya presencia es menos constante analizando las principales en las páginas inmediatas.

1. *Manchas cutáneas.* Son la manifestación más frecuente y precoz, constatándose su aparición ya al nacimiento en la mayor parte de los casos. Habitualmente se trata de manchas de color café con leche, de tamaño variable (desde unos mm. a varios cm.) cuya distribución es generalizada (aunque menos en cara) (4); en las zonas axilares son de pocos mm. (pecas). Se ha señalado (5) que no tienen más importancia que la estética, sin que lleguen a presentar fenómenos degenerativos.

Ocasionalmente pueden observarse otras depigmentadas, como las habituales en la esclerosis de Bourneville.

2. *Tumores.* Los tumores del sistema nervioso central constituyen una grave complicación que se presenta en el 5-10 % de los casos, especialmente en la primera década de la vida (6). Los gliomas ópticos representan para Pascual Castroviejo y cols. (7) los más frecuentes, observados a veces en gemelos (7, 8); en nuestra serie los hemos apreciado sólo en un paciente (y asociado a un tumor cerebral). Destacan asimismo los astrocitomas (9) y los meningiomas (cuyo hallazgo en la edad pediátrica debe hacer sospechar una neurofibromatosis) (10).

La radiografía de agujeros ópticos, con ensanchamiento de éstos, permite el diagnóstico de dichos gliomas, cuya respuesta a la radioterapia es generalmente buena con largas remisiones e incluso curaciones (7); el hallazgo de una silla turca en omega evidencia la afectación quiasmática.

Con las técnicas más recientes (TAC, RNM) el diagnóstico de cualquier manifestación tumoral es todavía más evidente (Figs. 1 y 2).

En ocasiones los tumores intracraneales se asocian con otros de localización diversa: tumores múltiples intracraneales e intra-raquídeos (11), tumoraciones endocrinas (12). Las neoplasias, de cualquier localización, son más frecuentes en estos pacientes que en la población general. Junto a las ya mencionadas se citan el tumor de Wilms, leucemias, rabdomiosarcomas (5, 13, 15, 15, 16); otros tumores como feocromocitoma (17), neuroblastoma (7) han sido más excepcionalmente referidos.

Los neurofibromas casi siempre afectan a la piel pero pueden presentarse también en los nervios, vísceras y vasos sanguíneos (6); su morfología es diversa: proliferaciones pediculadas benignas (*molluscum pendulum*), neurinomas plexiformes y de párpados; aunque son benignos desde el punto de vista histológico, pueden ocasionar compromiso funcional y estético, con necesidad de tratamiento quirúrgico. La pubertad y el embarazo aumentan a veces su número y tamaño (18).

3. *Manifestaciones endocrinológicas.* Entre las descritas en estos pacientes se señalan: feocromocitomas, pubertad precoz (19, 20, 21), hiperparatiroidismo (22); por ello algunos autores (23) consideran a esta entidad como una displasia neoplasante del sistema APUD. En ninguno de nuestros pacientes hemos observado manifestaciones endocrinológicas salvo que el *hipocrecimiento*, constatado en 4 casos (17,39 %), tenga este origen, lo que si bien se sospecha, no está plenamente confirmado.

4. *Macrocefalia.* Se evidenció en 7 pacientes (30,43 %), siendo un hallazgo referido en la literatura (24), de comienzo postnatal y sin relación con la afectación

psíquica, epilepsia o trastornos del EEG (6); ocasionalmente aparece una asimetría cráneo-facial, pudiendo observarse una *hemihipertrofia* facial (dos casos en nuestra serie) que a veces es generalizada (25). La mandíbula es la parte del esqueleto cefálico más frecuentemente afectada (hipoplasia, pseudoquistes) (26).

cardio-respiratorio y neurológico. Asimismo se ha descrito en estos pacientes una luxación atlantoaxial (29).

#### 6. Otras manifestaciones

La pseudoartrosis, afectando especialmente a la tibia, se observa entre el 0,5-1 % de los pacientes con neurofibro-

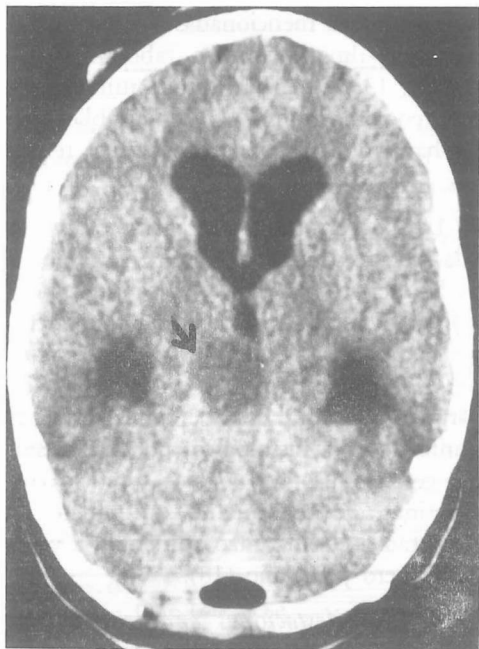


FIG. 1. Imagen de TAC cerebral mostrando una lesión tumoral en pacientes con neurofibromatosis

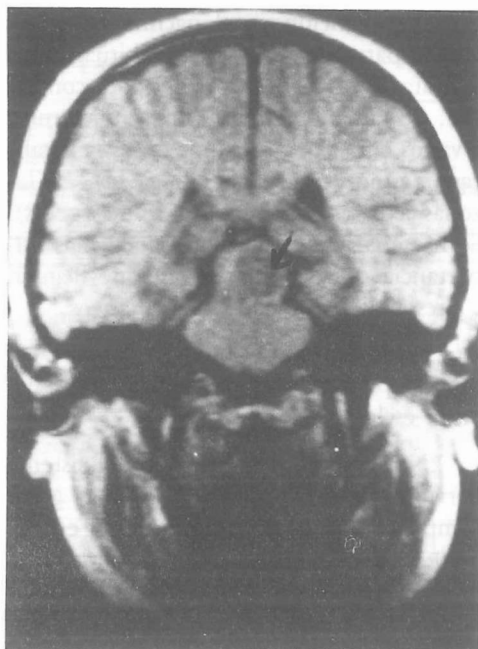


FIG. 2. Apariencia del mismo caso de la figura anterior con RNM

5. *Columna vertebral*. Su participación se traduce por cifoescoliosis de la que se dice que aparece en al menos el 2 % de estos pacientes (27, 28) aunque en algunas series se encuentra del 10 % (6) al 20 % (25) de los casos (nosotros la apreciamos en el 17,39 %); se afectan principalmente las vértebras cervicales bajas y torácicas altas, manifestándose el trastorno entre los 5-15 años. Si no se trata, el curso es progresivo originando un compromiso

matosis (30) (un caso en nuestra casuística), señalándose (31) que esta manifestación es más frecuente si la madre padece neurofibromatosis. En 2 pacientes (8,68 %) se observa parálisis facial y sólo uno presentó crisis convulsivas; el EEG mostró anomalías en el 45,45 % de los casos en que se efectuó. Hemos encontrado retraso psicointelectivo en el 26,08 %, cifra más próxima al 24 % de Fienman y Yakovac (25) que al 65,2 de Pascual Castroviejo y

cols. (7). La hipertensión arterial es otro de los hallazgos posibles en la neurofibromatosis, pudiendo relacionarse con dos causas específicas: estenosis de la arteria renal (32, 33, 34) o feocromocitoma. En ninguno de nuestros enfermos se constató este hecho. Los hamartomas pigmentados de iris (nódulos de Lisch) pueden observarse hasta en el 94 % de estos pacientes de más de 6 años de edad (35), pero son asintomáticos. La afectación digestiva puede originar hemorragias, obstrucciones, perforación, síndrome de malabsorción

(36, 37, 38). Entre un 30-40 % de los pacientes presentan trastornos del habla, que se interpretan en relación con una base neurológica (6).

Otros hallazgos incluyen: estenosis del acueducto de Silvio (7, 39), anomalías vasculares cerebrales (40), calcificaciones intracraneales (41), a veces en los plexos coroideos (42); con menos constancia se encuentran alteraciones del factor VIII (43), atrofia peronea o de la eminencia tenar (44), cardiopatía congénita (45) o sordera.

## BIBLIOGRAFIA

1. CROWE F. W.; SCHULL, W. J.; NEEL J. V.: *A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis*. Charles C. Thomas. Springfield, III, 1956.
2. CROWE, F. W.; SCHULL, W. J.: *Diagnostic importance of café-au lait spot in neurofibromatosis*. Arch. Int. Med. 1953; 91: 758-766.
3. Conference Statement. *Neurofibromatosis*. Arch. Neurol. 1988; 45: 575-578.
4. RICCARDI, V. M.: *Cutaneous manifestations of neurofibromatosis: cellular interaction, pigmentation and mast cells*. Birth Defects, 1981; 17: 129-145.
5. HOPE, D. G.; MULVIHILL, J. J.: *Malignancy in neurofibromatosis*. Adv. Neurol. 1981; 19: 33-56.
6. RICCARDI, V. M.: *Von Recklinghausen neurofibromatosis*. N. Engl. J. Med. 1981; 305: 1617-1627.
7. PASCUAL CASTROVIEJO, I.; CASAS FERNÁNDEZ, C.; LÓPEZ MARTÍN, V.: *Complicaciones y secuelas de la neurofibromatosis en el niño. A propósito de 46 casos patológicos*. An. Esp. Pediatr. 1976; 9: 290-299.
8. CRAWFORD, M. J.; BLACKLER, J. M. H.: *Optic gliomata affecting twins with neurofibromatosis*. Dev. Med. Child. Neurol. 1983; 25: 370-373.
9. PASCUAL CASTROVIEJO, I.; VÉLEZ, A.; CRUZ MEDINA, M.; VERDÚ, A.; VILLAREJO, F.; PÉREZ HIGUERAS, A.: *Neurofibromatosis y tumores del sistema nervioso central*. Neurología, 1986; 1: 6-10.
10. DEEN, H. G.; SCHEITHAUER, B. W.; EBERSOLD, M. J.: *Clinical and pathological study of meningiomas in the first two decades of life*. J. Neurosurg. 1982; 56: 317-325.
11. POU SERRADELL, A.; BALAGUER MARTÍNEZ, E.; PASCUAL CALVET, J.: *Neurofibromatosis y tumores del sistema nervioso central*. Neurología, 1986; 1: 6-10.
12. MARTÍN GONZÁLEZ, R.; ANDRÉS CELDÁ, R.; DÍAZ, F.; VILLANUEVA LORENTE, T.: *Neurofibromatosis, glioma del nervio óptico y tumoraciones endocrinas múltiples*. Med. Clin. 1988; 90: 433.
13. SANDS, M. J. McDONOUGH, M. T.; COHEN, A. M.; RUTENBERG, H. L.; EISNER, J. W.: *Fatal malignant degeneration in multiple neurofibromatosis*. JAMA, 1975; 233: 1.381-1.382.
14. WALDEN, P. A. M.; JOHNSON, A. G.; BAGSHAWE, K. D.: *Wilm's tumour and neurofibromatosis*. Br. Med. J. 1977; 1: 813.
15. BADER, J. L.; MILLER, R. W.: *Neurofibromatosis and childhood leukemia*. J. Pediatr. 1978; 92: 925-929.
16. MCKEEN, E. A.; BODURTHA, J.; MEADOWS, A. T.; DOUGLAS, E. C.: *Mulvihill Rhabdomyosarcoma complicating multiple neurofibromatosis*. J. Pediatr. 1978; 93: 992-993.
17. GLUSHIEN, A. S.; MANSURY, M. M.; LITTMAN D. S.: *Pheochromocytoma. Its relationship to the neurocutaneous syndromes*. Am. J. Med. 1953; 14: 318-327.
18. JARVIS, G. J.; CROMPTON, A. C.: *Neurofibromatosis and pregnancy*. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1978; 85: 844-845.
19. NOLLA, R.; RAMIO, R. M.; NOLLA, M.; BEDOS, A.: *Pubertad precoz en hembras y neurofibromatosis de Von Recklinghausen*. Rev. Clin. Esp. 1983; 169: 147-152.
20. OYARZÁBAL, M.; PUENTE, M.; MAYORGA, R.; OLIVERA, J. E.; NADAL, I.: *Pubertad precoz asociada a enfermedad de Von Recklinghausen*.

- Seguimiento evolutivo bajo tratamiento con acetato de ciproterona.* An. Esp. Pediatr. 1983; 18: 55-61.
21. LAUE, L.; COMITE, F.; HENCH, K.; LORIAUX, D. L.; CUTLER, G. B.; PESCOVITZ, O. H.: *Preocious puberty associated with neurofibromatosis and optic gliomas.* Am. J. Dis. Child. 1985; 139: 1.097-1.100.
  22. CHAKRABARTI, S.; MURUGESAN, A.; ARIDA, E. J.: *The association of neurofibromatosis and hyperparathyroidism.* Am. J. Surg. 1979; 137: 417-420.
  23. TROUILLAS, P.; ROBERT, J. M.: *Maladie de Recklinghausen et phacomatoses: des dysplasies néoplasiantes frappant le système APUD.* Nouv. Press. Méd. 1974; 3: 2.399-2.402.
  24. WEICERT, K. A.; DINE, M. S.; BENTON, C.; SILVERMAN, F. N.: *Macrocranium and neurofibromatosis.* Radiology, 1973; 107: 163-166.
  25. FIENMAN, N. L.; YAKOVAC, W. C.: *Neurofibromatosis in childhood.* J. Pediatr. 1.070; 76: 339-346.
  26. GORDEEF, A.; DUGUET, V.; MERCIER, J.; DELAIRE, J.: *Les manifestations céphaliques de la maladie de Recklinghausen. A propos d'une observation.* Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 1983; 84: 247-253.
  27. CHAGLIASSIAN, J. H.; RISEBOROUGH, E. J.; HALLA, J. E.: *Neurofibromatous scoliosis.* J. Bone Joint Surg. (Am) 1976; 58: 695-702.
  28. YONG-HING, K.; KALAMCHI, A.; MCEWEN, G. D.: *Cervical spine abnormalities in neurofibromatosis.* J. Bone Joint Surg. (Am) 1979; 61: 695-699.
  29. ISU, T.; MIYASAKA, K.; ABE, H.; ITO, T.; IWASAKI, Y.; TSURU, M.; KITAOKA, K.; TSUNODA, M.: *Atlanto-axial dislocation associated with neurofibromatosis. Report of 3 cases.* J. Neurosurg. 1983; 58: 451-455.
  30. MCELHANNON, F. M. Jr.: *Congenital pseudoarthrosis of the tibia.* South. Med. J. 1975; 68: 824-827.
  31. MILLER, M.; HALL, J. G.: *Possible maternal effect on severity of neurofibromatosis.* Lancet, 1978; 2: 1.071-1.073.
  32. ARGENTE, J.; APARICIO, J. M.; 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.
  33. ABARCA COSTALAGO, M.; BELLO NICOLAU, I.; MORALES CERDÁN, J. M.; GUTIÉRREZ MILLET, V.: *Fibroplasia de la arteria renal com causa de hipertensión en la neurofibromatosis de Von Recklinghausen.* Med. Clin. (Barc.) 1987; 438-439.
  34. TILFORD, D. L. KELSCH, R. C.: *Renal artery stenosis in childhood neurofibromatosis.* Am. J. Dis. Child. 1973; 126: 665-668.
  35. LEWIS, R. A.; RICCARDI, V. M.: *Von Recklinghausen neurofibromatosis: incidence of iris hamartomata.* Ophthalmology, 1981; 88: 348-354.
  36. HOCHBERG, F. H.; DASILVA, A. B.; GALDABINI, J.; RICHARDSON, E. P.: *Gastrointestinal involvement in von Recklinghausen's neurofibromatosis.* Neurology, 1974; 24: 1.144-1.151.
  37. PETERSEN, J. M.: *Gastrointestinal neurofibromatosis.* J. Clin. Gastroenterol. 1984; 6: 529-534.
  38. MAYO SUÁREZ, J.; MARCO DOMINGO, T.; LEDEMA CASTAÑO, F.; MATORRAS GALÁN, P.: *Síndrome de malabsorción como complicación de una neurofibromatosis.* Rev. Clin. Esp. 1987; 181: 340-341.
  39. 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.
  40. TABOADA, D.; ALONSO, A.; MORENO, J.; MUÑOZ, D.; MULAS, F.: *Occlusion of the cerebral arteries in Recklinghausen's disease.* Neuroradiology, 1979; 18: 281-284.
  41. ARTS, W. F. M.; VANDONGEN, K. J.: *Intracranial calcified deposits in neurofibromatosis.* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1986; 49: 1.317-1.320.
  42. LESLIE, M.; ZATZ, L.: *Atypical choroid plexus calcifications associated with neurofibromatosis.* Radiology, 1968; 91: 1.135-1.139.
  43. PRIETO VEIGA, J.; CEDEÑO MONTAÑO, J.; DE MANUELES JIMÉNEZ, J.; VICENTE GARCÍA, V.; ALBERCA SILVA, I.; SALAZAR VILLALOBOS, V.: *Patología del factor VIII en la enfermedad de Recklinghausen; una nueva asociación.* An. Esp. Pediatr. 1983; 4: 303-307.
  44. MARTÍN PEINADOR, A.; RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, R.; DE DIEGO REY, P.; MARCOS DEL RÍO, N.; MUÑOZ GONZÁLEZ, A.; DEL CAMPO DEL VAL, L.: *Neurofibromatosis generalizada de Von Recklinghausen.* Rev. Clin. Esp. 1987; 181: 530-533.
  45. NEIMAN, H. L.; MENA, E.; HOLT, J. F.; STERN, A. M.; PERRY, B. L.: *Neurofibromatosis and congenital heart disease.* Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1974; 122: 146-149.