



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. marzo-abril 2012; 16(2):64-74

GENÉTICA CLÍNICA

Caracterización clínica de pacientes con neurofibromatosis segmentaria

Clinical characterization of patients with segmental neurofibromatosis

Miladys Orraca Castillo¹, Anitery Travieso Téllez²

¹Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Correo electrónico: milgene@princesa.pri.sld.cu

²Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Correo electrónico: any0511@princesa.pri.sld.cu

RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 es la enfermedad monogénica más frecuente en la especie humana. En su clasificación se describe la variante segmentaria como forma clínica especial, poco frecuente, caracterizada por máculas "café con leche" o neurofibromas cutáneos que se extienden por sectores bien delimitados. En el estudio, se reportan seis casos con neurofibromatosis segmentaria evaluados en el Servicio de Genética Clínica de Pinar del Río, desde el año 2001. El diagnóstico en la edad pediátrica se efectuó en el 67% de los casos, no encontrando una distribución preferencial según el sexo. Las manchas café con leche y las pecas en la axila o ingle se presentaron en la totalidad de los pacientes, al tiempo que los

nódulos de Lisch fueron identificados en el 50% de la muestra. Se reportaron además, anomalías óseas y trastornos del aprendizaje en 33% de los pacientes estudiados. El 67% de los casos se debieron a nuevas mutaciones y el 33% restante heredó la enfermedad de uno de sus progenitores. Se concluye que la neurofibromatosis segmentaria, hasta ahora definida como benigna requiere un estrecho seguimiento clínico pues las posibilidades de compromiso sistémico no son nulas y aunque raro puede darse la situación en que el diagnóstico se herede de progenitores con otras variantes de la enfermedad.

DeCS: NEUROFIBROMATOSIS 1/clasificación/diagnóstico/genética.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type-1 (NF-1) is the most frequent monogenic disease in human being. In its classification a segmental variant is described as a clinical special form, not frequent characterized by "café au lait spots" or cutaneous neurofibromas extended to well-limited sectors. Six cases of segmental neurofibromatosis have been evaluated in the Service of Clinical Genetics in Pinar del Rio province since 2001. The diagnosis in pediatric ages was carried out in 67% of the cases, where no preferential distribution regarding sex was found. The "café au lait spots" and freckles in the axilla or the groin were present in the totality of patients, and 50 % of the sample suffered from Lisch nodules. Besides; osseous anomalies and learning disorders were reported in 33% of the patients included in the study. 67% of the cases resulted in new mutations and 33% inherited the disease from one of the parents. Segmental neurofibromatosis, defined as a benign entity needs a close clinical follow up, given that the systemic compromise is not null, although rare, in some situations it can be inherited from parents having other variants of the disease.

DeCS: NEUROFIBROMATOSIS TYPE -1/classification/diagnosis/genetics

INTRODUCCIÓN

Las neurofibromatosis (NF) es el término genérico dado a un grupo de afecciones de herencia autosómica dominante con diferentes fenotipos. Dentro de ellas, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), también llamada enfermedad de Von Recklinghausen en honor al científico que la describió, es la forma más común de enfermedad causada por una mutación simple en el hombre y corresponde al 96% de todos los casos con diagnóstico de neurofibromatosis.^{1, 2} Se trata de un trastorno caracterizado por la formación de neurofibromas en la piel, tejido

subcutáneo, nervios craneales y los nervios de la base de la columna vertebral.³ Está bien definido desde finales de la década de los 80 e inicios de los 90 la existencia de la neurofibromatosis tipo 1 o periférica y la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) o central.⁴ Sin embargo, se registra la descripción clínica de siete tipos más de NF.⁵

Dentro de las variantes de NF1 se citan las formas segmentarias de la enfermedad, en las que teóricamente, al menos, según los criterios de los dermatólogos,⁶ las manchas café con leche no sobrepasan la línea media y se extienden por los sectores bien delimitados. A veces, también existe una distribución sectorial de neurofibromas cutáneos.^{6,7} Se presenta mundialmente con una prevalencia de 1.4 a 2 por cada 10 000 habitantes,⁸ constituyendo un mosaicismo somático resultado de mutación postcigótica en el gen de la NF1.⁶⁻⁸

En el presente estudio se identificaron seis casos con diagnóstico de neurofibromatosis segmentaria (NF segmentaria) cuyo reporte es escaso en la literatura, sobre todo en Cuba, no habiendo encontrado referencias en el país de estudios previos sobre dicha entidad. Dada la importancia de su conocimiento por parte de los profesionales de la asistencia médica, se decide describir las características clínicas de los pacientes con NF segmentaria incluidos en la investigación, a fin de aportar elementos que faciliten el acertado diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional con un universo de 172 pacientes con el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1, seguidos en el Servicio Provincial de Genética Clínica en Pinar del Río, desde el año 2001.

Del total de casos estudiados se identificaron como muestra aquellos que cumplían con los criterios de NF segmentaria: Máculas "café con leche" o neurofibromas cutáneos en un segmento unilateral del cuerpo con límite neto en la línea media; concluyendo el estudio con una muestra de seis casos con diagnóstico clínico de NF segmentaria.

A todos los casos identificados se les realizó un estudio radiológico de cráneo, la evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura, ultrasonografía renal y la evaluación psicopedagógica, definiéndose afectaciones sistémicas de la enfermedad.

Se confeccionó árbol el genealógico a todos los pa cientes incluyendo no menos de tres generaciones. Con los resultados del interrogatorio, el examen físico y los complementarios, se clasificó cada paciente según los subtipos de NF segmentaria. Los principales resultados de resumieron en figuras y tablas.

RESULTADOS

De 172 pacientes estudiados con NF1, 6 casos presentaron características típicas de una NF segmentaria, representado el 3,5% del total. El momento del diagnóstico osciló entre los 9 y los 38 años de edad, incorporándose al estudio 4 niños que representaron el 66,7% del total y dos adultos con esta entidad particular. Los adultos resultaron ser mujeres gestantes al momento del diagnóstico. La figura 1 muestra la distribución según sexo y edad de dichos individuos.

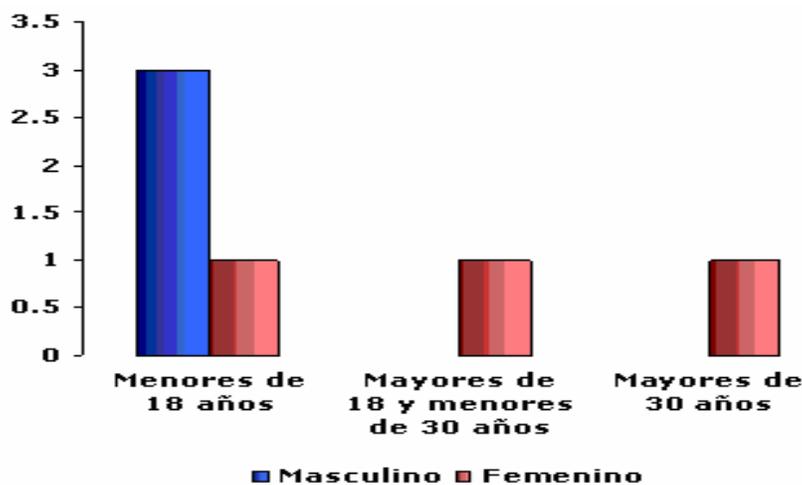


Figura 1. Distribución de pacientes con neurofibromatosis segmentaria según el sexo y la edad al momento del diagnóstico.

De los 6 pacientes que conformaron la casuística, 5 mostraron las manifestaciones clínicas de la enfermedad en el hemicuerpo derecho. (Figura 2).

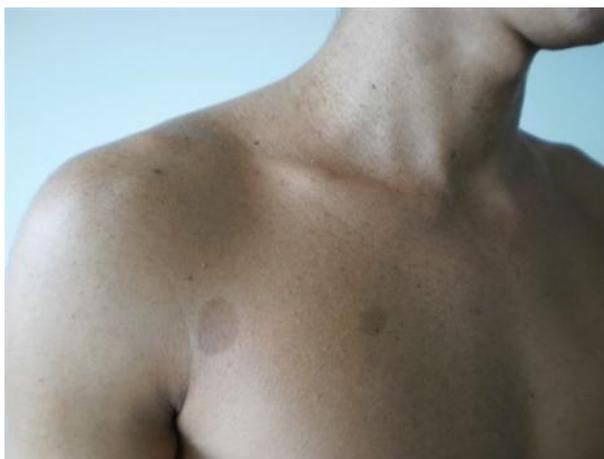


Figura 2. Manchas café con leche en hombro y hemitórax derechos.

El caso restante presentó manchas café con leche y pecas en todo el cuerpo, respetando una zona del hemiabdomen izquierdo que se identifica libre de hallazgos cutáneos. (Figura 3).



Figura 3. Cuadrante de piel sin lesiones cutáneas ni neurofibromas en una paciente con NF segmentaria que afecta el resto del cuerpo.

De los otros criterios clínicos que distinguen la enfermedad, el más común fue la presencia de nódulos de Lisch, identificados en tres pacientes, que representaron el 50,0% del total de la muestra. En todos ellos, los nódulos en el iris se presentaron con un mayor compromiso del ojo izquierdo, es decir, contrario a las manifestaciones en piel. Se muestra la distribución de los hallazgos clínicos según su presencia en cada paciente, tabla 1.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas identificadas en pacientes con neurofibromatosis segmentaria.

Manifestaciones clínicas identificadas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Manchas café con leche	X	X	X	X	X	X
Pecas axilares e inguinales	X	X	X	X	X	X
Nódulos de Lisch	X	XX			X	
Anomalías óseas				X	X	
Trastornos del aprendizaje			X		X	

Según los resultados del examen físico y el análisis de las genealogías los pacientes en estudio fueron reclasificados de acuerdo a los subtipos de NF segmentaria. Se muestra la distribución de casos según su clasificación, tabla 2 .

Tabla 2. Distribución de pacientes según subtipos de Neurofibromatosis segmentaria.

Subtipos de NF segmentaria	No.	%
Verdadera	3	50,0
Hereditaria	2	33,3
Bilateral	1	16,7
Total	6	100,0

El diagnóstico de NF se debió a nuevas mutaciones en cuatro de los seis pacientes estudiados, apareciendo en estos por vez primera en la familia sin recurrencia en hermanos. Los dos casos restantes heredaron la enfermedad de sus madres, quienes fueron diagnosticadas conjuntamente con sus hijos.

DISCUSIÓN

El relativo bajo porcentaje de los pacientes con diagnóstico de NF segmentaria en el estudio, justifica lo planteado por otros autores que aseguran la existencia de un subregistro de los casos con esta enfermedad a nivel mundial; dado por la sutileza del cuadro clínico, que por lo general no se considera meritorio por parte de los afectados como para asistir por ello a servicios de salud.⁹

De esta forma, el diagnóstico de NF segmentaria se produce generalmente como un hallazgo resultante del examen físico realizado a pacientes por otros motivos de consulta.^{8,9}

Los seis casos incluidos en el estudio comparten los criterios clínicos descritos por el autor y colaboradores¹⁰ desde 1956 para definir la NF segmentaria. Ciertamente con la clasificación ampliada primero según el autor⁵, y finalmente por otro¹¹, cualquier duda referente al diagnóstico de esta particular forma de síndrome neuroectodérmico puede quedar aclarada. Tal es el caso de los pacientes con manifestaciones cutáneas de distribución bilateral que se circunscriben a regiones limitadas o aquellos con herencia demostrada en la familia, quienes hasta 1987 se reevaluaban para plantear otros posibles diagnósticos por no ajustarse a los criterios rígidamente establecidos; que limitaban el diagnóstico a la ausencia de antecedentes familiares y la no presencia de ningún indicio de compromiso sistémico.⁵

La NF segmentaria no muestra un predominio en ningún sexo particular,¹⁻³ característica esta que define las enfermedades monogénicas con herencia autosómica dominante como es el caso de la NF1 y que se comprueba en la casuística de nuestro estudio. Su presentación es en extremo variable, otra razón por la que el diagnóstico se dificulta. Indistintamente suelen afectarse cualquiera de los hemicuerpos, siendo más frecuente la localización de las manifestaciones cutáneas a nivel de tórax, abdomen y extremidades según frecuencia de presentación.¹²

Aunque las lesiones más frecuentes son las máculas hipercrómicas y los neurofibromas,⁶⁻⁸ en el estudio estos no se presentaron en ningún paciente con localización cutánea, apareciendo nódulos de Lisch que se reportan en la literatura como hallazgo raro.⁵

La presentación bilateral es sumamente infrecuente y se atribuye a una doble mutación postcigótica que coincidentemente afecta el gen de la NF1. En este

subtipo de la enfermedad las lesiones cruzan la línea media, generalmente sin causar daño sistémico.¹³

Así mismo, el diagnóstico en la mujer durante la gestación se atribuye a que durante este período pueden aumentar el número y el tamaño de los neurofibromas, debido al incremento durante el embarazo de los receptores de hormonas esteroideas, específicamente receptores de progesterona, los que resultan abundantes en las células tumorales de la NF1.¹³

En algunos pacientes con NF segmentaria se han reportado complicaciones de la NF1, siendo más frecuentes los trastornos del aprendizaje, gliomas de las vías ópticas, displasias óseas y pseudoartrosis.^{5, 13}

El diagnóstico de NF segmentaria familiar o heredada se reporta en la literatura con relativa frecuencia después de las más recientes subclasificaciones de la enfermedad. Incluso, se describe cómo hijos de padres afectados pueden desarrollar una NF1 generalizada, lo que se justifica si se asume que la línea germinal del progenitor contiene células con la mutación.⁸

Finalmente, los análisis de la casuística demuestran cómo resulta escaso el diagnóstico de esta entidad en nuestro medio, cuyo conocimiento es vital para el manejo de situaciones que aunque raras pueden presentarse. Así mismo, alertan en el seguimiento estrecho de estos pacientes pues la posibilidad de complicaciones no es nula.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol [Internet]. Jul 2009 [citado 12 Enero 2012]; 61(1): [aprox. 16 p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716546/pdf/nihms111019 .pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716546/pdf/nihms111019.pdf)
2. Ferner RE. The neurofibromatosis. Pract Neurol [Internet]. 2010 [citado 12 Enero 2012]; 10(2): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://pn.bmj.com/content/10/2/82.long>
3. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. Ann Intern Med [Internet]. 2006 [citado 12 Enero 2012]; 144 (11): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://216.185.5.123/mm/Publications/Journals/PIM/theos -pdf.pdf>

4. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* [Internet]. Abr 2007 [citado 12 Enero 2012]; 6(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422%2807%2970075-3/fulltext>
5. Riccardi VM. Early manifestations of neurofibromatosis: diagnosis and management. *Compr Ther*. 1982; 8(10):35-40.
6. Gabhane SK, Kotwal MN, Bobhate SK. Segmental neurofibromatosis: a report of 3 cases. *Indian J Dermatol* [Internet]. Jun-Mar 2010 [citado 12 Enero 2012]; 55(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856359/>
7. Cabral R, Santiago F, Tellechea O. Multiple glomus tumors and segmental neurofibromatosis: There are no coincidences. *Dermatology Online Journal* [Internet]. Mar 2011 [citado 12 Enero 2012]; 17(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/1119/1/Multipleglomustumorsandsegmentalneurofibromatosis.pdf>
8. Adigun Ch G, Stein J. Segmental Neurofibromatosis. *Dermatology Online Journal* [Internet]. Oct 2011 [citado 12 Enero 2012]; 17(10): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://dermatology.cdlib.org/1710/2011-05/25_2011-05/article.html
9. Oguzkan S, Cinbis M, Ayter S, Anlar B, Aysun S. Familial segmental neurofibromatosis. *J Child Neurol* [Internet]. May 2004 [citado 12 Enero 2012]; 19(5): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://jcn.sagepub.com/content/19/5/392.full.pdf+html>
10. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatoses. *Am J Hum Genet* [Internet]. Sep 1956 [citado 12 Enero 2012]; 8(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1716694/pdf/ajhg00406-0059.pdf>
11. Roth RR, Martines R, James WD. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1987 [citado 12 Enero 2012];123(7): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/reprint/123/7/917>

12. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viaño J, López-Gutiérrez JC. Segmental neurofibromatosis in children. Presentation of 43 patients. Rev Neurol [Internet]. 2008 [citado 12 Enero 2012]; 47(8): [aprox. 5 p.].

Disponible en:

<http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2008419>

13. Maldonado Cid P, Sendagorta Cudós E, Noguera Morel L, Beato Merino MJ. Bilateral segmental neurofibromatosis diagnosed during pregnancy. Dermatology Online Journal [Internet]. May 2011 [citado 12 Enero 2012]; 17(5): [aprox. 5 p.].

Disponible en: http://dermatology.cdlib.org/1705/2_case_presentations/6_11-00092/article.html

Recibido: 19 de enero de 2012.

Aprobado: 4 de mayo de 2012.

Dra. Miladys Orraca Castillo. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica.

Profesora Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río . Correo

electrónico: milgene@princesa.pri.sld.cu