

Síndromes neurocutáneos

L. Puig Sanz

Los síndromes neurocutáneos se caracterizan por la asociación de trastornos neurológicos y manifestaciones dermatológicas, que a menudo son lo suficientemente específicas para permitir un diagnóstico precoz con implicaciones pronósticas, genéticas y de seguimiento que redundan en una mejor atención al paciente pediátrico, aún en ausencia de un tratamiento etiológico. En este protocolo revisaremos fundamentalmente la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa.

Neurofibromatosis

Se distinguen dos tipos de neurofibromatosis (NF) con una base genética diferente. La NF tipo I (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es la forma clásica de la enfermedad, que posee como rasgos clínicos más distintivos las máculas café con leche en la piel y los neurofibromas. Se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable; afecta a 1 de cada 3000 recién nacidos, y más del 50% de los casos corresponden a mutaciones de novo. Se han descrito formas segmentarias correspondientes a mosaicismos del defecto genético, que si afectan a las gónadas pueden determinar la transmisión de la enfermedad. El gen responsable (NF1, localizado en 17q11.2) codifica una proteína llamada neurofibromina, que tiene un papel modulador del crecimiento celular y la diferenciación de la cresta neural y actúa como supresor tumoral. La NF tipo II o central es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, mucho más infrecuente, que asocia schwannomas

bilaterales del nervio acústico con alteraciones cutáneas; el gen correspondiente (NF2, localizado en 22q12) codifica una proteína denominada merlina o schwannomina.

Neurofibromatosis tipo I

El diagnóstico se basa en el cumplimiento de dos o más de los criterios de consenso de National Institutes of Health (NIH), (1987), sometidos a revisión periódica (Tabla 1). Puede efectuarse un diagnóstico de certeza basado en estos criterios en la mayoría de los niños a los 8 años de edad, pero en los niños pequeños estos criterios son a menudo insuficientes para confirmar una sospecha diagnóstica, especialmente en los casos esporádicos (sin familiares afectados). Es necesario un seguimiento prolongado de los pacientes que cumplan el primer criterio, puesto que la mayoría acabarán desarrollando otras manifestaciones de NF1. En los niños pequeños se está considerando la utilidad diagnóstica de otros hallazgos tales como macrocefalia, talla baja o presencia de objetos brillantes no identificados en la RM cerebral. Se dispone de métodos de diagnóstico genético que permiten identificar la mayoría de mutaciones de NF1, y que pueden ser útiles con fines de diagnóstico prenatal.

Manifestaciones cutáneas

Las manchas café con leche son indiscutiblemente el marcador de la NF, ya que la práctica totalidad de los pacientes las presentan al nacer o en los primeros cuatro años de vida, aunque abundan también en la población ge-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1 (NIH)

1. Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en pacientes postpuberales.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. Signo de Crowe (efélides axilares o inguinales).
4. Glioma de nervio óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch.
6. Lesiones óseas típicas (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento cortical de huesos largos).
7. Antecedentes de neurofibromatosis tipo I en padres o hermanos.



Figura 1. Máculas café con leche y efélides axilares en un caso de NF1 con manifestaciones pigmentarias floridas.

neral y pueden ser una manifestación de otros síndromes y enfermedades. Es poco probable que se manifiesten después de los 4 años. Son máculas de color marrón claro, con un borde bien definido, de forma redondeada, oval o fusiforme y tamaño variable. Su distribución es habitualmente generalizada, pero puede ser zosteriforme o siguiendo las líneas de Blaschko y otros patrones cutáneos sugestivos de mosaicismo somático. Aumentan de tamaño y en número con el desarrollo, generalmente en la primera década de la vida, pero el color no suele variar. En algunos pacientes no se distinguen con claridad de la piel circundante, y es importante examinar bien al niño con luz natural, ya que el número o tamaño de las máculas café con leche es el criterio diagnóstico más importante de la neurofibromatosis.

Efélides axilares. Un signo clásico de la enfermedad son máculas de 2-3 mm de diámetro, similares a las efélidas o pecas normales, que se agrupan en las axilas (y más raramente en otras zonas intertriginosas, como las ingles). Este signo prácticamente patognomónico se conoce como moteado axilar o signo de Crowe. Aparece en la infancia, pero un poco más tarde que las máculas café con leche (Fig. 1), y a los 7 años se encuentra en el 90% de los pacientes.

Los neurofibromas, tumores benignos deri-

vados del nervio periférico y sus envolturas, son los tumores cutáneos característicos de la enfermedad, aunque también pueden presentarse de manera aislada. Se encuentran en el 50% de los pacientes a los 10 años, y en el 85% a los 20. Se distinguen básicamente tres tipos de neurofibromas: cutáneos, plexiformes, y difusos. Los neurofibromas cutáneos son pápulas sesiles, cupuliformes, que se hacen pediculadas cuando crecen. Tienen una consistencia blanda, y en casi todos los casos se pueden introducir hacia el interior de la piel mediante una ligera presión con el dedo (signo del ojal). Su coloración es la de la piel normal, o de un tono rosado o violáceo. A lo largo de años aumentan en número y algunos pueden alcanzar un gran tamaño, convirtiéndose en masas pedunculadas colgantes. En ocasiones muestran una morfología nodular, o se disponen a lo largo de los troncos nerviosos periféricos. Los neurofibromas plexiformes son masas que se disponen en la vecindad de los nervios periféricos, generalmente el trigémino o los primeros nervios cervicales, y presentan una consistencia característica en «saco de gusanos». Pueden desarrollarse neurofibromas en la vecindad de troncos nerviosos viscerales, donde pueden provocar problemas de obstrucción en el tracto intestinal o los vasos arteriales y venosos. La transformación maligna de un neurofibroma puede ocurrir en un 3% a 15% de los pacientes, especialmente en mujeres, y es más frecuente en las lesiones viscerales que en las cutáneas. La degeneración sarcomatosa da lugar a tumores con cierta agresividad local, pero escaso potencial metastatizante. Se deben sospechar ante un aumento de tamaño de una lesión previa, o ante la aparición de dolor abdominal o hemorragia de causas no explicables en un paciente con NF.

También se han descrito en pacientes con NF1 máculas azuladas o eritematosas, pigmentación difusa, placas o máculas de aspecto atrófico, angiomas indistinguibles de los angiomas seniles y xantogranulomas juveniles. Un número variable de pacientes manifiestan un prurito generalizado que se ha atribuido a la presencia de numerosos mastocitos en la piel.

Manifestaciones oculares

Los nódulos de Lisch, el signo oftalmológico clásico de la NF, son lesiones pigmentarias del iris y representan hamartomas melanocitarios de naturaleza idéntica a las máculas café con leche. Aparecen después de los 6 años, y van aumentando en número con la edad (están presentes en más del 70% de los pacientes a los 10 años). Son visibles con la lámpara de hendidura como nodulillos de color marrón en el iris. En la edad adulta se pueden reconocer a simple vista. No provocan trastornos visuales. En cambio, un neurofibroma que comprometa estructuras oculares sí puede ser responsable de alteraciones de la visión. El glioma óptico que puede desarrollarse en algunos pacientes es esencialmente un neurofibroma desarrollado en la vecindad del nervio óptico, y produce la clínica de proptosis o alteraciones del campo visual característica de estos tumores. Existen formas asintomáticas que se diagnostican mediante TC o RM. Otras posibles alteraciones son glaucoma congénito y buftalmos, a menudo asociados a displasia del esfenoides (síndrome de François).

Manifestaciones neurológicas

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen un retraso mental variable, que generalmente es leve. Son frecuentes las cefaleas, los trastornos del habla, y trastornos adaptativos que parecen derivar de la naturaleza incurable y deformante de la enfermedad. El glioma óptico es el tumor intracraneal más frecuente en la NF, pero existe una predisposición a desarrollar otros tumores gliales: astrocitomas y schwannomas, principalmente. Pueden aparecer en cualquier lugar del sistema nervioso central o periférico, pero son especialmente preocupantes si aparecen en la médula espinal. La clínica comicial es con frecuencia ocasionada por un tumor intracraneal, pero en ocasiones los enfermos manifiestan convulsiones sin que se pueda detectar ninguna neoformación. Un 30% a 60% de los pacientes presentan lesiones con elevada intensidad de señal en T2 en la RM cerebral, bien circunscritas, sin efecto masa y

localizadas principalmente en los hemisferios, el tronco cerebral y el cerebelo (objetos brillantes no identificados). Son lesiones no hamartomatosas, que tienden a variar con el tiempo y parecen asociarse a retraso cerebral, pero no representan un criterio diagnóstico de NF1.

Otras manifestaciones clínicas

Destacan las alteraciones endocrinológicas: pubertad precoz, acromegalia, enfermedad de Addison, hiperparatiroidismo, ginecomastia y desarrollo de feocromocitoma suprarrenal. Puede desarrollarse hipertensión, secundaria por lo general a estenosis de la arteria renal. La alteración esquelética más frecuente es la cifoescoliosis (por displasia vertebral), que puede ser progresiva y acompañarse de problemas respiratorios de tipo restrictivo o alteraciones cardíacas. La pseudoartrosis congénita de tibia o radio también es frecuente, pero suele ser asintomática. Una alteración ósea característica es la displasia de las alas esfenoidales. Existe una predisposición al desarrollo de otros tumores: tumor de Wilms, leucemia mieloide Philadelphia (asociada a xantogranulomas múltiples), retinoblastoma, o rhabdomyosarcoma, entre otros.

Dado el carácter hereditario de la NF el único tratamiento posible es paliativo. No existe por el momento ninguna medida terapéutica que frene el desarrollo de los tumores característicos de la enfermedad. Tampoco hay posibilidad de conocer la expresividad que va a tener la enfermedad en un determinado sujeto, por lo que el seguimiento debe ser estricto en todos ellos. La Academia Americana de Pediatría recomienda el examen físico y mediante lámpara de hendidura del paciente y todos los familiares de primer grado, un examen audiológico al entrar en la escuela, efectuar revisiones generales (con determinación de tensión arterial) y oftalmológicas anuales y controlar el posible desarrollo de cifoescoliosis o neurofibromas dolorosos o de crecimiento rápido.

Las convulsiones y trastornos del aprendizaje requieren un tratamiento específico. El tratamiento del glioma óptico tiende a no ser agresivo: es preferible realizar un control

periódico anual con RM, ya que muchos no progresan, si bien en caso de progresión o sintomatología importante, el tratamiento es quirúrgico. La cifoescoliosis u otras alteraciones óseas se tratan con medidas ortopédicas. Los neurofibromas cutáneos pueden extirparse sin problemas, y aquellos que comprometan la función de algún órgano deben tratarse quirúrgicamente.

Los pacientes que hayan presentado algún tumor maligno son tributarios de un estrecho control, pues tienen más posibilidades de presentar un segundo tumor.

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es otra enfermedad neurocutánea de herencia autosómica dominante, que afecta a 1 de cada 15000 recién nacidos (Fig. 2), con un 100% de penetrancia, expresividad variable, y un 60-75% de nuevas mutaciones. Se considera un complejo que puede ser debido a mutaciones en por lo menos dos loci genéticos principales, situados en 9q34 y 16p13.3. El diagnóstico es clínico, y se basa en el cumplimiento de los criterios de una conferencia de consenso (1998) (Tabla 2).

Clínica

Todos los pacientes presentan manifestaciones dermatológicas; las principales son los angio-



Figura 2. Angiofibromas faciales en un paciente con esclerosis tuberosa.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa

Criterios mayores

Angiofibromas faciales o placa en la frente
 Fibromas ungueales o periungueales múltiples no traumáticos
 Máculas hipomelanóticas (más de 3)
 Placa de piel de zapa (nevus del tejido conectivo)
 Hamartomas nodulares retinianos múltiples
 Tubérculo cortical*
 Nódulo subependimario
 Astrocitoma de células gigantes subependimario
 Rabdomioma cardíaco (único o múltiple)
 Linfangiomiomatosis**
 Angiomiolipoma renal**

Criterios menores

Piqueteado múltiple del esmalte dental distribuido al azar
 Pólipos rectales hamartomatosos
 Quistes óseos
 Líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral*
 Fibromas gingivales
 Hamartoma no renal
 Mancha acrómica retiniana
 Máculas hipocromas en «confetti»
 Quistes renales múltiples

* La asociación de ambos se considera como un solo criterio

** La asociación de ambos requiere otro criterio para hacer el diagnóstico

El diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa se establece cuando se constatan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores; es probable cuando el paciente cumple un criterio mayor y uno menor, y posible cuando cumple un criterio mayor o bien dos o más menores.

fibromas (70%-80% de los pacientes), que aparecen entre los 2 y 6 años como pápulas eritematosas de distribución centroracial, pueden ser unilaterales y respetan relativamente la región perioral. Las máculas hipomelanóticas se presentan en un 90-100% de los pacientes y un 0.2-0.3% de los recién nacidos normales. Pueden ser de formas muy variables, siendo las más conocidas la forma en hoja de fresno, en marca de dedo, siguiendo un dermatoma, o en «confetti» (de localización pretibial). Pueden aparecer hasta los 6 años de edad, y se hacen más evidentes al examen con luz de Wood. Los hamartomas o nevus del tejido conectivo pueden presentarse en forma de placa «chagrin» (piel de zapa o de lija), habitualmente de localización lumbo-sacra, en un 20-40% de los pacientes, o en forma de placa frontal lisa y sobreelevada (25%). Los fibromas pueden

ser periungueales y subungueales (Koenen) o gingivales, se inician en la pubertad y afectan con mayor frecuencia a los dedos de los pies. En la esclerosis tuberosa se pueden presentar manifestaciones neurológicas en forma de convulsiones (en 80%-90% de los pacientes), especialmente tónico-clónicas o espasmos infantiles, retraso mental (casi siempre asociado a convulsiones) y tumores del sistema nervioso central: tubérculos corticales, correspondientes a hamartomas de la sustancia gris, predominantemente en los lóbulos frontales, heterotopias de células gigantes en la sustancia blanca, nódulos subependimarios (90%) que protruyen en los ventrículos, ocasionalmente intraventriculares y casi siempre calcificados, y astrocitomas subependimarios (6%-15%) capaces de causar hidrocefalia obstructiva. Para la detección de estas lesiones, la TC es

Tabla 3. Protocolo de diagnóstico y tratamiento en la esclerosis tuberosa

	Padre, hijo o pariente de primer grado «asintomático» en el momento del diagnóstico del individuo afectado	Caso sospechoso o evaluación diagnóstica inicial	Caso conocido sin síntomas en el órgano de referencia	Caso conocido con síntomas o hallazgos documentados previamente	Caso conocido sin síntomas en el órgano de referencia	Caso conocido con síntomas o hallazgos documentados previamente
Fondo de ojo	+	+	-	+	-	+f
RM cerebral	+b	+	+c	+	+d	+e
EEG cerebral	-	-f	-	+e	-	+e
ECG y ECO cardíaca	-g	+	-	+h	-	+e
RM, TC o ECO renal	+i	+	+j	+h	+c	+h
Evaluación dermatológica	+	+	-	+e	-	+e
Pruebas de desarrollo neurológico	-	+k	+l	+e	-	+e
TC pulmonar	-	-	-	+e	+m	+e

a + indica prueba recomendada; -, prueba no recomendada; RM, resonancia magnética; EEG, electroencefalograma; ECG, electrocardiograma; Eco, ecografía, y TC, tomografía computarizada

b Con resultados negativos del examen físico (en pacientes asintomáticos) se recomienda la TC

c Cada 1 a 3 años

d Probablemente con menor frecuencia que en los niños

e Según indique la clínica

f A menos que se sospechen convulsiones, generalmente no es útil con fines diagnósticos

g A menos que se precise con fines diagnósticos

h Cada 6 meses a 1 año hasta que se produce la involución o la estabilización del tamaño

i Por lo general se recomienda el estudio mediante ultrasonidos por razones de costo, aunque puede variar la experiencia local del servicio de diagnóstico por la imagen en cada centro

j Cada 3 años hasta la adolescencia

k Generalmente sólo en los niños

l Recomendado para los niños en el momento de iniciar la escolarización

m Para las mujeres a los 18 años

más específica, pero la RM más sensible. Las complicaciones derivadas de la afectación neurológica (status epilepticus, bronconeumonía) representan la principal causa de muerte prematura en estos pacientes (33%).

La principal manifestación renal son los angiomiolipomas (70%), cuya incidencia aumenta con la edad; habitualmente son pequeños y benignos, múltiples y bilaterales, aunque pueden complicarse (ruptura y sangrado); también pueden detectarse quistes renales múltiples (20%), más frecuentes que los angiomiolipomas en la infancia, y que pueden causar hipertensión o insuficiencia renal; representan la 2ª causa de muerte (27,5%) en estos pacientes. Entre las posibles manifestaciones cardíacas se incluyen los rabdomiomas (58% de los recién nacidos, 18% de los adultos) que pueden causar insuficiencia cardíaca en la infancia y tienden a involucionar espontáneamente durante la infancia y la adolescencia. Se presentan manifestaciones oculares, habitualmente asintomáticas, en el 50% de los pacientes, y pueden corresponder a facomas (gliomas) retinianos o del nervio

óptico, que pueden calcificarse, o nódulos elevados con acúmulos denominados «lesiones en mora», y casi siempre se asocian a otras evidencias de esclerosis tuberosa, tal como papiledema o atrofia del nervio óptico. Se encuentran manifestaciones óseas en casi el 50% de los pacientes, especialmente en aquellos cuya enfermedad presenta una mayor expresividad; se trata habitualmente de quistes en las falanges, neoformación ósea perióstica y áreas de esclerosis. En el 71% de los pacientes pueden detectarse depresiones puntiformes irregulares del esmalte dentario, de 1 a 2 mm de diámetro. Las lesiones pulmonares se presentan raramente en forma de quistes (pulmón en panal) y linfangioleiomiomatosis, que pueden dar lugar a disnea, cor pulmonale y neumotórax espontáneo.

Con el fin de optimizar el seguimiento de estos pacientes y establecer un diagnóstico y tratamiento precoz de las posibles complicaciones de la esclerosis tuberosa, en la Conferencia de Consenso de los NIH sobre esclerosis tuberosa (1998) se han propuesto las directrices que se recogen en la Tabla 3.

Bibliografía

1. Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 1995;96:368-372.
2. DeBella K, Szudek J, Marshall J. Use of the National Institutes of Health Criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-614.
3. Gutmann, DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57.
4. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: Tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2000;57:662-665.
5. Karnes P. Neurofibromatosis: a common neurocutaneous disorder. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1071-1076.
6. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
7. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurology* 1998;13:624-8.
8. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:792-6.