

NEURO-GENETICA

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 -ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN-

Carlomagno Ríos Sanabria*

Gustavo Adolfo Mora Hernández**

SUMMARY

The neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen disease is an autosomal dominant genetic disease, caused by a disturbance in the growth of the neuroectoderm-derived tissues by a mutation on chromosome 17. Clinically characterized by abnormalities in the skin, neurofibromas, optic pathway tumors, brain, digestive tract, heart malformations and bone disorders. The diagnosis is based on clinical and genetic studies. There is no specific treatment.

INTRODUCCION

La neurofibromatosis (NF) es un grupo de desordenes genéticos de transmisión autosómica dominante y variable expresividad clínica, caracterizados por la presencia de anomalías progresivas en la piel, SNC y SNP, esqueleto, glándulas de secreción interna, etc. Se afecta principalmente el crecimiento celular de los tejidos neurales. Existen por lo menos 8 formas de Neurofibromatosis, siendo las dos principales la neurofibromatosis tipo 1 y la neurofibromatosis tipo 2. La forma más común es la enfermedad

de Von Recklinghausen (neurofibromatosis 1) la cual fue descrita por primera vez por Friedrich von Recklinghausen en 1882, esta presenta una variada expresión clínica, con manifestaciones que van desde manchas tipo café con leche en piel hasta neurofibromas que producen severas complicaciones estéticas y funcionales afectando diferentes tejidos entre ellos nervioso y óseo.^{2, 7, 9, 10, 12}

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de Von Recklinghausen es una enfermedad autosómica

* Médico Asistente General. Área Rectora de Salud de Aguas Zarcas.

** Médico Asistente General. Área Rectora de Salud de San Isidro de Heredia.

dominante, sin predominio de sexo, grupo étnico ni localización geográfica. Aproximadamente el 50% de los casos son esporádicos, además la neurofibromatosis 1 es la forma más común siendo 20 veces más frecuente que la neurofibromatosis tipo 2. Su incidencia es de 1:3.500 nacimientos, y se manifiesta clínicamente durante la infancia y la adolescencia. La enfermedad es progresiva y empeora en la pubertad. Entre las mujeres, puede empeorar durante el embarazo. Existe un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos en neurofibromatosis tipo 1.^{4, 6, 7, 10, 12}

ETIOPATOGENIA

La Neurofibromatosis 1 es una enfermedad genética autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable, correspondiendo la mitad de los casos a mutaciones de novo. El gen responsable ha sido localizado cromosoma 17 (locus 17q11.2) que codifica para una proteína llamada neurofibromina la cual se compone por 2818 aminoácidos y está presente en diversos tipos de tejidos aunque la concentración máxima se encuentra en tejido nervioso. Esta proteína activa a la GTPasa, la cual regula la actividad biológica de otras proteínas codificadas por protooncogenes de la familia ras. Al estar alterado dicho gen

se pierde el control sobre el crecimiento celular, provocando así una proliferación celular responsable de la aparición de los tumores. Sin embargo, esta mutación no es la causa de todas las características de la enfermedad, los estudios actuales aún están tratando de dilucidar los mecanismos exactos.^{1, 3, 4, 6, 12}

CUADRO CLINICO

La primera manifestación clínica de la enfermedad corresponde a la aparición de manchas de color 'café con leche', presentes en el 90% de los casos, estas se distribuyen en forma aleatoria por el cuerpo y van creciendo con la edad. El signo más común son los múltiples neurofibromas (Un neurofibroma es un masa benigna de la raíz del nervio o de los nervios periféricos que se compone por células de schwann, fibroblastos, células perineurales y células cebadas que pueden crecer focalmente o expandirse a lo largo de la longitud de la nervio), estos tumores más comúnmente se forman en la piel, pero puede crecer en cualquier parte del sistema nervioso periférico y puede afectar a cualquier órgano, estos se dividen en neurofibromas cutáneos (tumores pedunculados o ceciles de diferentes tamaños hasta llegar a ser gigantes), neurofibromas subcutáneos

(pequeños nódulos firmes) y neurofibromas plexiformes (combinación de ambos). Otras características son las manchas axilares (Signo de Crowe) que se encuentran en el 90 % de los adultos que suelen aparecer después de los 4 años de edad y frecuentemente en el área axilar y región inguinal, o en cualquier región intertriginosa.^{2, 3, 7, 10, 13}

A nivel ocular presenta pigmentaciones translúcidas de coloración acastañada en el iris, conocidos como nódulos de Lisch, encontrados en casi todos los individuos. La exploración con lámpara de hendidura es el mejor método para encontrar estas lesiones.^{1, 2, 3, 7, 9, 10, 12}

Las anomalías neurológicas incluyen déficits cognitivos, dificultades específicas de aprendizaje, déficit de atención e hiperactividad, convulsiones, macrocefalia, neuropatía periférica y cefalea. El tumor más común del SNC es el glioma de la vía óptica, presente en aproximadamente 15 % de los niños menores de 6 años que sufren neurofibromatosis tipo 1. Generalmente pueden aparecer después de los 3 años de edad. Estos tumores pueden surgir de cualquier parte del vía óptica causando defectos del campo visual, pérdida de la visión, defectos pupilares y proptosis. Si el tumor se encuentra en el quiasma óptico, el niño puede

presentar pubertad precoz o retrasada posiblemente. Algunos gliomas ópticos sintomáticos suelen ser estables o de lento crecimiento y otros incluso pueden desaparecer espontáneamente. Otras neoplasias del sistema nervioso central que se encuentran comúnmente en la neurofibromatosis 1 son: astrocitomas del tronco cerebral y los gliomas cerebelosos.^{2, 3, 4, 6, 7, 10} Las anomalías esqueléticas a menudo visto en la neurofibromatosis 1 incluyen: pseudoartrosis, escoliosis, osteoporosis, estatura baja, macrocefalia, cejas y la frente prominente, y pectus excavatum. El mecanismo detrás de estas anormalidades no se entiende bien, pero la carencia de osteoblastos con el aumento de la supervivencia de los osteoclastos puede jugar un rol prominente. Puede conducir una gradual degradación de la caja torácica, provocando así un tórax batiente, sin embargo, esto es poco común.³ Las malformaciones arteriovenosas específicamente en el encéfalo pueden provocar accidentes vasculares encefálicos, la hipertensión puede ser esencial aunque es más probable que sea secundario a estenosis de la arteria renal. Otras causas de la hipertensión incluyen feocromocitoma y coartación de la aorta. En el corazón encontramos anormalidades que incluyen

defectos del tabique interauricular, fibrilación, aneurismas septales, estenosis pulmonar, prolapso de la válvula mitral, insuficiencia mitral, regurgitación aórtica y miocardiopatía hipertrófica.^{3,4} El tracto gastrointestinal se encuentra afectado en el 25% de los casos y esta suele ser tardía, presentando hiperplasia de la submucosa y de las células de Schwann de los plexos nerviosos mioentéricos. En la mayoría de los pacientes la afectación suele ser asintomática pero algunos pacientes presentan sangrados digestivos provocados por tumores de los nervios autonómicos gastrointestinales, pseudobstrucciones intestinales y alteraciones de la motilidad intestinal resultado de una ganglioneuromatosis difusa del intestino.⁶

DIAGNOSTICO

Los criterios diagnósticos de la neurofibromatosis 1 según la Conferencia de Consenso de 1987 se basan en los siguientes hallazgos:^{3, 12}

1. Presencia de 6 o más manchas de color café con leche con diámetro mayor de 5 mm en niños menores de 6 años y mayor de 15 mm en adultos.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. Efélides (pecas) en axila o

ingle.

4. Glioma en el nervio óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
6. Displasia del hueso esfenoides o adelgazamiento de la corteza de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis.
7. Pariente de primer grado con signos de neurofibromatosis.

El hallazgo de 2 o más de estos criterios justifica el diagnóstico. Los criterios son altamente sensibles y específicos en todos los grupos de edad, excepto en los niños pequeños debido a que el manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis 1 en muchos niños pequeños no muestran características suficientes para cumplir con los criterios de diagnóstico. El diagnóstico definitivo se puede hacer después de los 4 años. Un estudio realizado por Debella et al mostró que el 97% de los niños mayores de 8 cumplieron con los criterios de diagnóstico, pero los niños menores de 8 años de edad a menudo no lo hacen, por lo que estos criterios pueden necesitar ser modificados para los niños en este grupo de edad. Por otro lado, los niños con los padres afectados pueden ser diagnosticados dentro del primer año de vida debido a que estos pacientes sólo necesitan expresar una característica de la neurofibromatosis 1 para ser diagnosticado. En ciertos casos, la prueba genética es necesaria

para diagnóstico aunque no es de mucha ayuda si se requiere predecir la gravedad de la enfermedad.^{3,12}

TRATAMIENTO

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para la neurofibromatosis. Las conductas consisten en acompañamiento clínico o intervención quirúrgica para resección de las lesiones neurofibromatosas cuando éstas interfieren con la función y estética, o cuando existan posibilidades evidentes de malignización.⁹

RESUMEN

La neurofibromatosis 1 o enfermedad de Von Recklinghausen es una enfermedad genética autosómica dominante, producida por una alteración en el crecimiento de los tejidos derivados neuroectodermo por una mutación en el cromosoma 17. Clínicamente se caracteriza por alteraciones en la piel, neurofibromas, tumores en la vía óptica, cerebro, tracto digestivo, malformaciones cardíacas y alteraciones óseas. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y estudios genéticos. No existe tratamiento específico.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguirre F, Coloma I, Mengual E. Glioma de nervio óptico en un caso de neurofibromatosis-1 Infantil. Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81: 33-36.
2. de Andrade E, Lopes C, de Souza E, Stuchi B, Sanches E, Sant'Ana E, Fischer I. Von Recklinghausen's Disease-Diagnosis from Oral Lesion. Int. J. Odontostomat.,4(2):179-183, 2010.
3. Fox C, Tomajian S, Kaye A, Russo S, Volpi J, Kaye A. Perioperative Management of Neurofibromatosis Type 1. The Ochsner Journal 12:111-121, 2012.
4. Hernando E, Yarritu C, Ligorred L, Casamayor C, de Francisco M. Tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) múltiples en paciente con neurofibromatosis tipo 1. Revista Española de Enfermedades Digestivas. Vol. 102, N.º 9, pp. 561-562, 2010.
5. Jorge O, Jorge A. Congenital hepatic fibrosis associated with von Recklinghausen's Disease. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) Vol. 98. N.º 9, pp. 693-697, 2006.
6. Keese M, Riester T, Schwenke K, Dinter D, Back W, Palma P. Acute GI bleeding by multiple jejunal gastrointestinal autonomic nerve tumour associated with neurofibromatosis type I. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) Vol. 99. N.º 10, pp. 608-611, 2007.
7. Lopez J, Paneque M, Fuentes Z, Martínez V, Guevara W. Anestesia en la neurofibromatosis tipo 1. A propósito de un caso. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación 2011; 10 (2):165-172.
8. Mañas M, Piqueras B, Marchán E, Hernández A. Obstrucción parcial de intestino delgado en paciente con enfermedad de von Recklinghausen, An. Med. Interna (Madrid), Vol. 22, N.º 2, 2005; 96-97.
9. Negreiros M, Loureiro F, Montagner H, Muñante J, de Moraes M. Neurofibromatosis tipo I con manifestaciones en el periodonto y lengua: presentación de un caso. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2008;30,3 (mayo-junio):185-190.
10. Pérez S, Varela C, Del Villar M. Neurofibroma plexiforme de punta nasal. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello (Chile)2009; 69: 255-258.
11. Rebolleda G. Gliomas y neurofibromatosis tipo 1. Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81: 191-192.
12. Rivera R, Caba F, Delgado J, Larraín A. Neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada en el embarazo. Rev Chilera REV CHIL Obstet Ginecol 2004 ; 69(5): 376-380.
13. Souza F, de Moura W, Henrique G. Neurofibromatose tipo I. Rev Bras Oftalmol. 2013; 72 (2): 128-31.
14. Timbó F, Vieira A, Martins R, Costa M. Raquianestesia para Cirurgia Ortopédica de Urgência em Paciente Portadora de Doença de Von Recklinghausen. Relato de Caso Rev Bras Anesthesiol 2005; 55: 6: 655 - 659.