

# Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 1

Dres. Rita García Díaz\*, Andrea B. Cervini\* y Adrián M. Pierini\*

**Palabras clave:** Neurofibromatosis tipo 1, manifestaciones cutáneas, manchas café con leche, neurofibromas.

**Key words:** neurofibromatosis type 1, cutaneous manifestations, café-au-lait macules, neurofibromas.

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurocutáneos son un grupo de afecciones hereditarias que comprometen siempre la piel y el sistema nervioso central –ambos derivados del ectodermo– y otros sistemas y aparatos, en forma y extensión extremadamente disímiles.

La neurofibromatosis (NF) es una enfermedad genética progresiva con expresividad muy variable. Sus manifestaciones más frecuentes son cutáneas, neurológicas, oftalmológicas y esqueléticas, con alta incidencia de neoplasias, especialmente en el sistema nervioso central.

Riccardi propuso, en 1982, una clasificación en 8 tipos. El 85% de los casos corresponde a la neurofibromatosis tipo 1, descrita en 1882 por von Recklinghausen; el 15% está distribuido en los 7 tipos restantes. Esta clasificación es algo confusa y su uso no se ha generalizado.<sup>1-3</sup>

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1.

Son necesarios dos de los siguientes signos o más:

- Seis manchas café con leche o más, de más de 0,5 cm de diámetro en prepúberes, y de más de 1,5 cm en adultos.
- Dos neurofibromas o un neurofibroma plexiforme o más.
- Efeloides axilares o inguinales.
- Lesión ósea distintiva, como displasia del esfenoides, adelgazamiento de los huesos largos, con pseudoartrosis o sin ella.
- Glioma óptico.
- Dos nódulos de Lisch o más.
- Un familiar de primer grado con diagnóstico de neurofibromatosis.

La Conferencia de Consenso del *National Institutes of Health*<sup>4</sup> en 1988 recomendó dividirlos en:

- NF1, denominada previamente enfermedad de von Recklinghausen o NF periférica (Tabla 1).
- NF2 o NF central (Tabla 2).<sup>5</sup>

Los fenotipos de NF1 y NF2 no se superponen y, además, estas genodermatosis son consecuencia de mutaciones de genes diferentes.

- NF5 o forma segmentaria, producida por mutación poscigótica (Tabla 3).

La heterogeneidad es un elemento cardinal de la neurofibromatosis.<sup>6-9</sup>

## NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

### Definición

La neurofibromatosis 1 (NF1) es una enfermedad genética, de herencia autosómica dominante, de alta penetrancia y expresividad muy variable. El 50% de los casos se debe a mutaciones espontáneas. Se estima su frecuencia aproxima-

TABLA 2. Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 2.

*Criterios definitivos:*

- Schwannoma vestibular bilateral (SVB).
- Familiar de primer grado afectado de NF2 confirmada, más un SV unilateral diagnosticado antes de los 30 años, o dos de los siguientes tumores: meningioma, glioma, schwannoma, opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil o cataratas corticales juveniles.

*Criterios presuntivos:*

- SV unilateral diagnosticado antes de los 30 años, más al menos uno de los siguientes tumores: meningioma, glioma, schwannoma, opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil, cataratas juveniles corticales.
- Meningiomas múltiples (por lo menos dos) más SV unilateral diagnosticado antes de los 30 años, o uno de los siguientes tumores: glioma, schwannoma, opacidades lenticulares subcapsulares posteriores juveniles o cataratas corticales juveniles.

\* Servicio de Dermatología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia: Dra. Rita García Díaz Arenales 1446 P 1° B. (C1061AAP) Ciudad de Buenos Aires [ampierini@fibertel.com.ar](mailto:ampierini@fibertel.com.ar)

da en 1/3.000 nacidos vivos.

El gen de la NF1 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2). En 1987 se realizó el mapeo y en 1990, la clonación. El producto del gen de la NF1, denominado neurofibromina, contiene 2.818 aminoácidos con una masa molecular estimada en 220 kDa; está involucrado en el crecimiento y la diferenciación celulares, especialmente en el tejido nervioso.<sup>10</sup>

Una porción codificada del gen NF1, de alrededor de un 13%, muestra una estrecha similitud con la proteína activadora de guanosín trifosfatasa (GAPasa). Las proteínas GAP intervienen en la regulación negativa de las proteínas activadoras de los protooncogenes *ras*. El gen NF1 tendría, entonces, una función supresora tumoral. Reafirma esta hipótesis la pérdida de heterocigocidad hallada en varios de los tumores que se manifiestan en tal afección.<sup>11,12</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas están presentes en 40% de los casos en el momento del nacimiento, y en alrededor del 60% a los 2 años de vida (Tabla 4).

El diagnóstico clínico de NF1 se basa fundamentalmente en las manifestaciones cutáneas: máculas café con leche, efeloides axilares o inguinales y neurofibromas; de allí la importancia de su conocimiento e identificación por parte del pediatra.

Debido a que no todos los criterios diagnósticos de la enfermedad están presentes desde el nacimiento, se hace necesario el seguimiento del paciente con sospecha de NF1 durante muchos años hasta que la presunción pueda confirmarse o no.

Las manifestaciones cutáneas se dividen en:

#### a. Pigmentaciones

*Manchas café con leche:* son el sello de la NF1, pueden aparecer en cualquier sector

TABLA 3. Clasificación de NF 5.

1. NF segmentaria verdadera: lesiones limitadas a un segmento corporal unilateral.
2. Segmentaria, bilateral, simétrica o asimétrica.
3. Segmentaria con complicaciones de NF1, como neurofibromas profundos o displasias óseas.
4. Segmentaria hereditaria: transmiten a sus hijos la mutación NF1 completa.

de la piel pero son excepcionales en cuero cabelludo, cejas, palmas, plantas y pene. Están presentes desde el nacimiento o poco tiempo después y aumentan en diámetro y número con la edad, especialmente durante la primera década, con una incidencia mayor en los dos primeros años de vida.<sup>13,14</sup>

Son máculas de forma irregular, de bordes netos y color marrón claro uniforme. La intensidad del color depende del tipo de piel del individuo. El tamaño es muy variable, desde 0,5 cm hasta más de 50 cm de diámetro. La disposición es al azar, sin patrón metamérico ni siguiendo las líneas de Blaschko.

Crowe y col.<sup>15</sup> han postulado que la existencia de 6 manchas café con leche o más, de más de 1,5 cm de diámetro en pacientes postpúberes es un criterio diagnóstico de NF1, ya que se observan en el 95% de los

TABLA 4. Manifestaciones extracutáneas más frecuentes de la NF1.

• SNC	- Retardo mental - Cefaleas - Convulsiones - Hidrocefalia - Parálisis
• SNP	- Tumores malignos de la vaina nerviosa - Neurofibromas - Compresión de cordones nerviosos
• Oculares	- Nódulos de Lisch - Glaucoma - Glioma óptico - Disminución de la agudeza visual
• Esqueléticas	- Displasias óseas - Escoliosis - Pseudoartrosis - Macrocefalia - Baja estatura
• Gastrointestinales	- Constipación - Obstrucción intestinal
• Tumorales	- Tumores del SNC (astrocitoma, neurinoma, schwannoma) - Linfomas - Leucemias - Neurofibrosarcoma - Fibrosarcoma - Rabdomyosarcoma - Feocromocitoma

pacientes con NF1. En la población general, la incidencia de dos manchas café con leche es del 10%. Este criterio es particularmente importante para el diagnóstico en lactantes y niños pequeños, en los cuales todavía no han aparecido los neurofibromas. En niños prepúberes, más de 6 manchas café con leche, de 5 mm de diámetro o más, nos permiten establecer una presunción diagnóstica.<sup>16</sup>

La microscopia óptica revela aumento de melanina a nivel de la capa basal epidérmica y aumento de la concentración de melanocitos por mm<sup>2</sup>. En la microscopia electrónica se observan macroglóbulos de melanina dentro de los melanocitos y, a veces, de los queratinocitos, usualmente presentes desde la adolescencia.<sup>13,17</sup>

Estos macroglóbulos no son específicos de la NF1, ya que a veces se ven en las manchas café con leche aisladas y en otras lesiones pigmentarias, como las máculas melanóticas del síndrome de Albright, los nevos melanocíticos, el nevo lentiginoso moteado y hasta en la epidermis normal.

El diagnóstico puede ser hecho por la reacción Dopa: en la NF1, la reacción Dopapositiva es más intensa en los melanocitos de las manchas café con leche que en la piel normal vecina; en cambio, en pacientes no afectados, hay menos melanocitos Dopapositivos en las manchas café con leche que en la piel normal.<sup>17-19</sup>

*Manchas efelidoides:* son pequeñas manchas café con leche, de 1 a 4 mm de diámetro, semejantes a las pecas o efélides, pero localizadas en zonas no expuestas al sol. Pueden verse en el tronco y parte proximal de las extremidades, o estar limitadas a las zonas intertriginosas (axilas, pliegues inguinales, párpados superiores, cuello, pliegues submamaros y subglúteos). Ciertos factores físicos, como el aumento de la temperatura, la fricción, la ausencia de exposición solar y el exceso de humedad y salinidad cutáneas, estimularían la aparición de las efelidoides en la NF1.<sup>20</sup>

La localización axilar (signo de Crowe) es importante en el diagnóstico precoz de la NF1, pero no necesariamente es patognomónica, ya que puede verse también en otros síndromes menos frecuentes; pueden estar presentes desde el nacimiento, aunque lo habitual es su aparición progresiva

con la edad. El 80% de los niños con neurofibromatosis menores de 6 años presentan efelidoides.<sup>15,18</sup>

*Hiperpigmentación sobre neurofibromas:* son manchas de color marrón rojizo o marrón anaranjado, de bordes irregulares. Se pueden extender en napas o en sentido lineal e indican la presencia o el futuro desarrollo de un neurofibroma plexiforme en esa zona, que puede palparse como una superficie abullonada o arrosariada por debajo. Los bordes de ambas lesiones generalmente son confluentes y a veces se observa hipertrichosis sobre ellas; cuando la lesión se ubica a nivel de la columna y sobrepasa la línea media, puede indicar compromiso del cordón medular, crecimiento agresivo del neurofibroma o ambos.<sup>13,20,21</sup>

*Melanodermias:* son menos frecuentes. Pueden ser del tipo de los nevos pigmentarios gigantes o de melanosis difusa con una particular coloración grisácea o bronceada.

Es característica en estos pacientes la presencia de una hiperpigmentación peribucal uniforme, a partir de la adolescencia.

*Hipopigmentación:* es poco habitual. Puede ser de tipo puntiforme o presentarse en manchas similares a las de la esclerosis tuberosa.<sup>1,20</sup>

#### b. Tumores cutáneos

Se pueden considerar tres grupos de neurofibromas: cutáneos, subcutáneos y plexiformes.

Los neurofibromas cutáneos están situados en la dermis y forman una pápula aislada de consistencia blanda o firme adherida a la piel.

Su tamaño varía desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros, como así también su forma: aplanados, sésiles, pedunculados, cónicos, lobulados, etc. En general son de color piel normal o ligeramente violáceos y a menudo presentan un poro central en su superficie. Cuando se comprimen tienden a invaginarse a través de un pequeño orificio en la piel (signo del ojal); éste se considera un signo sumamente útil para diferenciarlos de otros tumores. La cantidad de tumores en un paciente puede variar entre unos pocos y miles.<sup>1,24-26</sup>

Son infrecuentes antes de los 5 años de edad, generalmente comienzan a aparecer

al final de la primera década o en la adolescencia y van aumentando en número y tamaño con el transcurso de los años. Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero tienen predilección por el tronco y la cara.<sup>1,21,24</sup>

Los neurofibromas subcutáneos, se encuentran en el tejido adiposo. Son nódulos firmes, discretos, pueden medir desde pocos milímetros hasta varios centímetros, únicos o múltiples y están dispuestos a lo largo del trayecto de un nervio como "cuentas de rosario", por lo que a veces generan dolor o sensibilidad local espontáneos o a la palpación. Las fibras del nervio de origen pasan a través del neurofibroma, sin estrechamientos en su superficie.<sup>10</sup> Generalmente no se presentan antes de la adolescencia.<sup>1,24,25</sup>

Los neurofibromas plexiformes combinan elementos de los neurofibromas cutáneos y subcutáneos. Clínicamente pueden presentarse bajo dos formas: a) nódulos firmes y discretos, a menudo unidos a un nervio, plexo o raíz nerviosa, o b) tumores voluminosos del tejido subcutáneo que a veces alcanzan un tamaño enorme. Estos comprometen toda la piel, la fascia y pueden llegar a involucrar músculo, infiltrar vísceras, erosionar estructuras óseas o asociarse a hipertrofia del tejido subcutáneo y hueso subyacente. Pueden causar trastornos de la sensibilidad, dolor de grado variable, hipertrofia o atrofia en el área afectada. La piel suprayacente puede estar hiperpigmentada o presentar hipertrichosis. A diferencia de los neurofibromas cutáneos, suelen observarse desde el nacimiento. Si bien se localizan en cualquier sector del organismo, su incidencia es mayor en la región craneofacial, donde pueden asociarse a hipoplasia del esfenoides, en la región orbitaria o periorbitaria, en la zona bucal, orofaríngea, retrofaríngea, en la región cervical y del mediastino superior.

El crecimiento agresivo de los neurofibromas plexiformes de la región cervicofaríngea o mediastínica durante la infancia puede comprometer seriamente al paciente al causar edema en esclavina, trastornos digestivos, cifoscoliosis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca e incluso llevarlo a la muerte.<sup>20,24</sup>

Los neurofibromas pueden producir

desde trastornos cosméticos menores hasta deformidades graves y, cuando son muy extensos, reciben el nombre de chalazodermias. Su capacidad infiltrativa es muy acentuada y pueden producir macrosomías, especialmente en las extremidades, dolores intensos e impotencias funcionales parciales o totales. Los neurofibromas paraespinales generan diversos grados de paresia y dolor. Su presencia en vísceras, así como en el tracto gastrointestinal o el hilio renal, produce trastornos funcionales variables por compresión o invasión.

Pueden encontrarse también angiomas y malformaciones vasculares y, además, algunos de los neurofibromas presentan células endoteliales en su estructura.<sup>1,22,23</sup>

Los xantogranulomas no son muy frecuentes; su presencia se asocia con la aparición de leucemia mieloide aguda.<sup>1</sup>

### Histopatología

Los neurofibromas cutáneos son lesiones circunscriptas, no encapsuladas, compuestas por fibras colágenas onduladas, delgadas y algo eosinofílicas, dispuestas en bandas laxas que se extienden en distintas direcciones; se observan entre ellas abundantes núcleos ovalados o fusiformes, de tamaño uniforme, ocasionalmente ubicados en hileras paralelas. La ausencia del soporte colágeno dérmico normal explica el orificio palpable en la piel. Los fibroblastos endoneurales tienen tendencia a formar empalizadas y presentan cilindros entre ellos; hay acumulación de colágeno en el interior del tumor. Se observa gran cantidad de mastocitos, que pueden llegar al 5% del total de la población celular. Algunas veces, en parte del tumor o en su totalidad, se advierte degeneración mucoides del estroma.

Los neurofibromas plexiformes involucran a nervios profundos, grandes y muestran fascículos irregulares como consecuencia del incremento de la matriz endoneural y del perineuro, sin aumento del número de fibras nerviosas.<sup>17,27</sup>

### NUESTRA EXPERIENCIA

En el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", se evaluaron retrospectivamente las historias clínicas de 367 pacien-

FOTOGRAFÍA 1



Manchas café con leche múltiples.

FOTOGRAFÍA 2



Efelidoides en axila.

tes con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 entre agosto de 1988 y diciembre de 1996, de acuerdo con los criterios del *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement*.

El 100% de nuestros pacientes tuvo manifestaciones cutáneas, patrón de derivación esperable a un servicio de Dermatología.

En relación con las lesiones pigmentarias, se observó que las manchas café con leche estaban presentes en el 100% de los niños, las efelidoides en el 77% y las manchas sobre neurofibromas, en el 9% de los pacientes. Con menor frecuencia se detectaron nevos pigmentarios (7%), lesiones hipopigmentadas (5%), pigmentación perioral y melanodermias difusas en el 2% de los casos.

Con respecto a los tumores cutáneos, los neurofibromas plexiformes estuvieron presentes en el 57% de los niños, los neurofibromas cutáneos en el 44% y sólo en 29% de los pacientes se detectaron neurofibromas subcutáneos.

FOTOGRAFÍA 3



Neurofibroma plexiforme en zona cervical. Mancha sobre neurofibroma.

Otras manifestaciones cutáneas que pudimos constatar en nuestros pacientes fueron: xantogranuloma juvenil en el 1,6% de ellos y angiomas en el 6%. El prurito generalizado, que se halla relacionado con la aparición de los neurofibromas cutáneos, pudo constatarse en el 12% de los casos.

## CONCLUSIONES

La NF1 es un desorden genético que afecta esencialmente el crecimiento celular de los tejidos neurales y el desarrollo de tumores de esta estirpe, especialmente en el sistema nervioso, aunque pueden ubicarse en cualquier tejido del organismo. Su curso es progresivo a lo largo de la vida, lo que provoca una alta morbimortalidad.

El diagnóstico de la enfermedad es esencialmente clínico, basado en los criterios anteriormente citados, en su mayoría vinculados a lesiones cutáneas. De ahí la importancia de su conocimiento por parte del pediatra, quien tiene la responsabilidad de conducir el equipo multidisciplinario constituido por neurólogo, ortopedista, oftalmólogo, dermatólogo y genetista, quienes deberán controlar a los pacientes afectados por NF1 durante toda su infancia. ■

## BIBLIOGRAFÍA

- Riccardi VM. Neurofibromatosis. En: Gómez M, Adams RD. Neurocutaneous diseases. A practical approach. Boston: Butterworths, 1989:11-29.
- Crump T. Translation of case reports. En: Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen, por F.V. Recklinghausen. Adv Neurol 1981; 29:259-75.
- Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathologic, and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield: Charles C. Thomas, 1956:1-181.
- National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, USA, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis 1988; 1:172-8.
- Gutman DH, Aylsworth A, Carey JC. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997; 278:51-7.
- Roth RR, Martínez R, James WD. Segmental neurofibromatosis. Arch Dermatol 1987; 123:917-20.
- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305:1617-27.
- Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. On the natural history of von Recklinghausen neurofibromatosis. Ann NY Acad Sci 1986; 486:30-37.
- Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. Curr Probl Cancer 1982; 7:1-34.
- Huson SM, Ruggieri M. The neurofibromatoses. En: Harper JI, Oranje A, Prose N. Textbook of Pediatric Dermatology. Oxford: Blackwell, 2000: 1204-1224.
- Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. Arch Neurol 1998; 55:778-80.
- Steen RG, Taylor JS, Langston JW, Glass JO, Brewer VR, Reddick WE, Mages R, Pivnick EK. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. Am J Neuroradiol 2001; 22:810-7.
- Cabrera HN, Della Giovanna P. Genodermatosis con potencial maligno. Buenos Aires: Edimed, 1994:86-90.
- Micali G, Guitart J, Bene-Bain M, Solomon L. Genodermatoses. En: Schachner LA, Hansen R. Pediatric Dermatology. 2ª ed. New York: Churchill-Livingstone, 1996:383-7.
- Crowe FW, Schull WJ. Diagnostic importance of the café-au-lait spot in neurofibromatosis. Arch Intern Med 1963; 91:758-66.
- 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; 143:717-9.
- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopatología de la piel. 7ª ed. Madrid: Intermédica, 1991: 691-95.
- Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 624-9.
- Nakagawa H, Hori Y, Sato S, Fitzpatrick TB, Martuza RL. The nature and origin of the melanin macroglobule. J Invest Dermatol 1984; 83:134-9.
- Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1986:1-305.
- Whitehouse D. Diagnostic value of the café-au-lait spot in children. Arch Dis Child 1966; 41:316-9.
- Riccardi VM, Wheeler TM, Pickard LP. The pathophysiology of neurofibromatosis. Angiosarcoma as a complication. Cancer Genet Cytogenet 1984; 12:275-80.
- Wertelecki W, Supaneau DW, Blackburn WR. Neurofibromatosis, skin hemangiomas, and arterial disease. Birth Defects 1982; 18:29-41.
- Riccardi VM. Type 1 Neurofibromatosis and the pediatric patient. Curr Probl Pediatr 1992; 22:66-106.
- Pivnick EK, Riccardi VM. The neurofibromatoses. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen FK, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 2152-58.
- Cabrera HN, Mion S, Della Giovanna P y col. Neurofibromatosis: Estudio casuístico. Aspectos particulares. Arch Argent Dermatol 1989; 39:243-55.
- Reed ML, Jacoby RA. Cutaneous neuroanatomy and neuropathology. Normal nerves, neural crest derivatives and benign neural neoplasms in the skin (review) Am J Dermatopathol 1983; 5:335-62.