

POLICLINICO UNIVERSITARIO
"IV CONGRESO DEL PCC"
SAN ANTONIO DEL SUR

CRANEOSINOSTOSIS Y NEUROFIBROMATOSIS TIPO I. INFORME DE UN CASO

Dra. Limnet Cremé Lambert¹, Dra. Silda del Toro Frómeta², Dr. Henry Vega Leyva³, Dra. Orismay Matos Cueto¹, Lic. Rosalina Ilisástigui Reyes⁴, Dra. Bárbara Pichardo Portuondo⁵, Dra. Angélica Valton Ruedas.³

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 10 años, mestizo, procedente del área rural, portador de neurofibromatosis tipo I que fue diagnosticada al mes de edad, con presencia de más de 6 manchas color café con leche localizadas en el tronco y el cierre precoz de la fontanela anterior, adoptando el cráneo forma de "quilla de barco". Fue operado de craneosinostosis, malformación ósea que puede acompañar a esta enfermedad.

Palabras clave:
NEUROFIBROMATOSIS/congénito.

CRANEOSINOSTOSIS/cirugía;

INTRODUCCION

La neurofibromatosis es un trastorno congénito del tejido de sostén del sistema nervioso central y periférico. Suele afectar la piel, puede tomar el esqueleto y se han registrado perturbaciones en otros sistemas, tales como: endocrino y tracto gastrointestinal.¹

¹ *Master en Atención Integral al Niño. Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.*

² *Master en Atención Integral al Niño. Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente.*

³ *Master en Asesoramiento Genético. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instructor.*

⁴ *Licenciada en Enfermería. Instructor.*

⁵ *Master en Atención Integral al Niño. Especialista de II Grado en Pediatría. Asistente.*

Ewing expone que Kolliker fue el primero en describir esta afección en 1860; sin embargo, en 1882 Von Recklinghausen asoció las lesiones de la enfermedad con el sistema nervioso y la neurofibromatosis.

Existe en dos formas, ambas caracterizadas por desorden en el crecimiento del tejido nervioso. La forma central, denominada neurofibromatosis 2 (NF2), es transmitida de manera autosómica dominante a causa de defectos en el cromosoma 22 y ocurre aproximadamente en 1 individuo por cada 50 000.² Es típica la presencia de tumores en el nervio acústico de manera bilateral, además, de ser comunes las lesiones intraespinales e intracraneales, pero no parece tener manifestaciones musculoesqueléticas.

La forma periférica conocida como neurofibromatosis 1 (NF1), es una enfermedad multisistema que afecta al tejido nervioso, piel y tejidos blandos, con severas manifestaciones ortopédicas. La enfermedad se hizo popular a finales del siglo XIX por Joseph Carey MacDonal, conocido como el "hombre elefante".^{1,2}

La presencia de seis o más manchas de tamaño variable (algunas de más de 15 milímetros) hacen sospechar el diagnóstico, pero su presencia no es exclusiva de la neurofibromatosis ya que pueden observarse también en otras enfermedades genéticas.³

Generalmente estas manchas aparecen entre 1 y 4 años de edad, aunque pueden estar presentes al nacimiento. Su localización preferente es el tronco y progresivamente se generalizan. Casi siempre el motivo de consulta son las manchas aisladas o asociadas a los neurofibromas, las pecas en las axilas y regiones inguinales y, en ocasiones, nódulos en el iris, tejido donde radica el color de los ojos. El especialista indicado es, sin duda, el genetista.^{2,3}

El porcentaje de retraso mental es bajo y casi siempre es ligero cuando se presenta a causa de la enfermedad.⁴

La enfermedad se hereda del padre o de la madre enfermos. El patrón de herencia es autosómico dominante. El ser humano tiene en sus células 23 pares de cromosomas. Del 1 al 22 se denominan autosomas. El par 23 lo integran los cromosomas sexuales.

Cada cromosoma está constituido por un gran número de genes. La NF 1 se produce por la mutación de un gen localizado en el autosoma 17, de ahí, que se

denomine autosómica este tipo de herencia. Es dominante, porque solo se requiere una dosis del gen afectado para que la enfermedad se exprese clínicamente en el 50 % de la descendencia y este riesgo es válido en cada embarazo. Es necesario señalar que no siempre ocurre así, ya que en más del 40 % de los casos no existen antecedentes familiares de la enfermedad y su causa obedece a una mutación espontánea, favorecida por el gran tamaño del gen.^{3,4}

Con frecuencia el incremento mayor de las manchas y los neurofibromas ocurre en etapas de intensos cambios hormonales, como son la adolescencia y el embarazo. El curso de la enfermedad, con algunas excepciones, es generalmente benigno.⁵

PRESENTACION DEL CASO

Hace 10 años, se realizó en el Hospital Provincial Pediátrico de Guantánamo "Pedro Agustín Pérez" por primera vez, la craneotomía bilateral sagital a un lactante de 5 meses, residente en San Antonio del Sur, que había nacido con craneosinostosis en su modalidad escafocefalia, anomalía congénita caracterizada por cráneo alargado exageradamente y de prominencia frontal, disminuido en sus dimensiones transversales. Tal deformación impide el desarrollo del cerebro al carecer de espacio en la bóveda craneal. Su tratamiento es eminentemente quirúrgico. La operación fue considerada exitosa, con participación de un equipo multidisciplinario integrado por neurocirujanos, anestesistas, ortopédicos, intensivistas, entre otros. (Ver figura 1).

Paciente de 10 años, portador de neurofibromatosis tipo I, epiléptico y postoperado de craneosinostosis. Mestizo, de procedencia rural. Es un niño alegre, inteligente, tiene seguimiento por diferentes especialidades: Genética, Neurocirugía, Defectología, Oftalmología, Neurología, Pediatría, así como por su médico y enfermera de la familia, que evalúan su crecimiento y desarrollo psicomotor, lenguaje, coeficiente de inteligencia, psiquis, es decir, la evolución de su enfermedad y su vínculo directo a la sociedad.

El niño es un retasado mental ligero; cursa en una escuela para niños con necesidad educativa especial, recibiendo una educación diferenciada, por lo que logra de esta forma mejor calidad de vida.

Antecedente patológico personal (APP): Lo referido en la historia de la enfermedad actual.

Antecedente patológico familiar (APF): Epilepsia (madre).

Al mes de edad comenzó a presentar las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Examen físico al mes de edad

Cráneo signo de "quilla de barco", fontanela anterior cerrada.

Buen tono muscular.

Llanto fuerte, buena succión.

Radiografía de cráneo: Cierre de sutura sagital y lambdoidea.

Anteroposterior y lateral: No signos de hipertensión endocraneal (HTE).

Piel: Seis manchas color café con leche en el tronco.

Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo: Cierre de la sutura sagital, no HTE, no hidrocefalia.

Examen físico actual.

Radiografía de cráneo anteroposterior y lateral: Normal.

Desarrollo psicomotor: Adecuado.

Piel: Numerosas manchas color café con leche de diversos tamaños en todo el cuerpo (Figura 2).

Pecas axilares y faciales. Neurofibromas pequeños de 1 cm: 1 en región lumbar y 1 debajo de mamila derecha. (Figura 3).

Efeloides axilares inguinales, pequeñas manchas color café con leche de 1 a 4 mm de diámetro, semejantes a las pecas o efélides, 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) (Figura 4).

Neurofibromas: Cutáneos, subcutáneos (Figura 5).

Audiometría: Normal.

Electroencefalograma (EEG): Paroxismos focales.

Prueba psicológica: Retraso mental ligero.

Fondo de ojo: Normal.

Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo: Normal.

DISCUSION DEL CASO

Las neurofibromatosis son trastornos genéticos del sistema nervioso que afectan principalmente al desarrollo y crecimiento de los tejidos de las células neurales (nerviosas). Estos trastornos ocasionan tumores que crecen en los nervios y producen otras anormalidades tales como cambios en la piel y deformidades en los huesos. Estas ocurren en ambos sexos, en todas las razas y grupos étnicos.

Los científicos han clasificado los trastornos como neurofibromatosis tipo 1 (NF1), también llamada neurofibromatosis generalizada o enfermedad de Von Recklinghausen y neurofibromatosis tipo 2 (NF2). Existen otros tipos o variantes de neurofibromatosis, pero éstos no han sido definidos aún.^{6,7}

La NF1 tiene una herencia autosómica dominante y representa al menos el 85 % de los casos de neurofibromatosis. La incidencia mundial es de 1:4 000, el gen de la NF1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 17. En 1990 este gen fue clonado y su producto resultó ser una proteína supresora de tumores que se llamó neurofibromina.⁸⁻¹⁰

La doctora Débora A. García Martínez, jefa del Servicio de Genética del Hospital Docente Pediátrico "William Soler" de Altahabana, plantea que durante algunos años llevó a cabo un estudio en el que examinó 12 000 recién nacidos vivos consecutivos en el Servicio de Neonatología del Hospital "Enrique Cabrera" y encontró 8 niños con manchas color café con leche. El diagnóstico presuntivo de neurofibromatosis se confirmó evolutivamente en la consulta de Genética del Hospital "William Soler".

Esto significa, 1 caso por cada 1 500 nacidos vivos. La prevalencia en el año 2003, según los datos del RECUMAC (Registro Cubano de Malformaciones Congénitas) fue de $0.46 \times 10\ 000$ para neurofibromatosis (6 casos) y de $0.31 \times 10\ 000$, para las manchas color café con leche (4 casos); algunas de las cuales podrían, en el futuro, corresponder a la enfermedad. En esta presentación de caso no se recoge el antecedente patológico familiar de esta enfermedad; y la aparición de las manifestaciones clínicas comenzaron a evidenciarse al mes de edad.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO I

Son necesarios dos de los siguientes signos o más:

1. Seis manchas color café con leche o más, de más de 0.5 cm de diámetro en prepúberes y de más de 1.5 cm en adultos.
2. Dos neurofibromas o un neurofibroma plexiforme o más.
3. Efeloides axilares o inguinales.
4. Lesión ósea distintiva como displasia del esfenoideas, adelgazamiento de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella.
5. Glioma óptico.
6. Dos nódulos de Lisch o más (hamartomas del iris).
7. Un familiar de primer grado con diagnóstico de neurofibromatosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS^{9,10}

Están presentes en el 40 % de los casos en el momento del nacimiento y en alrededor del 60 % a los 2 años de vida. El diagnóstico clínico de NF1 se basa fundamentalmente en las manifestaciones cutáneas: máculas color café con leche, efeloides axilares o inguinales y neurofibromas, de ahí, la importancia de su conocimiento e identificación por parte del pediatra.^{6,7}

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.⁵⁻⁷

En el caso que se presenta las manifestaciones clínicas comenzaron a aparecer en el primer mes de vida: las manchas color café con leche y malformación ósea de cráneo (craneosinostosis). En el transcurso de los años, el resto de las manifestaciones clínicas se han hecho más evidentes, al igual que las complicaciones (retraso mental ligero y epilepsia).

Manchas color café con leche: Máculas de forma irregular, de bordes netos y color marrón claro uniforme, desde 0.5 hasta 50 cm de diámetro, localizadas en cualquier sector de la piel pero son excepcionales en el cuero cabelludo, cejas, palma y plantas. Están presentes desde el nacimiento o poco tiempo después y aumentan en diámetro y número con la edad, con mayor incidencia en los 2 primeros años de vida.^{6,12}

Manchas efeloides: Pequeñas manchas color 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 y la fricción, ausencia de exposición solar, exceso de humedad y salinidad cutánea estimularían la aparición de los efeloides. Están presentes en el 80 % de los pacientes menores de 6 años de edad.^{11,12}

Hiperpigmentación sobre neurofibromas: Manchas de color marrón rojizo o marrón anaranjado, de bordes irregulares que indican presencia o futuro desarrollo de neurofibroma plexiforme en esa zona.⁶

Melanodermias: Menos frecuentes, pueden ser del tipo de los nevus pigmentarios gigantes o de melanosis difusa con coloración grisácea o bronceada.⁴ Es característica en estos pacientes la presencia de hiperpigmentación peribucal uniforme, a partir de la adolescencia.⁴

TUMORES CUTANEOS

Se pueden considerar tres grupos de neurofibromas:⁴

Neurofibromas cutáneos: Están situados en la dermis y forman una pápula aislada de consistencia blanda o firme adherida a la piel, pueden ser de unos pocos milímetros hasta varios centímetros en forma aplanada, sésiles, pedunculados, cónicos y lobulados. 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; tienen predilección por el tronco y la cara.^{3,6}

Neurofibromas subcutáneos: Se encuentran en el tejido adiposo, son nódulos firmes, discretos, 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 espontáneo a la palpación.^{5,12}

Neurofibromas plexiformes: Combinan elementos de los neurofibromas cutáneos y subcutáneos. Clínicamente pueden presentarse bajo dos formas:

- Nódulos firmes y discretos: Unidos a nervios, plexo o raíz nerviosa.

- Tumores voluminosos del tejido subcutáneo: Comprometen a la piel, fascia, músculos e infiltran vísceras y hasta erosionan estructuras óseas. Estos neurofibromas tienen mayor incidencia en la región craneofacial, donde pueden asociarse a hipoplasia del esfenoides, región orbitaria o periorbitaria, zona bucal, orofaríngea, retrofaríngea, región cervical y del mediastino superior. El crecimiento agresivo del neurofibroma en 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.⁴

MANIFESTACIONES EXTRACUTANEAS MAS FRECUENTES DE LA NF1^{7,8,9}

1. Sistema Nervioso Central (SNC): Retardo mental, cefaleas, convulsiones, hidrocefalia y parálisis.
2. Sistema Nervioso Periférico (SNP): Tumores malignos de la vaina nerviosa, neurofibromas, compresión de cordones nerviosos.
3. Oculares: Nódulos de Lisch, glaucoma, glioma óptico, disminución de la agudeza visual.
4. Esqueléticas: Displasias óseas, escoliosis, pseudoartrosis, macrocefalia y baja estatura.
5. Gastrointestinales: Constipación, obstrucción intestinal.
6. Tumorales: Tumores del SNC (astrocitoma, neurinoma, schwannoma), linfomas, leucemias, neurofibrosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y feocromocitoma.

En esta enfermedad con el transcurso de los años se hacen evidentes las manifestaciones clínicas, así como sus complicaciones. Es necesario señalar, que las lesiones oftalmológicas no se evidencian y en los estudios radiológicos óseos sólo presentó lesión ósea del cráneo.

En estudio realizado por el Dr. Pérez y colaboradores⁸, se encontró que las lesiones de columna vertebral (escoliosis) y tibia en sable fueron las más frecuentemente encontradas.

CONSIDERACIONES FINALES

El estudio de un niño con neurofibromatosis debe comprender varias pruebas básicas, tales como: audiometría, potenciales evocados, auditivos del tronco del encéfalo y los visuales, electroencefalograma, pruebas psicológicas, una serie

ósea del esqueleto y una TAC o Resonancia Magnética (RM) cerebrales y de nervios ópticos.

El paciente sin síntomas debe ser valorado cada 6 meses o un año mediante una valoración neurológica, medida de tensión arterial, exploración de la función visual y auditiva, así como búsqueda exhaustiva de las posibles complicaciones de esta enfermedad.^{1,2}

La atención a estos pacientes requiere de un equipo multidisciplinario para la óptima valoración.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Behrman RE, Klingman RM, Alvin AM. Neurofibromatosis. En: Nelson Tratado de Pediatría. vIII. La Habana: McGraw Hill Interamericana; 1998.p. 2120.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Las Neurofibromatosis [monografía en internet].[citado: 7 ene 2007]. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/las-neurofibromatosis.htm>.
3. Sancho-Torres M, Reyes-Oviedo E. Criterios para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Revista Costarricense de Ciencias Médicas. 1999; 20(1-2).
4. NIH. Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. Neurofibromatosis. 1988; 1: 172-8.
5. García Díaz R, Cervini AB, Pierini AM. Manifestaciones cutáneas de la Neurofibromatosis tipo 1. Arch Argent Pediatr. 2003; 101(2).
6. Galán Gómez E. Neurofibromatosis tipo 1[protocolo en internet]. [citado: 7 ene 2007]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/genética/10-nf1.pdf>.
7. Orozco Ariza JJ, Besson A, Pulido Roza M, Ruiz Roca JA, Linares Tovar E, Sáez Yuguero Ma R. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) revisión y presentación de un caso clínico con manifestaciones bucofaciales. Av Odontostomatol. 2005; 21(5).
8. Pérez Hernández L M, Marrero Riverón LO, Roché Egues HE, Calzado Calderón R, González de Varona C. Diagnóstico Clínicoimagenológico de la neurofibromatosis tipo 1. Rev Cubana Ortop Traumatol. 2005; 19(1).
9. Ferner RE. Guidelines for the Diagnosis and Management of Individuals with Neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics. 2007; 44 : 81-88.

10. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2: A Twenty-First Century Perspective. *Lancet Neurology*. 2007; 6 : 340-351.
11. Yohay KH. The Genetics and Molecular Pathogenesis of NF1 and NF2. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2006; 13 : 21-26.
12. National Institutes of Neurological Disorders and Stroke. Neurofibromatosis Fact Sheet. National Institutes of Health. [citado: 16 abr 2007]. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/neurofibromatosis>.



Figura 1. Paciente del caso a los 5 meses de edad post operado de craneosinostosis.



Figura 2. Paciente con 10 años de edad post operado de craneosinostosis con neurofibromatosis tipo I.



Figura 3. Presencia de pecas faciales.



Figura 4. Efeloides en la región sacra.



Figura 5. Neurofibromas subcutáneo en región lumbosacra.