

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i2.9620>

Enfermedad de Von Recklinghausen: caso de novo

Von Recklinghausen's disease: De novo case.

Darlyn Mariany Hernández Pérez,¹ Nathalya Bermúdez Barrios,¹ Sandra Carlina Vivas Toro²

Resumen

ANTECEDENTES: La neurofibromatosis o facomatosis es un trastorno neurocutáneo que se caracteriza por lesiones cutáneas y neoplasias en el sistema nervioso periférico, central o ambos, descrita en 1882 por von Recklinghausen. Tiene una incidencia aproximada de 1 caso por cada 3000 nacimientos y se manifiesta clínicamente durante la infancia y la adolescencia. El patrón clínico característico consiste en manchas café con leche, efélides flexurales, neurofibromas periféricos (que son el signo más común; se forman en la piel, pero pueden crecer en cualquier parte del sistema nervioso periférico y pueden afectar a cualquier órgano) y nódulos de Lisch. El diagnóstico de la enfermedad sigue siendo fundamentalmente clínico y se basa en los criterios diagnósticos del *National Institute of Health* (NIH), vigentes desde 1988; el hallazgo de 2 o más criterios confirman el diagnóstico. Actualmente no existe un tratamiento específico contra la neurofibromatosis; sin embargo, debe darse seguimiento y manejo multidisciplinario a los pacientes.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 18 años de edad con características clínicas típicas de esta dermatosis en quien se diagnosticó enfermedad de Von Recklinghausen *de novo*.

CONCLUSIONES: Es necesario insistir en las manifestaciones clínicas para que este padecimiento pueda ser diagnosticado de manera temprana, lo que favorecerá la calidad de vida de los pacientes, así como la posibilidad de proporcionar un asesoramiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: Neurofibromatosis; neurofibromatosis tipo 1; trastorno neurocutáneo; facomatosis; neurofibroma.

Abstract

BACKGROUND: Neurofibromatosis, or phacomatosis, is a neurocutaneous disorder characterized by skin lesions and neoplasms in the peripheral and/or central nervous system, described in 1882 by von Recklinghausen. It has an incidence of approximately 1 case per 3000 births, and it manifests clinically during childhood and adolescence. The characteristic clinical pattern consists of café-au-lait spots, flexural freckles, peripheral neurofibromas (the most common sign; they form on the skin, but can grow anywhere in the peripheral nervous system and can affect any organ), and Lisch nodules. The diagnosis of the disease continues to be fundamentally clinical, and is based on the diagnostic criteria of the National Institute of Health (NIH), in force since 1988, where the finding of 2 or more criteria confirms the diagnosis. Currently there is no specific treatment for neurofibromatosis; however, follow-up and multidisciplinary management of the patient must be carried out.

CLINICAL CASE: An 18-year-old female patient with typical clinical characteristics of this dermatosis in who *de novo* Von Recklinghausen's disease was diagnosed.

CONCLUSIONS: It is necessary to emphasize the clinical manifestations so that it can be diagnosed early, which will favor the quality of life of these patients as well as the possibility of providing adequate advice.

KEYWORDS: Neurofibromatosis; Neurofibromatosis 1; Neurocutaneous disorder; Phacomatosis; Neurofibroma.

¹ Médico residente de primer año del posgrado de Dermatología.

² Internista-dermatóloga. Universidad de Carabobo, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Carabobo, Valencia, Venezuela.

Recibido: octubre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Darlyn Mariany Hernández Pérez
dra.darlynhernandez@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Hernández-Pérez DM, Bermúdez-Barrios N, Vivas-Toro SC. Enfermedad de Von Recklinghausen: caso *de novo*. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (2): 205-209.

ANTECEDENTES

La neurofibromatosis es un trastorno neurocutáneo, o facomatosis, que se caracteriza por lesiones cutáneas y neoplasias en el sistema nervioso periférico, central o ambos. Fue descrita en 1882 por el alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen.¹ Tiene un patrón de herencia autosómica dominante y, a pesar de que muestran una penetrancia muy alta, los casos nuevos de neurofibromatosis de tipo 1 representan mutaciones *de novo*; puede afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas, provocando trastornos del aprendizaje y problemas oftalmológicos, neurológicos, ortopédicos, cardiovasculares y tumorales.²

Aunque el locus genético de la neurofibromatosis de tipo 1 se identificó en 1987 en el cromosoma 17, el diagnóstico de la enfermedad sigue siendo fundamentalmente clínico y se basa en los criterios diagnósticos del *National Institute of Health* (NIH), vigentes desde 1988 (**Cuadro 1**) que incluye 7 criterios diagnósticos, de los que tres se manifiestan en la piel: las manchas café con leche, las efélides flexurales y los neurofibromas cutáneos. La edad de aparición de dichos criterios es variable, ya que pueden manifestarse tardíamente o incluso no llegar a aparecer, por lo que el diagnóstico de certeza puede demorar años.²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 18 años de edad, natural y procedente de Carabobo, Venezuela, con antecedentes patológicos de miopía y astigmatismo sin especificar antigüedad; antecedentes familiares no contributorios, fototipocutáneo IV/VI, quien tenía una dermatosis generalizada bilateral asimétrica de predominio en el tronco posterior, caracterizada por nódulos del color de la piel, de tamaño variable, móviles, blandos, no adheridos a planos profundos, no dolorosos (**Figura 1**), signo del ojal positivo (**Figura 2**); asimismo, se evidenciaron múltiples máculas hipopigmentadas (café con leche) de tamaño variable, mayores de 15 mm (**Figura 3**) y pápulas pardo-oscureas sobre elevadas, de superficie lisa, bilaterales, localizadas en la superficie del iris (nódulos de Lisch; **Figura 4**), de años de evolución.

Se planteó el diagnóstico clínico de neurofibromatosis.

Debido a la ausencia de familiares afectados con lesiones similares u otros signos de esta genodermatosis y a la existencia de múltiples neurofibromas y manchas café con leche, se clasificó como una neurofibromatosis tipo I. Se indicó asesoramiento genético, valoración por Oftalmología y Neurología; asimismo, se planteó vigilancia periódica.

Cuadro 1. Criterios clínicos diagnósticos de la neurofibromatosis de tipo 1 según el *National Institute of Health* vigentes desde 1988²

El hallazgo de 2 o más de estos criterios justifica el diagnóstico:

- Al menos 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes
- Efélides axilares, inguinales o ambas
- Al menos 2 neurofibromas cutáneos o un neurofibroma plexiforme
- Glioma de vía óptica
- Dos o más nódulos de Lisch
- Lesión ósea sugerente de neurofibromatosis de tipo 1: displasia de esfénoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis
- Un familiar de primer grado con neurofibromatosis de tipo 1 definida



Figura 1. Nódulos del color de la piel, de tamaño variable, móviles, blandos, no adheridos a planos profundos.



Figura 2. Signo del ojal positivo.

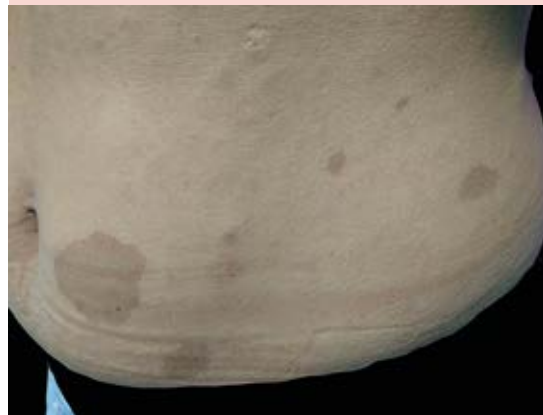


Figura 3. Mácula hiperpigmentada mayor a 15 mm de diámetro.

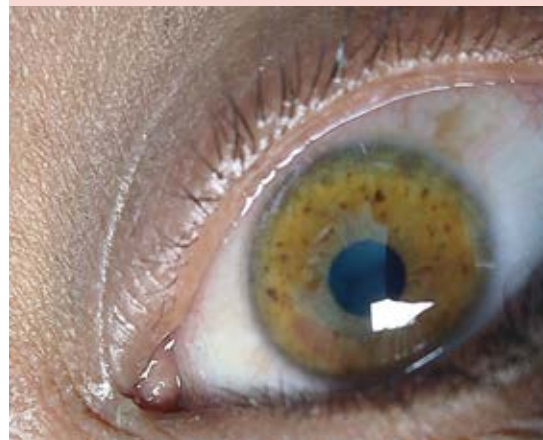


Figura 4. Pápulas pardo-oscuro sobreelevadas, de superficie lisa, bilaterales, localizadas en la superficie del iris (nódulos de Lisch).

DISCUSIÓN

A lo largo de la historia se han descrito varios casos de neurofibromatosis de tipo 1. Fue descrita en 1882 por el médico alemán Friedrich

Daniel von Recklinghausen,¹ quien publicó el primer estudio a profundidad de las características clínicas y patológicas de los neurofibromas. Cincuenta años después, el oftalmólogo vienés Lisch describió los nódulos del iris que posteriormente se reconocieron como un criterio importante en el diagnóstico clínico de la neurofibromatosis.³

La neurofibromatosis es un trastorno neurocutáneo, o facomatosis, que se caracteriza por lesiones cutáneas y neoplasias en el sistema nervioso periférico, central o ambos.^{3,4}

Su distribución es mundial, sin predominio de sexo, grupo étnico ni localización geográfica. Aproximadamente el 50% de los casos son esporádicos. La neurofibromatosis tipo 1 es la forma más común, es 20 veces más frecuente que la neurofibromatosis tipo 2.⁵

Su incidencia es de alrededor de 1 caso por cada 3000 nacimientos y se manifiesta clínicamente durante la infancia y la adolescencia. La enfermedad es progresiva y se exacerba en la pubertad. En las mujeres puede empeorar durante el embarazo.⁵ A pesar de que muestra una penetrancia muy alta, los casos nuevos de neurofibromatosis de tipo 1 representan mutaciones *de novo*.^{3,6}

Es una enfermedad autosómica dominante, aunque hasta en el 50% de los casos es de aparición esporádica por mutación del gen.⁶ El gen de la neurofibromatosis de tipo 1 está localizado en el cromosoma 17 q 11.2, caracterizado y secuenciado desde 1990; es un gen largo, de 350 kb de ADN que contiene 60 exones y codifica una proteína llamada neurofibromina que pertenece a una familia de proteínas GAP que sirve como regulador negativo del oncogén *ras*, lo que quiere decir que este gen de la neurofibromatosis de tipo 1 es supresor, su defecto provoca la aparición de tumores y hamartomas al dejar de ejercer su función de supresión tumoral.^{4,5}

Las manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis de tipo 1 son extremadamente variables, tanto en función del individuo como de la edad. El patrón clínico característico está presente en la mayoría de los adultos, aunque en diferente proporción y consiste en manchas café con leche, primera manifestación clínica de la enfermedad, presentes en el 90% de los casos; éstas se distribuyen en forma aleatoria por el cuerpo y van aumentando en cantidad y tamaño con la edad.⁴

Las efélides flexurales (axilares e inguinales; signo de Crowe) se encuentran en el 90% de los adultos, suelen aparecer después de los 4 años de edad. Los neurofibromas periféricos son el signo más común, se forman en la piel, pero pueden crecer en cualquier parte del sistema nervioso periférico y pueden afectar a cualquier órgano; éstos se dividen en neurofibromas cutáneos (tumoraciones pedunculadas o sésiles de diferentes tamaños hasta llegar a ser gigantes), neurofibromas subcutáneos (pequeños nódulos firmes) y neurofibromas plexiformes (combinación de ambos).⁴ Por último, los nódulos de Lisch son pigmentaciones translúcidas de coloración acastañada en el iris.^{6,7}

Las manifestaciones neurológicas incluyen déficits cognitivos, dificultades específicas de aprendizaje, déficit de atención e hiperactividad, convulsiones, macrocefalia, neuropatía periférica y cefalea.⁵ Las óseas ocurren en un 30% de los casos, desde una macrocefalia temprana, estatura corta, hasta una enfermedad ósea tipo escoliosis (10-20%) leve o más intensa con posible displasia vertebral acompañante que afecta incluso a niños. También se producen pseudoartrosis congénitas de tibia y radio, displasias o agenesias del esfenoideas, prognatismo mandibular o erosiones óseas por tumores neurales.⁵ Las complicaciones severas afectan a una minoría de pacientes; sin embargo, condicionan la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.⁶

Aunque el locus genético de la neurofibromatosis de tipo 1 se identificó en 1987 en el cromosoma 17, el diagnóstico de la enfermedad sigue siendo fundamentalmente clínico y se basa en los criterios diagnósticos del *National Institute of Health* (NIH), vigentes desde 1988 (**Cuadro 1**) e incluyen 7 criterios diagnósticos, de los cuales 3 se manifiestan en la piel; la edad de aparición de dichos criterios es variable, ya que pueden manifestarse tardíamente o incluso no aparecer, por lo que el diagnóstico de certeza puede demorar años.²

En la actualidad no existe un tratamiento específico contra la neurofibromatosis; sin embargo, debe darse un manejo multidisciplinario al paciente, por lo que los individuos con neurofibromatosis de tipo 1 que tengan manifestaciones oculares o sistémicas (nerviosas, óseas y cardiovasculares) deben ser referidos con un especialista. Los neurofibromas cutáneos o subcutáneos que sean desfigurantes o que estén en sitios incómodos pueden extirparse por cirugía; si son pequeños, pueden eliminarse con láser o electrocauterio.^{2,4}

La desfiguración causada por la neurofibromatosis de tipo 1 suele ser la queja principal de los pacientes. Los pacientes con tumores plexiformes deben ser evaluados con resonancia magnética. El tratamiento quirúrgico es, con frecuencia, insatisfactorio, porque los tumores están estrechamente relacionados con los nervios y tienden a recurrir.⁴

CONCLUSIONES

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen es una enfermedad genética autosómica dominante, producida por una mutación en el cromosoma 17. Clínicamente se caracteriza por alteraciones en la piel, neurofibromas, tumores en la vía óptica, así como distintas alteraciones en el organismo.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos, deben considerarse las manchas café con leche y las efélides, ya que éstas aparecen en los primeros años de la vida y son muy sugerentes de la enfermedad, pero no son patognomónicas, por lo que su sola presencia resulta insuficiente para establecer el diagnóstico de certeza, de tal manera que es imprescindible considerar otros diagnósticos. Por el contrario, la existencia de múltiples neurofibromas cutáneos, o al menos un neurofibroma plexiforme, permite confirmar el diagnóstico de la enfermedad y hacer un seguimiento adecuado de los mismos.

Es necesario indagar las manifestaciones clínicas para que pueda diagnosticarse tempranamente, lo que favorecerá la calidad de vida de los pacientes, así como la posibilidad de proporcionar un asesoramiento adecuado.

En el caso de nuestra paciente las características clínicas fueron piezas clave para establecer el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Salas Alanís JC, De la Garza Ramos R, Cepeda Valdés R. Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen's disease): Report of 2 cases. *Dermatol CMQ* 2011; 9 (4): 268-71.
2. Rodríguez AD. Neurofibromatosis tipo 1. *Pediatr Integr* 2020; XXIV (6): 334-41.
3. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte I. Actualización sobre otras manifestaciones cutáneas características de la enfermedad. NF1 y cáncer. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (6): 465-73. DOI: 10.1016/j.ad.2016.01.009.
4. Ríos Sanabria C, Mora Hernández GA. Neurofibromatosis tipo 1 - Enfermedad de von Recklinghausen. *Rev Médica Costa Rica y Centroam* 2014; LXXI (610): 249-52.
5. Gerber PA, Antal AS, Neumann NJ, Homey B, Matuschek C, Peiper M, et al. Neurofibromatosis. *Eur J Med Res* 2009; 14: 102-5. doi: 10.1186/2047-783x-14-3-102.
6. McClatchey AI. Neurofibromatosis. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 191-216. doi: 10.1146/annurev.pathol.2.010506.091940.
7. Rodríguez-Lomba E, Lozano-Masdemont B. Lisch nodules: A key diagnostic sign of neurofibromatosis type 1. *Actas Dermosifiliogr* 2021; 112 (5): 459-60. DOI: 10.1016/j.adengl.2021.02.008.